

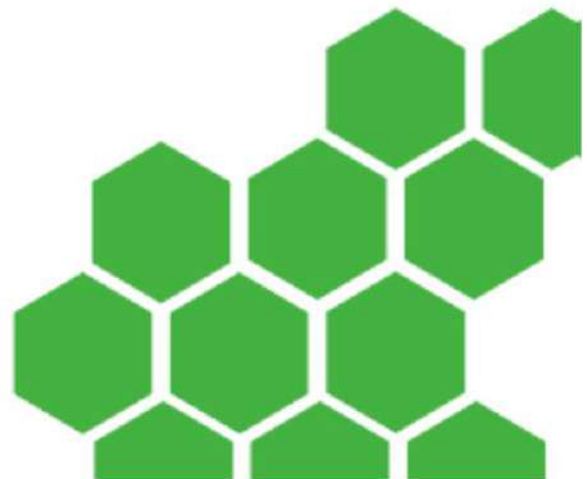


Linee guida TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEI PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI

Edizione 2024

Aggiornata al mese di febbraio 2024

In collaborazione con





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 17 giugno 2020

Aggiornamento 24 novembre 2021

Aggiornamento 16 maggio 2024

Coordinatore	Mario Mandalà		Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia
Segretario	Marcello Di Nisio		Dipartimento di Medicina e Scienze dell’Invecchiamento, Università G. D’Annunzio, Chieti-Pescara
Membri del panel di esperti	Anna Falanga	SISSET	Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Università Milano Bicocca e Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo
	Walter Ageno	AIOM	Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell’Insubria, Varese
	Irma Bisceglia	ANMCO	Ambulatorio di Cardioncologia, Servizi Cardiologici Integrati, A.O. San Camillo Forlanini, Roma
	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 di Ematologia e Medicina Trasfusionale, Ospedale L. Sacco e Polo Universitario - ASST Fatebenefratelli
	Anna Maria Ierardi	SIRM	Radiologia, Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
	Roberto Labianca		Già Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
	Andrea Antonuzzo		UO Oncologia Medica 1 SSN, Polo oncologico, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
	Sandro Barni		Primario Emerito di Oncologia, ASST BG Ovest, Ospedale di Treviglio
	Davide Imberti	SISSET	Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Centro Emostasi e Trombosi, Ospedale Civile di Piacenza
	Laura Franco		Medicina Interna Cardiovascolare, Università di Perugia
	Michela Giustozzi		Medicina Interna Cardiovascolare, Università di Perugia
	Davide Cavaliere	SICO	UO Chirurgia e Terapie Oncologiche Avanzate, Ospedale Morgagni Pierantoni, AUSL di Forlì
	Antonella Delogu		Infermiera, Unità Operativa di Oncologia, 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
	Antonino Carmelo Tralongo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Ricerca bibliografica

Indice

Come leggere le raccomandazioni	4
Scopo e obiettivi della Linea guida	6
Algoritmi	8
1. Epidemiologia	14
2. Patogenesi	16
3. Screening per neoplasia nei pazienti con TEV idiopatico.....	18
4. Profilassi antitrombotica nei pazienti con cancro	21
4.1. Profilassi della trombosi postoperatoria	21
4.2. Profilassi della trombosi in corso di chemioterapia e ormonoterapia nel paziente ambulatoriale.....	34
4.3. Profilassi delle trombosi da catetere.....	37
4.4. Profilassi nel paziente ospedalizzato per evento medico acuto	38
5. Terapia del tromboembolismo venoso.....	44
5.1. Terapia iniziale.....	44
5.2. Terapia del TEV nel medio-lungo termine.....	48
5.3. Durata del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici con TEV	51
5.4. Terapia del TEV ricorrente	52
5.5. Terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con trombosi splancnica	54
5.6. Terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere	56
5.7. Terapia anticoagulante nei pazienti con TEV e tumori cerebrali o metastasi cerebrali.....	57
5.8. Utilizzo degli anticoagulanti nel paziente neoplastico e prognosi della malattia.....	59
6. Bibliografia	62
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)</i>	<i>68</i>
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	<i>274</i>
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM</i>	<i>292</i>
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i>	<i>319</i>
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse</i>	<i>321</i>

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze 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 (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

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



(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) RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO* 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.

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove:

(3) 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
Forte a favore	“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)
Condizionata a favore	“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)
Condizionata a sfavore	“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)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione 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)

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, 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	Forte a favore
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 qualità delle prove è stata valutata secondo il metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

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

- Screening per cancro occulto nei pazienti con tromboembolismo venoso (TEV) idiopatico.
- Profilassi del TEV nei pazienti neoplastici sottoposti ad interventi chirurgici, ospedalizzati per una problematica medica acuta o sottoposti a chemioterapia.
- Terapia del TEV nei pazienti con tumori solidi.
- Impatto sulla prognosi della terapia anticoagulante.

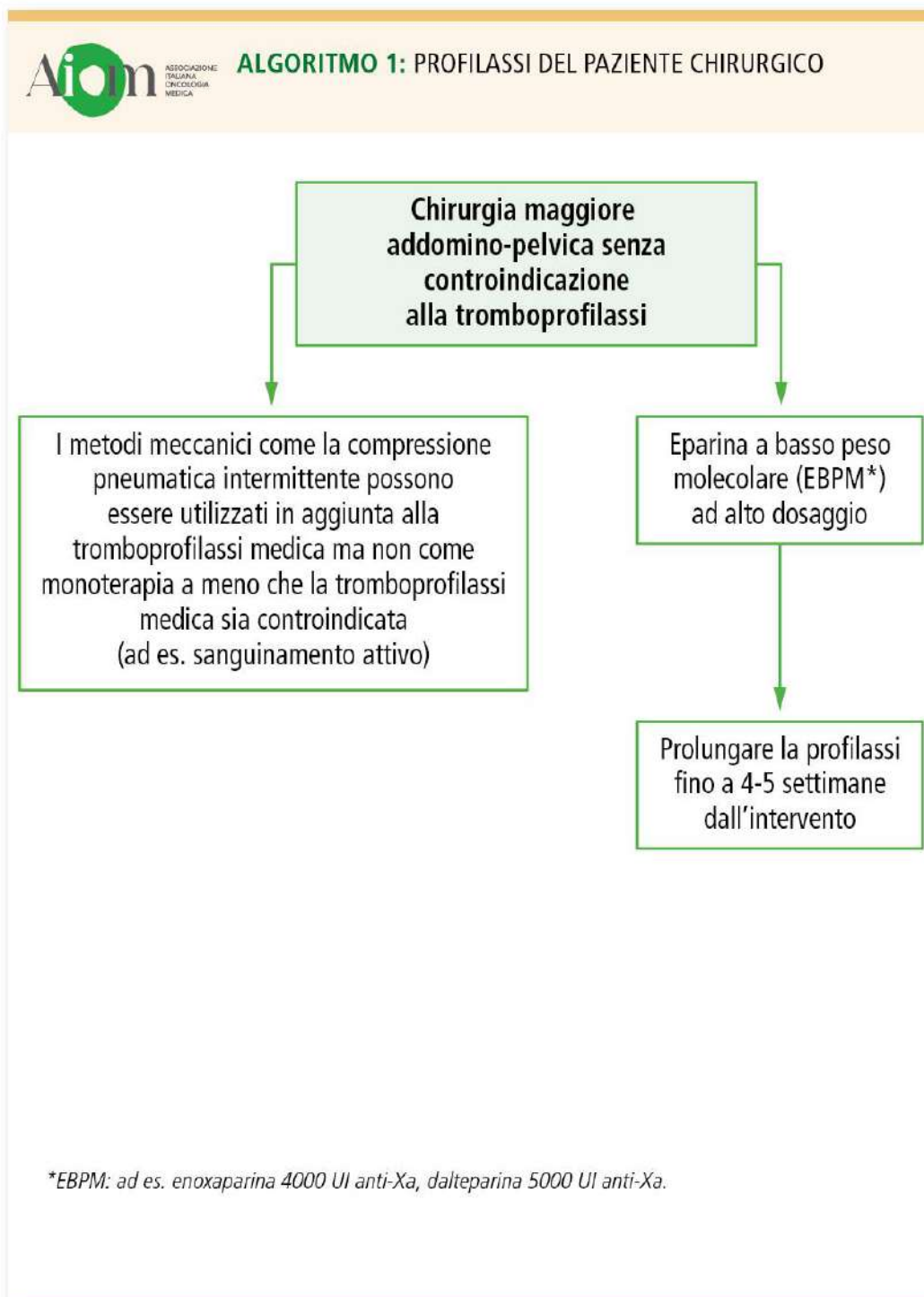
Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE.

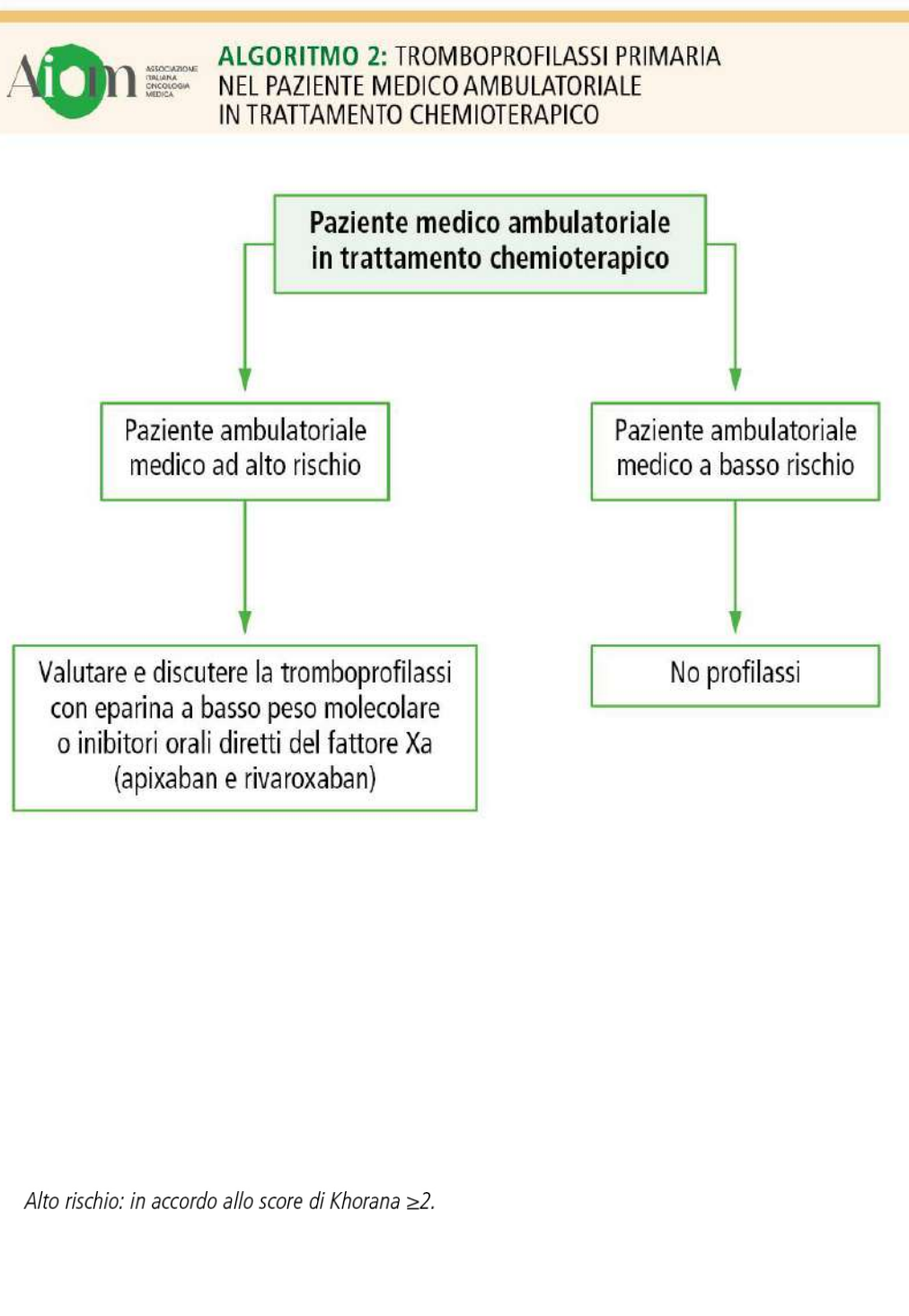
La popolazione cui si rivolgono queste Linee guida è rappresentata da soggetti a rischio di sviluppare TEV o con diagnosi di TEV senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche. Tuttavia, per la valutazione di

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

Si ricorda inoltre che la presente Linea guida non sostituisce i principi di buona pratica clinica e si rimanda ai testi del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e del foglietto illustrativo (FI) autorizzati dagli enti regolatori di competenza (EMA e AIFA).

ALGORITMI

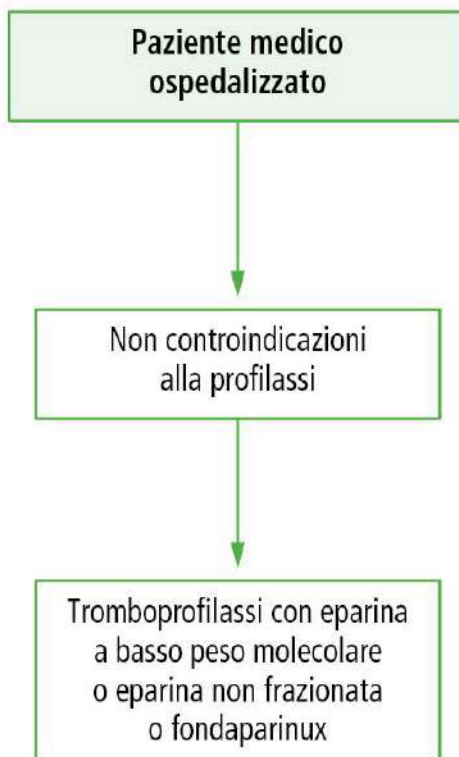






ASSOCIAZIONE
ITALIANA
ONCOLOGIA
MEDICA

**ALGORITMO 3: TROMBOPROFILASSI PRIMARIA
NEL PAZIENTE MEDICO OSPEDALIZZATO ALLETTATO
E CON PATOLOGIA MEDICA ACUTA**





ASSOCIAZIONE
ITALIANA
ONCOLOGIA
MEDICA

**ALGORITMO 4: TERAPIA DOPO UN EPISODIO DI
TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEL PAZIENTE CON CARCINOMA
MAMMARIO IN TERAPIA ADIUVANTE CON TAMOXIFENE**

Paziente con carcinoma mammario
in terapia adiuvante con tamoxifene

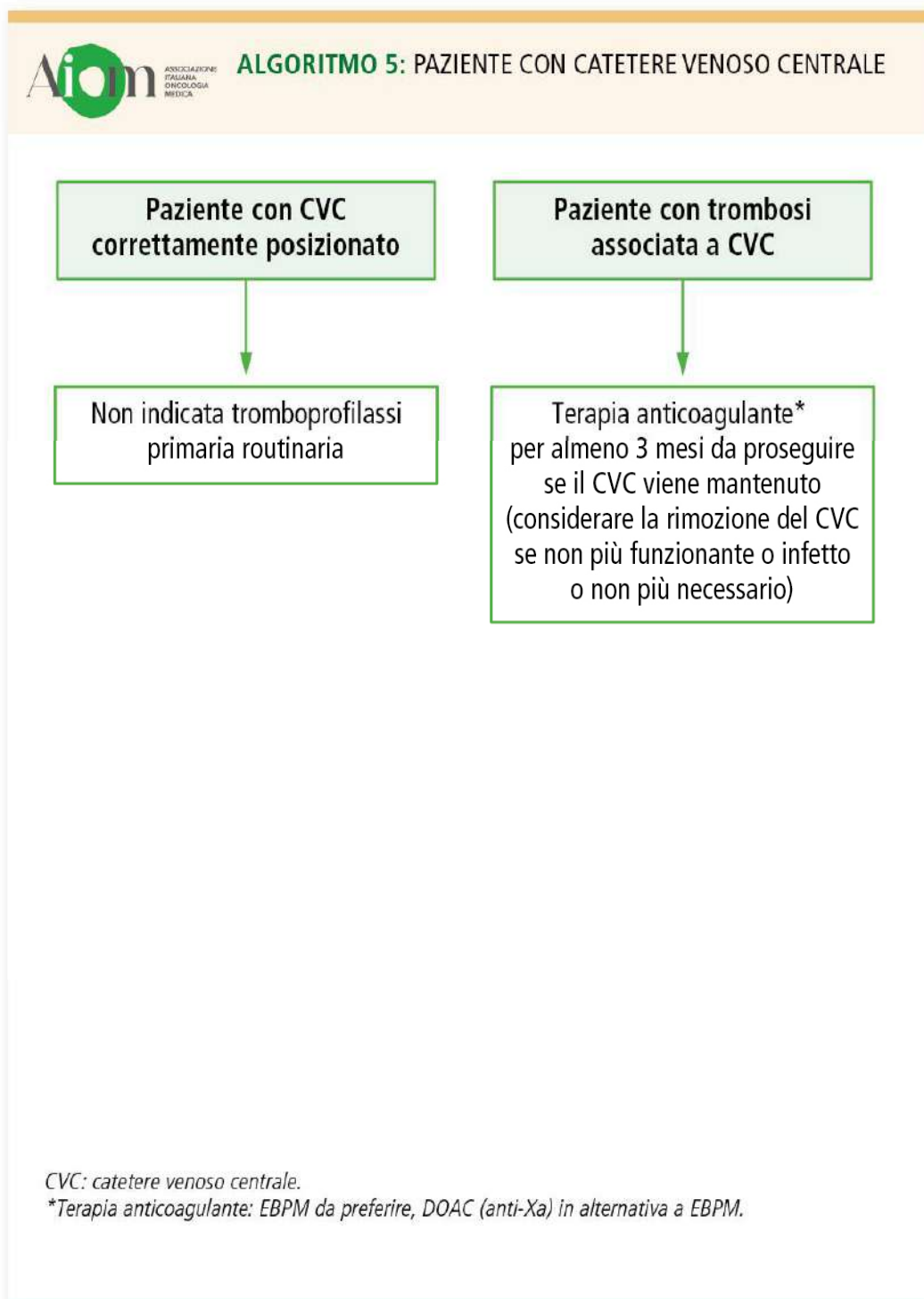
Sostituire tamoxifene
con inibitore dell'aromatasi*

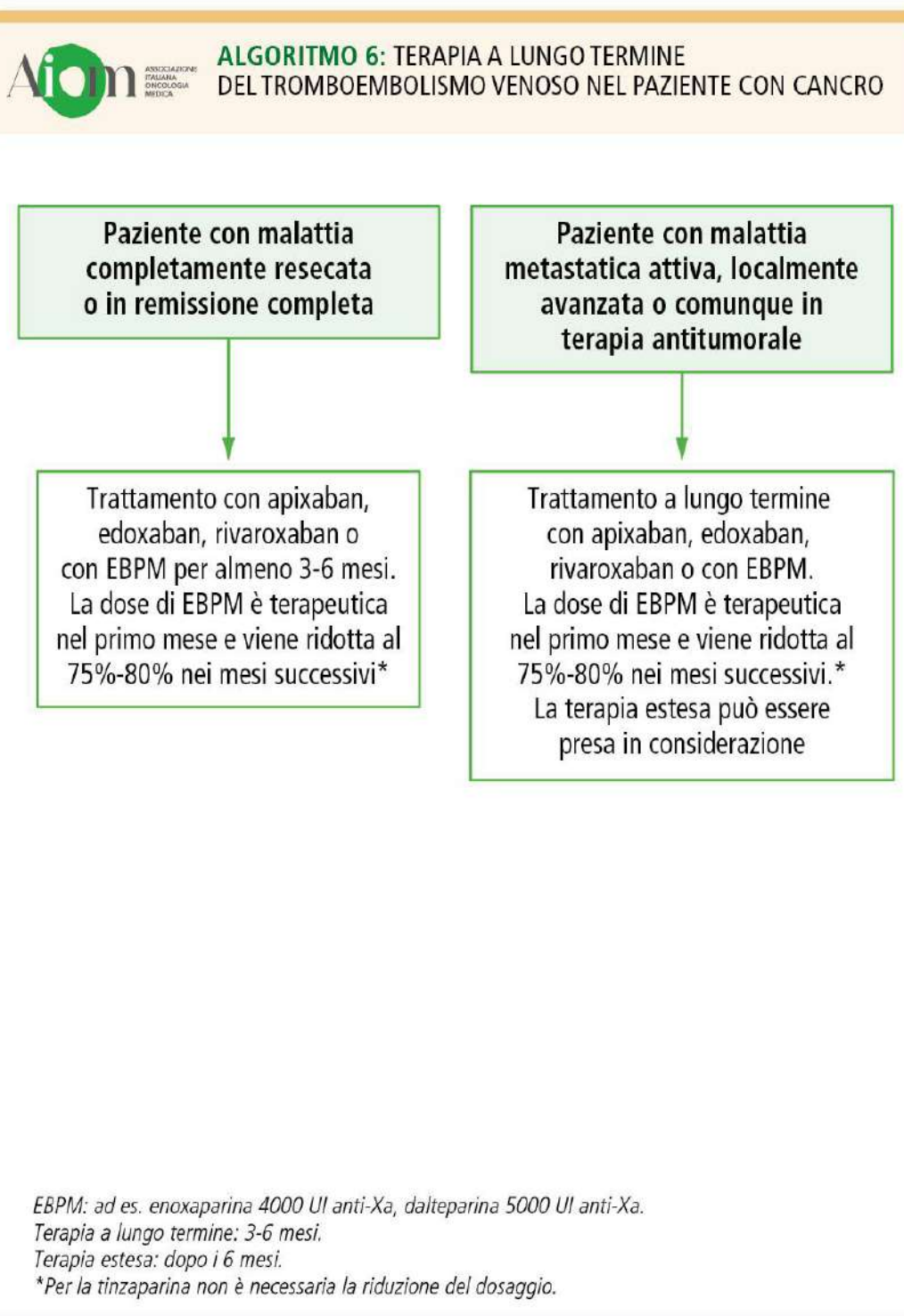
Trattamento con apixaban,
edoxaban, rivaroxaban o
con EBPM per almeno 3-6 mesi.
La dose di EBPM è terapeutica
nel primo mese e viene ridotta al
75%-80% nei mesi successivi**

EBPM: ad es. enoxaparina 4000 UI anti-Xa, dalteparina 5000 UI anti-Xa.

**Rischio ridotto di TEV con inibitore dell'aromatasi rispetto a tamoxifene.*

***Per la tinzaparina non è necessaria la riduzione del dosaggio.*





1. Epidemiologia

Numerose evidenze supportano la correlazione tra cancro e trombosi.

Gli studi autoptici hanno documentato un'incidenza maggiore, anche rispetto agli studi ante mortem, di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP) nei pazienti oncologici rispetto ai pazienti non oncologici (1); 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 tromboembolico venoso (TEV) è di circa 117 casi ogni 100.000 abitanti. La presenza di una neoplasia aumenta di circa 4 volte tale rischio, mentre nei pazienti che ricevono la chemioterapia il rischio è aumentato di circa 7 volte (4).

Le alterazioni dei test di laboratorio dell'emostasi sono presenti in circa il 90% dei pazienti oncologici (5), mentre solo l'1-15% di questi sviluppa una trombosi sintomatica, che può variare dal TEV, tipicamente associato ai tumori solidi, alla 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, dall'ormonoterapia, dall'immunoterapia o dalle terapie target, nonché dalla presenza di cateteri venosi centrali o periferici (4).

I primi dati clinici relativi all'incidenza del 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, rispettivamente, pari allo 0,2%, 0,9% e 4,3% (6-7).

Nelle donne con linfonodi positivi che ricevono 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, del pancreas, dell'ovaio o affetti da gliomi maligni hanno un'elevata

incidenza di TEV (10-30%), così come i pazienti con neoplasie onco-ematologiche; ad esempio, il 10% dei pazienti con linfoma di Hodgkin o non-Hodgkin sviluppa un TEV (9-10).

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

2. 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) 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 tissutale, che è espresso 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 possiedono 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 disproteidemia, le infezioni e l'allettamento, contribuisce allo stato di ipercoagulabilità di questi pazienti, come evidenziato dall'incremento dei marker circolanti di attivazione della coagulazione. Nonostante le

alterazioni di tali marker siano presenti nella maggioranza dei pazienti con cancro, non è stato ad oggi dimostrato il valore predittivo per lo sviluppo di trombosi per la 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, inclusa l'immunoterapia e la terapia target, sono associati, soprattutto nelle terapie di combinazione, ad un'elevata incidenza di TEV (16).

Le prime evidenze 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, 10,8 e 8,4 volte superiore rispetto a quello di donne non sottoposte a chemioterapia. Tale rischio rimane 5 volte più elevato anche dopo 3 mesi. Diversamente, l'uso di inibitori delle aromatasi, rispetto al tamoxifene, non sembra associato ad una maggiore incidenza del TEV. Pertanto, nei pazienti con carcinoma mammario in terapia adiuvante con tamoxifene, un inibitore dell'aromatasi viene generalmente preferito al tamoxifene dopo un episodio di TEV. Un rischio particolarmente elevato è stato riscontrato nei pazienti con malattia metastatica sottoposti a chemioterapia (17).

3. 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?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 9 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Una valutazione complessiva degli studi comparsi in letteratura nelle decenni 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 nell'età media della popolazione oggetto dei vari studi e dal diverso periodo di osservazione dei pazienti (18).

Più del 60% di queste neoplasie è 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).

Oggi giorno l'utilità e l'estensione di uno screening atto ad evidenziare eventuali neoplasie occulte sono oggetto di ampio dibattito in quanto: 1) non è stato definitivamente dimostrato quale impatto abbia sulla mortalità generale e cancro-correlata e 2) non vi è accordo su quale sia lo screening ideale da adottare sia in termini di timing che di esami strumentali da eseguire.

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 fosse utile l'esecuzione di una TC addomino-pelvica ed una mammografia nelle donne (21).

Alcuni studi pubblicati nella decade passata hanno evidenziato come uno screening estensivo, effettuato al momento della diagnosi di TEV idiopatico, aumenti in maniera sensibile la diagnosi di cancro occulto (22-24). Infatti, lo studio prospettico condotto da Monreal et al. ha evidenziato come l'aggiunta di un'ecografia addomino-pelvica e di alcuni marker tumorali ad uno screening routinario iniziale sia in grado di evidenziare circa il 50% delle neoplasie occulte (22).

Lo studio prospettico randomizzato denominato SOMIT ha valutato l'impatto di uno screening diagnostico estensivo, comprensivo anche della TC addomino-pelvica, in pazienti con screening routinario iniziale

negativo per neoplasia. Lo studio ha documentato un aumento del numero di diagnosi di cancro occulto nei pazienti sottoposti ad uno screening estensivo (24).

In uno studio multicentrico condotto da Robin et al., pazienti con TEV idiopatico sono stati randomizzati ad eseguire uno screening limitato comprensivo di esame obiettivo accurato, esami ematochimici di routine e radiografia del torace, oppure la stessa strategia con l'aggiunta di una TC/PET. Questi autori hanno documentato come, nei pazienti in cui l'iniziale strategia di screening aveva escluso la presenza di cancro, il numero di neoplasie diagnosticate durante i successivi 24 mesi di follow-up fosse assai minore in coloro che erano stati sottoposti a screening estensivo (1/186, 0,5%) rispetto ai pazienti che avevano eseguito il solo screening limitato (9/193, 4,7%; differenza del rischio assoluto 4,1%; IC95% 0,8-8,4; p=0,01) (25).

Lo studio SOME (23), lo studio Trousseau (26) e lo studio D'Acquapendente (27) hanno suggerito che associando ad uno screening routinario iniziale (costituito da un'attenta anamnesi, un accurato esame obiettivo, esami ematochimici di base, una radiografia del torace ed una mammografia nelle donne) una TC addominale o toraco-addominale non si ottiene alcun valore aggiunto in termini di maggiori neoplasie evidenziate rispetto allo screening più limitato (28).

Complessivamente da questi studi si evince che un'attenta anamnesi, un esame obiettivo accurato, gli esami ematochimici di base, una radiografia del torace ed una mammografia nelle donne sembrano costituire la base di una condotta clinica virtuosa. Eventualmente a tale valutazione essenziale andrebbero associate un'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 e prognostici che si possono conseguire con indagini più sofisticate e più costose quali la TC 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 fumatori.

Limiti: La maggior parte degli studi ha utilizzato metodiche diverse per lo screening e timing di valutazione clinica non uniforme; complessivamente pertanto vi è eterogeneità negli studi tale da non permettere 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 TC, la PET e i marcatori circolanti. Non vi sono evidenze che uno screening estensivo migliori la sopravvivenza generale e cancro-relata, 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 estensivo per neoplasia non dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (20-28)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

4. Profilassi antitrombotica nei pazienti con cancro

4.1 Profilassi della trombosi postoperatoria

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

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Studi clinici hanno dimostrato che i pazienti con cancro sottoposti ad intervento chirurgico presentano un rischio di TEV doppio rispetto ai pazienti non oncologici (37% vs 20%), con un rischio di EP fatale 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 UI), iniziata 2 ore prima dell'intervento e proseguita ogni 8-12 ore dopo, oppure eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dose fissa in monosomministrazione, 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 (studio Enoxacan), disegnato per confrontare l'efficacia e la sicurezza della EBPM enoxaparina (40 mg/die) vs 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 ad intervento chirurgico potenzialmente curativo per cancro addominale o pelvico. L'outcome primario era il TEV diagnosticato mediante venografia bilaterale per la TVP e la scintigrafia polmonare per la EP. Il follow-up è stato di 3 mesi. Sono stati randomizzati in totale 1115 pazienti, ma i venogrammi erano inadeguati in 460 pazienti (41,3%). 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 sovrapposibilità di efficacia dei due trattamenti (OR 0,78; IC95% 0,51-1,19). Anche la sicurezza, valutata in termini di complicanze emorragiche, è risultata sovrapposibile 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 2 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 2 studi citati, i pazienti oncologici rappresentavano circa l'85% della popolazione trattata.

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, le EBPM sono oggi sempre più utilizzate rispetto alla ENF in questa indicazione e rappresentano la prima linea di terapia.

Recentemente uno studio prospettico randomizzato ha valutato l'efficacia di rivaroxaban nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto sottoposti ad una chirurgia laparoscopica (38). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban (10 mg 1 volta al giorno) o placebo a partire da 7 ± 2 giorni dopo l'intervento per le successive 3 settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto profilassi antitrombotica con EBPM dall'intervento chirurgico alla randomizzazione. L'outcome primario dello studio era un endpoint composto di TEV sintomatico confermato oggettivamente, TVP asintomatica rilevata mediante ecografia o morte correlata a TEV a 28 ± 2 giorni dopo l'intervento chirurgico. L'outcome primario di sicurezza era il sanguinamento maggiore. Il reclutamento dei pazienti è stato chiuso prematuramente a causa della scadenza del farmaco in studio dopo l'inclusione di 582 dei 646 pazienti pianificati. Un evento primario si è verificato in 11 su 282 pazienti nel gruppo placebo rispetto a 3 su 287 nel gruppo rivaroxaban (3,9 vs 1,0%; OR 0,26; IC95% 0,07-0,94; log-rank $p=0,032$). Sanguinamenti maggiori si sono verificati in nessuno dei pazienti del gruppo placebo e in 2 pazienti del gruppo rivaroxaban (tasso di incidenza 0,7%; IC95% 0-1,0).

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

Bilancio beneficio/danno: La profilassi antitrombotica riduce il rischio tromboembolico del paziente sottoposto a chirurgia oncologica, con un rischio accettabile di emorragie maggiori e/o clinicamente significative. Nell'ambito dei farmaci disponibili, le EBPM sono da preferire alla ENF, per via del migliore rapporto rischio/beneficio, superiore maneggevolezza legata alla mono-somministrazione giornaliera, il profilo farmacologico più favorevole e per 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 (EBPM) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (35, 38)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della EBPM dalteparina 5000 UI/die vs dalteparina 2500 UI/die in 2097 pazienti sottoposti a chirurgia addominale in elezione (39). 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 (OR XX; IC95% 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 la dose di 5000 UI di dalteparina. Questo studio ha dimostrato che i pazienti oncologici necessitano di una profilassi con dosaggio elevato di EBPM (39).

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

Bilancio beneficio/danno: La profilassi antitrombotica con la dose più alta profilattica di EBPM (ad es. dalteparina 5000 UI/die, enoxaparina 4000 UI/die) 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 dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (39)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 4a GRADE. Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica deve essere presa in considerazione la tromboprofilassi farmacologica rispetto alla tromboprofilassi meccanica?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti chirurgici con tumori solidi la tromboprofilassi farmacologica può essere presa in considerazione rispetto a quella meccanica nei pazienti a basso rischio di sanguinamento, mentre nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento può essere presa in considerazione la tromboprofilassi meccanica.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata identificata una Linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la LG recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolopment della stessa per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann et al., 2017). Nell'aggiornamento del 2023 non sono state trovate ulteriori evidenze.

Sono state identificate 4 revisioni sistematiche che hanno affrontato questo quesito. Da queste revisioni sono stati identificati 6 RCT che soddisfacevano i criteri di inclusione e hanno misurato gli esiti rilevanti. L'insieme degli studi ha riportato che la proporzione di pazienti con cancro varia dal 4% al 100% nei vari studi. Tuttavia, la sede e lo stadio del cancro inclusi variano tra gli studi. La chirurgia inclusa in questi studi era pelvica, addominale e neurochirurgica. Degli studi che confrontavano la tromboprofilassi farmacologica con la tromboprofilassi meccanica, 2 studi hanno riportato l'effetto sulla mortalità e 3 studi hanno riportato l'effetto su qualsiasi PE. Cinque studi hanno riportato l'effetto sulla TVP sintomatica, 2 studi hanno riportato l'effetto sul sanguinamento maggiore e 1 studio ha riportato il reintervento per emorragia.

Benefici: Nei pazienti a basso e ad alto rischio di trombosi, la profilassi farmacologica rispetto alla profilassi meccanica risulta in una differenza minima o nulla nella mortalità e nel reintervento per sanguinamento, ma le prove sono molto incerte (per la mortalità: RR 1,05; IC95% 0,07-15,69; ARR 0 in meno su 1000; IC95% da 7 in meno a 103 in più su 1000 usando un rischio di base dello 0,7%; per il reintervento per emorragia: RR 0,12; IC95% 0,00-2,84) con solo 1 evento riportato che si è verificato nel gruppo della tromboprofilassi meccanica (n=38) e nessun evento si è verificato nel gruppo della tromboprofilassi farmacologica (n=109).

Per i pazienti a basso rischio di trombosi, i benefici della profilassi farmacologica rispetto alla profilassi meccanica sono modesti. La profilassi farmacologica può ridurre qualsiasi PE e può aumentare le TVP sintomatiche rispetto alla profilassi meccanica, ma le prove sono molto incerte (per qualsiasi EP: RR 0,13; IC95% 0,01-2,38; ARR 2 in meno su 1000; IC95% da 2 in meno a 3 in più su 1000 usando un rischio di base dello 0,2%; per qualsiasi TVP: RR 0,29; IC95% 0,03-2,80; ARR 1 in meno su 1000; IC95% da 2 in meno a 4 in più su 1000 usando un rischio di base dello 0,2%; per la TVP sintomatica: RR 1,65; IC95% 0,50-5,47; ARI 1 in più su 1000; IC95% da 1 in meno a 9 in più su 1000 usando un rischio di base dello 0,2%).

Per i pazienti ad alto rischio di trombosi, i benefici della tromboprofilassi farmacologica sono moderati. La tromboprofilassi farmacologica può ridurre le TVP e le EP (per qualsiasi TVP: RR 0,29; IC95% 0,03-2,80; ARR 44 in meno su 1000; IC95% da 60 in meno a 110 in più su 1000 usando un rischio di base del 6,1%; per qualsiasi EP: RR 0,13; IC95% 0,01-2,38; ARR 18 in meno per 1000; IC95% da 20 in meno a 28 in più su 1000 usando un rischio di base del 2,1%; per DVT: RR 1,65; IC95% 0,50-5,47; ARI 10 in più su 1000; IC95% da 8 meno a 68 in più su 1000 usando un rischio di base dell'1,5%) e può aumentare le TVP sintomatiche ma l'evidenza è molto incerta per qualsiasi TVP (RR 0,29; IC95% 0,03-2,80).

Danni: Tra i pazienti a basso rischio di sanguinamento la profilassi farmacologica può aumentare il sanguinamento maggiore e i rischi sono moderati (RR 2,52; IC95% 0,45-14,13; ARI 12 in più su 1000; IC95% da 4 in meno a 105 in più usando un rischio basale dello 0,6%).

Tra i pazienti ad alto rischio di sanguinamento la profilassi farmacologica può aumentare il sanguinamento maggiore, ma l'evidenza è molto incerta (RR 2,52; IC95% 0,45-14,13; ARI 10 in più su 1000; IC95% da 3 in meno a 82 in più su 1000 usando un rischio di base dello 0,8%).

Il bilancio beneficio/danno probabilmente è a favore della tromboprofilassi farmacologica ma varia a seconda del rischio di sanguinamento di base. Nei pazienti a basso rischio il bilancio non è a favore della tromboprofilassi farmacologica, né di quella meccanica. Nei pazienti a rischio più elevato, il bilancio probabilmente favorisce la tromboprofilassi meccanica.

Il panel ha giudicato i costi moderati. I costi della EBPM e della profilassi meccanica potrebbero variare a seconda del tipo di dispositivo utilizzato (ad es. compressione pneumatica intermittente verso calze a compressione graduata). Il rapporto costo/efficacia probabilmente favorisce la tromboprofilassi meccanica. Il panel ritiene che non vi sia probabilmente impatto sull'equità del trattamento. La tromboprofilassi farmacologica è probabilmente accettabile e fattibile; l'accettabilità della tromboprofilassi meccanica è probabile vari a seconda del tipo di dispositivo usato.

Il panel ha concluso che il fattore principale da considerare nella scelta tra tromboprofilassi meccanica e farmacologica è il rischio di emorragia maggiore. Il panel ha fatto una raccomandazione positiva debole per l'uso della tromboprofilassi farmacologica piuttosto che meccanica per i pazienti con cancro senza TEV a basso rischio di sanguinamento, come risultato di un equilibrio di effetti che favorisce l'intervento. Il panel pone una raccomandazione positiva debole per l'uso della tromboprofilassi meccanica piuttosto che farmacologica per i pazienti con un più alto rischio di sanguinamento come risultato di un bilanciamento degli effetti che favorisce la tromboprofilassi meccanica.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata valutata **MOLTO BASSA** a causa di rischio di distorsione e imprecisione delle stime.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Riferimenti

- Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, et al. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168(4):1146-53, discussion 1153-4.
- Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, et al. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery.* 1998; 43(5):1074-81.
- Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2007; 105(3):813-9.
- Eppsteiner RW, Shin JJ, Johnson J, et al. Mechanical compression versus subcutaneous heparin therapy in postoperative and posttrauma patients: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2010; 34(1):10-9.
- Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. A systematic review of deep venous thrombosis prophylaxis in cancer patients: implications for improving quality. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(2):929-36.
- Maxwell GL, Synan I, Dodge R, et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2001; 98(6):989-95.
- Murakami M, Wiley LA, Cindrick-Pounds L, et al. External pneumatic compression does not increase urokinase plasminogen activator after abdominal surgery. *J Vasc Surg.* 2002; 36(5):917-21.
- Nagata C, Tanabe H, Takakura S, et al. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(9):1440-8.
- Ortel T, Neumann I, Agenon W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19):4693-738.
- Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: results from a multicenter, randomized, open-label study. *Thromb Res.* 2010; 125(3):e65-e70.
- Salmaggi A, Simonetti G, Trevisan E, et al. Perioperative thromboprophylaxis in patients with craniotomy for brain tumours: a systematic review. *J Neurooncol.* 2013; 113(2):293-303.
- Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017; 81:101-10.
- Yamaoka Y, Ikeda M, Ikenaga M, et al. Safety and efficacy of fondaparinux for prophylaxis of venous thromboembolism after colorectal cancer resection: a propensity score matched analysis. *Dig Surg.* 2015; 32(3):190-5.

Quesito 4b GRADE. Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica deve essere presa in considerazione la profilassi con anticoagulanti in combinazione con quella meccanica rispetto alla sola tromboprofilassi meccanica?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti chirurgici con tumori solidi la tromboprofilassi combinata può essere presa in considerazione rispetto alla tromboprofilassi meccanica da sola.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata identificata una Linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la LG recente e di alta qualità, si procede con il processo di adozione della stessa per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann et al., 2017). Nell'aggiornamento del 2023 non sono state trovate nuove evidenze.

È stata identificata 1 revisione sistematica che affronta questo quesito. Da questa revisione sono stati individuati 3 RCT che soddisfacevano i criteri di inclusione e misuravano gli esiti rilevanti. Sono stati inclusi altri 4 studi che soddisfacevano i criteri di inclusione. Dieci studi inclusi hanno riportato la percentuale di pazienti con cancro (4-100%). Tuttavia, la sede e lo stadio del cancro inclusi variavano. I diversi tipi di interventi chirurgici inclusi in questi studi erano neurochirurgici, addominali, toracici e pelvici. Di questi studi che confrontavano una combinazione di tromboprofilassi meccanica e farmacologica con la tromboprofilassi meccanica, 4 studi hanno riportato l'effetto sulla mortalità, 6 studi hanno riportato l'effetto sulla EP, 5 studi hanno riportato l'effetto sulla TVP sintomatica e 5 studi hanno riportato l'effetto sul sanguinamento maggiore.

Benefici: Il panel ha convenuto che gli effetti benefici dell'intervento sono moderati. Per i pazienti a basso rischio di trombosi, la combinazione di profilassi meccanica e profilassi farmacologica rispetto alla profilassi meccanica si traduce in una differenza minima o nulla in qualsiasi EP, TVP sintomatica e qualsiasi TVP (per qualsiasi EP: RR 0,68; IC95% 0,21-2,26; riduzione del rischio assoluto 1 in meno su 1000; IC95% da 2 in meno a 3 in più su 1000 con rischio basale 0,2%; per l'EP sintomatica: RR 0,24; IC95% 0,05-1,12; riduzione del rischio assoluto 2 in meno su 1000; IC95% 0-2 in meno per 1000 usando un rischio di base dello 0,2%; per la TVP sintomatica: RR 0,22; IC95% 0,06-0,89; riduzione del rischio assoluto 2 in meno su 1000; IC95% 0-2 in meno su 1000 usando un rischio di base dello 0,2%; qualsiasi TVP: RR 0,54; IC95% 0,37-0,78; riduzione del rischio assoluto di 55 in meno per 1000; IC95% 26-75 in meno per 1000 usando una linea di base dell'11,9%). Per i pazienti ad alto rischio di trombosi, la combinazione di profilassi meccanica e farmacologica rispetto alla sola profilassi meccanica può ridurre qualsiasi EP e le EP sintomatiche, e riduce le TVP sintomatiche e qualsiasi TVP (per qualsiasi PE: RR 0,68; IC95% 0,21-2,26; riduzione del rischio assoluto 4 in meno per 1000; IC95% da 10 in meno a 15 in più su 1000 usando un rischio di base dell'1,2%; per l'EP sintomatica: RR 0,24; IC95% 0,05-1,12; riduzione del rischio assoluto 13 in meno per 1000; IC95% da 16 in meno a 2 in più su 1000 con un rischio di base dell'1,7%; per la TVP sintomatica: RR 0,22; IC95% 0,06-0,89; riduzione del rischio assoluto 10 in meno su 1000; IC95% 1-12 in meno su 1000 usando un rischio di base dell'1,3%; per qualsiasi TVP: RR 0,54; IC95% 0,37-0,78; riduzione del rischio assoluto di 55 in meno per 1000; IC95% da 26 a 75 in meno per 1000 usando un rischio di base dell'11,9%).

Danni: Il panel ha giudicato i danni modesti. La profilassi combinata rispetto alla sola profilassi meccanica probabilmente aumenta leggermente la mortalità e può aumentare lievemente il sanguinamento (per la mortalità: RR 1,36; IC95% 0,56-3,30; ARI 3 in più su 1000; IC95% da 3 in meno a 16 in più su 1000 utilizzando un rischio di base dello 0,7%; per il sanguinamento maggiore: RR 1,88; IC95% 0,71-4,99; ARI 7 in più su 1000; IC95% da 2 in meno a 32 in più per 1000 usando un rischio di base dello 0,8%).

Il rapporto tra benefici e danni favorisce probabilmente la tromboprofilassi combinata rispetto alla tromboprofilassi meccanica da sola. Il panel ha giudicato i costi associati alla tromboprofilassi combinata come moderati. Il panel ha convenuto per una probabile assenza di impatto sull'equità e per una probabile fattibilità e accettabilità dell'intervento combinato.

Il panel ha concluso con una raccomandazione positiva debole per l'uso della tromboprofilassi combinata piuttosto che la tromboprofilassi meccanica da sola per i pazienti con cancro senza TEV, come risultato di un bilanciamento degli effetti

<p>che probabilmente favorisce l'intervento. I moderati effetti benefici della profilassi combinata probabilmente superano il modesto effetto sui danni. Tuttavia, c'è una certezza molto bassa delle prove. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa per i seguenti motivi: dati limitati sulla profilassi combinata per i pazienti con cancro.</p>
<p>Implicazioni per le ricerche future: Sarebbero necessari studi comparativi di alta qualità per aggiungere maggiore certezza a questa raccomandazione e studi che consentano l'identificazione del rischio basale al fine di identificare i pazienti che possano beneficiare delle strategie di profilassi combinata.</p>
<p>Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata BASSA a causa di importante imprecisione.</p>
<p>Qualità globale delle prove: BASSA</p>
<p>COI: nessun conflitto dichiarato</p>

Riferimenti

1. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med.* 1998; 339(2):80-5.
2. Dong J, Wang J, Feng Y, et al. Effect of low molecular weight heparin on venous thromboembolism disease in thoracotomy patients with cancer. *J Thorac Dis.* 2018; 10(3):1850-6.
3. Jung YJ, Seo HS, Park CH, et al. Venous thromboembolism incidence and prophylaxis use after gastrectomy among Korean patients with gastric adenocarcinoma: the PROTECTOR randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2018; 153(10):939-46.
4. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost.* 1996; 75(2):233-8.
5. Ortel T, Neumann I, Agenon W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19):4693-738.
6. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017; 81:101-10.
7. Song KY, Yoo HM, Kim EY, et al. Optimal prophylactic method of venous thromboembolism for gastrectomy in Korean patients: an interim analysis of prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(13):4232-8.
8. Zheng H, Gao Y, Yan X, et al. Prophylactic use of low molecular weight heparin in combination with graduated compression stockings in post operative patients with gynecologic cancer [in Chinese]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2014; 36(1):39-42.

Quesito 4c GRADE. Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica deve essere presa in considerazione la profilassi con anticoagulanti in combinazione con quella meccanica rispetto alla sola tromboprofilassi farmacologica?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti chirurgici con tumori solidi la tromboprofilassi combinata può essere presa in considerazione rispetto alla tromboprofilassi farmacologica da sola.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata identificata una Linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la LG recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolopment della stessa per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann et al., 2017). Nell'aggiornamento del 2023 non sono state trovate nuove evidenze.

Sette revisioni sistematiche hanno affrontato questo quesito. Da queste revisioni, 19 studi soddisfacevano i criteri di inclusione e misuravano gli esiti rilevanti in questo contesto; 7 studi inclusi hanno riportato la proporzione di pazienti con cancro (4-50% negli studi).

Tuttavia, la sede e lo stadio del cancro inclusi variavano tra gli studi. È stato identificato 1 altro RCT che includeva pazienti ad alto rischio e che ha confrontato gli interventi in pazienti ricoverati in terapia intensiva. Otto studi hanno riportato l'effetto della combinazione di tromboprofilassi farmacologica e meccanica rispetto alla sola tromboprofilassi farmacologica sul rischio di mortalità.

Undici studi hanno riportato l'effetto sullo sviluppo di TVP sintomatiche e 6 studi hanno riportato l'effetto sullo sviluppo di qualsiasi EP. Nove studi hanno riportato dati su qualunque TVP prossimale, 8 studi hanno riportato dati su qualunque TVP distale, 7 studi hanno riportato l'effetto della combinazione rispetto alla tromboprofilassi farmacologica sul rischio di sanguinamento maggiore e 2 studi hanno riportato l'effetto sul rischio di reintervento.

Benefici: La tromboprofilassi combinata rispetto alla tromboprofilassi farmacologica può ridurre EP sintomatica, qualsiasi EP, qualsiasi TVP prossimale e distale e può aumentare le TVP distali sintomatiche, ma le prove sono molto incerte.

La tromboprofilassi combinata rispetto alla tromboprofilassi farmacologica ha poco o nessun effetto sulla mortalità, ma l'evidenza è molto incerta. Il panel ha giudicato questi effetti come modesti (per l'EP sintomatica: RR 0,47; IC95% 0,31-0,71; per qualsiasi PE: RR 0,67; IC95% 0,33-1,35; per qualsiasi TVP prossimale: RR 0,73; IC95% 0,45-1,1; per qualsiasi TVP distale: RR 0,81; IC95% 0,52-1,26; per TVP distale sintomatica DVT: RR 1,99; IC95% 0,35-11,33; per la mortalità: RR 0,98; IC95% 0,80-1,20).

Danni: La tromboprofilassi combinata rispetto alla sola tromboprofilassi farmacologica può aumentare il sanguinamento maggiore, ma l'evidenza è molto incerta. Il panel ha giudicato questi effetti modesti (per il sanguinamento maggiore: RR 1,05; IC95% 0,32-3,40).

Il bilancio tra benefici e danni favorisce probabilmente la combinazione rispetto alla tromboprofilassi farmacologica da sola. Il panel ha giudicato i costi associati alla tromboprofilassi combinata come moderati sulla base di una certezza molto bassa nell'evidenza delle risorse richieste. Il rapporto costo/efficacia probabilmente favorisce la tromboprofilassi combinata. Il panel ha convenuto che non c'è probabilmente impatto sull'equità e sulla probabile non fattibilità e accettabilità dell'intervento combinato.

Il panel ha concluso con una raccomandazione positiva debole per l'uso della tromboprofilassi combinata piuttosto che la tromboprofilassi farmacologica da sola per i pazienti con cancro senza TEV, come risultato di un bilanciamento degli effetti che probabilmente favorisce l'intervento. I moderati effetti benefici della profilassi combinata probabilmente superano il modesto effetto sui danni. Tuttavia, c'è una certezza molto bassa delle prove.

Implicazioni per le ricerche future: Ulteriori studi comparativi di alta qualità sarebbero utili per aggiungere maggiore certezza a questa raccomandazione. Studi che consentano l'identificazione del rischio di base sarebbero preziosi per identificare i pazienti particolarmente suscettibili di beneficiare delle strategie di profilassi combinata.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** a causa di alto rischio di performance e detection bias.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Riferimenti

1. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, et al; Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *N Engl J Med.* 2019; 380(14):1305-15.
2. Feng JP, Xiong YT, Fan ZQ, et al. Efficacy of intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing gynecologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(12):20371-9.
3. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation.* 2013; 128(9):1003-20.
4. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 9(9):CD005258.
5. Murakami M, Wiley LA, Cindrick-Pounds L, et al. External pneumatic compression does not increase urokinase plasminogen activator after abdominal surgery. *J Vasc Surg.* 2002; 36(5):917-21.
6. O'Connell S, Bashir K, Broderick BJ, et al. The use of intermittent pneumatic compression in orthopedic and neurosurgical postoperative patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2016; 263(5):888-9.
7. Ortel T, Neumann I, Agenon W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19):4693-738.
8. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression devices for venous thromboembolism prophylaxis in high-risk surgical patients: a systematic review. *J Arthroplasty.* 2016; 31(2):524-32.
9. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, et al. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (12):CD001484.
10. Sakai T, Izumi M, Kumagai K, et al. Effects of a foot pump on the incidence of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in patients given edoxaban: a randomized controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(1):e2247.
11. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017; 81:101-10.
12. Siragusa S, Vicentini L, Carbone S, et al. Intermittent pneumatic leg compression (IPLC) and unfractionated heparin (UFH) in the prevention of post-operative deep vein thrombosis in hip surgery: a randomized clinical trial. *Br J Haematol.* 1994; 87:186.
13. Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, et al. Comparative effectiveness of combined pharmacologic and mechanical thromboprophylaxis versus either method alone in major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2013; 33(3):275-83.
14. Stannard JP, Harris RM, Bucknell AL, et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty by using intermittent compression of the plantar venous plexus. *Am J Orthop.* 1996; 25(2):127-34.
15. Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. Pneumatic plantar compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78(6):826-84.
16. Wille-Jørgensen P, Hauch O, Dimo B, et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis after acute abdominal operation. *Surg Gynecol Obstet.* 1991; 172(1):44-8.
17. Wille-Jørgensen P, Thorup J, Fischer A, et al. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial. *Br J Surg.* 1985; 72(7):579-81.
18. Windisch C, Kolb W, Kolb K, et al. Pneumatic compression with foot pumps facilitates early postoperative mobilisation in total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011; 35(7):995-1000.
19. Zareba P, Wu C, Agzarian J, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing combined compression and anticoagulation with either modality alone for prevention of venous thromboembolism after surgery. *Br J Surg.* 2014; 101(9):1053-62.

Quesito 4d GRADE. Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica deve essere presa in considerazione la tromboprofilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM) o eparina non frazionata (ENF)?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti chirurgici con tumori solidi la tromboprofilassi con EBPM può essere presa in considerazione rispetto alla tromboprofilassi con ENF.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata identificata una Linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la LG recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolopment della stessa per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann et al., 2017). Nell'aggiornamento del 2023 non sono state trovate nuove evidenze.

Sono state identificate 3 revisioni sistematiche che hanno affrontato questo quesito. Da queste revisioni, 13 RCT e altri 3 studi sono stati ritenuti idonei per soddisfare i criteri di inclusione e misuravano gli esiti rilevanti. Tutti gli studi includevano solo pazienti con cancro attivo. I diversi tipi di interventi chirurgici inclusi in questi studi erano addominali, pelvici, alla mammella e neurochirurgici. Uno studio non ha specificato il tipo di intervento chirurgico. Di questi studi che hanno confrontato l'EBPM con ENF, 8 studi hanno riportato l'effetto sulla mortalità, 15 studi hanno riportato l'effetto su qualsiasi EP, 8 studi hanno riportato l'effetto su qualsiasi TVP sintomatica, 9 studi hanno riportato l'effetto sul sanguinamento maggiore e 4 studi hanno riportato dati sul reintervento per sanguinamento.

Benefici: Per i pazienti con cancro sottoposti a un intervento chirurgico, l'impiego di EBPM rispetto a ENF probabilmente comporta una piccola o nessuna differenza in termini di mortalità, TVP e reintervento per emorragia, e si traduce in una lieve o nessuna differenza in qualsiasi EP e qualsiasi TVP sintomatica. Il panel ha giudicato questi effetti modesti (per mortalità: RR 0,82; IC95% 0,63-1,07; ARR 9 in meno su 1000; IC95% da 19 in meno a 4 in più su 1000; per qualsiasi TVP: RR 0,86; IC95% 0,69-1,06; ARR 4 in meno su 1000; IC95% da 8 in meno a 2 in più su 1000; per il reintervento per emorragia: RR 0,93; IC95% 0,57-1,50; ARR 4 in meno su 1000; IC95% da 22 in meno a 26 in più su 1000; per qualsiasi PE: RR 0,52; IC95% 0,20-1,34; ARR 6 in meno su 1000; IC95% da 10 in meno a 4 in più su 1000 usando un rischio di base dell'1,3%; per qualsiasi TVP sintomatica: RR 0,67; IC95% 0,27-1,69; ARR 3 in meno su 1000; IC95% da 7 in meno a 7 in più su 1000).

Danni: Per i pazienti con cancro sottoposti a intervento chirurgico, la terapia con EBPM rispetto a ENF comporta una differenza minima o nulla nel sanguinamento maggiore, e il panel ha giudicato questo effetto come banale (per il sanguinamento maggiore: RR 1,01; IC95% 0,69-1,48; ARI 1 in più per 1000; IC95% da 17 in meno a 27 in più per 1000).

Il panel ha determinato che esiste una moderata certezza di un beneficio netto dell'EBPM rispetto a ENF per i pazienti con cancro sottoposti a chirurgia. Questo è sostenuto dal fatto che non c'è probabilmente alcuna incertezza importante o variabilità in quanto i pazienti apprezzano i risultati. Il panel ha concluso che i costi sono probabilmente trascurabili e che, sulla base delle prove disponibili, il rapporto costo/efficacia probabilmente favorisce la terapia con EBPM. Probabilmente non c'è impatto sull'equità e la terapia con EBPM è probabilmente accettabile per la maggior parte dei pazienti ed è fattibile nella pratica corrente.

Il panel pone una raccomandazione positiva debole per la terapia con EBPM verso ENF in pazienti con cancro sottoposti a procedura chirurgica per moderata certezza delle prove, costi e risparmi trascurabili e costo-efficacia che probabilmente favorisce la terapia con EBPM.

Implicazioni per le ricerche future: Il gruppo ha convenuto che, data l'imprecisione degli effetti osservati, ulteriori studi potrebbero aumentare la certezza dell'evidenza.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata **MODERATA** per l'imprecisione delle stime di rischio per i benefici e per i danni.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

Riferimenti

1. Akl EA, Kahale L, Sperati F, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (6):CD009447.
2. Baykal C, Al A, Demirtas E, Ayhan A. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001; 22(2):127-30.
3. Bergqvist D, Burmark U, Frisell J, et al. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. *Semin Thromb Hemost.* 1990; (16 suppl):19-24.
4. Bergqvist D; 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(8):1099-103.
5. Boncinelli S, Marsili M, Lorenzi P, et al. Haemostatic molecular markers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy for prostate cancer and submitted to prophylaxis with unfractionated or low molecular weight heparin. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67(10):693-703.
6. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021; 5(4):927-74.
7. Dahan M, Boneu B, Renella J, et al. Prevention of deep venous thromboses in cancer thoracic surgery with a low-molecular weight heparin. Fraxiparine: a comparative randomized trial. In: Bounameaux H, Samana MH, and ten Cate JW, eds. *Fraxiparine: second international symposium: recent pharmacological and clinical data.* New York, NY: John Wiley & Sons Inc. 1990; 27-31.
8. Encke A, Breddin K; The European Fraxiparin Study (EFS) Group. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg.* 1988; 75(11):1058-63.
9. Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest.* 1988; 18(6):561-7.
10. Gallus AS. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost.* 1997; 78(1):126-32.
11. Godwin J, Comp P, Davidson B, et al. Comparison of the efficacy and safety of subcutaneous RD heparin vs subcutaneous unfractionated heparin for the prevention of deep-vein thrombosis in patients undergoing abdominal or pelvic-surgery for cancer. *Thromb Haemost.* 1993; 69:647.
12. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, et al. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest.* 2002; 122(6):1933-7.
13. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg.* 1997; 21(1):2-8, discussion 8-9.
14. Koppenhagen K, Adolf J, Matthes M, et al. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost.* 1992; 67(6):627-30.
15. Onarheim H, Lund T, Heimdal A, et al. A low molecular weight heparin (KABI 2165) for prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. *Acta Chir Scand.* 1986; 152:593-6.
16. Ortel T, Neumann I, Agenon W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19):4693-738.
17. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017; 81:101-10.
18. von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost.* 1997; 77(3):456-61.
19. von Tempelhoff GF, Harenberg J, Niemann F, et al. Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: a prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol.* 2000; 16(4):815-24.
20. Ward B, Pradhan S. Comparison of low molecular weight heparin (Fragmin) with sodium heparin for prophylaxis against postoperative thrombosis in women undergoing major gynaecological surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998; 38(1):91-2.

Quesito 5. Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore deve essere presa in considerazione una profilassi prolungata per ridurre il rischio tromboembolico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La durata standard della profilassi perioperatoria, a parte alcune eccezioni (come, ad esempio, la chirurgia ortopedica), è di circa 1 settimana dopo l'intervento o, in genere, fino alla dimissione.

In pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore, l'incidenza di TVP postoperatoria confermata con flebografia viene molto ridotta estendendo la profilassi dopo la dimissione ospedaliera. Lo studio ENOXACAN II ha paragonato l'efficacia della profilassi con enoxaparina 4000 UI/die somministrata per 1 settimana verso la stessa dose per 4 settimane dopo l'intervento in pazienti sottoposti a 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 a proseguire la profilassi con enoxaparina (253 pazienti) o a ricevere placebo (248 pazienti). La durata media della fase in doppio cieco è stata di 19,5 giorni nel gruppo placebo e 19,3 giorni nel gruppo enoxaparina. Lo studio ha dimostrato che la profilassi con enoxaparina per 4 settimane è più efficace nel ridurre il TEV postoperatorio rispetto alla somministrazione per 1 sola settimana (4,8% vs 12%, riduzione del rischio relativo [RRR] 60%; IC95% 10-82%); il vantaggio si è mantenuto nei 3 mesi successivi all'intervento (40). Tali dati sono stati confermati dallo studio FAME, che ha utilizzato dalteparina (41), e confermano i dati di uno studio prospettico precedentemente pubblicato, in cui i pazienti con cancro rappresentavano il 68,7% della casistica totale (42). Nello studio CAMESURE sono stati arruolati 625 pazienti che, dopo aver ricevuto bemiparina 3500 UI/die per 8 giorni, sono stati randomizzati a ricevere bemiparina o placebo per altri 20 giorni. È stata quindi eseguita la venografia al ventesimo giorno (43). La profilassi prolungata non ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario di efficacia (TVP sintomatica o asintomatica, EP non fatale e morte per qualsiasi causa) rispetto alla profilassi per 8 giorni (RRR 24,4%; IC95% 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%; IC95% 6,6-92,5%). Non vi era differenza nel sanguinamento maggiore e minore (43).

In una metanalisi degli studi pubblicati, Bottaro et al. hanno dimostrato come una profilassi per 4-5 settimane sia in grado di ridurre l'incidenza di TVP del 53% (dal 12,6% al 5,9%) e l'incidenza di TVP prossimale del 75% (dal 4,9% all'1,2%) rispetto ad una profilassi somministrata per 1 settimana, con un rischio emorragico sovrapponibile (44). Un altro studio randomizzato ha confrontato 1 settimana vs 4 settimane di profilassi dopo chirurgia laparoscopica per cancro del colon-retto (45). Complessivamente sono stati randomizzati 225 pazienti. Un episodio di TEV si è verificato 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 rispettivamente 9,7% e 0,9%. Il tasso di sanguinamento era simile nei 2 gruppi di trattamento. La profilassi estesa ha pertanto ridotto l'incidenza del TEV sia alla fine del trattamento che dopo 3 mesi, sebbene in quasi la totalità dei pazienti le complicanze tromboemboliche fossero costituite da TVP distali asintomatiche.

Sulla base dei dati disponibili, la profilassi prolungata rappresenta lo standard in questo tipo di chirurgia. Studi ulteriori dovranno stabilire se questo sia il regime ottimale di profilassi anche dopo interventi effettuati con tecniche mininvasive (laparoscopia) e se i DOAC 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 (laparoscopia) sono limitati ad 1 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 addomino-pelvica, la profilassi con EBPM fino a 4 settimane dopo l'intervento dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (40-44)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

4.2 Profilassi della trombosi in corso di chemioterapia e ormonoterapia nel paziente ambulatoriale

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) (46). Tuttavia, la profilassi con warfarina è di difficile implementazione nella pratica clinica e tale schema non è stato mai adottato nell'attività routinaria. Successivamente, gli studi randomizzati PRODIGE (47), TOPIC I e II (48-50), PROTECHT (49) hanno valutato l'efficacia dell'EBPM in pazienti affetti da diversi tipi di tumore (mammella, polmone, cerebrale, ecc.) in trattamento chemioterapico, mostrando una riduzione relativa del rischio di TEV rispetto al placebo che oscillava dall'11% al 50%.

La riduzione degli eventi è stata particolarmente rilevante nei pazienti affetti da carcinoma del polmone (8,8% vs 3,5%) (49). 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 (50).

In conclusione, questi primi studi hanno portato interessanti evidenze in merito al ruolo della profilassi antitrombotica in pazienti oncologici in chemioterapia. La metanalisi di questo primo gruppo di studi ha dimostrato che la profilassi con EBPM riduce significativamente il rischio di TEV sintomatico (RR 0,54; IC95% 0,38-0,75) (51). Tuttavia, l'incidenza di eventi osservata nei gruppi di controllo era bassa e la riduzione assoluta del rischio era del 2-3%, traducendosi in un numero di pazienti da trattare per prevenire un evento di

TEV (NNT) pari a 32. Inoltre, la stessa metanalisi ha documentato un aumento non significativo del rischio di sanguinamento maggiore con EBPM (RR 1,44; IC95% 0,98-2,11) (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: il body mass index ≥ 35 kg/m², l'istotipo tumorale (carcinoma gastroenterico, polmonare o un linfoma), un valore di piastrine $> 350.000/L$, la leucocitosi ($> 11.000/L$), la presenza di anemia (emoglobina < 100 g/L) o la terapia con fattore di crescita eritropoietico (52). 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, in doppio cieco, controllati verso placebo, l'AVERT ed il CASSINI, sono stati condotti in pazienti ambulatoriali con neoplasia in trattamento antineoplastico classificati ad alto rischio sulla base del Khorana score ≥ 2 , utilizzando un anticoagulante orale ad azione diretta sul fattore X attivato (apixaban e rivaroxaban) per la prevenzione primaria del TEV (53-54).

Lo studio AVERT ha valutato in 574 pazienti ambulatoriali l'efficacia e sicurezza di apixaban (2,5 mg 2 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 la morte correlata a 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 era associata ad un rischio significativamente aumentato di sanguinamento maggiore (3,5% vs 1,8%; HR 2,00; IC95% 1,01-3,95). Il NNT per prevenire un evento di TEV è risultato pari a 17 e il numero di pazienti da trattare per causare un evento emorragico maggiore (NNH) pari a 59 (53).

Il CASSINI ha incluso 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. Lo studio 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, TVP prossimale

degli arti superiori, EP o morte correlata a TEV (54). I pazienti sono stati randomizzati a rivaroxaban 10 mg 1 volta al giorno o placebo per 6 mesi. Lo studio prevedeva ecografie bilaterali degli arti inferiori all'arruolamento, a 8, 16 e 24 settimane. Il trattamento con rivaroxaban era associato ad una riduzione non significativa dell'outcome primario (6,0% vs 8,8%; HR 0,66; IC95% 0,40-1,09) e ad un incremento non significativo del rischio di sanguinamento maggiore (2,0% vs 1,0%; HR 1,96; IC95% 0,59-6,49). Il NNT con rivaroxaban è risultato pari a 35 e il NNH pari a 101 (54).

Una recente metanalisi di Becattini et al. ha incluso l'AVERT ed il CASSINI ed uno studio di fase II con apixaban (55). La profilassi anticoagulante ha ridotto l'incidenza del TEV del 49% (OR 0,51; IC95% 0,43-0,61). La riduzione del TEV è stata confermata limitando l'analisi ai 3 studi con anticoagulanti orali diretti (OR 0,49; IC95% 0,33-0,74). Nell'analisi comprensiva di tutti gli studi non si è osservato un aumento significativo del sanguinamento maggiore (OR 1,30; IC95% 0,98-1,73). La riduzione del TEV è stata confermata in pazienti con neoplasia del polmone (OR 0,42; IC95% 0,26-0,67), del pancreas (OR 0,26; IC95% 0,14-0,48), e nel gruppo dei pazienti stimati ad alto rischio (55).

Nei pazienti con mieloma multiplo, l'EBPM è stata associata a una significativa riduzione del TEV sintomatico rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK; HR 0,33; IC95% 0,14-0,83), mentre la differenza tra EBPM e aspirina non è risultata statisticamente significativa (HR 0,51; IC95% 0,22-1,17) (56-57). Non sono stati osservati sanguinamenti maggiori nei pazienti trattati con EBPM o AVK e ve ne sono stati in meno dell'1% di quelli trattati con aspirina. Rispetto al placebo, AVK è stato associato a una riduzione non statisticamente significativa di TEV sintomatico (HR 0,15; IC95% 0,02-1,20).

Quesito 6 GRADE. 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: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

La metanalisi 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; IC95% 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 stata 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; IC95% 0,98-2,11) (50). Studi successivi in pazienti neoplastici ambulatoriali hanno incluso pazienti con elevato Khorana score ≥ 2 . Nello studio AVERT (52), 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; IC95% 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 (53) rivaroxaban ha ridotto in maniera non statisticamente significativa l'incidenza di TEV (6,0% vs 8,8% rivaroxaban vs placebo; HR 0,66; IC95% 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; IC95% 0,59-6,49). L'NNT con rivaroxaban è risultato pari a 35 e l'NNH pari a 101.

Implicazioni per le ricerche future: Sono necessari studi prospettici randomizzati ad hoc che valutino la tromboprofilassi per specifici tumori e terapie oncologiche concomitanti. Sono inoltre auspicabili studi di fase IIIB e IV al fine di valutare il rischio di sanguinamento con i DOAC nei pazienti con carcinomi gastrointestinali e le interazioni farmacologiche con farmaci quali ad esempio gli inibitori delle tirosinkinasi.

Qualità delle prove

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

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

4.3 Profilassi delle trombosi da catetere

Quesito 7. Nei pazienti portatori di catetere venoso centrale è indicata una profilassi antitrombotica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il ruolo della profilassi antitrombotica in pazienti portatori di catetere venoso centrale (CVC) rimane controverso, con una discrepanza nei risultati tra i vari studi sull'argomento. Alcuni studi eseguiti nelle decadi passate hanno dimostrato che l'EBPM o la warfarina riducevano significativamente gli episodi di TVP CVC-correlati e riportavano un'incidenza di eventi fino al 14% in assenza di profilassi (58-61). Studi più recenti hanno ridimensionato il problema, limitando al 4-5% l'incidenza di eventi in assenza di profilassi e documentando una riduzione non significativa dell'incidenza di TEV ed un potenziale aumento del rischio emorragico con la profilassi (62). La possibile spiegazione della discrepanza di dati tra i vecchi e i nuovi studi può essere dovuta all'introduzione di nuovi cateteri ottenuti con materiali meno trombogenici ed al miglioramento delle tecniche di inserzione, che hanno portato ad una riduzione del rischio di TEV. Infine, una

metanalisi suggerisce che i cateteri centrali ad inserimento periferico ecoguidato (PICCs, cioè “Peripherally Inserted Central Catheters”) sono associati ad un maggior rischio di TEV rispetto ai CVC inseriti centralmente e che tale rischio è particolarmente elevato nei pazienti con cancro (63).

Sulla base delle evidenze attualmente disponibili 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, endpoint, 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 e i risultati dei trial finora condotti, il rapporto beneficio/rischio non giustifica l’utilizzo della profilassi primaria nei pazienti con CVC.

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 (58-63)	Forte a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

4.4 Profilassi nel paziente ospedalizzato per evento medico acuto

Quesito 8 GRADE. Nei pazienti ospedalizzati l’utilizzo della profilassi primaria con anticoagulanti dovrebbe essere preso in considerazione?
RACCOMANDAZIONE: 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.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: È stata identificata una Linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la LG recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolopment della stessa per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann et al., 2017). Nell’aggiornamento del 2023 non sono state trovate nuove evidenze. Sono stati analizzati complessivamente 21 studi, di cui 3 sono randomizzati in doppio cieco (64-66). Nei 3 studi randomizzati una minima percentuale dei pazienti arruolati era oncologica. Complessivamente gli studi valutati hanno mostrato un effetto clinicamente significativo della profilassi sia nella riduzione dell’incidenza di EP (RR 0,59; IC95% 0,45-0,78) che della TVP (RR 0,28; IC95% 0,06-1,37), con un modesto incremento del rischio emorragico maggiore (RR 1,48; IC95% 0,81-2,72). Una sola revisione sistematica della letteratura ha analizzato i dati relativi ai pazienti oncologici

arruolati in 3 studi randomizzati e controllati sulla profilassi del tromboembolismo venoso nel paziente internistico. Solo 307 pazienti arruolati avevano il cancro e pertanto i risultati di questo studio non sono da considerarsi conclusivi. Anche includendo tutti gli studi che hanno valutato la profilassi del tromboembolismo venoso nel paziente internistico, la percentuale di pazienti oncologici arruolati varia dal 5% al 15%, con differenze sostanziali nella definizione di cancro attivo ed una popolazione pertanto non solo poco rappresentata, ma anche eterogenea.

Considerate tutte queste limitazioni, è comunque verosimile che la profilassi del tromboembolismo venoso sia efficace anche nei pazienti oncologici e che l'aumento atteso delle complicanze emorragiche sia contenuto e accettabile per la maggior parte di questi pazienti.

Implicazioni per le ricerche future: Studi clinici randomizzati dovrebbero essere condotti sulla sola popolazione di pazienti con neoplasia attiva ricoverati in ambito internistico per valutare il rapporto rischio/beneficio della profilassi farmacologica.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi: rischio di bias, indirectness e imprecisione delle stime.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Riferimenti

- Ortel T, Neumann I, Agenon W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19):4693-738.
- Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017; 81:101-10.

Quesito 8a GRADE. Nei pazienti ospedalizzati la tromboprofilassi combinata (farmacologica e meccanica) dovrebbe essere utilizzata rispetto alla sola tromboprofilassi farmacologica?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti ospedalizzati la tromboprofilassi combinata (farmacologica e meccanica) non dovrebbe essere utilizzata rispetto alla sola tromboprofilassi farmacologica.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata identificata una Linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la LG recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolopment della stessa per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann et al., 2017). Nell'aggiornamento del 2023 non sono state trovate nuove evidenze.

Sono stati analizzati 4 studi che hanno arruolato pazienti internistici ma che non erano disegnati ad hoc per il paziente oncologico. Complessivamente gli studi valutati hanno mostrato un effetto modesto, non clinicamente significativo, mediante la profilassi combinata vs la profilassi farmacologica nella riduzione dell'incidenza sia di EP (RR 0,69; IC95% 0,30-1,58) che di TVP prossimale (RR 0,37; IC95% 0,05-2,73), con un verosimile modesto incremento del rischio emorragico maggiore (RR 2,83; IC95% 0,30-26,70). Dati indiretti ottenuti dalla revisione sistematica di studi condotti in altri ambiti, come il politrauma e l'ictus, evidenziano un beneficio possibile, ma molto modesto e non significativo statisticamente, senza aumento del rischio emorragico. Ritenendo adeguata l'efficacia della profilassi farmacologica, non si ravvede indicazione ad associare anche una profilassi meccanica in assenza di chiare evidenze a supporto.

<p>Implicazioni per le ricerche future: Studi futuri dovrebbero identificare pazienti oncologici a rischio tromboembolico particolarmente elevato e a rischio di insufficiente protezione con la sola terapia farmacologica per valutare il possibile beneficio aggiuntivo di una profilassi di associazione.</p>
<p>Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: indirectness e imprecisione delle stime.</p>
<p>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</p>
<p>COI: nessun conflitto dichiarato</p>

Riferimenti

- Ortel T, Neumann I, Agenon W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19):4693-738.
- Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017; 81:101-10.

<p>Quesito 8b GRADE. Nei pazienti ospedalizzati la profilassi primaria dovrebbe essere effettuata con profilassi meccanica vs tromboprofilassi farmacologica da sola?</p>
<p>RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti ospedalizzati la profilassi primaria non dovrebbe essere effettuata con profilassi meccanica vs tromboprofilassi farmacologica da sola.</p>
<p>Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE</p>
<p>Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: È stata identificata una Linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la LG recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolopment della stessa per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann et al., 2017). Nell'aggiornamento del 2023 non sono state trovate nuove evidenze.</p> <p>Sono stati analizzati complessivamente 7 studi che hanno arruolato pazienti internistici ma che non erano disegnati ad hoc per il paziente oncologico. Complessivamente gli studi valutati hanno mostrato un effetto modesto, consistente, sebbene non clinicamente significativo, a sfavore della profilassi meccanica vs la profilassi farmacologica nella riduzione dell'incidenza sia di EP (RR 1,54; IC95% 0,48-4,93) che di TVP prossimale (RR 2,20; IC95% 0,22-22,09), con un incremento del rischio emorragico maggiore non clinicamente né statisticamente significativo (RR 0,87; IC95% 0,25-3,08). Dati indiretti ottenuti dalla revisione sistematica di studi condotti in altri ambiti non hanno evidenziato un beneficio nella riduzione del rischio emorragico, ma è emerso un trend non statisticamente significativo verso un aumento del rischio di embolia polmonare e trombosi venosa profonda con la profilassi meccanica.</p>
<p>Implicazioni per le ricerche future: Studi futuri dovrebbero valutare efficacia e sicurezza della profilassi meccanica nei pazienti oncologici ricoverati in ambito internistico ad elevato rischio emorragico.</p>
<p>Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: rischio di distorsione, indirectness e imprecisione delle stime.</p>
<p>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</p>
<p>COI: nessun conflitto dichiarato</p>

Riferimenti

1. Ortel T, Neumann I, Agenon W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19):4693-738.
2. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017; 81:101-10.

Quesito 8c GRADE. Nei pazienti ospedalizzati la profilassi primaria dovrebbe essere effettuata con eparina a basso peso molecolare o con eparina non frazionata?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti ospedalizzati la profilassi primaria dovrebbe essere effettuata con eparina a basso peso molecolare rispetto all'eparina non frazionata.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata identificata una Linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la LG recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della stessa per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann et al., 2017). Nell'aggiornamento del 2023 non sono state trovate nuove evidenze.

Due studi hanno confrontato eparina non frazionata con eparina a basso peso molecolare in pazienti internistici, includendo anche pazienti oncologici. L'analisi di questo sottogruppo suggerisce un lieve beneficio a favore dell'eparina a basso peso molecolare in termini di mortalità e di rischio di embolia polmonare, ma il vantaggio è limitato e non statisticamente significativo.

Implicazioni per le ricerche future: Studi clinici dovrebbero valutare ulteriori strategie farmacologiche per i pazienti oncologici ricoverati in ambito internistico, inclusi gli anticoagulanti orali diretti da confrontare con lo standard di cura attuale, l'eparina a basso peso molecolare.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi: imprecisione delle stime.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Riferimenti

1. Ortel T, Neumann I, Agenon W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19):4693-738.
2. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017; 81:101-10.

Quesito 9 GRADE. Nei pazienti ospedalizzati la profilassi primaria dovrebbe essere continuata anche a domicilio o dovrebbe essere interrotta al momento della dimissione?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti ospedalizzati la profilassi primaria non dovrebbe essere continuata anche a domicilio e pertanto dovrebbe essere interrotta al momento della dimissione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata identificata una Linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la LG recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolopment della stessa per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann et al., 2017). Nell’aggiornamento del 2023 non sono state trovate nuove evidenze.

Sono state identificate 4 revisioni sistematiche che hanno affrontato questo quesito; 6 studi soddisfacevano i criteri di inclusione e misuravano i risultati relativi; 4 studi hanno arruolato solo pazienti con cancro, nei restanti 2 studi la maggior parte dei pazienti aveva il cancro. Tutti gli studi includevano pazienti sottoposti a chirurgia addominale/pelvica; 5 studi hanno confrontato EBPM somministrata per 4 settimane dopo l’intervento con EBPM somministrata per 1 settimana dopo l’intervento, 1 studio ha confrontato l’uso della tromboprofilassi prolungata con EBPM rispetto alla sospensione alla dimissione dall’ospedale, 2 studi hanno riportato l’uso di calze compressive in entrambi i bracci di studio per 1 settimana. Tutti e 6 gli studi hanno riportato la mortalità; 5 studi hanno riportato dati sulle EP e sulle TVP sintomatiche, 4 studi hanno riportato dati sulle TVP asintomatiche, 5 studi hanno riportato dati sulle emorragie maggiori, 1 studio ha riportato incidenza di HIT e 1 studio ha riportato i tassi di reintervento per sanguinamento.

Benefici: La tromboprofilassi estesa (fino a 4 settimane) rispetto alla tromboprofilassi limitata (7-10 giorni; interruzione al momento della dimissione dall’ospedale) può ridurre le EP e le TVP sintomatiche ma le prove sono molto incerte. La tromboprofilassi estesa riduce leggermente le TVP asintomatiche. Il panel ha giudicato questi benefici moderati (per l’EP: RR 0,18; IC95% 0,02-1,46; ARR 14 in meno su 1000; IC95% da 17 in meno a 8 in più su 1000 utilizzando un rischio di base dell’1,7%; per la TVP sintomatica: RR 0,67; IC95% 0,11-4,06; ARR 10 in meno su 1000; IC95% da 26 in meno a 89 in più su 1000 usando un rischio di base del 2,9%; per TVP asintomatica: RR 0,50; IC95% 0,33-0,74; ARR 14 in meno per 1000; IC95% 8-19 in meno per 1000 usando un rischio di base del 2,9%).

Danni: La tromboprofilassi estesa (fino a 4 settimane) rispetto alla tromboprofilassi limitata (7-10 giorni; interruzione al momento della dimissione dall’ospedale) può avere un effetto minimo o nullo sul sanguinamento maggiore e sul reintervento per emorragia, ma le prove sono molto incerte. Può aumentare leggermente la mortalità e il panel ha giudicato questi effetti modesti (per l’emorragia maggiore: RR 0,83; IC95% 0,29-2,35; ARR 2 in meno su 1000; IC95% da 7 in meno a 14 in più per 1000; per il reintervento per emorragia: RR 0,50; IC95% 0,05-5,48; ARR 9 in meno su 1000; IC95% da 17 in meno a 79 in più per 1000; per la mortalità: RR 1,14; IC95% 0,73-1,78; ARI 6 in più per 1000; IC95% da 12 in meno a 35 in più per 1000). Non è stato possibile valutare il rischio relativo di HIT, perché non si sono verificati eventi nello studio che riportava questo risultato.

Il panel ha determinato che, sebbene ci sia un’evidenza di certezza molto bassa di un beneficio netto per la salute, il bilancio tra benefici e danni probabilmente favorisce la tromboprofilassi estesa piuttosto che l’interruzione al momento della dimissione dall’ospedale. Il panel ha ritenuto i costi moderati e il rapporto costo/efficacia probabilmente a favore dell’intervento. L’impatto sull’equità è probabilmente ridotto soprattutto nei pazienti anziani e senza supporto. L’intervento è stato ritenuto dal panel probabilmente accettabile e fattibile.

Il bilancio tra benefici e danni favorisce probabilmente la tromboprofilassi farmacologica estesa a dopo la dimissione dall’ospedale. Tuttavia la qualità delle prove è molto bassa.

Implicazioni per le ricerche future: Risulta fondamentale riuscire ad identificare meglio quei pazienti che possono beneficiare della prosecuzione della profilassi farmacologica oltre la dimissione dall’ospedale, anche tra i pazienti oncologici (ad es. pazienti con chemioterapia in corso, pazienti con pregressa trombosi). Altrettanto, sarà fondamentale evidenziare quei pazienti a maggior rischio di complicanze emorragiche per i quali il rapporto rischio/beneficio sarà sfavorevole.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi: rischio di distorsione e imprecisione delle stime.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Riferimenti

1. Ortel T, Neumann I, Agenon W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19):4693-738.
2. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017; 81:101-10.

5. Terapia del tromboembolismo venoso

5.1. Terapia iniziale

Quesito 10. Nei pazienti oncologici con TEV acuto la terapia anticoagulante iniziale deve essere effettuata con ENF, EBPM, fondaparinux, rivaroxaban o apixaban?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 7 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il trattamento tradizionale 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 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 1 o 2 volte al giorno. Le EBPM hanno, nei pazienti oncologici e non, la stessa efficacia e sicurezza dell'ENF nel trattamento iniziale del TEV (67-69). Una metanalisi ha dimostrato che l'EBPM è superiore nel ridurre il rischio di TEV ricorrente rispetto agli AVK (70) e una seconda metanalisi comprensiva di 15 studi randomizzati ha suggerito inoltre che l'EBPM è probabilmente associata a una riduzione della mortalità a 3 mesi senza significative differenze sulle recidive di TEV rispetto all'ENF (71). 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.

Recentemente in Italia è stata approvata l'EBPM tinzaparina per il trattamento del TEV cancro-relato. La tinzaparina viene somministrata per via sottocutanea 1 volta al giorno al dosaggio di 175 UI anti-Xa/kg di peso corporeo, sia in fase acuta che nel trattamento prolungato fino a 6 mesi.

Le EBPM rimangono controindicate nei pazienti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min) per i quali viene raccomandato l'impiego dell'ENF.

Nello studio SELECT-D, 406 pazienti con cancro attivo e TEV sintomatico o incidentale sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban (dose di 15 mg 2 volte al giorno per le prime 3 settimane, seguita da 20

mg 1 volta al giorno), oppure dalteparina, per un periodo complessivo di trattamento di 6 mesi (72). L'endpoint principale di efficacia era il TEV ricorrente a 6 mesi, mentre l'endpoint di sicurezza era rappresentato dalle 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% vs 4,0%), ma un aumento statisticamente significativo del tasso di emorragie non maggiori clinicamente rilevanti (13,0% vs 4,0%). La percentuale di emorragie maggiori è risultata incrementata nel gruppo rivaroxaban sebbene in maniera non statisticamente significativa (6,0% vs 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 complicazioni 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.

Recentemente sono stati riportati i risultati dello studio CARAVAGGIO (73), nel quale 1170 pazienti consecutivi con cancro e TEV sono stati randomizzati a ricevere apixaban per via orale (dose di 10 mg 2 volte al giorno per i primi 7 giorni, seguita da 5 mg 2 volte al giorno) o dalteparina sottocutanea (alla dose di 200 UI per kg di peso corporeo 1 volta al giorno per il primo mese, seguita da 150 UI per kg 1 volta al giorno). Gli autori hanno dimostrato un'equivalenza delle due strategie in termini di TEV ricorrente e di sanguinamento maggiore. Un dato molto interessante è che non è stato registrato un aumento dei sanguinamenti gastrointestinali nei pazienti trattati con apixaban.

Limiti: Gli studi con i DOAC non hanno riportato in maniera specifica l'incidenza del 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 EBPM, ENF, fondaparinux, apixaban e rivaroxaban (67-73)	Forte a favore
Moderata	Se viene iniziata la terapia parenterale, l'EBPM è preferibile a ENF e fondaparinux per i primi 5-10 giorni (67-71)	Forte a favore
Bassa	Nel paziente oncologico con insufficienza renale severa (definita come clearance della creatinina <30 ml/min), ENF è preferibile a EBPM e fondaparinux (71)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 11. Nei pazienti oncologici con TEV acuto è indicato l'uso del filtro cavale?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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 2 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 (74-75). In una revisione sistematica della letteratura che ha incluso 11 studi per un totale di oltre 4204 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 (76). In uno studio di popolazione condotto in California che ha incluso 2747 pazienti con tumore attivo ospedalizzati per TEV acuto, l'inserimento del filtro cavale non ha ridotto la mortalità ad 1 mese dal primo evento trombotico né il rischio di EP, mentre sembrava aumentare significativamente il rischio di TVP ricorrente (77).

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 (74-77).

Qualità globale della prova	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 (74-77)	Forte a sfavore
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 (74-77)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.1.1 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 (2, 78). 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 $50 \times 10^9/L$, mentre strategie diverse sono state proposte in pazienti con valori inferiori a $50 \times 10^9/L$ (79-84). Durante i primi 30 giorni dopo un evento trombotico ad elevato rischio di ricorrenza, come ad esempio una TVP prossimale degli arti o 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 $40-50 \times 10^9/L$. 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 $25 \times 10^9/L$, al di sotto dei quali andrebbe valutata la temporanea sospensione della terapia (85).

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 $50 \times 10^9/L$. Per valori inferiori si dovrebbe considerare la sospensione della terapia ed eventuale ripresa della stessa quando i livelli tornano al di sopra di $25 \times 10^9/L$.

5.2. Terapia del TEV nel medio-lungo termine

Quesito 12 GRADE. Gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) vs eparina a basso peso molecolare (EBPM) dovrebbero essere utilizzati per pazienti con cancro attivo che abbiano sviluppato un evento tromboembolico venoso (TEV), nel trattamento anticoagulante a lungo termine?

RACCOMANDAZIONE: I DOAC (anticoagulanti orali ad azione diretta, inibitori del fattore Xa) possono essere utilizzati in preferenza alle EBPM per il trattamento anticoagulante a lungo termine ed in pazienti con cancro attivo che abbiano sviluppato un episodio di TEV nel trattamento a lungo termine.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni al bilancio beneficio/danno:

Quattro recenti studi randomizzati in aperto hanno valutato l'efficacia e la sicurezza degli inibitori orali diretti del fattore Xa (cioè edoxaban, rivaroxaban e apixaban) per il trattamento del TEV sintomatico o incidentale in pazienti con cancro attivo (72-73, 86-87). Questi studi hanno considerato la durata del trattamento in studio da 6 a 12 mesi e tutti hanno utilizzato lo stesso regime di dalteparina come confronto sulla base dei risultati dello studio CLOT, l'unico ad aver mostrato una minore incidenza di TEV ricorrente con EBPM rispetto agli AVK (88). Lo studio Hokusai VTE cancer ha dimostrato che edoxaban non era inferiore alla dalteparina per l'obiettivo composito di TEV ricorrente o sanguinamento maggiore (86). Il tasso di recidiva di TEV era inferiore con edoxaban (7,9% vs 11,3%), ma i tassi di sanguinamento maggiore (6,9% vs 4,0%) e di sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante (14,6% vs 11,1%) erano più alti. L'eccesso relativo di sanguinamento maggiore è stato osservato in pazienti con cancro gastrointestinale, sebbene il numero assoluto di eventi di sanguinamento grave fosse basso e paragonabile alla dalteparina (86).

Nello studio pilota SELECT-D, il tasso cumulativo a 6 mesi di TEV ricorrente era inferiore con rivaroxaban (4% vs 11%), ma il tasso di sanguinamento maggiore era numericamente più alto (6% vs 4%) e quello di sanguinamento non maggiore

<p>cl clinicamente rilevante significativamente aumentato (13% vs 4%) con rivaroxaban (71). L'incidenza di sanguinamento maggiore era particolarmente aumentata nei pazienti con cancro gastroesofageo (36% vs 11%).</p> <p>Nello studio ADAM VTE, la terapia con apixaban è stata associata a un'incidenza significativamente inferiore di TEV (0,7% vs 6,3%) senza aumento del sanguinamento maggiore (0 vs 1,4%) o del sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante (6,2% vs 4,2%) rispetto alla dalteparina (87).</p> <p>Nello studio CARAVAGGIO, l'incidenza del TEV ricorrente è risultata inferiore con un ciclo di 6 mesi di apixaban rispetto alla dalteparina (5,6% vs 7,9%) con un rischio simile di sanguinamento maggiore (3,8% vs 4,0%) o clinicamente non maggiore clinicamente rilevante (9,0% vs 6,0%) (73). In entrambi gli studi ADAM VTE e CARAVAGGIO non si è verificato un eccesso di sanguinamenti gastrointestinali maggiori con apixaban ed una recente sottoanalisi del CARAVAGGIO ha confermato il dato anche nel sottogruppo di pazienti con cancro gastrointestinale. Gli studi sui DOAC erano eterogenei in termini di obiettivi primari, durata dello studio e del trattamento, tipi di cancro inclusi e percentuale di pazienti con cancro del tratto gastrointestinale superiore. La mancanza di confronti diretti tra i vari DOAC non consente di stabilire se l'efficacia e sicurezza di uno possano essere superiori a quelle degli altri. Attualmente, nessuno studio ha valutato l'uso dell'inibitore diretto della trombina dabigatran per il trattamento del TEV nei pazienti con cancro. Una valutazione complessiva dei 4 studi ha mostrato un beneficio relativo degli inibitori del fattore Xa rispetto all'EBPM nel prevenire la recidiva del TEV (RR 0,62; IC95% 0,44-0,87). Il rischio di emorragia maggiore è risultato superiore nei pazienti trattati con DOAC sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa (RR 1,31; IC95% 0,84-2,05).</p>
<p>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 stabilire il rapporto rischio/beneficio (riduzione della recidiva del TEV vs aumento del sanguinamento maggiore) di tali terapie in base all'istotipo e alla sede del tumore, al tipo di terapia antineoplastica e alle potenziali interazioni farmacologiche dei DOAC.</p>
<p>Qualità delle prove</p> <p>La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di imprecisione, indirectness ed eterogeneità delle stime.</p>
<p>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</p>
<p>COI: M. Di Nisio e C. Becattini si sono astenuti dalla votazione della raccomandazione</p>

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 13. Nei pazienti oncologici con TEV incidentale è indicata la terapia anticoagulante?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il miglioramento delle tecniche d'immagine quali la tomografia assiale computerizzata utilizzate nei pazienti oncologici per valutare la risposta alle terapie antitumorali 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 (89).

In un'analisi combinata di 11 studi su una popolazione totale di 926 pazienti oncologici con TEV incidentale, 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% (90).

In una recente coorte prospettica che ha incluso 695 pazienti oncologici con EP incidentale, gli autori hanno osservato un'incidenza di TEV ricorrente ad 1 anno pari al 6%, nonostante il 97% dei pazienti avesse ricevuto terapia anticoagulante, costituita da EBPM nell'89% dei casi (91). 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 (86). 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 2 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 (72). Una recente metanalisi ha valutato l'incidenza del TEV ricorrente e delle emorragie maggiori nel sottogruppo dei pazienti oncologici con TEV incidentale inclusi nei 4 studi randomizzati descritti in precedenza (72-73, 86, 92). Gli autori non hanno riscontrato alcuna differenza statisticamente significativa nei pazienti trattati con DOAC rispetto a quelli gestiti con EBPM.

Limiti: La maggior parte degli studi presenta dimensioni relativamente esigue e limiti metodologici significativi.

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 con DOAC o EBPM come per il TEV sintomatico dovrebbe essere presa in considerazione (72-73, 86, 101)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.3 Durata del trattamento anticoagulante nei pazienti neoplastici con TEV

La durata complessiva 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 pazienti non neoplastici. Il quesito 14 GRADE riassume i dati ad oggi presenti in letteratura e la relativa raccomandazione.

Quesito 14 GRADE. 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 definita come evidenza del tumore primitivo e/o della malattia metastatica e/o terapie antitumorali in corso.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni al bilancio beneficio/danno:

Nello studio prospettico di coorte DALTECAN (93) 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% a 2-6 mesi e al 4,1% a 7-12 mesi. Le emorragie maggiori sono state del 3,6% nel primo mese e dell'1,1% e 0,7% successivamente. Questi risultati suggeriscono che il rischio di sviluppare complicanze emorragiche maggiori o recidive di TEV è maggiore nel primo mese di terapia e diminuisce nei successivi mesi pur rimanendo significativo.

Analoghi risultati sono stati ottenuti dallo studio prospettico TiCAT (94) in cui si è valutata la tinzaparina in pazienti con cancro e TEV dopo 6 mesi di trattamento. Lo studio ha suggerito che protrarre per 12 mesi la terapia con EBPM presenta efficacia e sicurezza confrontabili con quelli dei primi 6 mesi di trattamento. In una recente sottoanalisi 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 quelle della dalteparina.

In un piccolo studio randomizzato di soli 92 pazienti, l'uso di rivaroxaban alla dose di 20 mg/die dopo i primi 6 mesi di terapia anticoagulante ha ridotto l'incidenza del TEV ricorrente, ma ha aumentato il numero delle complicazioni emorragiche rispetto al placebo (SELECT-D 12 mesi).

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 prove

La qualità delle prove è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:

Lo studio Hokusai VTE cancer ha riportato una sottoanalisi sulla durata del trattamento e gli studi DALTECAN e TiCAT non hanno incluso un gruppo di controllo. Non vi sono ad oggi studi prospettici randomizzati, sufficientemente dimensionati dal punto di vista statistico, 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. Lo studio DACUS ha arruolato un numero relativamente limitato di pazienti e l'endpoint primario era la probabilità di recidiva in relazione alla presenza del trombo residuo.

Gli studi sopra citati presentano una potenza statistica non adeguata, eterogeneità della popolazione esaminata, tipo e durata della terapia anticoagulazione eseguita.

Qualità globale delle prove: BASSA

Sono disponibili 2 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 ed un altro studio randomizzato di modeste dimensioni campionarie (SELECT-D 12 mesi).

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

5.4 Terapia del TEV ricorrente

Quesito 15. In pazienti oncologici con TEV ricorrente è indicato un incremento della dose della terapia anticoagulante oppure il passaggio ad altra terapia anticoagulante?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La recidiva di TEV, nonostante la terapia anticoagulante, è frequente nei pazienti con cancro con un'incidenza del 10-17% nei pazienti trattati con AVK e del 6-9% nei pazienti trattati con EBPM (88). Le cause sottostanti l'alto rischio di recidiva possono essere multifattoriali ed includono una scarsa aderenza alla terapia anticoagulante, 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 (95). Al momento della ricorrenza, circa due terzi dei pazienti erano 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% dei pazienti 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 (96). Al momento della ricorrenza, l'89% dei pazienti era in trattamento con EBPM e l'11% con AVK. Le recidive di TEV sono state trattate con un aumento della dose di EBPM in pazienti già in terapia eparinica o l'inizio di una dose terapeutica di EBPM in pazienti in trattamento con AVK. Durante i 3 mesi di follow-up, in 4 pazienti (7,3%) si è verificato un secondo episodio di TEV e in 3 pazienti (5,5%) un sanguinamento maggiore.

In un registro della Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH) sono stati inclusi 212 pazienti con TEV ricorrente (97). 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 a un'altra gestione nell'11%. Durante i 3 mesi di follow-up si è verificato un secondo episodio di 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 era associato ad una riduzione del rischio di recidiva. L'8% dei pazienti 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 dal 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 a dosi terapeutiche di EBPM, edoxaban, rivaroban o apixaban. Nei casi di recidiva trombotica nonostante INR terapeutico, si può valutare il passaggio a dosi terapeutiche di EBPM, edoxaban o rivaroxaban, apixaban. 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, rivaroxaban o apixaban. 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 incrementata del 20-25% rispetto al normale dosaggio terapeutico.

Limiti: Pochi dati disponibili da studi retrospettivi e una coorte prospettica di dimensioni relativamente esigue, eterogenea 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, rivaroxaban o apixaban (95-97)	Condizionata a favore
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, rivaroxaban o apixaban (95-97)	Condizionata a favore
Bassa	Nei pazienti in cui la recidiva di TEV avviene in corso di DOAC o EBPM a dosaggio terapeutico si può considerare il passaggio ad EBPM a dosi sovra-terapeutiche (95-97)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.5 Terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con trombosi splancnica

Quesito 16. In pazienti oncologici con trombosi splancnica è indicata la terapia anticoagulante?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La trombosi venosa splancnica (TVS) può decorrere in modo sintomatico o essere diagnosticata incidentalmente quando rilevata da studi di imaging eseguiti per altre indicazioni (98). 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, rilevata incidentalmente in 177 (99), la terapia anticoagulante era associata a una riduzione delle complicanze trombotiche senza 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 e dall'eterogeneità della durata e del dosaggio del trattamento anticoagulante.

In uno studio osservazionale internazionale sono stati valutati le recidive tromboemboliche ed i sanguinamenti durante trattamento anticoagulante (100) in 212 (41%) pazienti con TVS sintomatica e 309 pazienti con TVS incidentale. I pazienti con TVS incidentale avevano un rischio simile di TEV ricorrente e di sanguinamento maggiore rispetto a quelli con TVS sintomatica.

Nel trattamento della TVS, 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 del TEV (100). 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 (101). Come nella TVP degli arti inferiori e nell'EP, 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 e per stabilire l'efficacia e la sicurezza dei DOAC in quest'ambito (102-103).

Limiti: I dati pubblicati sulla terapia della TVS nella popolazione oncologica derivano prevalentemente da studi retrospettivi, caso-controllo o analisi post-hoc 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 (98, 100, 103)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.6 Terapia anticoagulante nei pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere

Quesito 17. In pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

I pazienti oncologici spesso richiedono il posizionamento di un CVC per la somministrazione di chemioterapici, terapia parenterale, trasfusioni o antibiotici. Nonostante i vantaggi offerti nella gestione del paziente, la presenza a lungo termine di un CVC aumenta il rischio di trombosi e di infezione (104). L'incidenza di trombosi clinicamente conclamata correlata a CVC riportata in letteratura varia dallo 0,3% al 28,3%, mentre l'incidenza di EP sintomatica varia tra il 15% e il 25% (104-105).

Non vi sono studi randomizzati sull'uso della terapia anticoagulante per la trombosi correlata a CVC. Una recente revisione sistematica ha riportato gli outcome di pazienti con trombosi correlata a CVC trattati con (105) diversi regimi terapeutici per una durata della terapia che 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%. Uno dei principali limiti di questa revisione è la mancanza di definizioni omogenee del TEV ricorrente e dei sanguinamenti maggiori nei vari studi considerati oltre all'eterogeneità delle terapie considerate.

Un recente registro prospettico internazionale ha incluso 558 pazienti (64% dei quali oncologici) con trombosi da catetere trattati con EBPM per una media di 4,7 mesi. Nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante per un periodo di oltre 3 mesi le trombosi ricorrenti sono diminuite del 77% rispetto a terapie più brevi (106).

Nel complesso i dati, anche se non conclusivi, suggeriscono l'impiego di una terapia anticoagulante con EBPM per almeno 3 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 dell'1,43%, con un episodio fatale di EP e un tasso totale di sanguinamenti del 12,9% a 12 settimane (107).

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

Limiti: I dati disponibili sono limitati a studi, spesso di dimensioni esigue e con importanti limiti metodologici, che hanno incluso sia pazienti oncologici che non oncologici. Non vi sono al momento studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia anticoagulante per la trombosi associata a CVC.

Bilancio beneficio/danno: I dati disponibili suggeriscono che la trombosi correlata a CVC presenti un rischio di recidiva trombotica e di complicazioni quali l'EP o di sindrome 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 CVC il trattamento anticoagulante per 3 mesi può essere preso in considerazione (104-107)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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

Quesito 18. In pazienti con TEV e tumori cerebrali primitivi o metastasi cerebrali è indicata la terapia anticoagulante?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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, vi sono condizioni cliniche che favoriscono lo sviluppo del TEV quali le difficoltà deambulative più o meno severe e l'uso continuativo di cortisonici. I dati in letteratura derivano in genere da piccole case-series, spesso 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. 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 (108). 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 le 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, casi nei quali potrebbe essere considerato l'uso di un filtro cavale rimovibile. Nei casi con evidenza di segni di emorragia intratumorale asintomatica la decisione se iniziare o meno un trattamento anticoagulante a dosaggio pieno andrà presa caso per caso, eventualmente consultandosi con esperti nell'uso di farmaci anticoagulanti.

Dati preliminari suggeriscono che i DOAC potrebbero avere un profilo di sicurezza simile a quello delle EBPM rappresentando una potenziale alternativa terapeutica in questi pazienti (109).

Recentemente è stata eseguita una revisione sistematica con metanalisi per valutare il rischio di emorragie cerebrali in pazienti con tumori primitivi o secondari del sistema nervoso centrale (SNC) trattati con o senza anticoagulanti (110). L'obiettivo primario di quest'analisi era l'emorragia intracranica. Sono stati inclusi 30 studi. Il tasso di emorragia intracranica è stato del 13,0% in 1009 pazienti con cancro al cervello metastatico e del 6,4% in 2353 pazienti con tumori primitivi (RR 3,26; IC95% 2,69-3,94; $I^2=92,8\%$). Nei pazienti con tumori primitivi, l'emorragia intracranica si è verificata rispettivamente nel 12,5% e nel 4,4% dei pazienti trattati con o senza anticoagulanti (RR 2,63; IC95% 1,48-4,67; $I^2=49,6\%$). Nei pazienti con cancro cerebrale metastatico, l'emorragia intracranica si è verificata nel 14,7% e nel 15,4% dei casi (RR 0,92; IC95% 0,43-1,93; $I^2=0\%$). L'emorragia intracranica si è verificata nell'8,3% dei 172 trattati con anticoagulanti orali diretti (DOAC) e nell'11,7% dei 278 trattati con EBPM (5 studi; RR 0,44; IC95% 0,25-0,79; $I^2=0\%$). I dati di questa metanalisi suggeriscono che i pazienti con cancro al cervello metastatico hanno un rischio particolarmente elevato di emorragia intracranica. I pazienti con tumori cerebrali primitivi hanno un rischio maggiore di emorragia intracranica durante la terapia anticoagulante. I DOAC sembrerebbero essere associati a un rischio inferiore di emorragia intracranica rispetto alle EBPM. I dati della metanalisi necessitano di conferma da studi prospettici ad hoc.

Limiti: I dati disponibili sono circoscritti a piccoli studi retrospettivi con importanti limiti metodologici. Non vi sono studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia anticoagulante per il TEV in pazienti con tumori primitivi o metastasi 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 anticoagulante può essere preso in considerazione nei casi senza evidenza di sanguinamento in atto (108, 110)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.8 Utilizzo degli anticoagulanti nel paziente neoplastico e prognosi della malattia

Quesito 19. L'utilizzo degli anticoagulanti nel paziente neoplastico può influenzare la prognosi della malattia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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). Negli ultimi 25 anni una serie di studi prevalentemente retrospettivi ha valutato l'impatto degli AVK ed ENF sulla sopravvivenza dei pazienti tumorali. Due revisioni sistematiche degli studi più significativi pubblicati in letteratura hanno evidenziato risultati contraddittori (110-111).

Similmente, diversi studi prospettici, disegnati ad hoc, hanno fornito risultati contrastanti (112-116). Una valutazione complessiva di questi trial sembra suggerire che le EBPM potrebbero influenzare la prognosi dei pazienti neoplastici, soprattutto di quelli con malattia in stadio non avanzato.

Una recente metanalisi di studi clinici randomizzati non ha mostrato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza con l'utilizzo degli anticoagulanti (117). Tuttavia, a causa di importanti differenze in termini di pazienti inclusi (singola patologia vs più patologie), stadio della malattia (tumore limitato vs metastatico) o schemi di trattamento utilizzati nei vari studi (tipo, dose e durata delle EBPM) è difficile trarre conclusioni definitive. Un'altra metanalisi con dati per singolo paziente (Individual Patient Data Meta-analysis) ha valutato l'impatto dell'eparina in oltre 8000 pazienti oncologici inclusi in 13 studi clinici randomizzati. Secondo l'analisi, l'EBPM ha ridotto il rischio di TEV senza aumentare i sanguinamenti maggiori, ma senza migliorare la sopravvivenza dei pazienti (118).

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 2 gruppi di pazienti: quelli con malattia limitata e quelli con malattia metastatica. Questo tipo di classificazione non è informativo e il TNM o il sistema di stadiazione AJCC dovrebbero essere utilizzati 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 nell'interpretazione dei risultati clinici, dal momento che i pazienti trattati con determinati regimi chemioterapici per tumori testa e collo, del colon-retto, dello stomaco, del pancreas e delle vie biliari 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 quest'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 beneficio/danno: 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 (113)	Forte a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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; 9:286-94.
17. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005; 104:2822-9.
18. Piccioli A, Falanga A, Prandoni P. Diagnosing cancer in patients with venous thromboembolism. In: *Cancer-associated thrombosis: new findings in translational science, prevention and treatment*. Informa Healthcare New York – 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):323-33.
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 in 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; 373:697-704.
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. Van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2017; 167:410-7.
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 Coagul 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; 84:1099-103.
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, Buoncrisiani 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. Becattini C, Pace U, Pirozzi F, et al. Rivaroxaban vs placebo for extended antithrombotic prophylaxis after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Blood.* 2022; 140(8):900-8.
39. 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.
40. 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.
41. 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 randomised open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:2384-90.
42. 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.
43. 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.
 44. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2008; 99:1104-11.
 45. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, et al. A randomized study on 1-week versus 4-weeks prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2014; 259:665-9.
 46. 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.
 47. 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 Thromb Haemost.* 2010; 8(9):1959-65.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12:CD008500.
 52. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111:4902-7.
 53. 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.
 54. 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.
 55. Becattini C, Verso M, Muñoz A, et al. Updated meta-analysis on prevention of venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *Haematologica.* 2019; 105(3):838-48.
 56. Larocca A, Cavallo F, Bringham S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood.* 2012; 119:933-9.
 57. Palumbo A, Cavo M, Bringham 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; 29:986-93.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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 controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2006; 17:289-96.
 61. D'Ambrosio L, Aglietta M, Grignani G. Anticoagulation for central venous catheters in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371:1362-3.
 62. 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.
 63. 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.

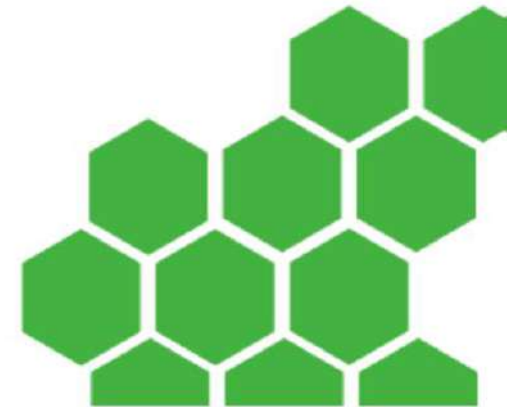
64. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999; 341:793-800.
65. Leizorovich A, Cohen AT, Turpie G, et al. PREVENT medical thromboprophylaxis study group. Randomised placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004; 110:874-9.
66. 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. *BMJ.* 2006; 332:325-9.
67. 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.
68. 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.
69. The Columbus Investigators, Buller HR, Gent M, et al. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1997; 337:657-62.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382:1599-607.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Pemmaraju N, Kroll MH, Afshar-Kharghan V, et al. Bleeding risk in thrombocytopenic cancer patients with venous thromboembolism (VTE) receiving anticoagulation. *Blood* 2012. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/120/21/3408/84440/Bleeding-Risk-in-Thrombocytopenic-Cancer-Patients>

84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:411-21.
88. 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.
89. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2017; 2017(1):121-7.
90. 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.
91. 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.
92. Frits IM, Bosch FTM, Young AM, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2020; 136(12):1433-41.
93. Francis CW, Kessler M, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the Daltecan Study. *J Thromb Haemost.* 2015; 13:1028-35.
94. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res.* 2017; 157:90-6.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Tufano A, Ageno W, Di Micco P, et al. Outcomes during anticoagulation in patients with symptomatic vs. incidental splanchnic vein thrombosis. *Thromb Res.* 2018; 164:69-74.
101. de Franchis R, Baveno V. 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.
102. Riva N, Donadini MP, Dentali F, et al. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res.* 2012; 130(1):S1-3.
103. Di Nisio M, Valeriani E, Riva N, et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:1562-8.
104. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 6:CD006468.
105. 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.
106. 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.

107. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, et al. A prospective study of rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res.* 2018; 162:88-92.
108. 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.
109. Carney BJ, Uhlmann E J, Puligandla M, et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(1):72-6.
110. Giustozzi M, Proietti G, Becattini C, et al. ICH in primary or metastatic brain cancer patients with or without anticoagulant treatment: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2022; 6:4873-83.
111. Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, Vink R, et al. The effects of unfractionated heparin on survival in patients with malignancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999; 82:1600-4.
112. 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.
113. 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.
114. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer. The Fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004; 22:1944-8.
115. Klerk CPW, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2130-5.
116. van Doormaal F, Di Nisio M, Otten HM, et al. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(15):2071-6.
117. Sanford 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.
118. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, et al. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020; 7:e746-55.



Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (EtD)



Author(s): Lara A Kahale, Elie A AKI, Charbel Matar, Ibrahim G Tsolakian, Maram B Hakoum, Itziar Etxeandia-Ikobaltzeta, Victor Yosucio, Irene Terrenato, Francesca Sperati, Maddalena Barba, Pablo Alonso-Coello

Question 4a: Pharmacological thromboprophylaxis compared to mechanical thromboprophylaxis for thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing surgery

Setting: Inpatient Surgical

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pharmacological thromboprophylaxis	Mechanical thromboprophylaxis	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
2 ^{1,2,a}	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	very serious ^c	none	1/130 (0.8%)	1/60 (1.7%)	RR 1.05 (0.07 to 15.69)	1 more per 1,000 (from 15 fewer to 245 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								0.7% ³				
Any PE (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
3 ^{2,4,5,d}	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	very serious ^e	none	0/205 (0.0%)	3/146 (2.1%)	RR 0.13 (0.01 to 2.38)	18 fewer per 1,000 (from 20 fewer to 28 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								0.2% ^{3,f}				
Symptomatic DVT (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
5 ^{2,4,5,6,g}	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	very serious ^h	none	7/328 (2.1%)	4/264 (1.5%)	RR 1.65 (0.50 to 5.47)	10 more per 1,000 (from 8 fewer to 68 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								0.2% ^{3,f}				

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pharmacological thromboprophylaxis	Mechanical thromboprophylaxis	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
										(from 1 fewer to 9 more)		
Any DVT (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
4 ^{2,4,6,i}	randomised trials	serious ^b	not serious ^k	not serious	very serious ^h	none	3/221 (1.4%)	10/163 (6.1%)	RR 0.29 (0.03 to 2.80)	44 fewer per 1,000 (from 60 fewer to 110 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								0.2% ^{3,l}				
Major Bleeding (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
2 ^{1,2,j}	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	very serious ^m	none	7/130 (5.4%)	1/160 (0.6%)	RR 2.52 (0.45 to 14.13)	10 more per 1,000 (from 3 fewer to 82 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								0.8% ³				
Reoperation for bleeding (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
1 ²	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	very serious ⁿ	none	0/109 (0.0%)	1/38 (2.6%)	RR 0.12 (0.00 to 2.84)	23 fewer per 1,000 (from – to 48 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Heparin-Induced thrombocytopenia - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pharmacological thromboprophylaxis	Mechanical thromboprophylaxis	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Quality of life impairment - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Chronic Thrombotic Pulmonary Hypertension - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- The trial Dickinson 1998 compared enoxaparin to thigh-high sequential compression devices and the trial Sakon 2010 compared enoxaparin to intermittent pneumatic compression.
- Downgraded by one level due to serious risk of bias. Lack of blinding and unclear allocation concealment.
- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (15 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (245 more per 1000 absolute increase) including only 2 events in total.
- The trials Clarke-Pearson 1993, Nagata 2015, and Sakon 2010 compared low molecular weight heparin (LMWH) to intermittent pneumatic compression.
- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (20 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (28 more per 1000 absolute increase), including only 3 events in total.
- Yamaoka 2015; the baseline risk for symptomatic PE and DVT is actually for symptomatic VTE (591 patients in mechanical arm, 362 in pharmacological arm; 1 event in the mechanical group giving 0.2% symptomatic VTE baseline risk in control group).
- The trials Clarke-Pearson 1993, Nagata 2015, and Sakon 2010 compared LMWH to intermittent pneumatic compression. The trial Maxwell 2001 compared LMWH to external pneumatic compression and the trial Murakami 2002 compared LMWH to thigh-length sequential pneumatic compression devices.
- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for no effect (8 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (68 more per 1000 absolute increase), including only 11 events in total.
- RR for symptomatic proximal DVT was 0.94, 95% CI 0.06,14.89; RR for any proximal DVT 1.36, 95%CI 0.3, 5.14 ; RR for symptomatic distal DVT could not be estimated due to zero events; RR for any distal DVT was 0.32, 95% 0.04,2.45
- The trial Maxwell 2001 compared LMWH to external pneumatic compression. The trials Nagata 2015, and Sakon 2010 compared LMWH to intermittent pneumatic compression. The trial Murakami 2002 compared LMWH to thigh-length sequential pneumatic compression devices.
- Unexplained inconsistency, with point estimates widely different and confidence intervals not overlapping (p-value Chi square= 0.07; I²=62%)
- The trial Dickinson 1998 compared enoxaparin to thigh-high sequential compression devices. The trial Sakon 2010 compared LMWH to intermittent pneumatic compression.
- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for no important effect (3 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (82 more per 1000 absolute increase), including only 8 events in total.
- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. Very wide 95% CI and very low number of events.

References

- Dickinson, Lawrence D, Miller, Lisa D, Patel, Chirag P, Gupta, Sanjay K. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. 1998.
- Sakon, Masato, Kobayashi, Takao, Shimazui, Toru. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: results from a multicenter, randomized, open-label study. *Thrombosis research*; 2010.
- Yamaoka, Yusuke, Ikeda, Masataka, Ikenaga, Masakazu, Haraguchi, Naotsugu, Miyake, Masakazu, Sekimoto, Mitsugu. Safety and efficacy of fondaparinux for prophylaxis of venous thromboembolism after colorectal cancer resection: a propensity score matched analysis. *Digestive surgery*; 2015.
- Nagata, Chie, Tanabe, Hiroshi, Takakura, Satoshi, Narui, Chikage, Saito, Motoaki, Yanaiharu, Nozomu, Okamoto, Aikou. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. 2015.
- Clarke-Pearson, Daniel L, Synan, Ingrid S, Dodge, Richard, Soper, John T, Berchuck, Andrew, Coleman, R Edward. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. 1993.
- Maxwell, G Larry, Synan, Ingrid, Dodge, Richard, Carroll, Barbara, Clarke-Pearson, Daniel L. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. 2001.

QUESTION 4a

Should pharmacological thromboprophylaxis vs. mechanical thromboprophylaxis be used for thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing surgery?

POPULATION:	Thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing surgery
INTERVENTION:	Pharmacological thromboprophylaxis
COMPARISON:	Mechanical thromboprophylaxis
MAIN OUTCOMES:	Mortality; Any PE; Symptomatic DVT; Any DVT; Major Bleeding; Reoperation for bleeding; Heparin-Induced thrombocytopenia; Quality of life impairment; Chronic Thrombotic Pulmonary Hypertension
SETTING:	Inpatient Surgical
PERSPECTIVE:	Clinical recommendation - population perspective
BACKGROUND:	Patients with cancer are at a higher risk of venous thromboembolism [VTE] (deep venous thrombosis [DVT], pulmonary embolism [PE], or both) when undergoing surgical procedures than patients without cancer (1). Prospective cohort studies have reported the incidence of postoperative DVT to be as high as 25% (2) and an incidence of PE ranging from 0.13 to 0.63% in the four to six weeks after general surgery (3), (4).
CONFLICT OF INTEREST:	

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>In a study (5) of surgical cancer patients in Australia, the in-hospital VTE rate was 0.79% and the post-discharge VTE rate was 0.39%. Surgery leads to a hypercoagulable state, indicating an increased risk for DVT. Compared to patients without cancer, those with cancer have a higher risk of perioperative VTE (6). Patients with cancer and VTE also have a higher risk of death than patients with cancer alone or with VTE alone (7). There is no solid consensus among surgical oncologists on their thromboembolic prevention practice patterns (8).</p> <p>A USA cohort study (9) of ovarian cancer patients who underwent surgery showed that:</p> <ul style="list-style-type: none"> Following primary surgery for ovarian cancer, the 30-day cost of care is elevated with a VTE episode (resulting in an increase of \$15,265). 	

- The 30-day mean cost of care for patients with no VTE was \$32,552 while patients experiencing a VTE had a cost of care of \$47,817.
- The difference in cost of care increased to \$21,435 at three months post-surgery (no VTE \$41,916 vs. VTE \$63,350), and \$22,325 at six months post-surgery (\$50,102 vs. \$72,427).

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th rowspan="2">N° of participants (studies) Follow up</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Risk with Mechanical prophylaxis</th> <th>Risk difference with Pharmacological prophylaxis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months</td> <td rowspan="3">190 (2 RCTs)^{1,2,a}</td> <td rowspan="3">⊕⊕○○ LOW^b</td> <td rowspan="3">RR 1.05 (0.07 to 15.69)</td> <td>Study population</td> <td></td> </tr> <tr> <td>17 per 1,000</td> <td>1 more per 1,000 (15 fewer to 245 more)</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>7 per 1,000</td> <td>0 fewer per 1,000 (7 fewer to 103 more)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Any PE follow up: range 1 weeks to 3 months</td> <td rowspan="3">351 (3 RCTs)^{2,3,4,c}</td> <td rowspan="3">⊕⊕○○ LOW^d</td> <td rowspan="3">RR 0.13 (0.01 to 2.38)</td> <td>Study population</td> <td></td> </tr> <tr> <td>21 per 1,000</td> <td>18 fewer per 1,000 (20 fewer to 28 more)</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2 per 1,000^e</td> <td>2 fewer per 1,000 (2 fewer to 3 more)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Risk with Mechanical prophylaxis	Risk difference with Pharmacological prophylaxis	Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months	190 (2 RCTs) ^{1,2,a}	⊕⊕○○ LOW ^b	RR 1.05 (0.07 to 15.69)	Study population		17 per 1,000	1 more per 1,000 (15 fewer to 245 more)	Low						7 per 1,000	0 fewer per 1,000 (7 fewer to 103 more)	Any PE follow up: range 1 weeks to 3 months	351 (3 RCTs) ^{2,3,4,c}	⊕⊕○○ LOW ^d	RR 0.13 (0.01 to 2.38)	Study population		21 per 1,000	18 fewer per 1,000 (20 fewer to 28 more)	Low						2 per 1,000 ^e	2 fewer per 1,000 (2 fewer to 3 more)	
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up					Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																																		
		Risk with Mechanical prophylaxis	Risk difference with Pharmacological prophylaxis																																							
Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months	190 (2 RCTs) ^{1,2,a}	⊕⊕○○ LOW ^b	RR 1.05 (0.07 to 15.69)	Study population																																						
				17 per 1,000	1 more per 1,000 (15 fewer to 245 more)																																					
				Low																																						
				7 per 1,000	0 fewer per 1,000 (7 fewer to 103 more)																																					
Any PE follow up: range 1 weeks to 3 months	351 (3 RCTs) ^{2,3,4,c}	⊕⊕○○ LOW ^d	RR 0.13 (0.01 to 2.38)	Study population																																						
				21 per 1,000	18 fewer per 1,000 (20 fewer to 28 more)																																					
				Low																																						
				2 per 1,000 ^e	2 fewer per 1,000 (2 fewer to 3 more)																																					

	Symptomatic DVT follow up: range 1 weeks to 3 months	592 (5 RCTs) ^{2,3,4,5,6,f}	⊕⊕○○ LOW ^g	RR 1.65 (0.50 to 5.47)	Study population	
					15 per 1,000	10 more per 1,000 (8 fewer to 68 more)
					Low	
		2 per 1,000 ^e	1 more per 1,000 (1 fewer to 9 more)			
	Any DVT follow up: range 1 weeks to 3 months ^h	384 (4 RCTs) ^{2,3,5,6,i}	⊕⊕○○ LOW ^{g,j}	RR 0.29 (0.03 to 2.80)	Study population	
					61 per 1,000	44 fewer per 1,000 (60 fewer to 110 more)
					Low	
		2 per 1,000 ^e	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 4 more)			
	Major Bleeding follow up: range 1 weeks to 3 months	290 (2 RCTs) ^{1,2,k}	⊕⊕○○ LOW ^l	RR 2.52 (0.45 to 14.13)	Study population	
					6 per 1,000	10 more per 1,000 (3 fewer to 82 more)
					Moderate	
		8 per 1,000	12 more per 1,000 (4 fewer to 105 more)			
Reoperation for bleeding follow up: range 1 weeks to 3 months	147 (1 RCT) ²	⊕⊕○○ LOW ^m	RR 0.12 (0.00 to 2.84)	Study population		
				26 per 1,000	23 fewer per 1,000 (26 fewer to 48 more)	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dickinson, Lawrence D, Miller, Lisa D, Patel, Chirag P, Gupta, Sanjay K. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. 1998. 2. Sakon, Masato, Kobayashi, Takao, Shimazui, Toru. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: results from a multicenter, randomized, open-label study. Thrombosis research; 2010. 3. Nagata, Chie, Tanabe, Hiroshi, Takakura, Satoshi, Narui, Chikage, Saito, Motoaki, Yanaihara, Nozomu, Okamoto, Aikou. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. 2015. 						

	<p>4. Clarke-Pearson, Daniel L, Synan, Ingrid S, Dodge, Richard, Soper, John T, Berchuck, Andrew, Coleman, R Edward. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. 1993.</p> <p>5. Maxwell, G Larry, Synan, Ingrid, Dodge, Richard, Carroll, Barbara, Clarke-Pearson, Daniel L. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. 2001.</p> <p>6. Murakami, Maki, Wiley, Lara A, Cindrick-Pounds, Lori, Hunter, Glenn C, Uchida, Tatsuo, Killewich, Lois A. External pneumatic compression does not increase urokinase plasminogen activator after abdominal surgery. 2002.</p> <p>a. The trial Dickinson 1998 compared enoxaparin to thigh-high sequential compression devices and the trial Sakon 2010 compared enoxaparin to intermittent pneumatic compression</p> <p>b. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (15 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (245 more per 1000 absolute increase) including only 2 events in total.</p> <p>c. The trials Clarke-Pearson 1993, Nagata 2015, and Sakon 2010 compared LMWH to intermittent pneumatic compression.</p> <p>d. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (20 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (28 more per 1000 absolute increase), including only 3 events in total.</p> <p>e. Yamaoka 2015; the baseline risk for symptomatic PE and DVT is actually for symptomatic VTE (591 patients in mechanical arm, 362 in pharmacological arm; 1 event in the mechanical group giving 0.2% symptomatic VTE baseline risk in control group)</p> <p>f. The trials Clarke-Pearson 1993, Nagata 2015, and Sakon 2010 compared LMWH to intermittent pneumatic compression. The trial Maxwell 2001 compared LMWH to external pneumatic compression and the trial Murakami 2002 compared LMWH to thigh-length sequential pneumatic compression devices.</p> <p>g. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for no effect (8 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (68 more per 1000 absolute increase), including only 11 events in total.</p> <p>h. RR for symptomatic proximal DVT was 0.94, 95% CI 0.06,14.89; RR for any proximal DVT 1.36, 95%CI 0.3, 5.14; RR for symptomatic distal DVT could not be estimated due to zero events; RR for any distal DVT was 0.32, 95% 0.04,2.45</p> <p>i. The trial Maxwell 2001 compared LMWH to external pneumatic compression. The trials Nagata 2015, and Sakon 2010 compared LMWH to intermittent pneumatic compression. The trial Murakami 2002 compared LMWH to thigh-length sequential pneumatic compression devices.</p> <p>j. Unexplained inconsistency, with point estimates widely different and confidence intervals not overlapping (p-value Chi square= 0.07; I2=62%)</p> <p>k. The trial Dickinson 1998 compared enoxaparin to thigh-high sequential compression devices. The trial Sakon 2010 compared LMWH to intermittent pneumatic compression.</p> <p>l. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for no important effect (3 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (82 more per 1000 absolute increase), including only 8 events in total.</p> <p>m. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. Very wide 95% CI and very low number of events.</p>	
--	--	--

	<p>No evidence for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIT • Quality of life • Chronic thrombotic pulmonary hypertension 																																									
<p>Undesirable effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>																																										
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>																																								
<p>○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know</p>	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p> <table border="1" data-bbox="439 788 1641 1412"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th rowspan="2">N° of participants (studies) Follow up</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Risk with Mechanical prophylaxis</th> <th>Risk difference with Pharmacological prophylaxis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months</td> <td rowspan="3">190 (2 RCTs)^{1,2,a}</td> <td rowspan="3">⊕⊕○○ LOW^b</td> <td rowspan="3">RR 1.05 (0.07 to 15.69)</td> <td>Study population</td> <td></td> </tr> <tr> <td>17 per 1,000</td> <td>1 more per 1,000 (15 fewer to 245 more)</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>7 per 1,000</td> <td>0 fewer per 1,000 (7 fewer to 103 more)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Any PE follow up: range 1 weeks to 3 months</td> <td rowspan="3">351 (3 RCTs)^{2,3,4,c}</td> <td rowspan="3">⊕⊕○○ LOW^d</td> <td rowspan="3">RR 0.13 (0.01 to 2.38)</td> <td>Study population</td> <td></td> </tr> <tr> <td>21 per 1,000</td> <td>18 fewer per 1,000 (20 fewer to 28 more)</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2 per 1,000^e</td> <td>2 fewer per 1,000 (2 fewer to 3 more)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Risk with Mechanical prophylaxis	Risk difference with Pharmacological prophylaxis	Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months	190 (2 RCTs) ^{1,2,a}	⊕⊕○○ LOW ^b	RR 1.05 (0.07 to 15.69)	Study population		17 per 1,000	1 more per 1,000 (15 fewer to 245 more)	Low						7 per 1,000	0 fewer per 1,000 (7 fewer to 103 more)	Any PE follow up: range 1 weeks to 3 months	351 (3 RCTs) ^{2,3,4,c}	⊕⊕○○ LOW ^d	RR 0.13 (0.01 to 2.38)	Study population		21 per 1,000	18 fewer per 1,000 (20 fewer to 28 more)	Low						2 per 1,000 ^e	2 fewer per 1,000 (2 fewer to 3 more)	<p>The panel agreed that the undesirable effects are small (for both patients at high or low risk of bleeding)???.</p>
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up					Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																																		
		Risk with Mechanical prophylaxis	Risk difference with Pharmacological prophylaxis																																							
Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months	190 (2 RCTs) ^{1,2,a}	⊕⊕○○ LOW ^b	RR 1.05 (0.07 to 15.69)	Study population																																						
				17 per 1,000	1 more per 1,000 (15 fewer to 245 more)																																					
				Low																																						
				7 per 1,000	0 fewer per 1,000 (7 fewer to 103 more)																																					
Any PE follow up: range 1 weeks to 3 months	351 (3 RCTs) ^{2,3,4,c}	⊕⊕○○ LOW ^d	RR 0.13 (0.01 to 2.38)	Study population																																						
				21 per 1,000	18 fewer per 1,000 (20 fewer to 28 more)																																					
				Low																																						
				2 per 1,000 ^e	2 fewer per 1,000 (2 fewer to 3 more)																																					

	Symptomatic DVT follow up: range 1 weeks to 3 months	592 (5 RCTs) ^{2,3,4,5,6,f}	⊕⊕○○ LOW ^g	RR 1.65 (0.50 to 5.47)	Study population	
					15 per 1,000	10 more per 1,000 (8 fewer to 68 more)
					Low	
		2 per 1,000 ^e	1 more per 1,000 (1 fewer to 9 more)			
	Any DVT follow up: range 1 weeks to 3 months ^h	384 (4 RCTs) ^{2,3,5,6,i}	⊕⊕○○ LOW ^{g,j}	RR 0.29 (0.03 to 2.80)	Study population	
					61 per 1,000	44 fewer per 1,000 (60 fewer to 110 more)
					Low	
		2 per 1,000 ^e	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 4 more)			
	Major Bleeding follow up: range 1 weeks to 3 months	290 (2 RCTs) ^{1,2,k}	⊕⊕○○ LOW ^l	RR 2.52 (0.45 to 14.13)	Study population	
					6 per 1,000	10 more per 1,000 (3 fewer to 82 more)
					Moderate	
		8 per 1,000	12 more per 1,000 (4 fewer to 105 more)			
Reoperation for bleeding follow up: range 1 weeks to 3 months	147 (1 RCT) ²	⊕⊕○○ LOW ^m	RR 0.12 (0.00 to 2.84)	Study population		
				26 per 1,000	23 fewer per 1,000 (26 fewer to 48 more)	
<ol style="list-style-type: none"> Dickinson, Lawrence D, Miller, Lisa D, Patel, Chirag P, Gupta, Sanjay K. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. 1998. Sakon, Masato, Kobayashi, Takao, Shimazui, Toru. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: results from a multicenter, randomized, open-label study. Thrombosis research; 2010. Nagata, Chie, Tanabe, Hiroshi, Takakura, Satoshi, Narui, Chikage, Saito, Motoaki, Yanaihara, Nozomu, Okamoto, Aikou. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. 2015. 						

	<p>4. Clarke-Pearson, Daniel L, Synan, Ingrid S, Dodge, Richard, Soper, John T, Berchuck, Andrew, Coleman, R Edward. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. 1993.</p> <p>5. Maxwell, G Larry, Synan, Ingrid, Dodge, Richard, Carroll, Barbara, Clarke-Pearson, Daniel L. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. 2001.</p> <p>6. Murakami, Maki, Wiley, Lara A, Cindrick-Pounds, Lori, Hunter, Glenn C, Uchida, Tatsuo, Killewich, Lois A. External pneumatic compression does not increase urokinase plasminogen activator after abdominal surgery. 2002.</p> <p>a. The trial Dickinson 1998 compared enoxaparin to thigh-high sequential compression devices and the trial Sakon 2010 compared enoxaparin to intermittent pneumatic compression</p> <p>b. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (15 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (245 more per 1000 absolute increase) including only 2 events in total.</p> <p>c. The trials Clarke-Pearson 1993, Nagata 2015, and Sakon 2010 compared LMWH to intermittent pneumatic compression.</p> <p>d. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (20 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (28 more per 1000 absolute increase), including only 3 events in total.</p> <p>e. Yamaoka 2015; the baseline risk for symptomatic PE and DVT is actually for symptomatic VTE (591 patients in mechanical arm, 362 in pharmacological arm; 1 event in the mechanical group giving 0.2% symptomatic VTE baseline risk in control group)</p> <p>f. The trials Clarke-Pearson 1993, Nagata 2015, and Sakon 2010 compared LMWH to intermittent pneumatic compression. The trial Maxwell 2001 compared LMWH to external pneumatic compression and the trial Murakami 2002 compared LMWH to thigh-length sequential pneumatic compression devices.</p> <p>g. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for no effect (8 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (68 more per 1000 absolute increase), including only 11 events in total.</p> <p>h. RR for symptomatic proximal DVT was 0.94, 95% CI 0.06,14.89; RR for any proximal DVT 1.36, 95%CI 0.3, 5.14 ; RR for symptomatic distal DVT could not be estimated due to zero events; RR for any distal DVT was 0.32, 95% 0.04,2.45</p> <p>i. The trial Maxwell 2001 compared LMWH to external pneumatic compression. The trials Nagata 2015, and Sakon 2010 compared LMWH to intermittent pneumatic compression. The trial Murakami 2002 compared LMWH to thigh-length sequential pneumatic compression devices.</p> <p>j. Unexplained inconsistency, with point estimates widely different and confidence intervals not overlapping (p-value Chi square= 0.07; I2=62%)</p> <p>k. The trial Dickinson 1998 compared enoxaparin to thigh-high sequential compression devices. The trial Sakon 2010 compared LMWH to intermittent pneumatic compression.</p> <p>l. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for no important effect (3 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (82 more per 1000 absolute increase), including only 8 events in total.</p> <p>m. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. Very wide 95% CI and very low number of events.</p>	
--	---	--

	<p>No evidence for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIT • Quality of life • Chronic thrombotic pulmonary hypertension 	
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The overall certainty of evidence was rated as very low due to imprecision and risk of bias.</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability 	<p>No data from cancer population on values of outcomes. Data on value of outcomes from non-cancer population:</p>	

o Probably no important uncertainty or variability
o No important uncertainty or variability

Outcomes	Estimates of utilities	Method	Source
PE	0.63-0.93	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004
DVT	0.64-0.99	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016
DVT patients' own current health	0.95	Time trade off	Locadia 2004
Gastrointestinal tract bleeding	0.65	Standard gamble - time trade off	Hogg 2013, Locadia 2004
Muscular bleeding	0.76	Time trade off	Locadia 2004
Minor intracranial bleeding	0.75	Standard gamble	Hogg 2013
Major intracranial bleeding	0.15	Standard gamble	Hogg 2013
Central nervous system bleeding	0.29-0.60	Standard gamble	Lenert 1997, O'Meara 1994

Data on preferences of interventions from cancer population:

- In an RCT, among patients receiving postoperative LMWH, 78% and 4% preferred receiving LMWH and wearing external pneumatic compression, respectively. Whereas among patients wearing external pneumatic compression, 74% and 3% preferred wearing external pneumatic compression and receiving LMWH, respectively (10).
- (11, 12, 13)

Balance of effects																										
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 		<p>The balance varies according to the baseline risk of bleeding. In lower risk patients, the balance does not favor either the pharmacological or the mechanical thromboprophylaxis. In higher risk patients, the balance probably favours the (mechanical).</p>																								
Resources required																										
How large are the resource requirements (costs)?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Cost of outcomes:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease/ Outcomes</th> <th>Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)</th> <th>Cost (Grosse 2016-USA setting)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall VTE</td> <td>Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors</td> <td>\$12,000 to \$15,000</td> </tr> <tr> <td>PE</td> <td>Event cost</td> <td>\$11,616 (Saunders 2016)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HIT</td> <td>Inpatient, outpatient in 6 months following DVT</td> <td>Cost in 6 months following DVT = \$5498;</td> </tr> <tr> <td>Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other</td> <td>Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bleeding</td> <td>6 months following DVT</td> <td>Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)</td> <td>\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost</td> <td>Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116</td> </tr> <tr> <td>Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</td> <td>Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs</td> <td>Excess cost = \$4942</td> </tr> </tbody> </table>	Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)	Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000	PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)	HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853	Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942	
Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)																								
Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000																								
PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)																								
HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;																								
	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853																								
Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018																								
	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization																								
	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116																								
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942																								

Cost of intervention:

Intervention	Drug costs in USD (United States) ^{a,b,c}		Drug costs in CAD (Canada) ^{d,e}	
	Cost per week	Cost per month	Cost per week	Dose
Warfarin (VKA)	\$4.43	\$9.94 ^a	\$0.49–\$0.84	Dose: Usual maintenance at 2 mg to 10 mg daily
Heparin (UFH)	Prophylactic Cost per week: \$12.08 Cost per month: \$54.36 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U every 8 hours	Cost per day: \$11.14 Cost per month: \$339.7 ^a	Dose: 37500 U/day
Fondaparinux (Arixta)	Prophylactic Cost per week: \$199.92 Cost per month: \$899.64 ^a	Prophylactic dose: 2.5 mg daily		
Dalteparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$152.40 Cost per month: \$685.80 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U daily	Cost per week: \$160.35 Cost per month: Full course of Tx is 5 days ^d	Dose: 200 IU/kg SC once daily for approximately 5 days (Brand: Fragmin)
Enoxaparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$154.59 Cost per month: \$695.66 ^a	Prophylactic dose: 40 mg daily	Cost per week: \$279.44 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 1 mg/kg SC twice daily for approximately 7 days (Brand: Lovenox)
Tinzaparin (LMWH)	Cost per week: \$198.17 Cost per month: \$891.77 ^a		Syringe Cost per week: \$159.04 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d Vial Cost per week: \$187.25 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 175 anti-Xa IU/kg SC once daily, average duration of 7 days (Brand: Innohep)
Dabigatran (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 150mg BID (Brand: Pradaxa)	Cost per week: \$22.40 Cost per month: \$32.00 (Full course of Tx is 10 days) ^d	Dose: 150 mg BID after treatment with parenteral anticoagulant for 5 to 10 days (Brand: Pradaxa)
Rivaroxaban (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.52 Cost per month: \$300.42–\$600.84 ^b	Dose: 20mg/day (Brand: Xarelto)	Cost per week: \$39.76 Cost per month: \$146.26 ^d	Dose: 15 mg BID for 1st three weeks, then 20 mg daily (Brand: Xarelto)
Apixaban (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 5mg BID (Brand: Eliquis)	Cost per week: \$44.80 Cost per month: \$120.00 ^d	Dose: 10 mg BID × 7 days, then 5 mg BID; 2.5 mg BID after at least 6 months
Aspirin	Cost per week: \$11.98 per bottle Cost per month: \$11.98 per bottle ^c	Dose: 100 mg/day	Cost per week: \$1.40 Cost per month: \$6.10 ^d	Dose: 100 mg/day

*Cost per day used to derive cost per month by conversion factor of 30.5; Cost per week used to derive cost per month by factor of 4.5

a. (15)

b. (16)

d. (17)

e. (18)

f. (19)

g. (20)

h. Pounds in 2013 (£1=\$1.550)

- (21, 22)

	<ul style="list-style-type: none"> • Average costs per hospitalization adjusted to 2015 dollars for patients with cancer without and with VTE were \$19,994 and \$37,352, respectively (14) 	
Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> • Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> No included studies 	<p>No research evidence on cancer population identified</p> <p>Indirect evidence from non-cancer population:</p> <p>Six reports compared mechanical prophylaxis with pharmacological prophylaxis in surgical patients. Mechanical prophylaxis included compression stocking, and sequential compression devices. Pharmacological prophylaxis compared included thromboprophylactic dosing of unfractionated heparin (UFH) and LMWH. In general, the mechanical methods were cost-saving compared with pharmacological prophylaxis. Several reports suggested mechanical methods were cost-effective compared with pharmacological prophylaxis, except one report suggested low-dose heparin is more cost-effective than sequential compression devices. (23, 24, 25, 26, 27, 28)</p>	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>No research evidence on cancer population identified</p>	

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lack of acceptability of anti-embolic stockings: cancer patients report that anti-embolic stockings are considered uncomfortable and have a negative impact on quality of life. (29) 	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Evidence from cancer population:</p> <ul style="list-style-type: none"> A retrospective US study in 123 ovarian cancer patients who underwent primary surgical staging/cytoreduction and chemotherapy 99% received mechanical thromboprophylaxis and 81% pharmacological thromboprophylaxis within 24 hours if surgery. (38) In a US administrative database analysis VTE prophylaxis in 43,327 patients who underwent surgery for a cerebral neoplasm, 70% were receiving thromboprophylaxis; 39% only mechanical, 13% only pharmacological and 18% both. Patients treated by high-volume physicians were more likely to receive any prophylaxis. (39) In an Australian observational study on 254 patients undergoing elective colorectal cancer surgery, pharmacological thromboprophylaxis was used in 97%, graduated compression stockings in 84% and pneumatic compression devices in 53% of patients. (5) In an Australian retrospective study on 200 patients undergoing colorectal surgery for cancer, 98% received pharmacological prophylaxis, with a median duration of eight days. (40) <p>Evidence from non-cancer population:</p> <p>Barriers to implementation of mechanical prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> Patient compliance with sequential compression devices was higher when using battery-powered (85%) compared with conventional (47%). Of patients using battery-powered 14% reported major problems, which was 79% with conventional. (41) Twenty three percent of patients receiving an automatic sequential leg compression system reported bothersome insomnia and in 3% the system had to be removed early. (42) <p>Barriers to implementation of pharmacological prophylaxis</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • A survey among Malaysian orthopedic surgeons showed that risk of bleeding was the greatest fear against the use of pharmacological prophylaxis. (31). • A survey of physicians showed that concerns over bleeding risks associated with antithrombotic use were reported as barriers to their use. (32) • A survey in Canadian ICUs showed that drug acquisition cost, fear of bleeding, lack of resident education, concern about renal failure, and habits were the top five barriers to LMWH use. (37) • Over 80% of 789 orthopedic surgeons were concerned or very concerned about bleeding, especially surgical-site bleeding. Most responders favoured anticoagulants that could offer a reduced bleeding risk and similar VTE prevention compared to current anticoagulants rather than a decrease in VTE and similar bleeding risk. (43) <p>General barriers for implementation Clinicians' low knowledge and organization of care</p> <ul style="list-style-type: none"> • Among 17 VTE specialists working in acute trusts in the UK, interviews revealed that no one feels directly responsible for VTE risk scoring and prophylaxis. Concern was expressed regarding the low level of VTE knowledge throughout the system. (30) • A survey among Malaysian orthopedic surgeons showed that 50% considered VTE as common a problem in Malaysia as in western countries. (31) • A survey of physicians shows that specific knowledge of guideline recommendations for the optimal use of antithrombotic agents use is low. (32) • Lack of local guidelines among surgeons in Australia and New Zealand lack of awareness, lack of local hospital guidelines and logistical issues (not specified) were most commonly cited as barriers to implementation of VTE prophylaxis. (33) • In hospitalized surgical patients, a hospital recommendation to continue thromboprophylaxis was given to 85% and was implemented in 97%. In 15% of patients without a hospital recommendation to continue, thromboprophylaxis was continued in 65%. (34) • An assessment of 22 Spanish acute care hospitals showed that VTE prophylaxis was relatively better in large hospitals and this was associated with the existence of VTE prophylaxis guidelines. (35) <p>General facilitators for implementation</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 2013 Cochrane systematic review showed that the use of alerts (computerized or paper-based), provider education or a multifaceted intervention increased appropriate thromboprophylaxis in hospitalized adult patients by 11-19%. (36) • A survey in Canadian ICUs showed that top five reported facilitators for thromboprophylaxis were preprinted orders, education, daily reminders, audit and feedback, and local quality improvement initiatives. (37) 	
--	---	--

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			
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
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

JUDGEMENT							
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 either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	X	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Nei pazienti chirurgici con tumori solidi la tromboprofilassi farmacologica può essere presa in considerazione rispetto a quella meccanica nei pazienti a basso rischio di sanguinamento mentre nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento può essere presa in considerazione la tromboprofilassi meccanica.

REFERENCES SUMMARY

1. Kakkar, Ajay K, Haas, Sylvia, Wolf, Helmut, Encke, Albrecht. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thrombosis and haemostasis*; 2005.
2. Clarke-Pearson, Daniel L, Synan, Ingrid S, Coleman, R Edward, Hinshaw, Wanda, Creasman, William T. The natural history of postoperative venous thromboemboli in gynecologic oncology: a prospective study of 382 patients. 1984.
3. Kiil, Jørgen, Axelsen, Frank, Kiil, Jette, Andersen, Daniel. Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep-vein thrombosis by low-dose heparin. *The Lancet*; 1978.
4. Huber, Olivier, Bounameaux, Henri, Borst, Francois, Rohner, Adrien. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. 1992.
5. Chandra, Raaj, Melino, Giovanni, Thomas, Michelle, Lawrence, Matthew J, Hunter, R Andrew, Moore, James. Is extended thromboprophylaxis necessary in elective colorectal cancer surgery?. *ANZ journal of surgery*; 2013.
6. Gallus, Alex S. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thrombosis and haemostasis*; 1997.

7. Levitan, Nathan, Dowlati, Afshin, Remick, Scot C, Tahsildar, Hassan I, Sivinski, Lynn D, Beyth, Rebecca, Rimm, Alfred A. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine*; 1999.
8. Einstein, M Heather, Pritts, Elizabeth A, Hartenbach, Ellen M. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecologic oncology*; 2007.
9. Hurley, R, Bijan, B, Moriarty, J, Ransom, J, Hendrickson, A Wahner, Bakkum-Gamez, J. Cost-analysis of Venous Thromboembolism in Epithelial Ovarian Cancer (OC): Evaluating the Economical Impact of Extended Prophylaxis. 2016.
10. Maxwell, G Larry, Synan, Ingrid, Hayes, Risa P, Clarke-Pearson, Daniel L. Preference and compliance in postoperative thromboembolism prophylaxis among gynecologic oncology patients. *Obstetrics & Gynecology*; 2002.
11. Utne, K. K., Tavoly, M., Wik, H. S., Jelsness-Jorgensen, L. P., Holst, R., Sandset, P. M., Ghanima, W.. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. 2016.
12. O'Meara, James J, McNutt, Robert A, Evans, Arthur T, Moore, Stacy W, Downs, Stephen M. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*; 1994.
13. Lenert, Leslie A, Soetikno, Roy M. Automated computer interviews to elicit utilities. 1997.
14. Lyman, Gary H, Culakova, Eva, Poniewierski, Marek S, Kuderer, Nicole M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thrombosis research*; 2018.
15. Lyman, Gary H, Khorana, Alok A, Falanga, Anna, Clarke-Pearson, Daniel, Flowers, Christopher, Jahanzeb, Mohammad, Kakkar, Ajay, Kuderer, Nicole M, Levine, Mark N, Liebman, Howard. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. 2007.
16. Biskupiak, Joseph, Ghate, Sameer R, Jiao, Tianze, Brixner, Diana. Cost implications of formulary decisions on oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Managed Care Pharmacy*; 2013.
17. Klarenbach, S, Lee, K, Boucher, M, So, H, Manns, B, Tonelli, M. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: Economic Evaluation. 2016.
18. Guanella, R, Ducruet, T, Johri, MMMJ, MIRON, M-J, Roussin, A, Desmarais, S, Joyal, F, Kassis, J, Solymoss, S, Ginsberg, JS. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2011.
19. NHS. NHS Electronic Drug Tariff. <http://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/>. 2017.
20. Dennis, Martin, Sandercock, Peter, Graham, Catriona, Forbes, John, Smith, J, Collaboration, CLOTS, Trials. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*; 2015.
21. Grosse, Scott D, Nelson, Richard E, Nyarko, Kwame A, Richardson, Lisa C, Raskob, Gary E. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. *Thrombosis research*; 2016.
22. Saunders, R, Ozols, A. Cost burden of venous thromboembolism and its prophylaxis in the United States. 2016.
23. Velmahos, G. C., Oh, Y., McCombs, J., Oder, D. An evidence-based cost-effectiveness model on methods of prevention of posttraumatic venous thromboembolism. *J Trauma*; Dec 2000.
24. Mamdani, M. M., Weingarten, C. M., Stevenson, J. G. Thromboembolic prophylaxis in moderate-risk patients undergoing elective abdominal surgery: decision and cost-effectiveness analyses. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy*; Nov-Dec 1996.
25. Maxwell, G. L., Myers, E. R., Clarke-Pearson, D. L. Cost-effectiveness of deep venous thrombosis prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Obstetrics & Gynecology*; Feb 2000.
26. Oster, G., Tuden, R. L., Colditz, G. A. Prevention of venous thromboembolism after general surgery. Cost-effectiveness analysis of alternative approaches to prophylaxis. *American Journal of Medicine*; May 1987.
27. Wade, R., Sideris, E., Paton, F., Rice, S., Palmer, S., Fox, D., Woolacott, N., Spackman, E. Graduated compression stockings for the prevention of deep-vein thrombosis in postoperative surgical patients: a systematic review and economic model with a value of information analysis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*; Nov 2015.
28. Cost-effectiveness Writing, Committee. Cost-effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis with a new mobile device after total hip arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*; Sep 2012.
29. Noble, Simon IR, Finlay, IG. Is long-term low-molecular-weight heparin acceptable to palliative care patients in the treatment of cancer related venous thromboembolism? A qualitative study. 2005.
30. McFarland, L., Murray, E., Harrison, S., Heneghan, C., Ward, A., Fitzmaurice, D., Greenfield, S. Current practice of venous thromboembolism prevention in acute trusts: a qualitative study. *BMJ Open*; Jun 17 2014.
31. Zairul-Nizam, Z. F., Gul, Y. A.. Malaysian orthopaedic surgeons' approach to venous thromboembolic disease prophylaxis: attitudes and practice. *Journal of Orthopaedic Surgery*; Dec 2003.
32. Arepally, G., Bauer, K. A., Bhatt, D. L., Merli, G. J., Naccarelli, G. V., Carter, R. D., Karcher, R. B., Berry, C. A., Keaton, K. L., Stowell, S. A. The use of antithrombotic therapies in the prevention and treatment of arterial and venous thrombosis: a survey of current knowledge and practice supporting the need for clinical education. [Erratum appears in *Crit Pathw Cardiol*. 2013 Mar;12(1):23]. *Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine*; Mar 2010.

33. Smart, Philip, Burbury, Kate, Lingaratnam, Senthil, Lynch, A Craig, Mackay, John, Heriot, Alexander. Thromboprophylaxis among Australasian colorectal surgeons. *ANZ journal of surgery*; 2013.
34. Schellong, S. M., Kaiser, J., Bramlage, P. Continuation of venous thromboembolism prophylaxis after hospital discharge into the outpatient setting: the ACCEPT study. *Journal of Thrombosis & Thrombolysis*; Feb 2015.
35. Saturno, P. J., Gama, Z. A., Fonseca, Y. A., Isep, Group. Prevention of venous thromboembolism and safe use of heparin in Spanish hospitals. *International Journal for Quality in Health Care*; Apr 2011.
36. Kahn, S. R., Morrison, D. R., Cohen, J. M., Emed, J., Tagalakis, V., Roussin, A., Geerts, W. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; Jul 16 2013.
37. Cook, D., Duffett, M., Lauzier, F., Ye, C., Dodek, P., Paunovic, B., Fowler, R., Kho, M. E., Foster, D., Stelfox, T., Sinuff, T., Zytaruk, N., Clarke, F., Wood, G., Cox, M., Kutsiogiannis, J., Jacka, M., Roussos, M., Kumar, H., Guyatt, G., Investigators, Conectct, T., Canadian Critical Care Trials, Group. Barriers and facilitators of thromboprophylaxis for medical-surgical intensive care unit patients: a multicenter survey. *Journal of Critical Care*; Jun 2014.
38. Liang, Margaret I, ElNaggar, Adam C, Nekkanti, Silpa, O'Malley, David M, Hade, Erinn M, Copeland, Larry J, Fowler, Jeffrey M, Salani, Ritu, Backes, Floor J, Cohn, David E. Setting the bar: compliance with ovarian cancer quality indicators at a National Cancer Institute-designated Comprehensive Cancer Center. 2015.
39. Zacharia, Brad E, Youngerman, Brett E, Bruce, Samuel S, Hershman, Dawn L, Neugut, Alfred I, Bruce, Jeffrey N, Wright, Jason D. Quality of Postoperative Venous Thromboembolism Prophylaxis in Neuro-oncologic Surgery. *Neurosurgery*; 2016.
40. Holwell, Anna, McKenzie, Jo-Lyn, Holmes, Miranda, Woods, Rodney, Nandurkar, Harshal, Tam, Constantine S, Bazargan, Ali. Venous thromboembolism prevention in patients undergoing colorectal surgery for cancer. *ANZ journal of surgery*; 2014.
41. Obi, A. T., Alvarez, R., Reames, B. N., Moote, M. J., Thompson, M. A., Wakefield, T. W., Henke, P. K. A prospective evaluation of standard versus battery-powered sequential compression devices in postsurgical patients. *American Journal of Surgery*; Apr 2015.
42. Cindolo, L., Salzano, L., Mirone, V., Imbimbo, C., Longo, N., Kakkos, S. K., Reddy, D. J. Thromboprophylaxis in radical retropubic prostatectomy: efficacy and patient compliance of a dual modality. *Urologia Internationalis*; 2009.
43. Ginzburg, E., Dujardin, F. Physicians' perceptions of the definition of major bleeding in major orthopedic surgery: results of an international survey. *Journal of Thrombosis & Thrombolysis*; Feb 2011.

Author(s): Lara A Kahale, Gian Paolo, Itziar Etxeandia-Ikobaltzeta, Pablo Alonso-Coello

Question 4b: Combination of both methods compared to Mechanical thromboprophylaxis alone for thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing surgery

Setting: Inpatient surgical

Bibliography:

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Combination of both methods	Mechanical thromboprophylaxis alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
4 ^{1,2,3,4,a}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	27/541 (5.0%)	17/543 (3.1%)	RR 1.36 (0.56 to 3.30)	11 more per 1,000 (from 14 fewer to 72 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								0.7% ⁵				
Any PE (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
6 ^{1,2,6,7,8,9,c}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	8/972 (0.8%)	12/996 (1.2%)	RR 0.68 (0.21 to 2.26)	4 fewer per 1,000 (from 10 fewer to 15 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								0.2% ^{5,a}				
Symptomatic PE (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
5 ^{2,6,7,10,f}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	1/526 (0.2%)	9/534 (1.7%)	RR 0.24 (0.05 to 1.12)	13 fewer per 1,000 (from 16 fewer to 2 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								0.2% ^{5,a}				

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Combination of both methods	Mechanical thromboprophylaxis alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
										fewer to 0 fewer)		
Any DVT (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
7 ^{1,2,3,6,7,8,9,g}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	62/982 (6.3%)	121/1016 (11.9%)	RR 0.54 (0.37 to 0.78)	55 fewer per 1,000 (from 75 fewer to 26 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0.2% ^{5,a}				
Symptomatic DVT (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
6 ^{1,2,3,7,9,h}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ⁱ	none	2/933 (0.2%)	12/956 (1.3%)	RR 0.22 (0.06 to 0.89)	10 fewer per 1,000 (from 12 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								0.2% ^{5,a}				
Major Bleeding (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
5 ^{1,2,3,7,9,a}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^d	none	13/541 (2.4%)	6/543 (1.1%)	RR 1.88 (0.71 to 4.99)	10 more per 1,000 (from 3 fewer to 44 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								0.8% ⁵				

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Combination of both methods	Mechanical thromboprophylaxis alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Reoperation for bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heparin Induced Thrombocytopenia - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chronic Thrombotic Pulmonary Hypertension - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quality of life impairment - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, and Zheng 2014 compared the combination of low molecular weight heparin (LMWH) and compression stockings to compression stockings alone. The trial Dickinson 1998 compared the combination of enoxaparin and anti-embolic stockings to thigh-high sequential compression devices and anti-embolic stockings. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone.
- Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (14 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (72 more per 1000 absolute increase); only 44 events in total.
- The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, Song 2014, and Zheng 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Dong 2018 compared the combination of LMWH, intermittent pneumatic compression, and elastic stockings to intermittent pneumatic compression and elastic stockings alone. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone.
- Downgraded by one level due to serious imprecision. Lower boundary of 95%CI crosses the clinical decision threshold and low number of event.
- Yamaoka 2015; Baseline risk for symptomatic PE and DVT is from symptomatic VTE as this data was not available. (591 patients in the mechanical arm, 1 event in the mechanical group giving 0.2% symptomatic VTE baseline risk in control group)
- The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, and Song 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Bigg 1992 compared the combination of mini-dose heparin and sequential compression boots and elastic compression hose to sequential compression boots and elastic compression hose alone. The trial Murakami 2002 compared combination of thigh-length sequential pneumatic compression devices and UFH to thigh-length sequential pneumatic compression devices alone.
- The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, Song 2014 and Zheng 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Dickinson 1998 compared the combination of enoxaparin and anti-embolic stockings to thigh-high sequential compression devices and anti-embolic stockings. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone.
- The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, and Zheng 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Song 2014 compared the combination of enoxaparin and Intermittent pneumatic compression to Intermittent pneumatic compression alone. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone.
- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. Lower boundary of 95%CI crosses the clinical decision threshold and low number of event.

References

- Zheng, H, Gao, Y, Yan, X, Gao, M, Gao, W. Prophylactic use of low molecular weight heparin in combination with graduated compression stockings in post-operative patients with gynecologic cancer. 2014.
- Nurmohamed, MT, Van Riel, AM, Henkens, CM, Koopman, MM, Que, GT, dAzemar, P, Büller, HR, Ten Cate, JW, Hoek, JA, Van Der Meer, J. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. Thrombosis and haemostasis; 1996.
- Dickinson, Lawrence D, Miller, Lisa D, Patel, Chirag P, Gupta, Sanjay K. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. 1998.
- G, Agnelli, F, Piovella, al, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. N Engl J Med; 1998.

5. Yamaoka, Yusuke, Ikeda, Masataka, Ikenaga, Masakazu, Haraguchi, Naotsugu, Miyake, Masakazu, Sekimoto, Mitsugu. Safety and efficacy of fondaparinux for prophylaxis of venous thromboembolism after colorectal cancer resection: a propensity score matched analysis. *Digestive surgery*; 2015.
6. Song, Kyo Young, Yoo, Han Mo, Kim, Eun Young, Kim, Ji-Il, Yim, Hyeon Woo, Jeon, Hae Myung, Park, Cho Hyun. Optimal prophylactic method of venous thromboembolism for gastrectomy in Korean patients: an interim analysis of prospective randomized trial. 2014.
7. Agnelli, Giancarlo, Piovella, Franco, Buoncristiani, Pio, Severi, Paolo, Pini, Mario, D'angelo, Armando, Beltrametti, Chiara, Damiani, Marcello, Andrioli, Gian Carlo, Pugliese, Raffaelino. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *New England Journal of Medicine*; 1998.
8. Dong, Jun, Wang, Jia, Feng, Yuan, Qi, Li-Ping, Fang, Hua, Wang, Guo-Dong, Wu, Zhou-Qiao, Wang, Hong-Zhi, Yang, Yue, Li, Qing. Effect of low molecular weight heparin on venous thromboembolism disease in thoracotomy patients with cancer. *Journal of thoracic disease*; 2018.
9. Jung, Yoon Ju, Seo, Ho Seok, Park, Cho Hyun, Jeon, Hae Myung, Kim, Ji-Il, Yim, Hyeon Woo, Song, Kyo Young. Venous thromboembolism incidence and prophylaxis use after gastrectomy among Korean patients with gastric adenocarcinoma: the PROTECTOR randomized clinical trial. *JAMA surgery*; 2018.
10. Bigg, Steven W, Catalona, William J. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy A prospective trial. 1992.

QUESTION 4b

Should combination of both methods vs. mechanical thromboprophylaxis alone be used for thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing surgery?	
POPULATION:	Thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing surgery
INTERVENTION:	Combination of both methods
COMPARISON:	Mechanical thromboprophylaxis alone
MAIN OUTCOMES:	Mortality; Any PE; Symptomatic PE; Any DVT; Symptomatic DVT; Major Bleeding; Reoperation for bleeding; HIT; Quality of life; Chronic Thrombotic Pulmonary Hypertension
SETTING:	Inpatient Surgical
PERSPECTIVE:	Clinical recommendation - population perspective
BACKGROUND:	Patients with cancer are at a higher risk of venous thromboembolism [VTE] (deep venous thrombosis [DVT], pulmonary embolism [PE], or both) when undergoing surgical procedures than patients without cancer. (1) Prospective cohort studies have reported the incidence of postoperative DVT to be as high as 25% (2, 3) and an incidence of PE ranging from 0.13 to 0.63% in the four to six weeks after general surgery. (4, 5)
CONFLICT OF INTEREST:	

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>In a study (6) of surgical cancer patients in Australia, the in-hospital VTE rate was 0.79% and the post-discharge VTE rate was 0.39%. Surgery leads to a hypercoagulable state, indicating an increased risk for DVT. (7) Compared to patients without cancer, those with cancer have a higher risk of perioperative VTE. (8) Patients with cancer and VTE also have a higher risk of death than patients with cancer alone or with VTE alone. (9) There is no solid consensus among surgical oncologists on their thromboembolic prevention practice patterns. (10)</p> <p>A USA cohort study (11) of ovarian cancer patients who underwent surgery showed that:</p> <ul style="list-style-type: none"> Following primary surgery for ovarian cancer, the 30-day cost of care is elevated with a VTE episode (resulting in an increase of \$15,265). The 30-day mean cost of care for patients with no VTE was \$32,552 while patients experiencing a VTE had a cost of care of \$47,817. 	

- The difference in cost of care increased to \$21,435 at three months post-surgery (no VTE \$41,916 vs. VTE \$63,350), and \$22,325 at six months post-surgery (\$50,102 vs. \$72,427).

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p>																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th rowspan="2">Nº of participants (studies) Follow up</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Risk with Mechanical thromboprophylaxis alone</th> <th>Risk difference with Combination of both methods</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months</td> <td rowspan="3">1084 (4 RCTs)^{1,2,3,4,a}</td> <td rowspan="3">⊕⊕⊕○ MODERATE^b</td> <td rowspan="3">RR 1.36 (0.56 to 3.30)</td> <td>Study population</td> <td></td> </tr> <tr> <td>31 per 1,000</td> <td>11 more per 1,000 (14 fewer to 72 more)</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>7 per 1,000⁵</td> <td>3 more per 1,000 (3 fewer to 16 more)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Any PE follow up: range 1 weeks to 3 months</td> <td rowspan="3">1968 (6 RCTs)^{1,2,6,7,8,9,c}</td> <td rowspan="3">⊕⊕○○ LOW^d</td> <td rowspan="3">RR 0.68 (0.21 to 2.26)</td> <td>Study population</td> <td></td> </tr> <tr> <td>12 per 1,000</td> <td>4 fewer per 1,000 (10 fewer to 15 more)</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2 per 1,000^{5,e}</td> <td>1 fewer per 1,000 (2 fewer to 3 more)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Risk with Mechanical thromboprophylaxis alone	Risk difference with Combination of both methods	Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months	1084 (4 RCTs) ^{1,2,3,4,a}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	RR 1.36 (0.56 to 3.30)	Study population		31 per 1,000	11 more per 1,000 (14 fewer to 72 more)	Low						7 per 1,000 ⁵	3 more per 1,000 (3 fewer to 16 more)	Any PE follow up: range 1 weeks to 3 months	1968 (6 RCTs) ^{1,2,6,7,8,9,c}	⊕⊕○○ LOW ^d	RR 0.68 (0.21 to 2.26)	Study population		12 per 1,000	4 fewer per 1,000 (10 fewer to 15 more)	Low						2 per 1,000 ^{5,e}	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 3 more)	
	Outcomes					Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																																	
		Risk with Mechanical thromboprophylaxis alone	Risk difference with Combination of both methods																																							
Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months	1084 (4 RCTs) ^{1,2,3,4,a}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	RR 1.36 (0.56 to 3.30)	Study population																																						
				31 per 1,000	11 more per 1,000 (14 fewer to 72 more)																																					
				Low																																						
				7 per 1,000 ⁵	3 more per 1,000 (3 fewer to 16 more)																																					
Any PE follow up: range 1 weeks to 3 months	1968 (6 RCTs) ^{1,2,6,7,8,9,c}	⊕⊕○○ LOW ^d	RR 0.68 (0.21 to 2.26)	Study population																																						
				12 per 1,000	4 fewer per 1,000 (10 fewer to 15 more)																																					
				Low																																						
				2 per 1,000 ^{5,e}	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 3 more)																																					

	Symptomatic PE follow up: range 1 weeks to 3 months	1060 (5 RCTs) ^{10,2,6,7,f}	⊕⊕○○ LOW ^d	RR 0.24 (0.05 to 1.12)	Study population	
					17 per 1,000	13 fewer per 1,000 (16 fewer to 2 more)
					Low	
					2 per 1,000 ^{5,e}	2 fewer per 1,000 (2 fewer to 0 fewer)
	Any DVT follow up: range 1 weeks to 3 months	1998 (7 RCTs) ^{1,2,3,6,7,8,9,g}	⊕⊕⊕⊕ HIGH	RR 0.54 (0.37 to 0.78)	Study population	
					119 per 1,000	55 fewer per 1,000 (75 fewer to 26 fewer)
					Low	
					2 per 1,000 ^{5,e}	1 fewer per 1,000 (1 fewer to 0 fewer)
	Symptomatic DVT follow up: range 1 weeks to 3 months	1889 (6 RCTs) ^{1,2,6,7,9,h}	⊕⊕○○ LOW ⁱ	RR 0.22 (0.06 to 0.89)	Study population	
					13 per 1,000	10 fewer per 1,000 (12 fewer to 1 fewer)
					Low	
					2 per 1,000 ^{5,e}	2 fewer per 1,000 (2 fewer to 0 fewer)
	Major Bleeding follow up: range 1 weeks to 3 months	1084 (5 RCTs) ^{1,2,3,7,9,a}	⊕⊕○○ LOW ^d	RR 1.88 (0.71 to 4.99)	Study population	
					11 per 1,000	10 more per 1,000 (3 fewer to 44 more)

				Low	
				8 per 1,000 ⁵	7 more per 1,000 (2 fewer to 32 more)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zheng, H, Gao, Y, Yan, X, Gao, M, Gao, W. Prophylactic use of low molecular weight heparin in combination with graduated compression stockings in post-operative patients with gynecologic cancer. 2014. 2. Nurmohamed, MT, Van Riel, AM, Henkens, CM, Koopman, MM, Que, GT, d'Azemar, P, Büller, HR, Ten Cate, JW, Hoek, JA, Van Der Meer, J. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. Thrombosis and haemostasis; 1996. 3. Dickinson, Lawrence D, Miller, Lisa D, Patel, Chirag P, Gupta, Sanjay K. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. 1998. 4. Agnelli, G, Piovella, F, Buoncristiani, P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. N Engl J Med; 1998. 5. Yamaoka, Yusuke, Ikeda, Masataka, Ikenaga, Masakazu, Haraguchi, Naotsugu, Miyake, Masakazu, Sekimoto, Mitsugu. Safety and efficacy of fondaparinux for prophylaxis of venous thromboembolism after colorectal cancer resection: a propensity score matched analysis. Digestive surgery; 2015. 6. Song, Kyo Young, Yoo, Han Mo, Kim, Eun Young, Kim, Ji-Il, Yim, Hyeon Woo, Jeon, Hae Myung, Park, Cho Hyun. Optimal prophylactic method of venous thromboembolism for gastrectomy in Korean patients: an interim analysis of prospective randomized trial. 2014. 7. Agnelli, Giancarlo, Piovella, Franco, Buoncristiani, Pio, Severi, Paolo, Pini, Mario, D'angelo, Armando, Beltrametti, Chiara, Damiani, Marcello, Andrioli, Gian Carlo, Pugliese, Raffaelino. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. New England Journal of Medicine; 1998. 8. Dong, Jun, Wang, Jia, Feng, Yuan, Qi, Li-Ping, Fang, Hua, Wang, Guo-Dong, Wu, Zhou-Qiao, Wang, Hong-Zhi, Yang, Yue, Li, Qing. Effect of low molecular weight heparin on venous thromboembolism disease in thoracotomy patients with cancer. Journal of thoracic disease; 2018. 9. Jung, Yoon Ju, Seo, Ho Seok, Park, Cho Hyun, Jeon, Hae Myung, Kim, Ji-Il, Yim, Hyeon Woo, Song, Kyo Young. Venous thromboembolism incidence and prophylaxis use after gastrectomy among Korean patients with gastric adenocarcinoma: the PROTECTOR randomized clinical trial. JAMA surgery; 2018. 10. Bigg, Steven W, Catalona, William J. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy A prospective trial. 1992. <ol style="list-style-type: none"> a. The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, and Zheng 2014 compared the combination of low molecular weight heparin (LMWH) and compression stockings to compression stockings alone. The trial Dickinson 1998 compared the combination of enoxaparin and anti-embolic stockings to thigh-high sequential compression devices and anti-embolic stockings. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone. b. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (14 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (72 more per 1000 absolute increase); only 44 events in total. 					

	<p>c. The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, Song 2014, and Zheng 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Dong 2018 compared the combination of LMWH, intermittent pneumatic compression, and elastic stockings to intermittent pneumatic compression and elastic stockings alone. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone.</p> <p>d. Downgraded by one level due to serious imprecision. Lower boundary of 95%CI crosses the clinical decision threshold and low number of event.</p> <p>e. Yamaoka 2015; Baseline risk for symptomatic PE and DVT is from symptomatic VTE as this data was not available. (591 patients in the mechanical arm, 1 event in the mechanical group giving 0.2% symptomatic VTE baseline risk in control group)</p> <p>f. The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, and Song 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Bigg 1992 compared the combination of mini-dose heparin and sequential compression boots and elastic compression hose to sequential compression boots and elastic compression hose alone. The trial Murakami 2002 compared combination of thigh-length sequential pneumatic compression devices and UFH to thigh-length sequential pneumatic compression devices alone.</p> <p>g. The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, Song 2014 and Zheng 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Dickinson 1998 compared the combination of enoxaparin and anti-embolic stockings to thigh-high sequential compression devices and anti-embolic stockings. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone.</p> <p>h. The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, and Zheng 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Song 2014 compared the combination of enoxaparin and Intermittent pneumatic compression to Intermittent pneumatic compression alone. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone.</p> <p>i. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. Lower boundary of 95%CI crosses the clinical decision threshold and low number of event.</p> <p>No evidence data for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reoperation for bleeding • HIT • Quality of life • Chronic Thrombotic Pulmonary Hypertension 	
--	---	--

Undesirable effects							
How substantial are the undesirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p>						
	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		
	Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months	1084 (4 RCTs) ^{1,2,3,4,a}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	RR 1.36 (0.56 to 3.30)	Study population		
					31 per 1,000		11 more per 1,000 (14 fewer to 72 more)
					Low		
	7 per 1,000 ⁵	3 more per 1,000 (3 fewer to 16 more)					
	Any PE follow up: range 1 weeks to 3 months	1968 (6 RCTs) ^{1,2,6,7,8,9,c}	⊕⊕○○ LOW ^d	RR 0.68 (0.21 to 2.26)	Study population		
					12 per 1,000		4 fewer per 1,000 (10 fewer to 15 more)
					Low		
	2 per 1,000 ^{5,e}	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 3 more)					
Symptomatic PE follow up: range	1060 (5 RCTs) ^{10,2,6,7,f}	⊕⊕○○ LOW ^d	RR 0.24 (0.05 to 1.12)	Study population			
				17 per 1,000	13 fewer per 1,000		

	1 weeks to 3 months				(16 fewer to 2 more)	
				Low		
				2 per 1,000 ^{5,e}	2 fewer per 1,000 (2 fewer to 0 fewer)	
	Any DVT follow up: range 1 weeks to 3 months	1998 (7 RCTs) ^{1,2,3,6,7,8,9,g}	⊕⊕⊕⊕ HIGH	RR 0.54 (0.37 to 0.78)	Study population	
					119 per 1,000	55 fewer per 1,000 (75 fewer to 26 fewer)
					Low	
				2 per 1,000 ^{5,e}	1 fewer per 1,000 (1 fewer to 0 fewer)	
	Symptomatic DVT follow up: range 1 weeks to 3 months	1889 (6 RCTs) ^{1,2,6,7,9,h}	⊕⊕○○ LOW ⁱ	RR 0.22 (0.06 to 0.89)	Study population	
					13 per 1,000	10 fewer per 1,000 (12 fewer to 1 fewer)
					Low	
					2 per 1,000 ^{5,e}	2 fewer per 1,000 (2 fewer to 0 fewer)
	Major Bleeding follow up: range 1 weeks to 3 months	1084 (5 RCTs) ^{1,2,3,7,9,a}	⊕⊕○○ LOW ^d	RR 1.88 (0.71 to 4.99)	Study population	
11 per 1,000					10 more per 1,000 (3 fewer to 44 more)	
Low						

				8 per 1,000 ⁵	7 more per 1,000 (2 fewer to 32 more)	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zheng, H, Gao, Y, Yan, X, Gao, M, Gao, W. Prophylactic use of low molecular weight heparin in combination with graduated compression stockings in post-operative patients with gynecologic cancer. 2014. 2. Nurmohamed, MT, Van Riel, AM, Henkens, CM, Koopman, MM, Que, GT, d'Azemar, P, Büller, HR, Ten Cate, JW, Hoek, JA, Van Der Meer, J. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. <i>Thrombosis and haemostasis</i>; 1996. 3. Dickinson, Lawrence D, Miller, Lisa D, Patel, Chirag P, Gupta, Sanjay K. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. 1998. 4. Agnelli, G, Piovella, F, Buoncristiani, P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. <i>N Engl J Med</i>; 1998. 5. Yamaoka, Yusuke, Ikeda, Masataka, Ikenaga, Masakazu, Haraguchi, Naotsugu, Miyake, Masakazu, Sekimoto, Mitsugu. Safety and efficacy of fondaparinux for prophylaxis of venous thromboembolism after colorectal cancer resection: a propensity score matched analysis. <i>Digestive surgery</i>; 2015. 6. Song, Kyo Young, Yoo, Han Mo, Kim, Eun Young, Kim, Ji-Il, Yim, Hyeon Woo, Jeon, Hae Myung, Park, Cho Hyun. Optimal prophylactic method of venous thromboembolism for gastrectomy in Korean patients: an interim analysis of prospective randomized trial. 2014. 7. Agnelli, Giancarlo, Piovella, Franco, Buoncristiani, Pio, Severi, Paolo, Pini, Mario, D'angelo, Armando, Beltrametti, Chiara, Damiani, Marcello, Andrioli, Gian Carlo, Pugliese, Raffaelino. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. <i>New England Journal of Medicine</i>; 1998. 8. Dong, Jun, Wang, Jia, Feng, Yuan, Qi, Li-Ping, Fang, Hua, Wang, Guo-Dong, Wu, Zhou-Qiao, Wang, Hong-Zhi, Yang, Yue, Li, Qing. Effect of low molecular weight heparin on venous thromboembolism disease in thoracotomy patients with cancer. <i>Journal of thoracic disease</i>; 2018. 9. Jung, Yoon Ju, Seo, Ho Seok, Park, Cho Hyun, Jeon, Hae Myung, Kim, Ji-Il, Yim, Hyeon Woo, Song, Kyo Young. Venous thromboembolism incidence and prophylaxis use after gastrectomy among Korean patients with gastric adenocarcinoma: the PROTECTOR randomized clinical trial. <i>JAMA surgery</i>; 2018. 10. Bigg, Steven W, Catalona, William J. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy A prospective trial. 1992. <ol style="list-style-type: none"> a. The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, and Zheng 2014 compared the combination of low molecular weight heparin (LMWH) and compression stockings to compression stockings alone. The trial Dickinson 1998 compared the combination of enoxaparin and anti-embolic stockings to thigh-high sequential compression devices and anti-embolic stockings. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone. b. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (14 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (72 more per 1000 absolute increase); only 44 events in total. c. The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, Song 2014, and Zheng 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Dong 2018 compared the combination of LMWH, 						

	<p>intermittent pneumatic compression, and elastic stockings to intermittent pneumatic compression and elastic stockings alone. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone.</p> <p>d. Downgraded by one level due to serious imprecision. Lower boundary of 95%CI crosses the clinical decision threshold and low number of event.</p> <p>e. Yamaoka 2015; Baseline risk for symptomatic PE and DVT is from symptomatic VTE as this data was not available. (591 patients in the mechanical arm, 1 event in the mechanical group giving 0.2% symptomatic VTE baseline risk in control group)</p> <p>f. The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, and Song 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Bigg 1992 compared the combination of mini-dose heparin and sequential compression boots and elastic compression hose to sequential compression boots and elastic compression hose alone. The trial Murakami 2002 compared combination of thigh-length sequential pneumatic compression devices and UFH to thigh-length sequential pneumatic compression devices alone.</p> <p>g. The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, Song 2014 and Zheng 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Dickinson 1998 compared the combination of enoxaparin and anti-embolic stockings to thigh-high sequential compression devices and anti-embolic stockings. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone.</p> <p>h. The trials Agnelli 1998, Nurmohamed 1996, and Zheng 2014 compared the combination of LMWH and compression stockings to compression stockings alone. The trial Song 2014 compared the combination of enoxaparin and Intermittent pneumatic compression to Intermittent pneumatic compression alone. The trial Jung 2018 (PROTECTOR) compared the combination of LMWH and intermittent pneumatic compression to intermittent pneumatic compression alone.</p> <p>i. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. Lower boundary of 95%CI crosses the clinical decision threshold and low number of event.</p> <p>No evidence data for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reoperation for bleeding • HIT • Quality of life • Chronic Thrombotic Pulmonary Hypertension 	
--	---	--

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The overall certainty of evidence was rated as low due to imprecision (limited data on combined prophylaxis for cancer patients).</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No data from cancer population on values of outcomes. Data on value of outcomes from non-cancer population:</p>	

Outcomes	Estimates of utilities	Method	Source
PE	0.63-0.93	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004
DVT	0.64-0.99	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016
DVT patients' own current health	0.95	Time trade off	Locadia 2004
Gastrointestinal tract bleeding	0.65	Standard gamble - time trade off	Hogg 2013, Locadia 2004
Muscular bleeding	0.76	Time trade off	Locadia 2004
Minor intracranial bleeding	0.75	Standard gamble	Hogg 2013
Major intracranial bleeding	0.15	Standard gamble	Hogg 2013
Central nervous system bleeding	0.29-0.60	Standard gamble	Lenert 1997, O'Meara 1994

Data on preferences of interventions from cancer population (12):

- In an RCT, among patients receiving postoperative LMWH, 78% and 4% preferred receiving LMWH and wearing external pneumatic compression, respectively. Whereas among patients wearing external pneumatic compression, 74% and 3% preferred wearing external pneumatic compression and receiving LMWH, respectively.

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>The balance varies according to the baseline risk of thrombosis. In lower risk patients, the balance does not favor either the intervention or the comparison. In higher risk patients the balance probably favours the intervention (combination of both methods).</p>

Resources required																										
How large are the resource requirements (costs)?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Cost of outcomes (15, 16):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease/ Outcomes</th> <th>Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)</th> <th>Cost (Grosse 2016-USA setting)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall VTE</td> <td>Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors</td> <td>\$12,000 to \$15,000</td> </tr> <tr> <td>PE</td> <td>Event cost</td> <td>\$11,616 (Saunders 2016)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HIT</td> <td>Inpatient, outpatient in 6 months following DVT</td> <td>Cost in 6 months following DVT = \$5498;</td> </tr> <tr> <td>Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other</td> <td>Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bleeding</td> <td>6 months following DVT</td> <td>Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)</td> <td>\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost</td> <td>Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116</td> </tr> <tr> <td>Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</td> <td>Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs</td> <td>Excess cost = \$4942</td> </tr> </tbody> </table> <p>Cost of intervention:</p>	Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)	Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000	PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)	HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853	Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942	<p>The panel considered that the costs are likely to be negligible. However, cost of mechanical prophylaxis will vary (e.g. device - intermittent pneumatic compression vs. graduated compression stockings, and setting). LMWH and mechanical prophylaxis costs will vary between settings (e.g. country).</p>
	Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)																							
	Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000																							
	PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)																							
	HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;																							
		Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853																							
	Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018																							
		Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization																							
Per-event cost		Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116																								
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942																								

	Intervention	Drug costs in USD (United States) ^{a,b,c}		Drug costs in CAD (Canada) ^{d,e}	
Pharmaco	Warfarin (VKA)	Cost per week: \$4.43 Cost per month: \$9.94 ^a		Cost per week: \$0.49–\$0.84 Cost per month: \$2.14–\$3.66 ^d	Dose: Usual maintenance at 2 mg to 10 mg daily
	Heparin (UFH)	Prophylactic Cost per week: \$12.08 Cost per month: \$54.36 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U every 8 hours	Cost per day: \$11.14 Cost per month: \$339.7 ^a	Dose: 37500 U/day
	Fondaparinux (Arixta)	Prophylactic Cost per week: \$199.92 Cost per month: \$899.64 ^a	Prophylactic dose: 2.5 mg daily		
	Dalteparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$152.40 Cost per month: \$685.80 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U daily	Cost per week: \$160.35 Cost per month: Full course of Tx is 5 days ^d	Dose: 200 IU/kg SC once daily for approximately 5 days (Brand: Fragmin)
	Enoxaparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$154.59 Cost per month: \$695.66 ^a	Prophylactic dose: 40 mg daily	Cost per week: \$279.44 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 1 mg/kg SC twice daily for approximately 7 days (Brand: Lovenox)
	Tinzaparin (LMWH)	Cost per week: \$198.17 Cost per month: \$891.77 ^a		Syringe Cost per week: \$159.04 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d Vial Cost per week: \$187.25 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 175 anti-Xa IU/kg SC once daily, average duration of 7 days (Brand: Innohep)
	Dabigatran (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 150mg BID (Brand: Pradaxa)	Cost per week: \$22.40 Cost per month: \$32.00 (Full course of Tx is 10 days) ^d	Dose: 150 mg BID after treatment with parenteral anticoagulant for 5 to 10 days (Brand: Pradaxa)
	Rivaroxaban (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.52 Cost per month: \$300.42–\$600.84 ^b	Dose: 20mg/day (Brand: Xarelto)	Cost per week: \$39.76 Cost per month: \$146.26 ^d	Dose: 15 mg BID for 1st three weeks, then 20 mg daily (Brand: Xarelto)
	Apixaban (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 5mg BID (Brand: Eliquis)	Cost per week: \$44.80 Cost per month: \$120.00 ^d	Dose: 10 mg BID × 7 days, then 5 mg BID; 2.5 mg BID after at least 6 months
Mechanical	Graduated compression stocking	Thigh-length, 25–35 mmHg at ankle: £14.28 (\$23.92)/pair; Knee-length, 25–35 mmHg at ankle: £12.28 (\$20.57)/pair; Thigh-length: £6.36 (\$10.65)/pair; Knee-length: £4.31 (\$7.22)/pair ^f			
	Pneumatic compression	Average £64.10 per patient, including the cost of sleeves, fitting and monitoring (\$99.36) ^{g,h}			

*Cost per day used to derive cost per month by conversion factor of 30.5; Cost per week used to derive cost per month by factor of 4.5

- a. (17)
- b. (18)
- d. (19)
- e. (20)
- f. (21)
- g. (13)

	<p>h. Pounds in 2013 (£1=\$1.550)</p> <p>Average costs per hospitalization adjusted to 2015 dollars for patients with cancer without and with VTE were \$19,994 and \$37,352, respectively (14)</p>	
<p>Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 		

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> No included studies 	<p>A study (22) on cost-effectiveness of combination thromboembolism prophylaxis (external pneumatic compression and LMWH) found that the use of combination therapy is estimated to be cost-effective for high-risk gynecologic oncology patients undergoing surgery.</p> <ul style="list-style-type: none"> Combination prophylaxis appeared to be cost-effective as long as the risk of perioperative VTE using this method of prevention was less than or equal to 4%. Cost-effectiveness estimates for combination prophylaxis varied from \$10,091 per life-year saved for a 35-year-old with IB cervix cancer to \$50,181 for a 65-year-old with stage IIIC ovarian cancer. Incremental cost per patient is \$5,000 for combination therapy vs. \$9,000 for external pneumatic compression alone (taking the 65-year-old stage IIIC ovarian cancer population). By adding LMWH to external pneumatic compression, the cost per life-year saved was less than \$50,000 per life-year saved. As marginal efficacy associated with addition of LMWH increases, cost-effectiveness is improved. 	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>No evidence from cancer population identified.</p>	

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lack of acceptability of anti-embolic stockings: cancer patients report that anti-embolic stockings are considered uncomfortable and have a negative impact on quality of life. (23) 	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<ul style="list-style-type: none"> 99% received mechanical thromboprophylaxis and 81% pharmacological thromboprophylaxis within 24 hours of surgery. (24) In a US administrative database analysis VTE prophylaxis in 43,327 patients who underwent surgery for a cerebral neoplasm, 70% were receiving thromboprophylaxis; 39% only mechanical, 13% only pharmacological and 18% both. Patients treated by high-volume physicians were more likely to receive any prophylaxis. (25) In an Australian observational study on 254 patients undergoing elective colorectal cancer surgery, pharmacological thromboprophylaxis was used in 97%, graduated compression stockings in 84% and pneumatic compression devices in 53% of patients. (6) In an Australian retrospective study on 200 patients undergoing colorectal surgery for cancer, 98% received pharmacological prophylaxis, with a median duration of eight days. (26) 	

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			
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
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

JUDGEMENT							
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 either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	X	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Nei pazienti chirurgici con tumori solidi la tromboprofilassi combinata può essere presa in considerazione rispetto alla tromboprofilassi meccanica da sola

REFERENCES SUMMARY

1. Kakkar, Ajay K, Haas, Sylvia, Wolf, Helmut, Encke, Albrecht. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thrombosis and haemostasis*; 2005.
2. Scurr, John H, Coleridge-Smith, PD, Hastay, James H. Deep venous thrombosis: a continuing problem. *BMJ: British Medical Journal*; 1988.
3. Clarke-Pearson, Daniel L, Synan, Ingrid S, Coleman, R Edward, Hinshaw, Wanda, Creasman, William T. The natural history of postoperative venous thromboemboli in gynecologic oncology: a prospective study of 382 patients. 1984.
4. Kiil, Jørgen, Axelsen, Frank, Kiil, Jette, Andersen, Daniel. Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep-vein thrombosis by low-dose heparin. *The Lancet*; 1978.
5. Huber, Olivier, Bounameaux, Henri, Borst, Francois, Rohner, Adrien. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. 1992.
6. Chandra, Raaj, Melino, Giovanni, Thomas, Michelle, Lawrence, Matthew J, Hunter, R Andrew, Moore, James. Is extended thromboprophylaxis necessary in elective colorectal cancer surgery? *ANZ journal of surgery*; 2013.
7. Caine, G. J., Stonelake, P. S., Lip, G. Y., Kehoe, S. T. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*; Nov-Dec 2002.
8. Gallus, Alex S. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thrombosis and haemostasis*; 1997.

9. Levitan, Nathan, Dowlati, Afshin, Remick, Scot C, Tahsildar, Hassan I, Sivinski, Lynn D, Beyth, Rebecca, Rimm, Alfred A. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine*; 1999.
10. Einstein, M Heather, Pritts, Elizabeth A, Hartenbach, Ellen M. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecologic oncology*; 2007.
11. Hurley, R, Bijan, B, Moriarty, J, Ransom, J, Hendrickson, A Wahner, Bakkum-Gamez, J. Cost-analysis of Venous Thromboembolism in Epithelial Ovarian Cancer (OC): Evaluating the Economical Impact of Extended Prophylaxis. 2016.
12. Maxwell, G Larry, Synan, Ingrid, Hayes, Risa P, Clarke-Pearson, Daniel L. Preference and compliance in postoperative thromboembolism prophylaxis among gynecologic oncology patients. *Obstetrics & Gynecology*; 2002.
13. Dennis, Martin, Sandercock, Peter, Graham, Catriona, Forbes, John, Smith, J, Collaboration, CLOTS Trials. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*; 2015.
14. Lyman, Gary H, Culakova, Eva, Poniewierski, Marek S, Kuderer, Nicole M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thrombosis research*; 2018.
15. Grosse, Scott D, Nelson, Richard E, Nyarko, Kwame A, Richardson, Lisa C, Raskob, Gary E. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. *Thrombosis research*; 2016.
16. Saunders, R, Ozols, A. Cost burden of venous thromboembolism and its prophylaxis in the United States. 2016.
17. Lyman, Gary H, Khorana, Alok A, Falanga, Anna, Clarke-Pearson, Daniel, Flowers, Christopher, Jahanzeb, Mohammad, Kakkar, Ajay, Kuderer, Nicole M, Levine, Mark N, Liebman, Howard. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. 2007.
18. Biskupiak, Joseph, Ghate, Sameer R, Jiao, Tianze, Brixner, Diana. Cost implications of formulary decisions on oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Managed Care Pharmacy*; 2013.
19. Klarenbach, S, Lee, K, Boucher, M, So, H, Manns, B, Tonelli, M. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: Economic Evaluation. 2016.
20. Guanella, R, Ducruet, T, Johri, MMMJ, MIRON, M-J, Roussin, A, Desmarais, S, Joyal, F, Kassis, J, Solymoss, S, Ginsberg, JS. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2011.
21. NHS. NHS Electronic Drug Tariff. <http://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/>. 2017.
22. Dainty, L, Maxwell, GL, Clarke-Pearson, Daniel L, Myers, ER. Cost-effectiveness of combination thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Gynecologic oncology*; 2004.
23. Noble, Simon Ian Robert, Nelson, A, Turner, C, Finlay, IG. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. *Bmj*; 2006.
24. Liang, Margaret I, ElNaggar, Adam C, Nekkanti, Silpa, O'Malley, David M, Hade, Erinn M, Copeland, Larry J, Fowler, Jeffrey M, Salani, Ritu, Backes, Floor J, Cohn, David E. Setting the bar: compliance with ovarian cancer quality indicators at a National Cancer Institute-designated Comprehensive Cancer Center. 2015.
25. Zacharia, Brad E, Youngerman, Brett E, Bruce, Samuel S, Hershman, Dawn L, Neugut, Alfred I, Bruce, Jeffrey N, Wright, Jason D. Quality of Postoperative Venous Thromboembolism Prophylaxis in Neuro-oncologic Surgery. *Neurosurgery*; 2016.
26. Holwell, Anna, McKenzie, Jo-Lyn, Holmes, Miranda, Woods, Rodney, Nandurkar, Harshal, Tam, Constantine S, Bazargan, Ali. Venous thromboembolism prevention in patients undergoing colorectal surgery for cancer. *ANZ journal of surgery*; 2014.

Question 4c: Combination of both methods compared to Pharmacological thromboprophylaxis alone for thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing surgery
Setting: Inpatient surgical

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Combination of both methods	Pharmacological thromboprophylaxis alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (follow up: range 5 days to 90 days)												
8 1,2,3,4,5,6,7,8,9	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	152/1770 (8.6%)	161/1795 (9.0%)	RR 0.98 (0.80 to 1.20)	2 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 18 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								4.7% ^d		1 fewer per 1,000 (from 9 fewer to 9 more)		
Symptomatic PE												
11 1,2,3,7,8,9,10,11,12,13,14	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^{b,e}	not serious	none	31/2888 (1.1%)	63/2732 (2.3%)	RR 0.47 (0.31 to 0.71)	12 fewer per 1,000 (from 16 fewer to 7 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Any PE (follow up: range 5 days to 90 days)												
7 4,5,7,13,15,16,17	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^f	none	13/1690 (0.8%)	20/1725 (1.2%)	RR 0.67 (0.33 to 1.35)	4 fewer per 1,000 (from 8 fewer to 4 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Any Proximal DVT (follow up: range 5 days to 90 days)												
9 1,4,7,12,14,15,16,18,19	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^g	none	62/1722 (3.6%)	88/1767 (5.0%)	RR 0.73 (0.45 to 1.17)	13 fewer per 1,000 (from 27 fewer to 8 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Any Distal DVT												
8 3,7,9,12,15,16,18,19	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^h	none	71/1451 (4.9%)	95/1480 (6.4%)	RR 0.81 (0.52 to 1.26)	12 fewer per 1,000 (from 31 fewer to 7 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Combination of both methods	Pharmacological thromboprophylaxis alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
										fewer to 17 more)		
Symptomatic Distal DVT (follow up: range 10 days to 28 days)												
3 ^{3,14,16}	randomised trials	serious ^a	not serious	serious ⁱ	very serious ^j	none	4/214 (1.9%)	2/215 (0.9%)	RR 1.99 (0.35 to 11.33)	9 more per 1,000 (from 6 fewer to 96 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Major Bleeding (follow up: range 4 days to 90 days)												
6 ^{1,4,8,9,12,16}	randomised trials	serious ^a	not serious ^k	serious ⁱ	very serious ^l	none	6/714 (0.8%)	5/723 (0.7%)	RR 1.05 (0.32 to 3.40)	0 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 17 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Reoperation for bleeding (follow up: range 5 days to 90 days)												
2 ^{2,13}	randomised trials	serious ^a	not serious	serious ⁱ	very serious ^m	none	0/60 (0.0%)	0/61 (0.0%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Heparin Induced Thrombocytopenia - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chronic Thrombotic Pulmonary Hypertension - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quality of life impairment - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Downgraded by one level due to serious risk of bias. Most studies did not report method of randomization and concealment of allocation; most or all studies were not blinded
- b. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Population included patients without cancer and critically ill patients admitted to the ICU
- c. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (9 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (9 more per 1000 absolute increase).
- d. The baseline risk consists of the control group event rate from trials including surgical cancer patients, i.e. the trials that included more than 50% of patients with cancer.
- e. The trial PREVENT by Arabi et al. 2019 reported on any PE (not symptomatic).
- f. Downgraded by one level due to serious imprecision. Low number of events (33) that does not meet the optimal information size

- g. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (27 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (8 more per 1000 absolute increase),
- h. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (31 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (17 more per 1000 absolute increase),
- i. Downgraded by one level due to serious indirectness. Population included patients without cancer.
- j. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (6 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (96 more per 1000 absolute increase), only 6 events in total.
- k. Some inconsistency in the estimation points, which could be explained by population type (>50% with or without cancer) A risk for bias considered together with the imprecision.
- l. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (5 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (17 more per 1000 absolute increase), only 11 events in total.
- m. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. RR not estimable, including only 121 participants in total

References

1. Stannard, J. P., Harris, R. M., Bucknell, A. L., Cossi, A., Ward, J., Arrington, E. D.. Prophylaxis of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty by using intermittent compression of the plantar venous plexus. *American Journal of Orthopedics* (Chatham, Nj); Feb 1996.
2. Ivancic, G. M., Moser, I., Homann, N. C., Pietsch, M., Kriechhammer, P., Hennerbichler, A.. [Intermittent compression devices for swelling reduction and thrombosis prophylaxis—a pilot study after total hip replacement. Is the 2 hour daily minimum application sufficient?]. *Unfallchirurg*; Sep 2006.
3. Edwards, J. Z., Pulido, P. A., Ezzet, K. A., Copp, S. N., Walker, R. H., Colwell, C. W.. Portable compression device and low-molecular-weight heparin compared with low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after total joint arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*; 2008.
4. Cohen, A. T., Skinner, J. A., Warwick, D., Brenkel, I.. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*; 2007.
5. Celebi, F., Balik, A. A., Yildirgan, M. I., Başoğlu, M., Adigüzel, H., Oren, D.. [Thromboembolic prophylaxis after major abdominal surgery]. *Ulusal travma dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*; 2001.
6. Dickinson, Lawrence D, Miller, Lisa D, Patel, Chirag P, Gupta, Sanjay K. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery*; 1998.
7. Arabi, Y. M., Al-Hameed, F., Burns, K. E. A., Mehta, S., Alsolamy, S. J., Alshahrani, M. S., Mandourah, Y., Almekhlafi, G. A., Almaani, M., Al Bshabshe, A., Finfer, S., Arshad, Z., Khalid, I., Mehta, Y., Gaur, A., Hawa, H., Buscher, H., Lababidi, H., Al Aithan, A., Abdukahil, S. A. I., Jose, J., Afesh, L. Y., Al-Dawood, A., Saudi Critical Care Trials, Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med*; Feb 18 2019.
8. Rasmussen, A., Hansen, P. T., Lindholt, J., Poulsen, T. D., Toftdahl, D. B., Gram, J., Toftgaard, C., Jespersen, J.. Venous thrombosis after abdominal surgery. A comparison between subcutaneous heparin and antithrombotic stockings, or both. *Journal of medicine*; 1988.
9. Dickinson, Lawrence D, Miller, Lisa D, Patel, Chirag P, Gupta, Sanjay K. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. 1998.
10. Ramos, R., Salem, B. I., Pawlikowski, M. P., Coords, C., Eisenberg, S., Leidenfrost, R.. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest*; 1996.
11. Patel, A., Couband, D., Féron, J. M., Signoret, F.. [Prevention of deep venous thrombosis in arthroplastic surgery of the hip by the combination of heparinotherapy and the antithrombosis stocking]. *Presse médicale* (Paris, France : 1983); 1988.
12. Lieberman, J. R., Huo, M. M., Hanway, J., Salvati, E. A., Sculco, T. P., Sharrock, N. E.. The prevalence of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty with hypotensive epidural anesthesia. *Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume*; Mar 1994.
13. Windisch, C., Kolb, W., Kolb, K., Grütznher, P., Venbrocks, R., Anders, J.. Pneumatic compression with foot pumps facilitates early postoperative mobilisation in total knee arthroplasty. *International orthopaedics*; 2011.
14. Murakami, Maki, Wiley, Lara A, Cindrick-Pounds, Lori, Hunter, Glenn C, Uchida, Tatsuo, Killewich, Lois A. External pneumatic compression does not increase urokinase plasminogen activator after abdominal surgery. *Journal of vascular surgery*; 2002.
15. Kalodiki, E. P., Hoppensteadt, D. A., Nicolaidis, A. N., Fareed, J., Gill, K., Regan, F., al-Kutoubi, A., Cunningham, D. A., Birch, R., Harris, N., Hunt, D., Johnson, J., Marx, C.. Deep venous thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin and elastic compression in patients having total hip replacement. A randomised controlled trial. *Int Angiol*; Jun 1996.
16. Sakai, T., Izumi, M., Kumagai, K., Kidera, K., Yamaguchi, T., Asahara, T., Kozuru, H., Jiuchi, Y., Mawatari, M., Osaki, M., Motokawa, S., Migita, K.. Effects of a Foot Pump on the Incidence of Deep Vein Thrombosis After Total Knee Arthroplasty in Patients Given Edoxaban: A Randomized Controlled Study. *Medicine*; Jan 2016.
17. Wille-Jørgensen, P., Thorup, J., Fischer, A., Holst-Christensen, J., Flamsholt, R.. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial. *Br J Surg*; Jul 1985.
18. Westrich, G. H., Sculco, T. P.. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. Pneumatic plantar compression and aspirin compared with aspirin alone. *Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume*; Jun 1996.
19. Siragusa, S., Vicentini, L., Carbone, S., Barone, M., Beltrametti, C., Piovella, F.. Intermittent pneumatic leg compression (IPLC) and unfractionated heparin (UFH) in the prevention of post-operative deep vein thrombosis in hip surgery: a randomized clinical trial. *British journal of haematology*; 1994.

QUESTION 4c

Should combination of both methods vs. pharmacological thromboprophylaxis alone be used for thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing surgery?	
POPULATION:	Thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing surgery
INTERVENTION:	Combination of both methods
COMPARISON:	Pharmacological thromboprophylaxis alone
MAIN OUTCOMES:	Mortality; Symptomatic PE; Symptomatic proximal DVT; Symptomatic Distal DVT; Major Bleeding; Reoperation for bleeding; Quality of life impairment; Heparin induced thrombocytopenia; Chronic thrombotic pulmonary hypertension
SETTING:	Inpatient surgical
PERSPECTIVE:	Clinical recommendation - population perspective
BACKGROUND:	Patients with cancer are at a higher risk of venous thromboembolism [VTE] (deep venous thrombosis [DVT], pulmonary embolism [PE], or both) when undergoing surgical procedures than patients without cancer (1). Prospective cohort studies have reported the incidence of postoperative DVT to be as high as 25% (2, 3) and an incidence of PE ranging from 0.13 to 0.63% in the four to six weeks after general surgery (4, 5).
CONFLICT OF INTEREST:	

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>In a study (6) of surgical cancer patients in Australia, the in-hospital VTE rate was 0.79% and the post-discharge VTE rate was 0.39%. Surgery leads to a hypercoagulable state, indicating an increased risk for DVT (7). Compared to patients without cancer, those with cancer have a higher risk of perioperative VTE (8). Patients with cancer and VTE also have a higher risk of death than patients with cancer alone or with VTE alone (9).</p> <p>A USA cohort study (10) of ovarian cancer patients who underwent surgery showed that:</p> <ul style="list-style-type: none"> Following primary surgery for ovarian cancer, the 30-day cost of care is elevated with a VTE episode (resulting in an increase of \$15,265). 	

- The 30-day mean cost of care for patients with no VTE was \$32,552 while patients experiencing a VTE had a cost of care of \$47,817.
- The difference in cost of care increased to \$21,435 at three months post-surgery (no VTE \$41,916 vs. VTE \$63,350), and \$22,325 at six months post-surgery (\$50,102 vs. \$72,427).

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th rowspan="2">N° of participants (studies) Follow up</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Risk with Pharmacological prophylaxis alone</th> <th>Risk difference with Combination of both methods</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortality follow up: range 5 days to 90 days</td> <td>1564 (7 RCTs)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{a,b,c}</td> <td>RR 0.29 (0.06 to 1.38)</td> <td>Study population 8 per 1,000</td> <td>5 fewer per 1,000 (7 fewer to 3 more)</td> </tr> <tr> <td>Symptomatic PE follow up: range 5 days to 90 days</td> <td>3617 (10 RCTs)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{b,c,d}</td> <td>RR 0.40 (0.25 to 0.65)</td> <td>Study population 31 per 1,000</td> <td>18 fewer per 1,000 (23 fewer to 11 fewer)</td> </tr> <tr> <td>Symptomatic proximal DVT follow up: range 10 days to 28 days</td> <td>202 (3 RCTs)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{b,c,e}</td> <td>RR 0.14 (0.01 to 2.63)</td> <td>Study population 29 per 1,000</td> <td>25 fewer per 1,000 (29 fewer to 47 more)</td> </tr> <tr> <td>Symptomatic Distal DVT follow up: range</td> <td>429 (3 RCTs)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{b,c,f}</td> <td>RR 1.99 (0.35 to 11.33)</td> <td>Study population 9 per 1,000</td> <td>9 more per 1,000 (6 fewer to 96 more)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Risk with Pharmacological prophylaxis alone	Risk difference with Combination of both methods	Mortality follow up: range 5 days to 90 days	1564 (7 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	RR 0.29 (0.06 to 1.38)	Study population 8 per 1,000	5 fewer per 1,000 (7 fewer to 3 more)	Symptomatic PE follow up: range 5 days to 90 days	3617 (10 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	RR 0.40 (0.25 to 0.65)	Study population 31 per 1,000	18 fewer per 1,000 (23 fewer to 11 fewer)	Symptomatic proximal DVT follow up: range 10 days to 28 days	202 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,e}	RR 0.14 (0.01 to 2.63)	Study population 29 per 1,000	25 fewer per 1,000 (29 fewer to 47 more)	Symptomatic Distal DVT follow up: range	429 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,f}	RR 1.99 (0.35 to 11.33)	Study population 9 per 1,000	9 more per 1,000 (6 fewer to 96 more)	
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up					Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																										
		Risk with Pharmacological prophylaxis alone	Risk difference with Combination of both methods																															
Mortality follow up: range 5 days to 90 days	1564 (7 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	RR 0.29 (0.06 to 1.38)	Study population 8 per 1,000	5 fewer per 1,000 (7 fewer to 3 more)																													
Symptomatic PE follow up: range 5 days to 90 days	3617 (10 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	RR 0.40 (0.25 to 0.65)	Study population 31 per 1,000	18 fewer per 1,000 (23 fewer to 11 fewer)																													
Symptomatic proximal DVT follow up: range 10 days to 28 days	202 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,e}	RR 0.14 (0.01 to 2.63)	Study population 29 per 1,000	25 fewer per 1,000 (29 fewer to 47 more)																													
Symptomatic Distal DVT follow up: range	429 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,f}	RR 1.99 (0.35 to 11.33)	Study population 9 per 1,000	9 more per 1,000 (6 fewer to 96 more)																													

10 days to 28 days					
Major Bleeding follow up: range 4 days to 90 days	1437 (6 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,g}	RR 1.05 (0.32 to 3.40)	Study population 7 per 1,000	0 fewer per 1,000 (5 fewer to 17 more)
Reoperation for bleeding follow up: range 5 days to 90 days	121 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,h}	not estimable	Study population 0 per 1,000	0 fewer per 1,000 (0 fewer to 0 fewer)
<p>a. Downgraded by one level due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (7 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (3 more per 1000 absolute increase), only 7 events in total.</p> <p>b. Downgraded by one level due to serious risk of bias. Most studies did not report method of randomization and concealment of allocation; most or all studies were not blinded</p> <p>c. Downgraded by one level due to serious indirectness. Population included patients without cancer.</p> <p>d. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. RR not estimable, including only 76 participants in total</p> <p>e. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (29 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (47 more per 1000 absolute increase), only 3 events in total.</p> <p>f. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (27 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (1000 more per 1000 absolute increase), only 5 events in total.</p> <p>g. Some inconsistency in the estimation points, which could be explained by population type (>50% with or without cancer) A risk for bias considered together with the imprecision.</p> <p>h. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. RR not estimable, including only 121 participants in total</p> <p>No evidence for the outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quality of life impairment • Heparin induced thrombocytopenia • Chronic thrombotic pulmonary hypertension 					

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolopment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th rowspan="2">N° of participants (studies) Follow up</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Risk with Pharmacological prophylaxis alone</th> <th>Risk difference with Combination of both methods</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortality follow up: range 5 days to 90 days</td> <td>1564 (7 RCTs)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{a,b,c}</td> <td>RR 0.29 (0.06 to 1.38)</td> <td>Study population 8 per 1,000</td> <td>5 fewer per 1,000 (7 fewer to 3 more)</td> </tr> <tr> <td>Symptomatic PE follow up: range 5 days to 90 days</td> <td>3617 (10 RCTs)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{b,c,d}</td> <td>RR 0.40 (0.25 to 0.65)</td> <td>Study population 31 per 1,000</td> <td>18 fewer per 1,000 (23 fewer to 11 fewer)</td> </tr> <tr> <td>Symptomatic proximal DVT follow up: range 10 days to 28 days</td> <td>202 (3 RCTs)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{b,c,e}</td> <td>RR 0.14 (0.01 to 2.63)</td> <td>Study population 29 per 1,000</td> <td>25 fewer per 1,000 (29 fewer to 47 more)</td> </tr> <tr> <td>Symptomatic Distal DVT follow up: range 10 days to 28 days</td> <td>429 (3 RCTs)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{b,c,f}</td> <td>RR 1.99 (0.35 to 11.33)</td> <td>Study population 9 per 1,000</td> <td>9 more per 1,000 (6 fewer to 96 more)</td> </tr> <tr> <td>Major Bleeding follow up: range 4 days to 90 days</td> <td>1437 (6 RCTs)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{b,c,g}</td> <td>RR 1.05 (0.32 to 3.40)</td> <td>Study population 7 per 1,000</td> <td>0 fewer per 1,000 (5 fewer to 17 more)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Risk with Pharmacological prophylaxis alone	Risk difference with Combination of both methods	Mortality follow up: range 5 days to 90 days	1564 (7 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	RR 0.29 (0.06 to 1.38)	Study population 8 per 1,000	5 fewer per 1,000 (7 fewer to 3 more)	Symptomatic PE follow up: range 5 days to 90 days	3617 (10 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	RR 0.40 (0.25 to 0.65)	Study population 31 per 1,000	18 fewer per 1,000 (23 fewer to 11 fewer)	Symptomatic proximal DVT follow up: range 10 days to 28 days	202 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,e}	RR 0.14 (0.01 to 2.63)	Study population 29 per 1,000	25 fewer per 1,000 (29 fewer to 47 more)	Symptomatic Distal DVT follow up: range 10 days to 28 days	429 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,f}	RR 1.99 (0.35 to 11.33)	Study population 9 per 1,000	9 more per 1,000 (6 fewer to 96 more)	Major Bleeding follow up: range 4 days to 90 days	1437 (6 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,g}	RR 1.05 (0.32 to 3.40)	Study population 7 per 1,000	0 fewer per 1,000 (5 fewer to 17 more)	
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up					Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																																
		Risk with Pharmacological prophylaxis alone	Risk difference with Combination of both methods																																					
Mortality follow up: range 5 days to 90 days	1564 (7 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	RR 0.29 (0.06 to 1.38)	Study population 8 per 1,000	5 fewer per 1,000 (7 fewer to 3 more)																																			
Symptomatic PE follow up: range 5 days to 90 days	3617 (10 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	RR 0.40 (0.25 to 0.65)	Study population 31 per 1,000	18 fewer per 1,000 (23 fewer to 11 fewer)																																			
Symptomatic proximal DVT follow up: range 10 days to 28 days	202 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,e}	RR 0.14 (0.01 to 2.63)	Study population 29 per 1,000	25 fewer per 1,000 (29 fewer to 47 more)																																			
Symptomatic Distal DVT follow up: range 10 days to 28 days	429 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,f}	RR 1.99 (0.35 to 11.33)	Study population 9 per 1,000	9 more per 1,000 (6 fewer to 96 more)																																			
Major Bleeding follow up: range 4 days to 90 days	1437 (6 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,g}	RR 1.05 (0.32 to 3.40)	Study population 7 per 1,000	0 fewer per 1,000 (5 fewer to 17 more)																																			

	Reoperation for bleeding follow up: range 5 days to 90 days	121 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,h}	not estimable	Study population	
					0 per 1,000	0 fewer per 1,000 (0 fewer to 0 fewer)
<p>a. Downgraded by one level due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (7 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (3 more per 1000 absolute increase), only 7 events in total.</p> <p>b. Downgraded by one level due to serious risk of bias. Most studies did not report method of randomization and concealment of allocation; most or all studies were not blinded</p> <p>c. Downgraded by one level due to serious indirectness. Population included patients without cancer.</p> <p>d. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. RR not estimable, including only 76 participants in total</p> <p>e. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (29 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (47 more per 1000 absolute increase), only 3 events in total.</p> <p>f. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of important benefit (27 fewer per 1000 absolute reduction) and important harm (1000 more per 1000 absolute increase), only 5 events in total.</p> <p>g. Some inconsistency in the estimation points, which could be explained by population type (>50% with or without cancer) A risk for bias considered together with the imprecision.</p> <p>h. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. RR not estimable, including only 121 participants in total</p> <p>No evidence for the outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quality of life impairment • Heparin induced thrombocytopenia • Chronic thrombotic pulmonary hypertension 						

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The overall certainty of the estimates of effects was based on the lowest certainty of evidence for the critical outcomes.</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No data from cancer population on values of outcomes. Data on value of outcomes from non-cancer population (11, 12, 13, 14) (15):</p>	

Outcomes	Estimates of utilities	Method	Source
PE	0.63-0.93	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004
DVT	0.64-0.99	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016
DVT patients' own current health	0.95	Time trade off	Locadia 2004
Gastrointestinal tract bleeding	0.65	Standard gamble - time trade off	Hogg 2013, Locadia 2004
Muscular bleeding	0.76	Time trade off	Locadia 2004
Minor intracranial bleeding	0.75	Standard gamble	Hogg 2013
Major intracranial bleeding	0.15	Standard gamble	Hogg 2013
Central nervous system bleeding	0.29-0.60	Standard gamble	Lenert 1997, O'Meara 1994

Data on preferences of interventions from cancer population:

- In an RCT, among patients receiving postoperative LMWH, 78% and 4% preferred receiving LMWH and wearing external pneumatic compression, respectively. Whereas among patients wearing external pneumatic compression, 74% and 3% preferred wearing external pneumatic compression and receiving LMWH, respectively. (16)

Data on preferences of interventions from non-cancer population:

- Patients highly value the benefits of VTE risk reduction of VTE prophylaxis; (17, 18, 19, 20)
- Patients would like to avoid adverse events but most of them are "not afraid of" the adverse events (21, 17, 15, 19, 20).
- For patients using mechanical methods to prevent VTE, in general patients would like to continue with the same method (16). However, discomfort with the mechanical methods is a major complaint with this intervention (22, 23). Most patients prefer knee-length stockings rather than thigh-length stockings (23).

Balance of effects

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 		

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Cost of outcomes (30, 31):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease/ Outcomes</th> <th>Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)</th> <th>Cost (Grosse 2016-USA setting)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall VTE</td> <td>Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors</td> <td>\$12,000 to \$15,000</td> </tr> <tr> <td>PE</td> <td>Event cost</td> <td>\$11,616 (Saunders 2016)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HIT</td> <td>Inpatient, outpatient in 6 months following DVT</td> <td>Cost in 6 months following DVT = \$5498;</td> </tr> <tr> <td>Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other</td> <td>Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bleeding</td> <td>6 months following DVT</td> <td>Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)</td> <td>\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost</td> <td>Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116</td> </tr> <tr> <td>Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</td> <td>Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs</td> <td>Excess cost = \$4942</td> </tr> </tbody> </table>	Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)	Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000	PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)	HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853	Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942	
Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)																								
Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000																								
PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)																								
HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;																								
	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853																								
Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018																								
	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization																								
	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116																								
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942																								

Cost of intervention:

	Intervention	Drug costs in USD (United States) ^{a,b,c}		Drug costs in CAD (Canada) ^{d,e}	
Pharmaco	Warfarin (VKA)	Cost per week: \$4.43 Cost per month: \$9.94 ^a		Cost per week: \$0.49–\$0.84 Cost per month: \$2.14–\$3.66 ^d	Dose: Usual maintenance at 2 mg to 10 mg daily
	Heparin (UFH)	Prophylactic Cost per week: \$12.08 Cost per month: \$54.36 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U every 8 hours	Cost per day: \$11.14 Cost per month: \$339.7 ^a	Dose: 37500 U/day
	Fondaparinux (Arixta)	Prophylactic Cost per week: \$199.92 Cost per month: \$899.64 ^a	Prophylactic dose: 2.5 mg daily		
	Dalteparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$152.40 Cost per month: \$685.80 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U daily	Cost per week: \$160.35 Cost per month: Full course of Tx is 5 days ^d	Dose: 200 IU/kg SC once daily for approximately 5 days (Brand: Fragmin)
	Enoxaparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$154.59 Cost per month: \$695.66 ^a	Prophylactic dose: 40 mg daily	Cost per week: \$279.44 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 1 mg/kg SC twice daily for approximately 7 days (Brand: Lovenox)
	Tinzaparin (LMWH)	Cost per week: \$198.17 Cost per month: \$891.77 ^a		Syringe Cost per week: \$159.04 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d Vial Cost per week: \$187.25 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 175 anti-Xa IU/kg SC once daily, average duration of 7 days (Brand: Innohep)
	Dabigatran (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 150mg BID (Brand: Pradaxa)	Cost per week: \$22.40 Cost per month: \$32.00 (Full course of Tx is 10 days) ^d	Dose: 150 mg BID after treatment with parenteral anticoagulant for 5 to 10 days (Brand: Pradaxa)
	Rivaroxaban (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.52 Cost per month: \$300.42–\$600.84 ^b	Dose: 20mg/day (Brand: Xarelto)	Cost per week: \$39.76 Cost per month: \$146.26 ^d	Dose: 15 mg BID for 1st three weeks, then 20 mg daily (Brand: Xarelto)
Apixaban (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 5mg BID (Brand: Eliquis)	Cost per week: \$44.80 Cost per month: \$120.00 ^d	Dose: 10 mg BID × 7 days, then 5 mg BID; 2.5 mg BID after at least 6 months	
Mechanical	Graduated compression stocking	Thigh-length, 25–35 mmHg at ankle: £14.28 (\$23.92)/pair; Knee-length, 25–35 mmHg at ankle: £12.28 (\$20.57)/pair; Thigh-length: £6.36 (\$10.65)/pair; Knee-length: £4.31 (\$7.22)/pair ^f			
	Pneumatic compression	Average £64.10 per patient, including the cost of sleeves, fitting and monitoring (\$99.36) ^{g,h}			

*Cost per day used to derive cost per month by conversion factor of 30.5; Cost per week used to derive cost per month by factor of 4.5

a. (32)

b. (33)

d. (34)

e. (35)

f. (36)

g. (37)

h. Pounds in 2013 (£1=\$1.550)

	<ul style="list-style-type: none"> • Average costs per hospitalization adjusted to 2015 dollars for patients with cancer without and with VTE were \$19,994 and \$37,352, respectively (24). <p>Resource use for pharmacological prophylaxis (indirect evidence):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depending on the types of prophylaxis used, the costs are shown to vary (25), a study evaluating the financial implication of VTE prophylaxis in a United Kingdom trauma clinic, showed that in 388 patients with injuries of the lower limb requiring immobilization, the total pay (cost of healthcare practitioner) and non-pay (consumables, drugs and blood-test investigations) costs for prophylaxis with dalteparin (mean duration of prophylaxis per patient was 46 days, with a range of 6 to 168 days) was £107.54 (\$143.18 in 2011 USD) per patient, and with dabigatran £143.99 (\$191.71 in 2011 USD) per patient. • Merli et al. 2010 (26), compared the total direct medical costs associated with VTE prophylaxis with enoxaparin and unfractionated heparin (UFH) in patients with a diverse range of medical and surgical conditions conferring VTE risk using hospital discharge and billing records between January 2002 and December 2006. After adjustment for pre-defined covariates, including length of stay and patients' diagnosis severity level, the mean adjusted total direct medical costs per discharge for the UFH group were \$6443 (2010 USD) and \$5363 (2010 USD) for the enoxaparin group. • Mody et al. 2014 (27), reported on resource utilization (in 2012 USD) for VTE prophylaxis after knee replacement and hip replacement based on an economic model from a hospital perspective developed using treatment regimens from the ROCKET-AF, EINSTEIN-DVT and PE, and RECORD1-3 randomized clinical trials. Anticoagulant treatment unit cost was reported as \$8.84 for rivaroxaban (20/15/10 mg QD), and \$22.00 for generic enoxaparin (40mg DQ). Total inpatient hospital cost for knee replacement was reported as \$15,490 for prophylaxis with rivaroxaban, and \$15,530 for prophylaxis with other agents (enoxaparin, warfarin, or enoxaparin plus warfarin). Total inpatient hospital cost for hip replacement was reported as \$15,669 for prophylaxis with rivaroxaban, and \$15,708 for prophylaxis with other agents (enoxaparin, warfarin, or enoxaparin plus warfarin). <p>Resource use for mechanical prophylaxis (indirect evidence):</p> <ul style="list-style-type: none"> • A health technology assessment (28) based on the CLOTS 3 trial, a multi-centre trial in the United Kingdom assessing use of intermittent pneumatic compression (IPC) for VTE prophylaxis in hospitalized immobile stroke patients, estimated an average cost of £64.10 (\$99.36 in 2013 USD) per patient for the cost of sleeves, fitting and monitoring. The mean total hospital costs including IPC were estimated at £12,567 (\$19,478 in 2013 USD). <p>Resource use for disease (indirect evidence):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vekeman et al. 2011 (29), reported the cost burden of VTE in total hip replacement (THR) and total knee replacement (TKR) surgical populations based on health insurance claims in the U.S. between January 2004 and December 2008. Up to 3 months after THR/TKR, mean incremental healthcare costs (in USD) per patient per month associated with VTE, any bleeding, and major bleeding were \$2729, \$2696, and \$4304, respectively. Total monthly costs versus matched THR/TKR controls without VTE or bleeding over 3 months were: VTE: \$12,333 vs. \$9604; any bleeding: \$12,481 vs. \$9785; major bleeding: \$14,015 vs. \$9710. 	
--	--	--

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The certainty of the evidence of resource requirements was judged as very low due to indirectness of the study populations and study design (observational, retrospective data).</p>	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>No research evidence on cancer population identified.</p> <p>Evidence on non-cancer population: Two reports compared the cost-effectiveness of pharmacological combined with mechanical prophylaxis vs. pharmacological prophylaxis. One report suggested stocking plus heparin cost \$15,000 additionally to save a life. A recent health technology report concluded the adjunctive use of graduated compression stockings appears to represent good value for money to the NHS across the different populations considered. (38, 23)</p>	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>Evidence on cancer population:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● In a US administrative [database analysis VTE prophylaxis in 43,327 patients who underwent surgery for a cerebral neoplasm, 70% were receiving thromboprophylaxis. Multivariable analysis did not point towards inequity as the use of any prophylaxis was more likely in patients >51 years of age, black patients and uninsured patients. (39) 	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>Evidence on cancer population:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lack of acceptability of anti-embolic stockings: cancer patients report that anti-embolic stockings are considered uncomfortable and have a negative impact on quality of life. (40) <p>Evidence on non-cancer population:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A systematic review, which includes nine randomised controlled trials and seven observational studies, exploring patient preference and adherence to thigh and knee length graduated compression stockings for the prevention of deep vein thrombosis in surgical patients, showed that patients preferred knee length stockings over thigh length stockings. Many of included studies in the SR were poorly reported with an unclear risk of bias (41). ● A CCT study including 105 gynecology patients undergoing exploratory laparotomy, assessed patient's knowledge of risk and prevention of postoperative venous thromboembolism (VTE). It shows that providing patients with a simple educational pamphlet significantly increased patient's self-perceived knowledge of SCDs ((73.1% reported their knowledge as 'very good' compared with a 30.2% in the group without education), actual knowledge of VTE (92.3% vs. 73.6% with correct answer on when to wear SCD), and compliance with SCDs on postoperative day one (53.9% in the education group vs. 30.2% in the control group (42). ● A study aiming to assess current thromboprophylaxis practice amongst neurosurgeons working in the United Kingdom found that over 90% of 62 respondents would initiate mechanical prophylaxis (MTP) at admission, in each of the four cases addressed in the survey, which cover the major sub-types of traumatic brain injury with a range of VTE risk factors. There was greater variation on the decision to commence pharmacological prophylaxis (PTP) and consultants showed a higher willing to commence PTP across all 	

	<p>cases, being low molecular weight heparin (LMWH) the favoured PTP agent in over 90% of respondents. There was significant variability in the timing of initiation of PTP within and between cases. The median times to commence PTP across all four cases ranged from 1 to 7 days (43).</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>Evidence on cancer population:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A retrospective US study in 123 ovarian cancer patients who underwent primary surgical staging/cytoreduction and chemotherapy 99% received mechanical thromboprophylaxis and 81% pharmacological thromboprophylaxis within 24 hours if surgery. (45) ● In a US administrative database analysis VTE prophylaxis in 43,327 patients who underwent surgery for a cerebral neoplasm, 70% were receiving thromboprophylaxis; 39% only mechanical, 13% only pharmacological and 18% both. Patients treated by high-volume physicians were more likely to receive any prophylaxis. (39) ● In an Australian observational study on 254 patients undergoing elective colorectal cancer surgery, pharmacological thromboprophylaxis was used in 97%, graduated compression stockings in 84% and pneumatic compression devices in 53% of patients. (6) ● In an Australian retrospective study on 200 patients undergoing colorectal surgery for cancer, 98% received pharmacological prophylaxis, with a median duration of eight days. (46) <p>Evidence on cancer population:</p> <p>Barriers to implementation of mechanical prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Patient compliance with sequential compression devices was higher when using battery-powered (85%) compared with conventional devices (47%). Of patients using battery-powered devices, 14% reported major problems, which was 79% with conventional devices (47). ● Twenty three percent of patients receiving an automatic sequential leg compression system reported bothersome insomnia and in 3% the system had to be removed early (48). ● A systematic review of observational studies (7 for compression devices, 1 for compression stockings) assessing patient adherence to mechanical thromboprophylaxis after surgery reported similar average adherence rates of 75% (range 40%-89%) in patients with shorter follow-up (≤3days) and in patients with longer follow-up (>3days) (49). <p>Barriers to implementation of pharmacological prophylaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A survey among Malaysian orthopedic surgeons showed that risk of bleeding was the greatest fear against the use of pharmacological prophylaxis (50). ● A survey of physicians showed that concerns over bleeding risks associated with antithrombotic use were reported as barriers to their use (51). 	

	<ul style="list-style-type: none"> • A survey in Canadian ICUs showed that drug acquisition cost, fear of bleeding, lack of resident education, concern about renal failure, and habits were the top five barriers to LMWH use (52). • Over 80% of 789 orthopedic surgeons were concerned or very concerned about bleeding, especially surgical-site bleeding. Most responders favored anticoagulants that could offer a reduced bleeding risk and similar VTE prevention compared to current anticoagulants rather than a decrease in VTE and similar bleeding risk (44). 	
--	--	--

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			
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

JUDGEMENT							
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
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 either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	X	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Nei pazienti chirurgici con tumori solidi la tromboprofilassi combinata può essere presa in considerazione rispetto alla tromboprofilassi farmacologica da sola.

REFERENCES SUMMARY

1. Kakkar, Ajay K, Haas, Sylvia, Wolf, Helmut, Encke, Albrecht. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thrombosis and haemostasis*; 2005.
2. Scurr, John H, Coleridge-Smith, PD, Hasty, James H. Deep venous thrombosis: a continuing problem. *BMJ: British Medical Journal*; 1988.
3. Clarke-Pearson, Daniel L, Synan, Ingrid S, Coleman, R Edward, Hinshaw, Wanda, Creasman, William T. The natural history of postoperative venous thromboemboli in gynecologic oncology: a prospective study of 382 patients. 1984.
4. Kiil, Jofgen, Axelsen, Frank, Kiil, Jette, Andersen, Daniel. Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep-vein thrombosis by low-dose heparin. *The Lancet*; 1978.
5. Huber, Olivier, Bounameaux, Henri, Borst, Francois, Rohner, Adrien. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. 1992.
6. Chandra, Raaj, Melino, Giovanni, Thomas, Michelle, Lawrence, Matthew J, Hunter, R Andrew, Moore, James. Is extended thromboprophylaxis necessary in elective colorectal cancer surgery? *ANZ journal of surgery*; 2013.
7. Caine, G. J., Stonelake, P. S., Lip, G. Y., Kehoe, S. T. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*; Nov-Dec 2002.
8. Gallus, Alex S. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thrombosis and haemostasis*; 1997.
9. Levitan, Nathan, Dowlati, Afshin, Remick, Scot C, Tahsildar, Hassan I, Sivinski, Lynn D, Beyth, Rebecca, Rimm, Alfred A. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine*; 1999.
10. Hurley, R, Bijan, B, Moriarty, J, Ransom, J, Hendrickson, A Wahner, Bakkum-Gamez, J. Cost-analysis of Venous Thromboembolism in Epithelial Ovarian Cancer (OC): Evaluating the Economical Impact of Extended Prophylaxis. 2016.
11. Hogg, K., Shaw, J., Coyle, D., Fallah, P., Carrier, M., Wells, P. Validity of standard gamble estimated quality of life in acute venous thrombosis. *Thromb Res*; Oct 2014.
12. Hogg, K., Kimpton, M., Carrier, M., Coyle, D., Forgie, M., Wells, P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. *JAMA Intern Med*; Jun 24 2013.
13. Marvig, C. L., Verhoeve, T. I., de Boer, A., Kamali, F., Redekop, K., Pirmohamed, M., Daly, A. K., Manolopoulos, V. G., Wadelius, M., Bouvy, M., Maitland-van der Zee, A. H., consortium, Eu-Pact. Quality of life in patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation treated with coumarin anticoagulants. *Thromb Res*; Jul 2015.
14. Utne, K. K., Tavoly, M., Wik, H. S., Jelsness-Jorgensen, L. P., Holst, R., Sandset, P. M., Ghanima, W. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. 2016.
15. O'Meara, James J, McNutt, Robert A, Evans, Arthur T, Moore, Stacy W, Downs, Stephen M. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*; 1994.
16. Maxwell, G Larry, Synan, Ingrid, Hayes, Risa P, Clarke-Pearson, Daniel L. Preference and compliance in postoperative thromboembolism prophylaxis among gynecologic oncology patients. *Obstetrics & Gynecology*; 2002.
17. Haac, Bryce E, O'Hara, Nathan N, Mullins, C Daniel, Stein, Deborah M, Manson, Theodore T, Johal, Herman, Castillo, Renan, O'Toole, Robert V, Slobogean, Gerald P. Patient preferences for venous thromboembolism prophylaxis after injury: a discrete choice experiment. *BMJ Open*; 2017.
18. Najafzadeh, M, Kim, SC, Patterson, C, Schneeweiss, S, Katz, JN, Brick, GW, Ready, JE, Polinski, JM, Patomo, E. Patients' perception about risks and benefits of antithrombotic treatment for the prevention of venous thromboembolism (VTE) after orthopedic surgery: a qualitative study. *BMC musculoskeletal disorders*; 2015.
19. Quante, M, Thate-Waschke, I, Schofer, M. Was sind die Gründe der Patientenpräferenz? Vergleich von oraler und subkutaner Darreichungsform. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*; 2012.
20. Wong, Adrian, Kraus, Peggy S, Lau, Brandyn D, Streiff, Michael B, Haut, Elliott R, Hobson, Deborah B, Shermock, Kenneth M. Patient preferences regarding pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *Journal of hospital medicine*; 2015.
21. Barcellona, Doris, Contu, Paolo, Sorano, Gian Gabriele, Pengo, Vittorio, Marongiu, Francesco. The management of oral anticoagulant therapy: the patient's point of view. *Thrombosis and haemostasis*; 2000.
22. Brady, Debra, Raingruber, Bonnie, Peterson, Janet, Varnau, Winifred, Denman, James, Resuello, Raquel, De Contreaus, Roumelia, Mahnke, Jaime. The use of knee-length versus thigh-length compression stockings and sequential compression devices. *Critical care nursing quarterly*; 2007.
23. Wade, Ros, Paton, Fiona, Woolacott, Nerys. Systematic review of patient preference and adherence to the correct use of graduated compression stockings to prevent deep vein thrombosis in surgical patients. *Journal of advanced nursing*; 2017.
24. Lyman, Gary H, Culaikova, Eva, Poniewierski, Marek S, Kuderer, Nicole M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thrombosis research*; 2018.
25. Menakaya, CU, Pennington, N, Muthukumar, N, Joel, J, Ramirez Jimenez, AJ, Shaw, CJ, Mohsen, A. The cost of outpatient venous thromboembolism prophylaxis following lower limb injuries. *The Bone & Joint Journal*; 2013.
26. Merli, G., Ferrufino, C. P., Lin, J., Hussein, M., Battleman, D. Hospital-based costs associated with venous thromboembolism prophylaxis regimens. *Journal of Thrombosis & Thrombolysis*; 2010.
27. Mody, S. H., Huynh, L., Zhuo, D. Y., Tran, K. N., Lefebvre, P., Bookhart, B. A cost-analysis model for anticoagulant treatment in the hospital setting. *Journal of medical economics*; Jul 2014.

28. Dennis, M., Sandercock, P., Graham, C., Forbes, J., Collaboration, Clots Trials, Smith, J. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*; Sep 2015.
29. Vekeman, F., LaMori, J. C., Laliberte, F., Nutescu, E., Duh, M. S., Bookhart, B. K., Schein, J., Dea, K., Olson, W. H., Lefebvre, P. Risks and cost burden of venous thromboembolism and bleeding for patients undergoing total hip or knee replacement in a managed-care population. *Journal of Medical Economics*; 2011.
30. Grosse, Scott D, Nelson, Richard E, Nyarko, Kwame A, Richardson, Lisa C, Raskob, Gary E. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. *Thrombosis Research*; 2016.
31. Saunders, R, Ozols, A. Cost burden of venous thromboembolism and its prophylaxis in the United States. 2016.
32. Lyman, Gary H, Khorana, Alok A, Falanga, Anna, Clarke-Pearson, Daniel, Flowers, Christopher, Jahanzeb, Mohammad, Kakkar, Ajay, Kuderer, Nicole M, Levine, Mark N, Liebman, Howard. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. 2007.
33. Biskupiak, Joseph, Ghate, Sameer R, Jiao, Tianze, Brixner, Diana. Cost implications of formulary decisions on oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Managed Care Pharmacy*; 2013.
34. Klarenbach, S, Lee, K, Boucher, M, So, H, Manns, B, Tonelli, M. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: Economic Evaluation. 2016.
35. Guanella, R, Ducruet, T, Johri, MMMJ, MIRON, M-J, Roussin, A, Desmarais, S, Joyal, F, Kassis, J, Solymoss, S, Ginsberg, JS. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2011.
36. NHS. NHS Electronic Drug Tariff. <http://www.drugtariff.nhs.uk/> 2017.
37. Dennis, M., Sandercock, P., Graham, C., Forbes, J., Smith, J., Collaboration, CLOTS Trials. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. *Health Technology Assessment*; 2015.
38. Oster, G., Tuden, R. L., Colditz, G. A. Prevention of venous thromboembolism after general surgery. Cost-effectiveness analysis of alternative approaches to prophylaxis. *American Journal of Medicine*; May 1987.
39. Zacharia, Brad E, Youngerman, Brett E, Bruce, Samuel S, Hershman, Dawn L, Neugut, Alfred I, Bruce, Jeffrey N, Wright, Jason D. Quality of Postoperative Venous Thromboembolism Prophylaxis in Neuro-oncologic Surgery. *Neurosurgery*; 2016.
40. Noble, Simon Ian Robert, Nelson, A, Turner, C, Finlay, IG. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. *Bmj*; 2006.
41. Wade, Ros, Paton, Fiona, Rice, Stephen, Stansby, Gerard, Millner, Peter, Flavell, Hayley, Fox, Dave, Woolacott, Nerys. Thigh length versus knee length antiembolism stockings for the prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients; a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*; 2016.
42. Nahar, D, Nizam, A, Farrow, M, Ricciardi, C, Restifo, A, Nimaroff, M. Patient Knowledge of Risk and Prevention of Postoperative Venous Thromboembolism Using Mechanical Prophylaxis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*; 2016.
43. Jamjoom, Aimun AB, Chari, Aswin, Salijejska, Julita, Meacher, Roseanne, Brennan, Paul, Statham, Patrick. A national survey of thromboprophylaxis in traumatic brain injury in the United Kingdom. *British Journal of Neurosurgery*; 2016.
44. Ginzburg, E., Dujardin, F. Physicians' perceptions of the definition of major bleeding in major orthopedic surgery: results of an international survey. *Journal of Thrombosis & Thrombolysis*; 2011.
45. Liang, Margaret I, ElNaggar, Adam C, Nekkanti, Silpa, O'Malley, David M, Hade, Erinn M, Copeland, Larry J, Fowler, Jeffrey M, Salani, Ritu, Backes, Floor J, Cohn, David E. Setting the bar: compliance with ovarian cancer quality indicators at a National Cancer Institute-designated Comprehensive Cancer Center. 2015.
46. Holwell, Anna, McKenzie, Jo-Lyn, Holmes, Miranda, Woods, Rodney, Nandurkar, Harshal, Tam, Constantine S, Bazargan, Ali. Venous thromboembolism prevention in patients undergoing colorectal surgery for cancer. *ANZ journal of surgery*; 2014.
47. Obi, A. T., Alvarez, R., Reames, B. N., Mooto, M. J., Thompson, M. A., Wakefield, T. W., Henke, P. K. A prospective evaluation of standard versus battery-powered sequential compression devices in postsurgical patients. *American Journal of Surgery*; Apr 2015.
48. Cindolo, L., Salzano, L., Mirone, V., Imbimbo, C., Longo, N., Kakkos, S. K., Reddy, D. J. Thromboprophylaxis in radical retropubic prostatectomy: efficacy and patient compliance of a dual modality. *Urologia Internationalis*; 2009.
49. Craigie, S., Tsui, J. F., Agarwal, A., Sandset, P. M., Guyatt, G. H., Tikkinen, K.A.O. Adherence to mechanical thromboprophylaxis after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*; 2015.
50. Zairul-Nizam, Z. F., Gul, Y. A. Malaysian orthopaedic surgeons' approach to venous thromboembolic disease prophylaxis: attitudes and practice. *Journal of Orthopaedic Surgery*; Dec 2003.
51. Arepally, G., Bauer, K. A., Bhatt, D. L., et al. The use of antithrombotic therapies in the prevention and treatment of arterial and venous thrombosis: a survey of current knowledge and practice supporting the need for clinical education. [Erratum appears in *Crit Pathw Cardiol*. 2013 Mar;12(1):23]. *Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine*; Mar 2010.
52. Cook, D., Duffett, M., Lauzier, F., et al., Canadian Critical Care Trials, Group. Barriers and facilitators of thromboprophylaxis for medical-surgical intensive care unit patients: a multicenter survey. *Journal of Critical Care*; Jun 2014.

Author(s): Lara A Kahale, Elie A AKI, Charbel Matar, Ibrahim G Tsolokian, Maram B Hakoum, Itziar Etxeandia-Ikobaltzeta, Victor Yosucio, Irene Terrenato, Francesca Sperati, Maddalena Barba, Pablo Alonso-Coello

Question 4d: LMWH compared to UFH for thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing a surgery

Setting: Inpatient surgical

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	LMWH	UFH	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
8 ^{1,2,3,4,5,6,7,8}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	88/2105 (4.2%)	109/2155 (5.1%)	RR 0.82 (0.63 to 1.07)	9 fewer per 1,000 (from 19 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Any PE [representing the severe marker state; assessed with any PE] (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
15 ^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious ^b	none	9/3354 (0.3%)	19/3138 (0.6%)	RR 0.52 (0.20 to 1.34)	3 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								1.3% ¹⁷		6 fewer per 1,000 (from 10 fewer to 4 more)		
Symptomatic DVT [representing severe marker state; assessed with any symptomatic DVT] (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
8 ^{2,3,5,8,9,12,15,16}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious ^b	none	7/1106 (0.6%)	11/1144 (1.0%)	RR 0.67 (0.27 to 1.69)	3 fewer per 1,000 (from 7 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Any DVT (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
13 ^{2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14,15}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^c	none	169/3038 (5.6%)	2.5% ¹⁷	RR 0.86 (0.69 to 1.06)	4 fewer per 1,000 (from 8 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	LMWH	UFH	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Major bleeding (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
9 ^{2,4,5,6,8,12,14,15,16}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious ^b	none	53/1714 (3.1%)	5.6% ¹⁷	RR 1.01 (0.69 to 1.48)	1 more per 1,000 (from 17 fewer to 27 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Reoperation for bleeding (follow up: range 1 weeks to 3 months)												
4 ^{2,6,8,15}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	29/619 (4.7%)	32/627 (5.1%)	RR 0.93 (0.57 to 1.50)	4 fewer per 1,000 (from 22 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Reoperation for bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heparin Induced Thrombocytopenia - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chronic Thrombotic Pulmonary Hypertension - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quality of life impairment - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (19 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of no effect (4 more per 1000 absolute increase), including 197 events in total.
 b. 95%CI of Absolute effect does not cross the decision threshold, low event rate probably not an issue because of large sample size
 c. Downgraded by one level due to serious imprecision. If the baseline risk for UFH 7.2%, in considered, then 95%CI of Absolute effect crosses the decision threshold.
 d. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of benefit (22 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (26 more per 1000 absolute increase), including 61 events in total.

References

- VON TEMPELHOFF, GEORG-FRIEDRICH, Harenberg, J, NIEMANN, FRANK, HOMMEL, GERHARD, KIRKPATRICK, CHARLES JAMES, HEILMANN, LOTHAR. Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: a prospective randomized double-blind trial. 2000.
- Onarheim, H, Lund, T, Heimdal, A, Arnesjø, B. A low molecular weight heparin (KABI 2165) for prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. 1986.

3. Koppenhagen, K, Adolf, J, Matthes, M, Tröster, E, Roder, JD, Hass, S, Fritsche, HM, Wolf, H. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thrombosis and haemostasis*; 1992.
4. Kakkar, VV, Boeckl, O, Boneu, B, Bordenave, L, Brehm, OA, Brücke, Peter, Coccheri, S, Cohen, AT, Galland, F, Haas, S. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. 1997.
5. Goldhaber, Samuel Z, Dunn, Kelly, Gerhard-Herman, Marie, Park, John K, Black, Peter McL. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. 2002.
6. Gallus, A, Cade, J, Ockelford, P, Hepburn, S, Maas, M, Magnani, H, Bucknall, T, Stevens, J, Porteous, F. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison. ANZ-Organon Investigators' Group. *Thrombosis and haemostasis*; 1993.
7. Bergqvist, D, Burmark, US, Frisell, J, Guilbaud, O, Hallböök, T, Horn, A, Lindhagen, A, Ljungner, H, Ljungström, KG, Mätzsch, Thomas. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. 1990.
8. Bergqvist, David. 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. 1997.
9. Ward, Bruce, Pradhan, Sujata. Comparison of low molecular weight heparin (Fragmin) with sodium heparin for prophylaxis against postoperative thrombosis in women undergoing major gynaecological surgery. 1998.
10. Von Tempelhoff, GF, Dietrich, M, Niemann, F, Schneider, D, Hommel, G, Heilmann, L. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thrombosis and haemostasis*; 1997.
11. Godwin, JE, Comp, P, Davidson, B, Rossi, M. Comparison Of The Efficacy And Safety Of Subcutaneous Rd Heparin Vs Subcutaneous Unfractionated Heparin For The Prevention Of Deep-Vein Thrombosis In Patients Undergoing Abdominal Or Pelvic-Surgery For Cancer. *Thrombosis and haemostasis*; 1993.
12. FRICKER, J-P, Vergnes, Y, Schach, R, Heitz, A, Eber, M, Grunebaum, L, WIESEL, M-L, Kher, A, Barbier, P, CAZENAVE, J-P. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin®) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. 1988.
13. Encke, A, Breddin, K. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. 1988.
14. Dahan, M, Boneu, B, Renella, J, Berjaud, J, Bogaty, J, Durand, J. Prevention of deep venous thromboses in cancer thoracic surgery with a low-molecular-weight heparin, Fraxiparine: a comparative randomized trial. 1990.
15. Boncinelli, S, Marsili, M, Lorenzi, P, Fabbri, LP, Pittino, S, Filoni, M, Bressan, F, Sarti, E, Cinotti, S, Morfini, M. Haemostatic molecular markers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy for prostate cancer and submitted to prophylaxis with unfractionated or low molecular weight heparin. 2001.
16. C, Baykal, A, Al, E, Demirtas, A, Ayhan. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *European Journal of Gynaecological Oncology*; 2001.
17. Changolkar, Arun, Menditto, Laura, Shah, Manan, Puto, Katarzyna, Farrelly, Eileen. Comparison of injectable anticoagulants for thromboprophylaxis after cancer-related surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*; 2014.

QUESTION 4d

Should LMWH vs. UFH be used for thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing a surgery?

POPULATION:	Thromboprophylaxis in patients with cancer undergoing a surgery
INTERVENTION:	LMWH
COMPARISON:	UFH
MAIN OUTCOMES:	Mortality Pulmonary embolism; DVT; Major bleeding; Reoperation for bleeding; Heparin-Induced Thrombocytopenia; Quality of life impairment; Chronic Thrombotic Hypertension.
SETTING:	Inpatient surgical
PERSPECTIVE:	Clinical recommendation - Population perspective
BACKGROUND:	Patients with cancer are at a higher risk of venous thromboembolism [VTE] (deep venous thrombosis [DVT], pulmonary embolism [PE], or both) when undergoing surgical procedures than patients without cancer. (1). Also, patients who have cancer and VTE have an increased risk of dying than patients who have VTE alone or cancer alone. (2) Perioperative heparin reduces the risk of thromboembolic complications in patients with and without cancer. The choice of the appropriate perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer depends on the relative benefits and harms of low molecular weight heparin [LMWH] and unfractionated heparin [UFH].
CONFLICT OF INTEREST:	

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>In a study (3) of surgical cancer patients in Australia, the in-hospital VTE rate was 0.79% and the post-discharge VTE rate was 0.39%. Surgery leads to a hypercoagulable state, indicating an increased risk for DVT. Compared to patients without cancer, those with cancer have a higher risk of perioperative venous thromboembolism (VTE). (4)</p> <p>Patients with cancer and VTE also have a higher risk of death than patients with cancer alone or with VTE alone.</p> <p>A USA cohort study (5) of ovarian cancer patients who underwent surgery showed that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Following primary surgery for ovarian cancer, the 30-day cost of care is elevated with a VTE episode (resulting in an increase of \$15,265). • The 30-day mean cost of care for patients with no VTE was \$32,552 while patients experiencing a VTE had a cost of care of \$47,817. • The difference in cost of care increased to \$21,435 at three months post-surgery (no VTE \$41,916 vs. VTE \$63,350), and \$22,325 at six months post-surgery (\$50,102 vs. \$72,427). 	

Desirable effects							
How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p>						
	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		
	Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months	4260 (8 RCTs) ^{1,2,3,4,5,6,7,8}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	RR 0.82 (0.63 to 1.07)	Study population 51 per 1,000		9 fewer per 1,000 (19 fewer to 4 more)
	Any PE [representing the severe marker state; assessed with any PE] follow up: range 1 weeks to 3 months	6492 (15 RCTs) ^{10,11,12,13,14,15,16,2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	RR 0.52 (0.20 to 1.34)	Study population 6 per 1,000		3 fewer per 1,000 (5 fewer to 2 more)
				Low 13 per 1,000	6 fewer per 1,000 (10 fewer to 4 more)		

	Symptomatic DVT [representing severe marker state; assessed with any symptomatic DVT] follow up: range 1 weeks to 3 months	2250 (8 RCTs) ^{12,15,16,2,3,5,8,9}	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	RR 0.67 (0.27 to 1.69)	Study population	
					10 per 1,000	3 fewer per 1,000 (7 fewer to 7 more)
	Any DVT follow up: range 1 weeks to 3 months	5842 (13 RCTs) ^{10,11,12,13,14,15,2,3,4,5,6,7,8}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c	RR 0.86 (0.69 to 1.06)	Low	
					25 per 1,000	4 fewer per 1,000 (8 fewer to 2 more)
	Major bleeding follow up: range 1 weeks to 3 months	3473 (9 RCTs) ^{12,14,15,16,2,4,5,6,8}	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	RR 1.01 (0.69 to 1.48)	Low	
					56 per 1,000	1 more per 1,000 (17 fewer to 27 more)
	Reoperation for bleeding follow up: range 1 weeks to 3 months	1246 (4 RCTs) ^{15,2,6,8}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^d	RR 0.93 (0.57 to 1.50)	Study population	
					51 per 1,000	4 fewer per 1,000 (22 fewer to 26 more)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Von Tempelhoff, Georg-Friedrich, Harenberg, J, Niemann, Frank, Hommel, Gerhard, Kirkpatrick, Charles James, Heilmann, Lothar. Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: a prospective randomized double-blind trial. 2000. 2. Onarheim, H, Lund, T, Heimdal, A, Arnesjø, B. A low molecular weight heparin (KABI 2165) for prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. 1986. 3. Koppenhagen, K, Adolf, J, Matthes, M, Tröster, E, Roder, JD, Hass, S, Fritsche, HM, Wolf, H. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. Thrombosis and haemostasis; 1992. 4. Kakkar, VV, Boeckl, O, Boneu, B, Bordenave, L, Brehm, OA, Brücke, Peter, Coccheri, S, Cohen, AT, Galland, F, Haas, S. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. 1997. 5. Goldhaber, Samuel Z, Dunn, Kelly, Gerhard-Herman, Marie, Park, John K, Black, Peter McL. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. 2002. 						

6. Gallus, A, Cade, J, Ockelford, P, Hepburn, S, Maas, M, Magnani, H, Bucknall, T, Stevens, J, Porteous, F. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison. ANZ-Organon Investigators' Group. Thrombosis and haemostasis; 1993.
7. Bergqvist, D, Burmark, US, Frisell, J, Guilbaud, O, Hallböök, T, Horn, A, Lindhagen, A, Ljungner, H, Ljungström, KG, Mätzsch, Thomas. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. 1990.
8. Bergqvist, David. 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. 1997.
9. Ward, Bruce, Pradhan, Sujata. Comparison of low molecular weight heparin (Fragmin) with sodium heparin for prophylaxis against postoperative thrombosis in women undergoing major gynaecological surgery. 1998.
10. Von Tempelhoff, GF, Dietrich, M, Niemann, F, Schneider, D, Hommel, G, Heilmann, L. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. Thrombosis and haemostasis; 1997.
11. Godwin, JE, Comp, P, Davidson, B, Rossi, M. Comparison Of The Efficacy And Safety Of Subcutaneous Rd Heparin Vs Subcutaneous Unfractionated Heparin For The Prevention Of Deep-Vein Thrombosis In Patients Undergoing Abdominal Or Pelvic-Surgery For Cancer. Thrombosis and haemostasis; 1993.
12. FRICKER, J-P, Vergnes, Y, Schach, R, Heitz, A, Eber, M, Grunebaum, L, WIESEL, M-L, Kher, A, Barbier, P, CAZENAVE, J-P. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin®) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. 1988.
13. Encke, A, Breddin, K. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. 1988.
14. Dahan, M, Boneu, B, Renella, J, Berjaud, J, Bogaty, J, Durand, J. Prevention of deep venous thromboses in cancer thoracic surgery with a low-molecular-weight heparin, Fraxiparine: a comparative randomized trial. 1990.
15. Boncinelli, S, Marsili, M, Lorenzi, P, Fabbri, LP, Pittino, S, Filoni, M, Bressan, F, Sarti, E, Cinotti, S, Morfini, M. Haemostatic molecular markers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy for prostate cancer and submitted to prophylaxis with unfractionated or low molecular weight heparin. 2001.
16. C, Baykal, A, Al, E, Demirtas, A, Ayhan. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. European Journal of Gynaecological Oncology; 2001.
 - a. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (19 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of no effect (4 more per 1000 absolute increase), including 197 events in total.
 - b. 95%CI of Absolute effect does not cross the decision threshold, low event rate probably not an issue because of large sample size
 - c. Downgraded by one level due to serious imprecision. If the baseline risk for UFH 7.2%, in considered, then 95%CI of Absolute effect crosses the decision threshold.
 - d. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of benefit (22 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (26 more per 1000 absolute increase), including 61 events in total.

	<p>No evidence data for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quality of life impairment • HIT • Chronic thrombotic Pulmonary Hypertension 	
--	---	--

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #1a4a8e; color: white;">Outcomes</th> <th style="background-color: #1a4a8e; color: white;">N° of participants (studies) Follow up</th> <th style="background-color: #1a4a8e; color: white;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th style="background-color: #1a4a8e; color: white;">Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2" style="background-color: #d9d9d9;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <th style="background-color: #d9d9d9;">Risk with UFH prophylaxis</th> <th style="background-color: #d9d9d9;">Risk difference with LMWH prophylaxis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months</td> <td>4260 (8 RCTs)^{1,2,3,4,5,6,7,8}</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATE^a</td> <td>RR 0.82 (0.63 to 1.07)</td> <td>Study population 51 per 1,000</td> <td>9 fewer per 1,000 (19 fewer to 4 more)</td> </tr> <tr> <td>Any PE [representing the severe marker state; assessed with any PE]</td> <td>6492 (15 RCTs)^{10,11,12,13,14,15,16,2,3,4,5,6,7,8,9}</td> <td>⊕⊕⊕⊕ HIGH^b</td> <td>RR 0.52 (0.20 to 1.34)</td> <td>Study population 6 per 1,000</td> <td>3 fewer per 1,000 (5 fewer to 2 more)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)						Risk with UFH prophylaxis	Risk difference with LMWH prophylaxis	Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months	4260 (8 RCTs) ^{1,2,3,4,5,6,7,8}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	RR 0.82 (0.63 to 1.07)	Study population 51 per 1,000	9 fewer per 1,000 (19 fewer to 4 more)	Any PE [representing the severe marker state; assessed with any PE]	6492 (15 RCTs) ^{10,11,12,13,14,15,16,2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	RR 0.52 (0.20 to 1.34)	Study population 6 per 1,000	3 fewer per 1,000 (5 fewer to 2 more)	
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																						
				Risk with UFH prophylaxis	Risk difference with LMWH prophylaxis																					
Mortality follow up: range 1 weeks to 3 months	4260 (8 RCTs) ^{1,2,3,4,5,6,7,8}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	RR 0.82 (0.63 to 1.07)	Study population 51 per 1,000	9 fewer per 1,000 (19 fewer to 4 more)																					
Any PE [representing the severe marker state; assessed with any PE]	6492 (15 RCTs) ^{10,11,12,13,14,15,16,2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	RR 0.52 (0.20 to 1.34)	Study population 6 per 1,000	3 fewer per 1,000 (5 fewer to 2 more)																					

follow up: range 1 weeks to 3 months				Low	13 per 1,000	6 fewer per 1,000 (10 fewer to 4 more)
Symptomatic DVT [representing severe marker state; assessed with any symptomatic DVT] follow up: range 1 weeks to 3 months	2250 (8 RCTs) ^{12,15,16,2,3,5,8,9}	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	RR 0.67 (0.27 to 1.69)	Study population	10 per 1,000	3 fewer per 1,000 (7 fewer to 7 more)
Any DVT follow up: range 1 weeks to 3 months	5842 (13 RCTs) ^{10,11,12,13,14,15,2,3,4,5,6,7,8}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c	RR 0.86 (0.69 to 1.06)	Low	25 per 1,000	4 fewer per 1,000 (8 fewer to 2 more)
Major bleeding follow up: range 1 weeks to 3 months	3473 (9 RCTs) ^{12,14,15,16,2,4,5,6,8}	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^b	RR 1.01 (0.69 to 1.48)	Low	56 per 1,000	1 more per 1,000 (17 fewer to 27 more)
Reoperation for bleeding follow up: range 1 weeks to 3 months	1246 (4 RCTs) ^{15,2,6,8}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^d	RR 0.93 (0.57 to 1.50)	Study population	51 per 1,000	4 fewer per 1,000 (22 fewer to 26 more)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Von Tempelhoff, Georg-Friedrich, Harenberg, J, Niemann, Frank, Hommel, Gerhard, Kirkpatrick, Charles James, Heilmann, Lothar. Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: a prospective randomized double-blind trial. 2000. 2. Onarheim, H, Lund, T, Heimdal, A, Arnesjø, B. A low molecular weight heparin (KABI 2165) for prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. 1986. 						

	<ol style="list-style-type: none"> 3. Koppenhagen, K, Adolf, J, Matthes, M, Tröster, E, Roder, JD, Hass, S, Fritsche, HM, Wolf, H. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. <i>Thrombosis and haemostasis</i>; 1992. 4. Kakkar, VV, Boeckl, O, Boneu, B, Bordenave, L, Brehm, OA, Brücke, Peter, Coccheri, S, Cohen, AT, Galland, F, Haas, S. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. 1997. 5. Goldhaber, Samuel Z, Dunn, Kelly, Gerhard-Herman, Marie, Park, John K, Black, Peter McL. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. 2002. 6. Gallus, A, Cade, J, Ockelford, P, Hepburn, S, Maas, M, Magnani, H, Bucknall, T, Stevens, J, Porteous, F. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison. ANZ-Organon Investigators' Group. <i>Thrombosis and haemostasis</i>; 1993. 7. Bergqvist, D, Burmark, US, Frisell, J, Guilbaud, O, Hallböök, T, Horn, A, Lindhagen, A, Ljungner, H, Ljungström, KG, Mätzsch, Thomas. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin. 1990. 8. Bergqvist, David. 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. 1997. 9. Ward, Bruce, Pradhan, Sujata. Comparison of low molecular weight heparin (Fragmin) with sodium heparin for prophylaxis against postoperative thrombosis in women undergoing major gynaecological surgery. 1998. 10. Von Tempelhoff, GF, Dietrich, M, Niemann, F, Schneider, D, Hommel, G, Heilmann, L. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. <i>Thrombosis and haemostasis</i>; 1997. 11. Godwin, JE, Comp, P, Davidson, B, Rossi, M. Comparison Of The Efficacy And Safety Of Subcutaneous Rd Heparin Vs Subcutaneous Unfractionated Heparin For The Prevention Of Deep-Vein Thrombosis In Patients Undergoing Abdominal Or Pelvic-Surgery For Cancer. <i>Thrombosis and haemostasis</i>; 1993. 12. FRICKER, J-P, Vergnes, Y, Schach, R, Heitz, A, Eber, M, Grunebaum, L, WIESEL, M-L, Kher, A, Barbier, P, CAZENAVE, J-P. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin®) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. 1988. 13. Encke, A, Breddin, K. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. 1988. 14. Dahan, M, Boneu, B, Renella, J, Berjaud, J, Bogaty, J, Durand, J. Prevention of deep venous thromboses in cancer thoracic surgery with a low-molecular-weight heparin, Fraxiparine: a comparative randomized trial. 1990. 15. Boncinelli, S, Marsili, M, Lorenzi, P, Fabbri, LP, Pittino, S, Filoni, M, Bressan, F, Sarti, E, Cinotti, S, Morfini, M. Haemostatic molecular markers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy for prostate cancer and submitted to prophylaxis with unfractionated or low molecular weight heparin. 2001. 16. C, Baykal, A, Al, E, Demirtas, A, Ayhan. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. <i>European Journal of Gynaecological Oncology</i>; 2001. 	
--	--	--

	<p>a. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (19 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of no effect (4 more per 1000 absolute increase), including 197 events in total.</p> <p>b. 95%CI of Absolute effect does not cross the decision threshold, low event rate probably not an issue because of large sample size</p> <p>c. Downgraded by one level due to serious imprecision. If the baseline risk for UFH 7.2%, in considered, then 95%CI of Absolute effect crosses the decision threshold.</p> <p>d. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility of benefit (22 fewer per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (26 more per 1000 absolute increase), including 61 events in total.</p> <p>No evidence data for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Quality of life impairment ● HIT ● Chronic thrombotic Pulmonary Hypertension 	
--	---	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The overall certainty of evidence was rated as moderate due to imprecision.</p>	

Values																																						
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?																																						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No data from cancer population on values of outcomes. Data from the general population on values of outcomes (6, 7, 8, 9, 10, 11):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Estimates of utilities</th> <th>Method</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PE</td> <td>0.63-0.93</td> <td>Different methods</td> <td>Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004</td> </tr> <tr> <td>DVT</td> <td>0.64-0.99</td> <td>Different methods</td> <td>Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016</td> </tr> <tr> <td>DVT patients' own current health</td> <td>0.95</td> <td>Time trade off</td> <td>Locadia 2004</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinal tract bleeding</td> <td>0.65</td> <td>Standard gamble - time trade off</td> <td>Hogg 2013, Locadia 2004</td> </tr> <tr> <td>Muscular bleeding</td> <td>0.76</td> <td>Time trade off</td> <td>Locadia 2004</td> </tr> <tr> <td>Minor intracranial bleeding</td> <td>0.75</td> <td>Standard gamble</td> <td>Hogg 2013</td> </tr> <tr> <td>Major intracranial bleeding</td> <td>0.15</td> <td>Standard gamble</td> <td>Hogg 2013</td> </tr> <tr> <td>Central nervous system bleeding</td> <td>0.29-0.60</td> <td>Standard gamble</td> <td>Lenert 1997, O'Meara 1994</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Estimates of utilities	Method	Source	PE	0.63-0.93	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004	DVT	0.64-0.99	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016	DVT patients' own current health	0.95	Time trade off	Locadia 2004	Gastrointestinal tract bleeding	0.65	Standard gamble - time trade off	Hogg 2013, Locadia 2004	Muscular bleeding	0.76	Time trade off	Locadia 2004	Minor intracranial bleeding	0.75	Standard gamble	Hogg 2013	Major intracranial bleeding	0.15	Standard gamble	Hogg 2013	Central nervous system bleeding	0.29-0.60	Standard gamble	Lenert 1997, O'Meara 1994	
Outcomes	Estimates of utilities	Method	Source																																			
PE	0.63-0.93	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004																																			
DVT	0.64-0.99	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016																																			
DVT patients' own current health	0.95	Time trade off	Locadia 2004																																			
Gastrointestinal tract bleeding	0.65	Standard gamble - time trade off	Hogg 2013, Locadia 2004																																			
Muscular bleeding	0.76	Time trade off	Locadia 2004																																			
Minor intracranial bleeding	0.75	Standard gamble	Hogg 2013																																			
Major intracranial bleeding	0.15	Standard gamble	Hogg 2013																																			
Central nervous system bleeding	0.29-0.60	Standard gamble	Lenert 1997, O'Meara 1994																																			

Balance of effects																										
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 																										
Resources required																										
How large are the resource requirements (costs)?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Cost of disease (12, 13):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Disease/ Outcomes</th> <th style="text-align: center;">Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)</th> <th style="text-align: center;">Cost (Grosse 2016-USA setting)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall VTE</td> <td>Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors</td> <td>\$12,000 to \$15,000</td> </tr> <tr> <td>PE</td> <td>Event cost</td> <td>\$11,616 (Saunders 2016)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HIT</td> <td>Inpatient, outpatient in 6 months following DVT</td> <td>Cost in 6 months following DVT = \$5498;</td> </tr> <tr> <td>Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other</td> <td>Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bleeding</td> <td>6 months following DVT</td> <td>Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)</td> <td>\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost</td> <td>Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116</td> </tr> <tr> <td>Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</td> <td>Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs</td> <td>Excess cost = \$4942</td> </tr> </tbody> </table>	Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)	Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000	PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)	HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853	Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942	
Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)																								
Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000																								
PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)																								
HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;																								
	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853																								
Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018																								
	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization																								
	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116																								
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942																								

Cost of intervention:

Intervention	Drug costs in USD (United States) ^{a,b,c}	Drug costs in CAD (Canada) ^{d,e}
Heparin (UFH)	Prophylactic Cost per week: \$12.08 Cost per month: \$54.36 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U every 8 hours Cost per day: \$11.14 Cost per month: \$339.7 ^e Dose: 37500 U/day
Dalteparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$152.40 Cost per month: \$685.80 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U daily Cost per week: \$160.35 Cost per month: Full course of Tx is 5 days ^d Dose: 200 IU/kg SC once daily for approximately 5 days (Brand: Fragmin)
Enoxaparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$154.59 Cost per month: \$695.66 ^a	Prophylactic dose: 40 mg daily Cost per week: \$279.44 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d Dose: 1 mg/kg SC twice daily for approximately 7 days (Brand: Lovenox)
Tinzaparin (LMWH)	Cost per week: \$198.17 Cost per month: \$891.77 ^a	Syringe Cost per week: \$159.04 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d Vial Cost per week: \$187.25 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d Dose: 175 anti-Xa IU/kg SC once daily, average duration of 7 days (Brand: Innohep)

Cost per day used to derive cost per month by conversion factor of 30.5; Cost per week used to derive cost per month by factor of 4.5

a. (14)

d. (15)

e. (16)

A retrospective cohort analysis of cancer patients undergoing surgery showed that cost of post-surgical care per patient was lower in the fondaparinux group compared with the enoxaparin and UFH groups but higher compared with dalteparin.

- Patients in the dalteparin group had the lowest average cost of care (\$16,341 ± \$15,328).
- Unadjusted mean ± S.D. total cost of care per patient was lower in the fondaparinux group (\$17,057 ± \$16,346) compared with the enoxaparin (\$18,909 ± \$49,679) and UFH (\$18,953 ± \$18,022) groups.
- Average costs per hospitalization adjusted to 2015 dollars for patients with cancer without and with VTE were \$19,994 and \$37,352, respectively (17)

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>Two studies (18, 19) examined the cost-effectiveness of thromboprophylaxis with LMWH compared to UFH in cancer patients undergoing surgery. They showed LMWH (conventional or extended) as more cost-effective than UFH (conventional or extended).</p> <p>A cost-effectiveness study (18) found that thromboprophylaxis with LMWH compared to UFH reduces health care costs and overall economic burden in gynaecologic cancer patients (2001-2005 cohort) undergoing surgery. Improved adherence to prophylaxis regimens using LMWH resulted in a decrease in annual cost for all patients from \$171,285 with use of UFH to \$133,986 with use of LMWH.</p> <p>A cost-effectiveness study (19) comparing thromboprophylaxis with daily dalteparin to UFH (every 8 hours) in gynecologic cancer patients undergoing surgery found that:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Incremental cost-effectiveness calculations demonstrate that the use of dalteparin saves \$6961.60 for each VTE averted over UFH. ● Dalteparin would produce a \$7630.20 per patient savings over UFH at the upper range of VTE and major bleeding events (sensitivity analysis). ● UFH would produce a \$5142.89 per patient savings of over dalteparin at the lower range of VTE and major bleeding events (sensitivity analysis). ● Cost per death avoided was \$5400 for UFH and \$7800 for dalteparin. 	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<ul style="list-style-type: none"> • In a US administrative database analysis VTE prophylaxis in 43,327 patients who underwent surgery for a cerebral neoplasm, 70% were receiving thromboprophylaxis. Multivariable analysis did not point towards inequity as the use of any prophylaxis was more likely in patients >51 years of age, black patients and uninsured patients. (20) 	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No research evidence identified	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No research evidence identified.	

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			
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

JUDGEMENT							
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 either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	X	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Nei pazienti chirurgici con tumori solidi la tromboprofilassi con EBPM può essere presa in considerazione rispetto alla tromboprofilassi con ENF.

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

1. Kakkar, Ajay K, Haas, Sylvia, Wolf, Helmut, Encke, Albrecht. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thrombosis and haemostasis*; 2005.
2. Sørensen, Henrik Toft, Mellekjær, Lene, Olsen, Jørgen H, Baron, John A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*; 2000.
3. Chandra, Raaj, Melino, Giovanni, Thomas, Michelle, Lawrence, Matthew J, Hunter, R Andrew, Moore, James. Is extended thromboprophylaxis necessary in elective colorectal cancer surgery?. *ANZ journal of surgery*; 2013.
4. Gallus, Alex S. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thrombosis and haemostasis*; 1997.
5. Hurley, R, Bijan, B, Moriarty, J, Ransom, J, Hendrickson, A Wahner, Bakkum-Gamez, J. Cost-analysis of Venous Thromboembolism in Epithelial Ovarian Cancer (OC): Evaluating the Economical Impact of Extended Prophylaxis. 2016.
6. Hogg, K., Shaw, J., Coyle, D., Fallah, P., Carrier, M., Wells, P.. Validity of standard gamble estimated quality of life in acute venous thrombosis. *Thromb Res*; Oct 2014.
7. Hogg, K., Kimpton, M., Carrier, M., Coyle, D., Forgie, M., Wells, P.. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. *JAMA Intern Med*; Jun 24 2013.
8. Lenert, Leslie A, Soetikno, Roy M. Automated computer interviews to elicit utilities. 1997.
9. O'Meara, James J, McNutt, Robert A, Evans, Arthur T, Moore, Stacy W, Downs, Stephen M. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*; 1994.
10. Marvig, C. L., Verhoeve, T. I., de Boer, A., Kamali, F., Redekop, K., Pirmohamed, M., Daly, A. K., Manolopoulos, V. G., Wadelius, M., Bouvy, M., Maitland-van der Zee, A. H., consortium, Eu-Pact. Quality of life in patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation treated with coumarin anticoagulants. *Thromb Res*; Jul 2015.
11. Utne, K. K., Tavoly, M., Wik, H. S., Jelsness-Jorgensen, L. P., Holst, R., Sandset, P. M., Ghanima, W.. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. 2016.
12. Saunders, R, Ozols, A. Cost burden of venous thromboembolism and its prophylaxis in the United States. 2016.
13. Grosse, Scott D, Nelson, Richard E, Nyarko, Kwame A, Richardson, Lisa C, Raskob, Gary E. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. *Thrombosis research*; 2016.
14. Lyman, Gary H, Khorana, Alok A, Falanga, Anna, Clarke-Pearson, Daniel, Flowers, Christopher, Jahanzeb, Mohammad, Kakkar, Ajay, Kuderer, Nicole M, Levine, Mark N, Liebman, Howard. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. 2007.
15. Klarenbach, S, Lee, K, Boucher, M, So, H, Manns, B, Tonelli, M. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: Economic Evaluation. 2016.
16. Guanella, R, Ducruet, T, Johri, M, MIRON, M-J, Roussin, A, Desmarais, S, Joyal, F, Kassis, J, Solymoss, S, Ginsberg, JS. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2011.
17. Lyman, Gary H, Culakova, Eva, Poniewierski, Marek S, Kuderer, Nicole M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thrombosis research*; 2018.
18. Hitos, K, Stratton, C, Fletcher, JP. Cost-effectiveness of pharmacological prophylaxis in preventing venous thromboembolism and associated long term complications in gynaecological oncology surgery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2011.
19. Wade, William E, Spruill, William J. Cost-effectiveness of dalteparin versus unfractionated heparin as venous thromboembolism prophylaxis in malignant gynecologic surgery. *American journal of therapeutics*; 2008.
20. Zacharia, Brad E, Youngerman, Brett E, Bruce, Samuel S, Hershman, Dawn L, Neugut, Alfred I, Bruce, Jeffrey N, Wright, Jason D. Quality of Postoperative Venous Thromboembolism Prophylaxis in Neuro-oncologic Surgery. *Neurosurgery*; 2016.

Author(s): MC

Date: September 2019

Question 6: 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							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No 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												
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 6

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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>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 from 3% 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).</p> <p>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-</p>	

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

- Trivial
- Small
- Moderate
- X Large
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

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)

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

- 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

- Large
- X Moderate
- Small
- Trivial
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _o 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)

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

	<ul style="list-style-type: none"> 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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>The overall quality of the evidence was judged MODERATE because the risk of performance and detection bias</p>	

Values

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>No evidence found</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
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			
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

JUDGEMENT							
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 <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	---





CONCLUSIONS



Recommendation

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.

Question 8: Thromboprophylaxis compared to no thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer without VTE

Setting: Inpatient

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Thromboprophylaxis	No thromboprophylaxis	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (assessed with: all-cause mortality)												
21 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,a}	randomised trials	serious ^b	not serious	serious ^c	serious ^d	none	1652/24673 (6.7%)	1682/24329 (6.9%)	RR 0.97 (0.91 to 1.04)	2 fewer per 1,000 (from 6 fewer to 3 more)	 VERY LOW	CRITICAL
Pulmonary Embolism - representing the moderate marker state (assessed with: symptomatic PE)												
13 ^{1,3,4,5,7,9,10,12,14,18,20,21,22}	randomised trials	serious ^b	not serious	serious ^c	not serious ^e	none	82/13030 (0.6%)	129/12657 (1.0%) ^f	RR 0.59 (0.45 to 0.78)	4 fewer per 1,000 (from 6 fewer to 2 fewer)	 LOW	CRITICAL
Proximal Deep Vein Thrombosis - representing the moderate marker state (assessed with: symptomatic proximal DVT)												
1 ¹⁰	randomised trials	not serious	not serious	serious ^c	serious ^d	none	2/1856 (0.1%)	7/1850 (0.4%)	RR 0.28 (0.06 to 1.37)	3 fewer per 1,000 (from 4 fewer to 1 more)	 LOW	CRITICAL
								3.0% ^g		22 fewer per 1,000 (from 28 fewer to 11 more)		
Distal Deep Vein Thrombosis - representing the moderate marker state (assessed with: symptomatic distal DVT)												
1 ¹⁰	randomised trials	not serious	not serious	serious ^c	serious ^d	none	3/1856 (0.2%)	4/1850 (0.2%)	RR 0.75 (0.17 to 3.34)	1 fewer per 1,000 (from 2 fewer to 5 more)	 LOW	CRITICAL
								3.0% ^g		8 fewer per 1,000 (from 25)		

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Thromboprophylaxis	No thromboprophylaxis	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
										fewer to 70 more)			
Major Bleeding													
16	1,3,4,5,7,9,11,12,13,14,16,17,18,19,20,22	randomised trials	serious ^b	not serious	serious ^c	serious ^d	none	297/15580 (1.9%)	106/15181 (0.7%)	RR 1.48 (0.81 to 2.71)	3 more per 1,000 (from 1 fewer to 12 more)	 VERY LOW	CRITICAL
Thrombocytopenia													
3	2,10,11	randomised trials	not serious	not serious	serious ^c	not serious ^e	none	18/6397 (0.3%)	14/6180 (0.2%)	RR 0.95 (0.47 to 1.92)	0 fewer per 1,000 (from 1 fewer to 2 more)	 MODERATE	CRITICAL
Heparin Induced thrombocytopenia - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quality of life impairment - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chronic thrombotic pulmonary hypertension - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Samama 1999 compared two different dosages to no prophylaxis separately: 20 mg and 40 mg
- Downgraded by one level due to serious risk of bias. Unclear random sequence generation and allocation concealment across majority of trials, and lack of blinding of participants and study personnel as well as unclear blinding of outcome assessors
- Downgraded by one level due to serious indirectness. Studies included acutely ill medical patients from the general population
- Downgraded by one level due to serious imprecision. Confidence interval includes appreciable benefit as well as no benefit, crossing the line of no effect
- Not downgraded due to imprecision. While confidence interval around relative effect is wide, the confidence interval around the absolute effect is narrow due to the small number of events and very large sample size.
- An observational study by Patel 2017 provided a similar baseline risk (1%) for PE
- This baseline risk of 3% corresponds to any DVT (proximal and distal) from the observational study Patel 2017

References

1. Vissinger H, Husted S. Trial of tinzaparin versus placebo in ischaemic stroke. 1995.
2. Samama, M. M., Cohen, A. T., Darmon, J. Y., Desjardins, L., Eldor, A., Janbon, C., Leizorovicz, A., Nguyen, H., Olsson, C. G., Turpie, A. G., Weisslinger, N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*; 1999.
3. Sandset, P. M., Dahl, T., Stiris, M., Rostad, B., Scheel, B., Abildgaard, U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost*; Oct 1990.
4. Pince J. Thromboses veineuses des membres inferieurs et embolies pulmonaires au cours des accidents vasculaires cerebraux. A propos d'un essai comparatif de traitement preventif (These pour le doctorat d'etat en medecine). 1981.
5. Prins, M. H., Gelsema, R., Sing, A. K., van Heerde, L. R., den Otlander, G. J. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis*; 1989.
6. McCarthy, S. T., Turner, J. J., Robertson, D., Hawkey, C. J., Macey, D. J. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*; Oct 15 1977.
7. Pambianco, G., Orchard, T., Landau, P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*; Apr 1995.
8. Mahé, I., Bergmann, J. F., d'Azémar, P., Vaissie, J. J., Caulin, C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. *European journal of clinical pharmacology*; 2005.
9. Kay, Richard, Wong, Ka Sing, Yu, Yuk Ling, Chan, Yuk Wah, Tsoi, Tak Hong, Ahuja, Anil T., Chan, Fu Luk, Fong, Ka Yeung, Law, Chun Bong, Wong, Agatha, Woo, Jean. Low-Molecular-Weight Heparin for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*; 1995.
10. Leizorovicz, A., Cohen, A. T., Turpie, A. G. G., Olsson, C. G., Vaitkus, P. T., Goldhaber, S. Z. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*; 17 Aug 2004.
11. Kakkar, A. K., Cimminiello, C., Goldhaber, S. Z., Parakh, R., Wang, C., Bergmann, J. F. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *The New England Journal of Medicine*; 2011.
12. IST, . The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet*; May 31 1997.
13. Duke RJ, Turpie AGG, Bloch RF, Trebilcock RG. Clinical trial of low-dose subcutaneous heparin for the prevention of stroke progression: natural history of acute partial stroke and stroke-in-evolution. 1983.
14. Elias, A., Milandre, L., Lagrange, G., Aillaud, M. F., Alonzo, B., Toulemonde, F., Juhan-Vague, I., Khalil, R., Bayrou, B., Serradimigni, A. [Prevention of deep venous thrombosis of the leg by a very low molecular weight heparin fraction (CY 222) in patients with hemiplegia following cerebral infarction: a randomized pilot study (30 patients)]. *Rev Med Interne*; Jan-Feb 1990.
15. Gardlund, B.. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Lancet*; 18 May 1996.
16. Duke, R. J., Bloch, R. F., Alexander, G. G., Turpie, G. G., Trebilcock, R., Bayer, N. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke: A randomized controlled trial. *Annals of internal medicine*; 1986.
17. Dahan, R., Houlbert, D., Caulin, C. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: A randomized double-blind trial. *Haemostasis*; 1986.
18. Dickmann, U., Voth, E., Schicha, H., Henze, T., Prange, H., Emrich, D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr*; Dec 01 1988.
19. Chaudhry HR, Arora H, Yadav K, Dubey S, Gupta R, Jain R. Low molecular weight heparin In acute ischemic stroke. *The Antiseptic*; 2002.
20. Cohen, A. T., Davidson, B. L., Gallus, A. S., Lassen, M. R., Prins, M. H., Tomkowski, W., Turpie, A. G. G., Egberts, J. F. M., Lensing, A. W. A. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomised placebo controlled trial. *British Medical Journal*; 11 Feb 2006.
21. Kwiecinski H, Pniewski J, Kaminska A, Szyluk B. A randomized trial of fraxiparine in acute ischaemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*; 1995.
22. Hommel M, . Fraxiparine in Ischaemic Stroke Study (FISS bis). *Cerebrovascular Diseases*; 1998.

QUESTION 8

Should thromboprophylaxis vs. no thromboprophylaxis be used for hospitalized medical patients with cancer without VTE?	
POPULATION:	Hospitalized medical patients with cancer without VTE
INTERVENTION:	Thromboprophylaxis
COMPARISON:	No thromboprophylaxis
MAIN OUTCOMES:	Mortality; Pulmonary Embolism - representing the moderate marker state; Proximal Deep Vein Thrombosis - representing the moderate marker state; Distal Deep Vein Thrombosis - representing the moderate marker state; Major Bleeding; Thrombocytopenia; Heparin Induced thrombocytopenia; Quality of life impairment; Chronic thrombotic pulmonary hypertension
SETTING:	Inpatient
PERSPECTIVE:	Clinical recommendation - population perspective
BACKGROUND:	Venous thromboembolism (VTE) is a major cause of morbidity and mortality in hospitalized patients, especially in those with acute medical illnesses. (1) Deep vein thrombosis (DVT) is reported to occur in approximately 10–26% of general medical patient and pulmonary embolism (PE) causes approximately 10% of deaths in all hospitalized patients. (2, 3) However, there remains limited information in the clinical domain of the precise risks experienced by different subgroups of medical patients especially for cancer patients hospitalized with medical illness. (4)
CONFLICT OF INTEREST:	Nessun conflitto dichiarato

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Venous thromboembolism (VTE) is a major cause of morbidity and mortality in hospitalized patients, especially in those with acute medical illnesses. (1) Deep vein thrombosis (DVT) is reported to occur in approximately 10–26% of general medical patient and pulmonary embolism (PE) causes approximately 10% of deaths in all hospitalized patients. (2, 3) However, there remains limited information in the clinical domain of the precise risks experienced by different subgroups of medical patients especially for cancer patients hospitalized with medical illness. (4)</p>	

Desirable effects				
How substantial are the desirable anticipated effects?				
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p>			
	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)
	Mortality assessed with: all-cause mortality	49002 (21 RCTs) ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,2,20,3,4,5,6,7,8,9,a}	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	RR 0.97 (0.91 to 1.04)
			Anticipated absolute effects* (95% CI)	
			Risk with No thromboprophylaxis	Risk difference with Thromboprophylaxis
Pulmonary Embolism - representing the moderate marker state assessed with: symptomatic PE	25687 (13 RCTs) ^{1,10,12,14,18,20,21,22,3,4,5,7,9}	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	RR 0.59 (0.45 to 0.78)	
		Low		
		10 per 1,000 ^f	4 fewer per 1,000 (6 fewer to 2 fewer)	
Proximal Deep Vein Thrombosis - representing the moderate marker state assessed with: symptomatic proximal DVT	3706 (1 RCT) ¹⁰	⊕⊕○○ LOW ^{b,d}	RR 0.28 (0.06 to 1.37)	
		Study population		
		4 per 1,000	3 fewer per 1,000 (4 fewer to 1 more)	
		Low		
		30 per 1,000 ^{f,g}	22 fewer per 1,000 (28 fewer to 11 more)	
Distal Deep Vein Thrombosis - representing the	3706 (1 RCT) ¹⁰	⊕⊕○○ LOW ^{b,d}	RR 0.75 (0.17 to 3.34)	
		Study population		
		2 per 1,000	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 5 more)	

moderate marker state assessed with: symptomatic distal DVT				Low	
				30 per 1,000 ^{f,g}	8 fewer per 1,000 (25 fewer to 70 more)
Major Bleeding	30761 (16 RCTs) ^{1,11,12,13,14,16,17,18,19,20,22,3,4,5,7,9}	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	RR 1.48 (0.81 to 2.71)	Study population	
				7 per 1,000	3 more per 1,000 (1 fewer to 12 more)
Thrombocytopenia	12577 (3 RCTs) ^{10,11,2}	⊕⊕○○ LOW ^{b,d}	RR 0.95 (0.47 to 1.92)	Study population	
				2 per 1,000	0 fewer per 1,000 (1 fewer to 2 more)
<ol style="list-style-type: none"> Vissinger H, Husted S. Trial of tinzaparin versus placebo in ischaemic stroke. 1995. Samama, M. M., Cohen, A. T., Darmon, J. Y., Desjardins, L., Eldor, A., Janbon, C., Leizorovicz, A., Nguyen, H., Olsson, C. G., Turpie, A. G., Weisslinger, N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. <i>New England Journal of Medicine</i>; 1999. Sandset, P. M., Dahl, T., Stiris, M., Rostad, B., Scheel, B., Abildgaard, U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. <i>Semin Thromb Hemost</i>; Oct 1990. Pince J. Thromboses veineuses des membres inferieurs et embolies pulmonaires au cours des accidents vasculaires cerebraux. A propos d'un essai comparatif de traitement preventif (These pour le doctorat d'etat en medecine). 1981. Prins, M. H., Gelsema, R., Sing, A. K., van Heerde, L. R., den Ottolander, G. J. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. <i>Haemostasis</i>; 1989. McCarthy, S. T., Turner, J. J., Robertson, D., Hawkey, C. J., Macey, D. J. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. <i>Lancet</i>; Oct 15 1977. Pambianco, G., Orchard, T., Landau, P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. <i>Arch Phys Med Rehabil</i>; Apr 1995. Mahé, I., Bergmann, J. F., d'Azémar, P., Vaissie, J. J., Caulin, C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. <i>European journal of clinical pharmacology</i>; 2005. Kay, Richard, Wong, Ka Sing, Yu, Yuk Ling, Chan, Yuk Wah, Tsoi, Tak Hong, Ahuja, Anil T., Chan, Fu Luk, Fong, Ka Yeung, Law, Chun Bong, Wong, Agatha, Woo, Jean. Low-Molecular-Weight Heparin for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. <i>New England Journal of Medicine</i>; 1995. Leizorovicz, A., Cohen, A. T., Turpie, A. G. G., Olsson, C. G., Vaitkus, P. T., Goldhaber, S. Z. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. <i>Circulation</i>; 17 Aug 2004. Kakkar, A. K., Cimminiello, C., Goldhaber, S. Z., Parakh, R., Wang, C., Bergmann, J. F. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. <i>New England Journal of Medicine</i>; 2011. IST. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. <i>International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet</i>; May 31 1997. 					

13. Duke RJ, Turpie AGG, Bloch RF, Trebilcock RG. Clinical trial of low-dose subcutaneous heparin for the prevention of stroke progression: natural history of acute partial stroke and stroke-in-evolution. 1983.
14. Elias, A., Milandre, L., Lagrange, G., Aillaud, M. F., Alonzo, B., Toulemonde, F., Juhan-Vague, I., Khalil, R., Bayrou, B., Serradimigni, A. [Prevention of deep venous thrombosis of the leg by a very low molecular weight heparin fraction (CY 222) in patients with hemiplegia following cerebral infarction: a randomized pilot study (30 patients)]. Rev Med Interne; Jan-Feb 1990.
15. Gardlund, B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. Lancet; 18 May 1996.
16. Duke, R. J., Bloch, R. F., Alexander, G. G., Turpie, G. G., Trebilcock, R., Bayer, N. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke: A randomized controlled trial. Annals of internal medicine; 1986.
17. Dahan, R., Houlbert, D., Caulin, C. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: A randomized double-blind trial. Haemostasis; 1986.
18. Dickmann, U., Voth, E., Schicha, H., Henze, T., Prange, H., Emrich, D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. Klin Wochenschr; Dec 01 1988.
19. Chaudhry HR, Arora H, Yadav K, Dubey S, Gupta R, Jain R. Low molecular weight heparin in acute ischemic stroke. The Antiseptic; 2002.
20. Cohen, A. T., Davidson, B. L., Gallus, A. S., Lassen, M. R., Prins, M. H., Tomkowski, W., Turpie, A. G. G., Egberts, J. F. M., Lensing, A. W. A. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomised placebo controlled trial. British Medical Journal; 11 Feb 2006.
21. Kwiecinski H, Pniewski J, Kaminska A, Szyluk B. A randomized trial of fraxiparine in acute ischaemic stroke. Cerebrovascular Diseases; 1995.
22. Hommel M. Fraxiparine in Ischaemic Stroke Study (FISS bis). Cerebrovascular Diseases; 1998.

- a. Samama 1999 compared two different dosages to no prophylaxis separately: 20 mg and 40 mg
- b. Downgraded by one level due to serious imprecision. Confidence interval includes appreciable benefit as well as no benefit, crossing the line of no effect.
- c. Downgraded by one level due to serious risk of bias. Unclear random sequence generation and allocation concealment across majority of trials, and lack of blinding of participants and study personnel as well as unclear blinding of outcome assessors.
- d. Downgraded by one level due to serious indirectness. Studies included acutely ill medical patients from the general population.
- e. Not downgraded for imprecision. While confidence interval around relative effect is wide, the confidence interval around the absolute effect is narrow due to the small number of events and very large sample size.
- f. Patell 2017
- g. Any DVT (proximal and distal)

No evidence data for the following outcomes:

- HIT
- Quality of life impairment
- Chronic thrombotic pulmonary hypertension

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Nº of participants (studies) Follow up</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th>Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <th>Risk with No thromboprophylaxis</th> <th>Risk difference with Thromboprophylaxis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortality assessed with: all-cause mortality</td> <td>49002 (21 RCTs)^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,3,4,5,6,7,8,9,a}</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{b,c,d}</td> <td>RR 0.97 (0.91 to 1.04)</td> <td>Study population 69 per 1,000</td> <td>2 fewer per 1,000 (6 fewer to 3 more)</td> </tr> <tr> <td>Pulmonary Embolism - representing the moderate marker state assessed with: symptomatic PE</td> <td>25687 (13 RCTs)^{1,10,12,14,18,20,21,22,3,4,5,7,9}</td> <td>⊕⊕○○ LOW^{c,d,e}</td> <td>RR 0.59 (0.45 to 0.78)</td> <td>Low 10 per 1,000^f</td> <td>4 fewer per 1,000 (6 fewer to 2 fewer)</td> </tr> <tr> <td>Proximal Deep Vein Thrombosis - representing the moderate marker state assessed with: symptomatic proximal DVT</td> <td>3706 (1 RCT)¹⁰</td> <td>⊕⊕○○ LOW^{b,d}</td> <td>RR 0.28 (0.06 to 1.37)</td> <td>Study population 4 per 1,000 Low 30 per 1,000^{f,g}</td> <td>3 fewer per 1,000 (4 fewer to 1 more) 22 fewer per 1,000 (28 fewer to 11 more)</td> </tr> <tr> <td>Distal Deep Vein Thrombosis - representing the</td> <td>3706 (1 RCT)¹⁰</td> <td>⊕⊕○○ LOW^{b,d}</td> <td>RR 0.75 (0.17 to 3.34)</td> <td>Study population 2 per 1,000</td> <td>1 fewer per 1,000 (2 fewer to 5 more)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)						Risk with No thromboprophylaxis	Risk difference with Thromboprophylaxis	Mortality assessed with: all-cause mortality	49002 (21 RCTs) ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,3,4,5,6,7,8,9,a}	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	RR 0.97 (0.91 to 1.04)	Study population 69 per 1,000	2 fewer per 1,000 (6 fewer to 3 more)	Pulmonary Embolism - representing the moderate marker state assessed with: symptomatic PE	25687 (13 RCTs) ^{1,10,12,14,18,20,21,22,3,4,5,7,9}	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	RR 0.59 (0.45 to 0.78)	Low 10 per 1,000 ^f	4 fewer per 1,000 (6 fewer to 2 fewer)	Proximal Deep Vein Thrombosis - representing the moderate marker state assessed with: symptomatic proximal DVT	3706 (1 RCT) ¹⁰	⊕⊕○○ LOW ^{b,d}	RR 0.28 (0.06 to 1.37)	Study population 4 per 1,000 Low 30 per 1,000 ^{f,g}	3 fewer per 1,000 (4 fewer to 1 more) 22 fewer per 1,000 (28 fewer to 11 more)	Distal Deep Vein Thrombosis - representing the	3706 (1 RCT) ¹⁰	⊕⊕○○ LOW ^{b,d}	RR 0.75 (0.17 to 3.34)	Study population 2 per 1,000	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 5 more)	
Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																																		
				Risk with No thromboprophylaxis	Risk difference with Thromboprophylaxis																																	
Mortality assessed with: all-cause mortality	49002 (21 RCTs) ^{1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,3,4,5,6,7,8,9,a}	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	RR 0.97 (0.91 to 1.04)	Study population 69 per 1,000	2 fewer per 1,000 (6 fewer to 3 more)																																	
Pulmonary Embolism - representing the moderate marker state assessed with: symptomatic PE	25687 (13 RCTs) ^{1,10,12,14,18,20,21,22,3,4,5,7,9}	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	RR 0.59 (0.45 to 0.78)	Low 10 per 1,000 ^f	4 fewer per 1,000 (6 fewer to 2 fewer)																																	
Proximal Deep Vein Thrombosis - representing the moderate marker state assessed with: symptomatic proximal DVT	3706 (1 RCT) ¹⁰	⊕⊕○○ LOW ^{b,d}	RR 0.28 (0.06 to 1.37)	Study population 4 per 1,000 Low 30 per 1,000 ^{f,g}	3 fewer per 1,000 (4 fewer to 1 more) 22 fewer per 1,000 (28 fewer to 11 more)																																	
Distal Deep Vein Thrombosis - representing the	3706 (1 RCT) ¹⁰	⊕⊕○○ LOW ^{b,d}	RR 0.75 (0.17 to 3.34)	Study population 2 per 1,000	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 5 more)																																	

moderate marker state assessed with: symptomatic distal DVT				Low	
				30 per 1,000 ^{f,g}	8 fewer per 1,000 (25 fewer to 70 more)
Major Bleeding	30761 (16 RCTs) ^{1,11,12,13,14,16,17,18,19,20,22,3,4,5,7,9}	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	RR 1.48 (0.81 to 2.71)	Study population	
				7 per 1,000	3 more per 1,000 (1 fewer to 12 more)
Thrombocytopenia	12577 (3 RCTs) ^{10,11,2}	⊕⊕○○ LOW ^{b,d}	RR 0.95 (0.47 to 1.92)	Study population	
				2 per 1,000	0 fewer per 1,000 (1 fewer to 2 more)
<ol style="list-style-type: none"> Vissinger H, Husted S. Trial of tinzaparin versus placebo in ischaemic stroke. 1995. Samama, M. M., Cohen, A. T., Darmon, J. Y., Desjardins, L., Eldor, A., Janbon, C., Leizorovicz, A., Nguyen, H., Olsson, C. G., Turpie, A. G., Weisslinger, N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. <i>New England Journal of Medicine</i>; 1999. Sandset, P. M., Dahl, T., Stiris, M., Rostad, B., Scheel, B., Abildgaard, U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. <i>Semin Thromb Hemost</i>; Oct 1990. Pince J. Thromboses veineuses des membres inferieurs et embolies pulmonaires au cours des accidents vasculaires cerebraux. A propos d'un essai comparatif de traitement preventif (These pour le doctorat d'etat en medecine). 1981. Prins, M. H., Gelsema, R., Sing, A. K., van Heerde, L. R., den Ottolander, G. J. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. <i>Haemostasis</i>; 1989. McCarthy, S. T., Turner, J. J., Robertson, D., Hawkey, C. J., Macey, D. J. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. <i>Lancet</i>; Oct 15 1977. Pambianco, G., Orchard, T., Landau, P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. <i>Arch Phys Med Rehabil</i>; Apr 1995. Mahé, I., Bergmann, J. F., d'Azémar, P., Vaissie, J. J., Caulin, C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. <i>European journal of clinical pharmacology</i>; 2005. Kay, Richard, Wong, Ka Sing, Yu, Yuk Ling, Chan, Yuk Wah, Tsoi, Tak Hong, Ahuja, Anil T., Chan, Fu Luk, Fong, Ka Yeung, Law, Chun Bong, Wong, Agatha, Woo, Jean. Low-Molecular-Weight Heparin for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. <i>New England Journal of Medicine</i>; 1995. Leizorovicz, A., Cohen, A. T., Turpie, A. G. G., Olsson, C. G., Vaitkus, P. T., Goldhaber, S. Z. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. <i>Circulation</i>; 17 Aug 2004. Kakkar, A. K., Cimminiello, C., Goldhaber, S. Z., Parakh, R., Wang, C., Bergmann, J. F. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. <i>The New England journal of medicine</i>; 2011. IST. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. <i>International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet</i>; May 31 1997. 					

13. Duke RJ, Turpie AGG, Bloch RF, Trebilcock RG. Clinical trial of low-dose subcutaneous heparin for the prevention of stroke progression: natural history of acute partial stroke and stroke-in-evolution. 1983.
 14. Elias, A., Milandre, L., Lagrange, G., Aillaud, M. F., Alonzo, B., Toulemonde, F., Juhan-Vague, I., Khalil, R., Bayrou, B., Serradimigni, A. [Prevention of deep venous thrombosis of the leg by a very low molecular weight heparin fraction (CY 222) in patients with hemiplegia following cerebral infarction: a randomized pilot study (30 patients)]. Rev Med Interne; Jan-Feb 1990.
 15. Gardlund, B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. Lancet; 18 May 1996.
 16. Duke, R. J., Bloch, R. F., Alexander, G. G., Turpie, G. G., Trebilcock, R., Bayer, N. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke: A randomized controlled trial. Annals of Internal Medicine; 1986.
 17. Dahan, R., Houlbert, D., Caulin, C. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: A randomized double-blind trial. Haemostasis; 1986.
 18. Dickmann, U., Voth, E., Schicha, H., Henze, T., Prange, H., Emrich, D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. Klin Wochenschr; Dec 01 1988.
 19. Chaudhry HR, Arora H, Yadav K, Dubey S, Gupta R, Jain R.. Low molecular weight heparin in acute ischemic stroke. The Antiseptic; 2002.
 20. Cohen, A. T., Davidson, B. L., Gallus, A. S., Lassen, M. R., Prins, M. H., Tomkowski, W., Turpie, A. G. G., Egberts, J. F. M., Lensing, A. W. A. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: Randomised placebo controlled trial. British medical journal; 11 Feb 2006.
 21. Kwiecinski H, Pniewski J, Kaminska A, Szyluk B,. A randomized trial of fraxiparine in acute ischaemic stroke. Cerebrovascular Diseases; 1995.
 22. Hommel M. Fraxiparine in Ischaemic Stroke Study (FISS bis). Cerebrovascular Diseases; 1998.
- a. Samama 1999 compared two different dosages to no prophylaxis separately: 20 mg and 40 mg
 - b. Downgraded by one level due to serious imprecision. Confidence interval includes appreciable benefit as well as no benefit, crossing the line of no effect.
 - c. Downgraded by one level due to serious risk of bias. Unclear random sequence generation and allocation concealment across majority of trials, and lack of blinding of participants and study personnel as well as unclear blinding of outcome assessors.
 - d. Downgraded by one level due to serious indirectness. Studies included acutely ill medical patients from the general population.
 - e. Not downgraded for imprecision. While confidence interval around relative effect is wide, the confidence interval around the absolute effect is narrow due to the small number of events and very large sample size.
 - f. Patell 2017
 - g. Any DVT (proximal and distal)

No evidence data for the following outcomes:

- HIT
- Quality of life impairment
- Chronic thrombotic pulmonary hypertension

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The overall certainty of evidence was rated as very low due to risk of bias, indirectness, and imprecision.</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No data from cancer population on values of outcomes. Data from general population on values of outcomes (5, 6, 7, 8, 9, 10):</p>	

Outcomes	Estimates of utilities	Method	Source
PE	0.63-0.93	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004
DVT	0.64-0.99	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016
DVT patients' own current health	0.95	Time trade off	Locadia 2004
Gastrointestinal tract bleeding	0.65	Standard gamble - time trade off	Hogg 2013, Locadia 2004
Muscular bleeding	0.76	Time trade off	Locadia 2004
Minor intracranial bleeding	0.75	Standard gamble	Hogg 2013
Major intracranial bleeding	0.15	Standard gamble	Hogg 2013
Central nervous system bleeding	0.29-0.60	Standard gamble	Lenert 1997, O'Meara 1994

Balance of effects

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 		

Resources required																										
How large are the resource requirements (costs)?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Cost of disease (11, 12):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Disease/ Outcomes</th> <th style="width: 45%;">Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)</th> <th style="width: 30%;">Cost (Grosse 2016-USA setting)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall VTE</td> <td>Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors</td> <td>\$12,000 to \$15,000</td> </tr> <tr> <td>PE</td> <td>Event cost</td> <td>\$11,616 (Saunders 2016)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HIT</td> <td>Inpatient, outpatient in 6 months following DVT</td> <td>Cost in 6 months following DVT = \$5498;</td> </tr> <tr> <td>Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other</td> <td>Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bleeding</td> <td>6 months following DVT</td> <td>Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)</td> <td>\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost</td> <td>Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116</td> </tr> <tr> <td>Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</td> <td>Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs</td> <td>Excess cost = \$4942</td> </tr> </tbody> </table>	Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)	Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000	PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)	HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853	Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942	
Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)																								
Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000																								
PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)																								
HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;																								
	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853																								
Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018																								
	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization																								
	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116																								
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942																								

Cost of interventions (13, 14):

Intervention	Drug costs in USD (United States) ^{a,b,c}		Drug costs in CAD (Canada) ^{d,e}	
Dalteparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$152.40 Cost per month: \$685.80 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U daily	Cost per week: \$160.35 Cost per month: Full course of Tx is 5 days ^d	Dose: 200 IU/kg SC once daily for approximately 5 days (Brand: Fragmin)
Enoxaparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$154.59 Cost per month: \$695.66 ^a	Prophylactic dose: 40 mg daily	Cost per week: \$279.44 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 1 mg/kg SC twice daily for approximately 7 days (Brand: Lovenox)
Tinzaparin (LMWH)	Cost per week: \$198.17 Cost per month: \$891.77 ^a		<i>Syringe</i> Cost per week: \$159.04 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d <i>Vial</i> Cost per week: \$187.25 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 175 anti-Xa IU/kg SC once daily, average duration of 7 days (Brand: Innohep)

Average costs per hospitalization adjusted to 2015 dollars for patients with cancer without and with VTE were \$19,994 and \$37,352, respectively (15)

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>Research evidence from cancer population: One study (16) on cost-effectiveness of thromboprophylaxis in Mexican patients with cancer compared dalteparin (2500,5000,7500 IU/ day) to other anticoagulant therapies including no prophylaxis showed that:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dalteparin, compared to the other options, showed a trend toward significant reduction of institutional costs in the short term. ● Dalteparin’s cost-effectiveness dominated no prophylaxis. <p>Research evidence from non-cancer population: Three reports compared the cost-effectiveness of heparin vs no heparin in medical patients, with all of them on enoxaparin. All of the studies suggested enoxaparin was favored in the analyses, and two of the studies suggested the dominance of enoxaparin (17, 18, 19).</p>	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don’t know 	<p>No research evidence was identified.</p>	

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>Research evidence from cancer population:</p> <p>Patients: Acceptability of VTE prophylaxis: cancer patients report that VTE prophylaxis (using LMWH) is acceptable and has a positive impact on quality of life. (21, 22, 23)</p> <p>Health care providers: Lack of clinician consensus: a majority of thrombosis experts think that thromboprophylaxis benefits outweigh the risks in cancer patients requiring hospitalization for acute medical illness, but also that there is still clinical equipoise around this. (24, 25)</p> <p>Research evidence from non-cancer population:</p> <p>Acceptability and use of pharmacological prophylaxis: Studies and surveys suggest the following regarding barriers associated with the intervention/option and its use:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A survey among 568 physicians and 825 patients from 5 countries showed that more patients considered injectable treatments effective than considered oral treatments effective (87% versus 76%, respectively). This trend was well predicted by the physicians (98% and 61%, respectively). Additionally, 46% of patients would accept an injectable treatment program lasting >2 months (67% for life-threatening diseases), a figure underestimated by physicians (11% and 46%, respectively). Overall, 73% of patients stated they would never miss an injection, where as 54% of physicians expected patients to miss one injection in a month of therapy (23). ● Among 250 hospitalized (surgical and medical) patients, initiation of prescribed therapy was 95% for LMWH, 88% for UFH 3/day and 87% for UFH 2/day. All scheduled doses were received by 77% on LMWH, 54% on UFH 3/day and 45% on UFH 2/day. Patient refusal explained 39% of omitted LMWH and 44% of omitted UFH doses. LMWH was less likely to be administered in surgical than in medical patients (26). ● A survey among 1,553 Canadian health care providers showed that DVT prophylaxis was perceived as important by all provider groups, but this did not appear to translate into knowledge about underutilization of current DVT prophylaxis strategies. Physicians and pharmacists recognized the underuse of DVT prophylaxis in medical patients, while nurses and physiotherapists tended to perceive prophylaxis strategies as appropriate. Lack of clear indications and contraindications for prophylaxis and concerns about bleeding risks were perceived as important barriers. Preprinted orders were considered the most potentially successful and feasible way to optimize prophylaxis (27). ● A survey among 226 internists from 30 countries showed that 79% were aware of clinical guidelines to prevent VTE. Most considered their knowledge of the guidelines to be moderate, and many had not updated their knowledge recently. The magnitude of VTE as clinical problem was overestimated by 12% and underestimated by 40%. Only 47% thought their patients were mostly receiving proper prophylaxis. 64% worked in departments without a formal VTE prophylaxis program. Risk of bleeding (89%), lack of awareness (32%) and lack of decision support systems (28%) were the three most common reported reasons for deferring treatment. Most of the participants stated that they strongly believe in VTE prophylaxis as an intervention that prevents morbidity and mortality (28). ● There is still variation for inpatients who receive prophylaxis and their barriers. One large study using databases in the US found that the majority of at-risk hospitalized medically ill patients do not receive VTE prophylaxis. Only 18% of at-risk patients received VTE prophylaxis on day 1 or 2 in hospital, typically with LMWH (56% of patients receiving prophylaxis), intermittent pneumatic compression (25%), warfarin (16%), or graduated compression stockings (11%). Use of prophylaxis exceeded 25% only in patients admitted from nursing homes and those with prior VTE (29). 	

	<p>Prescribing and uptake in different settings:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Among 2,367,362 discharged medical (non-surgical) patients with indications for VTE prophylaxis, prophylaxis rates were 26% in 2001 and 33% in 2004 (30). • Among 236 medical inpatients at high risk for VTE, appropriate VTE prophylaxis was prescribed in 35% (pre-intervention) (31). • Among 865 medical patients at high VTE risk according to the Caprini score, 71% received VTE prophylaxis, which was 27% of patients who were at low risk (32). • Among 170 medical patients eligible for VTE prophylaxis, 54% received pharmacological VTE prophylaxis and 25% received non-pharmacological VTE prophylaxis due to a contraindication for pharmacological prophylaxis (33). • Among 64 medical patients, 59% received appropriate VTE prophylaxis using LMWH (20). 	
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>Research evidence from cancer population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feasibility of using thromboprophylaxis: thromboprophylaxis is used in around half of hospitalized medical cancer patients. (21, 34) • Reasons for not using thromboprophylaxis in hospitalized medical cancer patients include low performance status (in palliative care), risk of bleeding, a relatively lower risk of VTE, lack of efficacy data, and institutional policies. (21, 35) • Suboptimal evidence-based anticoagulant selection: the most common reported relevant criteria for choosing an anticoagulant among non-specialists are bleeding risk, recurrent VTE risk, type of cancer, risk-benefit ratio and personal experience. (25) <p>Research evidence from non-cancer population:</p> <p>Feasibility and use of pharmacological prophylaxis: Studies showed the following barriers to utilizing the intervention/option:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Among 1,894 patients acutely ill medical patients from 29 Canadian hospitals, 23% received some form of VTE prophylaxis, but only 16% received appropriate prophylaxis. Factors independently associated with greater use of prophylaxis included internist (vs. other specialty) as attending physician, university-associated (vs. community) hospital, immobilization, presence of >1 VTE risk factors, and duration of hospitalization, however, use of prophylaxis was unacceptably low in all groups (36). • A survey among ICU directors, bedside pharmacists, thromboprophylaxis research coordinators and physician site investigators in 27 Canadian ICU's, showed that drug acquisition cost, fear of bleeding, lack of resident education, concern about renal failure, and habits were the top five barriers to LMWH use. Top five reported facilitators were preprinted orders, education, daily reminders, audit and feedback, and local quality improvement initiatives. Acceptability of facilitators varied across ICU's (37). 	

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			
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
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

JUDGEMENT							
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 either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	○ X	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Nei pazienti oncologici ospedalizzati per una problematica medica e/o allettati, l'utilizzo della profilassi primaria con anticoagulanti (EBPM, Fondaparinux) può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

REFERENCES SUMMARY

1. Cohen, A. T., Skinner, J. A., Warwick, D., Brenkel, I. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*; 2007.
2. Cade, John F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Critical care medicine*; 1982.
3. Lindblad, B, Sternby, NH, Bergqvist, D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*; 1991.
4. Alikhan, Raza, Cohen, Alexander T, Combe, Sophie, Samama, Meyer M, Desjardins, Louis, Eldor, Amiram, Janbon, Charles, Leizorovicz, Alain, Olsson, Carl-Gustav, Turpie, Alexander GG. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*; 2003.
5. Hogg, K., Shaw, J., Coyle, D., Fallah, P., Carrier, M., Wells, P. Validity of standard gamble estimated quality of life in acute venous thrombosis. *Thromb Res*; Oct 2014.
6. Hogg, K., Kimpton, M., Carrier, M., Coyle, D., Forgie, M., Wells, P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. *JAMA Intern Med*; Jun 24 2013.
7. Marvig, C. L., Verhoef, T. I., de Boer, A., Kamali, F., Redekop, K., Pirmohamed, M., Daly, A. K., Manolopoulos, V. G., Wadelius, M., Bouvy, M., Maitland-van der Zee, A. H., consortium, Eu-Pact. Quality of life in patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation treated with coumarin anticoagulants. *Thromb Res*; Jul 2015.
8. Utne, K. K., Tavoly, M., Wik, H. S., Jelsness-Jorgensen, L. P., Holst, R., Sandset, P. M., Ghanima, W. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. 2016.
9. Lenert, Leslie A, Soetikno, Roy M. Automated computer interviews to elicit utilities. 1997.
10. O'Meara, James J, McNutt, Robert A, Evans, Arthur T, Moore, Stacy W, Downs, Stephen M. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. *New England Journal of Medicine*; 1994.
11. Grosse, Scott D, Nelson, Richard E, Nyarko, Kwame A, Richardson, Lisa C, Raskob, Gary E. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. *Thrombosis research*; 2016.
12. Saunders, R, Ozols, A. Cost burden of venous thromboembolism and its prophylaxis in the United States. 2016.
13. Lyman, Gary H, Khorana, Alok A, Falanga, Anna, Clarke-Pearson, Daniel, Flowers, Christopher, Jahanzeb, Mohammad, Kakkar, Ajay, Kuderer, Nicole M, Levine, Mark N, Liebman, Howard. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. 2007.
14. Klarenbach, S, Lee, K, Boucher, M, So, H, Manns, B, Tonelli, M. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: Economic Evaluation. 2016.
15. Lyman, Gary H, Cuiakova, Eva, Poniewierski, Marek S, Kuderer, Nicole M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thrombosis research*; 2018.
16. Arreola-Ornelas, H, Rosado-Buzzo, AA, García-Mollinedo, MDL, Dorantes-Aguilar, J, Mould-Quevedo, J, Davila-Loaiza, G. PCV53 A pharmacoeconomic analysis of prophylaxis therapies and treatment of venous thromboembolism (VTE) in Mexican patients with cancer. *Value in Health*; 2009.
17. Lamy, André, Wang, Xiaoyin, Kent, Rosanne, Smith, Kelly M, Gafni, Amiram. Economic evaluation of the MEDENOX trial: a Canadian perspective. *Canadian respiratory journal*; 2002.
18. Offord, Robin, Lloyd, Adam C, Anderson, Pippa, Bearne, Andy. Economic evaluation of enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Pharmacy World and Science*; 2004.
19. Pechevis, Marc, Detournay, Bruno, Pribil, Céline, Fagnani, Francis, Chalanson, Gilles. Economic evaluation of enoxaparin vs. placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Value in Health*; 2000.
20. Eijgenraam, P., Meertens, N., van den Ham, R., Ten Cate, H., Ten Cate-Hoek, A. J. The effect of clinical decision support on adherence to thrombosis prophylaxis guidelines in medical patients; a single center experience. *Thromb Res*; Mar 2015.
21. Gartner, Verena, Kierner, Katharina A, Namjesky, Astrid, Kum-Taucher, Birgit, Hammerl-Ferrari, Bernhard, Watzke, Herbert H, Stabel, Cornelia. Thromboprophylaxis in patients receiving inpatient palliative care: a survey of present practice in Austria. *Supportive Care in Cancer*; 2012.
22. Noble, Simon Ian Robert, Nelson, A, Turner, C, Finlay, IG. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. *Bmj*; 2006.
23. Cimminiello, Claudio, Anderson, Frederick A. Physician and patient perceptions of the route of administration of venous thromboembolism prophylaxis: results from an international survey. *Thrombosis research*; 2012.
24. Moretto, P., Park, J., Rodger, M., Le Gal, G., Carrier, M. A survey of thrombosis experts evaluating practices and opinions regarding venous thromboprophylaxis in patients with active cancer hospitalized with an acute medical illness. *Thromb J*; 2015.
25. Matzdorff, A, Schwindel, U, Müller, M, Hutt, HJ. Variable Zustimmung zu ASCO-Empfehlungen für Prophylaxe und Therapie Tumor-assoziiertes venöser Thromboembolien. *Phlebologie*; 2015.
26. Fanikos, J., Stevens, L. A., Labreche, M., Piazza, G., Catapane, E., Novack, L., Goldhaber, S. Z. Adherence to pharmacological thromboprophylaxis orders in hospitalized patients. *American Journal of Medicine*; Jun 2010.

27. Lloyd, N. S., Douketis, J. D., Cheng, J., Schunemann, H. J., Cook, D. J., Thabane, L., Pai, M., Spencer, F. A., Haynes, R. B. Barriers and potential solutions toward optimal prophylaxis against deep vein thrombosis for hospitalized medical patients: a survey of healthcare professionals. *J Hosp Med*; Jan 2012.
28. Vardi, M., Dagna, L., Haran, M., Duckit, R. Attitudes towards and practice of venous thromboembolism prevention in general internal medicine wards: a multinational survey from member countries of the European Federation of Internal Medicine. *Thromb Res*; May 2012.
29. Pendergraft, T., Liu, X., Edelsberg, J., Phatak, H., Vera-Llonch, M., Liu, L. Z., Oster, G. Prophylaxis against venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*; Jan 1 2013.
30. Burleigh, Edward, Wang, Cheng, Foster, David, Heller, Sivana, Dunn, Dennis, Safavi, Kaveh, Griffin, Brian, Smith, Jeff. Thromboprophylaxis in medically ill patients at risk for venous thromboembolism. *American Journal of Health-System Pharmacy*; 2006.
31. Yates, Mark, Reddy, M, Machumpurath, B, Phelps, G, Hampson, S-A. Modification of the National Inpatient Medication Chart improves venous thromboembolism prophylaxis rates in high-risk medical patients. *Internal medicine journal*; 2014.
32. Deheinzelin, D., Braga, A. L., Martins, L. C., Martins, M. A., Hernandez, A., Yoshida, W. B., Maffei, F., Monachini, M., Calderaro, D., Campos, W., Jr., Sguizzatto, G. T., Caramelli, B., Trombo Risc, Investigators. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost*; Jun 2006.
33. Panju, M., Raso, D., Patel, A., Panju, A., Ginsberg, J. Evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalised medical patients. *J R Coll Physicians Edinb*; Dec 2011.
34. Amin, A., Stemkowski, S., Lin, J., Yang, G. Appropriate thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients. *Clin Adv Hematol Oncol*; Dec 2008.
35. Zeidan, A. M., Wellman, J., Forde, P. M., Bolanos-Meade, J., Streiff, M. B. Venous thromboembolism prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation patients: an international web-based survey of healthcare providers. *Journal of Thrombosis & Thrombolysis*; May 2014.
36. Kahn, S. R., Panju, A., Geerts, W., Pineo, G. F., Desjardins, L., Turpie, A. G., Glezer, S., Thabane, L., Sebaldt, R. J., investigators, Curve, study. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res*; 2007.
37. Cook, D., Duffett, M., Lauzier, F., Ye, C., Dodek, P., Paunovic, B., Fowler, R., Kho, M. E., Foster, D., Stelfox, T., Sinuff, T., Zytaruk, N., Clarke, F., Wood, G., Cox, M., Kutsiogiannis, J., Jacka, M., Roussos, M., Kumar, H., Guyatt, G., Investigators, Conectt, T., Canadian Critical Care Trials, Group. Barriers and facilitators of thromboprophylaxis for medical-surgical intensive care unit patients: a multicenter survey. *Journal of Critical Care*; Jun 2014.

Author(s): Gian Paolo Morgano, Sara Balduzzi, Holger Schünemann, Lara A Kahale, Pablo Alonso-Coello

Question 8a: Should combination of both methods vs. pharmacological thromboprophylaxis alone be used for hospitalized medical patients with cancer without VTE?

Setting: Inpatient

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Combination of both methods	Pharmacological thromboprophylaxis alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (follow up: range 9 days to 17 months)												
4 ^{1,2,3,4}	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^b	none	152/1243 (12.2%)	157/1265 (12.4%)	RR 0.99 (0.81 to 1.22)	1 fewer per 1,000 (from 24 fewer to 27 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
PE - representing the moderate PE marker state (follow up: range 9 days to 17 months)												
4 ^{1,2,3,4}	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^c	none	9/1245 (0.7%)	14/1265 (1.1%) ^d	RR 0.69 (0.30 to 1.58)	3 fewer per 1,000 (from 8 fewer to 6 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Proximal DVT - representing the moderate proximal DVT marker state (follow up: median 3 months)												
2 ^{3,4}	randomised trials	not serious	serious ^e	very serious ^a	serious ^f	none	40/1068 (3.7%)	66/1101 (6.0%)	RR 0.37 (0.05 to 2.73)	38 fewer per 1,000 (from 57 fewer to 104 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Distal DVT - representing the moderate distal DVT marker state (follow up: median 3 months)												
2 ^{3,4}	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^g	none	13/1068 (1.2%)	19/1101 (1.7%)	RR 0.61 (0.18 to 2.11)	7 fewer per 1,000 (from 14 fewer to 19 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Major bleeding												
1 ²	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^h	very serious ⁱ	none	3/103 (2.9%)	1/97 (1.0%)	RR 2.83 (0.30 to 26.70)	19 more per 1,000 (from 7 fewer to 265 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
HIT - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Combination of both methods	Pharmacological thromboprophylaxis alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Quality of life impairment - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Chronic thrombotic pulmonary hypertension - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Downgraded by two levels due to very serious indirectness. The RCTs were conducted on critically ill and trauma patients from non-cancer population.
- Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (24 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (27 per 1000 absolute increase).
- Downgraded by one level due to serious imprecision. Low number of events (23) that does not meet the optimal information size
- The observational study by Patel 2017 provided a similar baseline risk (1%) for any PE.
- Downgraded by one level due to serious inconsistency. I²=90%
- Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (57 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (104 per 1000 absolute increase).
- Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (14 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (19 per 1000 absolute increase), including 32 events in total
- Downgraded by one level due to serious indirectness. The RCT was conducted on trauma patients from non-cancer population.
- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (7 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (265 per 1000 absolute increase), including only 4 events among 200 participants.

References

- Yanar, H, Kurtoglu, M, Taviloglu, K, Guloglu, R, Ertekin, C. Is Intermittent Pneumatic Compression Make Low Molecular Weight Heparin More Efficient in The Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Trauma Patients. 2007.
- Stannard, J. P., Harris, R. M., Bucknell, A. L., Cossi, A., Ward, J., Arrington, E. D. Prophylaxis of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty by using intermittent compression of the plantar venous plexus. American Journal of Orthopedics (Chatham, Nj); Feb 1996.
- Fuchs, S., Heyse, T., Rudofsky, G., Gosheger, G., Chylarecki, C. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomised comparison in trauma patients. Bone & Joint Journal; 2005.
- Arabi, Y. M., Al-Hameed, F., Burns, K. E. A., Mehta, S., Alsolamy, S. J., Alshahrani, M. S., Mandourah, Y., Almekhlafi, G. A., Almaani, M., Al Bshabshe, A., Finfer, S., Arshad, Z., Khalid, I., Mehta, Y., Gaur, A., Hawa, H., Buscher, H., Lababidi, H., Al Aithan, A., Abdukahil, S. A. I., Jose, J., Afesh, L. Y., Al-Dawood, A., Saudi Critical Care Trials, Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. N Engl J Med; Feb 18 2019.

QUESTION 8a

Should combination of both methods vs. pharmacological thromboprophylaxis alone be used for hospitalized medical patients with cancer without VTE?	
POPULATION:	Hospitalized medical patients with cancer without VTE
INTERVENTION:	Combination of both methods
COMPARISON:	Pharmacological thromboprophylaxis alone
MAIN OUTCOMES:	Mortality; PE - representing the moderate PE marker state; Proximal DVT - representing the moderate proximal DVT marker state; Distal DVT - representing the moderate distal DVT marker state; Major bleeding; HIT; Quality of life impairment; Chronic thrombotic pulmonary hypertension
SETTING:	Inpatient
PERSPECTIVE:	Clinical recommendation - population perspective
BACKGROUND:	Venous thromboembolism (VTE) is a major cause of morbidity and mortality in hospitalized patients, especially in those with acute medical illnesses. (1) Deep vein thrombosis (DVT) is reported to occur in approximately 10–26% of general medical patient and pulmonary embolism (PE) causes approximately 10% of deaths in all hospitalized patients. (2, 3) However, there remains limited information in the clinical domain of the precise risks experienced by different subgroups of hospitalized medically ill patients. (4)
CONFLICT OF INTEREST:	Marcello Di Nisio astenuto dalla votazione per potenziale conflitto di interesse

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	A systematic review (5) of studies from 2000-2012 showed that cancer patients: <ul style="list-style-type: none"> are 2 to 6 times more likely to experience a VTE event in the first 3 or 6 months after cancer diagnosis and the initiation of chemotherapy experience between two-fold and 20-fold higher risk of developing VTE than noncancer patients. 	

	<p>Four studies compared costs of developing VTE versus not developing VTE in hospitalized cancer patients. Overall, total healthcare costs (whether inpatient or outpatient) were higher in cancer patients that developed VTE as opposed to those that did not. A systematic review (5) of studies from 2000-2012 found that adjusted costs for hospitalized cancer patients with VTE vs no VTE were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 39.5% higher total healthcare costs • 2.5-fold (\$17,089) higher average total cost of inpatient services • higher by 20% and 40% for average total outpatient service cost and outpatient prescription payments, respectively <p>A study (6) on patients with cancer in whom DVT developed between 1994-1997 found that the mean cost of hospitalization per episode is \$20,065.</p>	
--	--	--

Desirable effects
How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> • Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolopment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th rowspan="2">Nº of participants (studies) Follow up</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Risk with Pharmacological thromboprophylaxis alone</th> <th>Risk difference with Combination of both methods</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Mortality follow up: range 9 days to 17 months</td> <td rowspan="2">2510 (4 RCTs)^{1,2,3,4}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{a,b}</td> <td rowspan="2">RR 0.50 (0.05 to 5.30)</td> <td colspan="2">Study population</td> </tr> <tr> <td>2 per 1,000</td> <td>1 fewer per 1,000 (2 fewer to 7 more)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PE - representing the moderate PE marker state</td> <td rowspan="2">2510 (4 RCTs)^{1,2,3,4}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{c,d}</td> <td rowspan="2">RR 0.69 (0.30 to 1.58)</td> <td colspan="2">Study population</td> </tr> <tr> <td>11 per 1,000</td> <td>3 fewer per 1,000</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Risk with Pharmacological thromboprophylaxis alone	Risk difference with Combination of both methods	Mortality follow up: range 9 days to 17 months	2510 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.50 (0.05 to 5.30)	Study population		2 per 1,000	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 7 more)	PE - representing the moderate PE marker state	2510 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d}	RR 0.69 (0.30 to 1.58)	Study population		11 per 1,000	3 fewer per 1,000	
Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up					Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																		
		Risk with Pharmacological thromboprophylaxis alone	Risk difference with Combination of both methods																							
Mortality follow up: range 9 days to 17 months	2510 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.50 (0.05 to 5.30)	Study population																						
				2 per 1,000	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 7 more)																					
PE - representing the moderate PE marker state	2510 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d}	RR 0.69 (0.30 to 1.58)	Study population																						
				11 per 1,000	3 fewer per 1,000																					

follow up: range 9 days to 17 months					(8 fewer to 6 more)
				Low	
				10 per 1,000 ⁵	3 fewer per 1,000 (7 fewer to 6 more)
Proximal DVT - representing the moderate proximal DVT marker state follow up: median 3 months	2169 (2 RCTs) ^{3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{c,e}	RR 0.37 (0.05 to 2.73)	Study population	
				60 per 1,000	38 fewer per 1,000 (57 fewer to 104 more)
Distal DVT - representing the moderate distal DVT marker state follow up: median 3 months	227 (1 RCT) ³	⊕○○○ VERY LOW ^{a,f}	RR 0.21 (0.02 to 1.76)	Study population	
				43 per 1,000	34 fewer per 1,000 (42 fewer to 33 more)
Major bleeding	200 (1 RCT) ²	⊕○○○ VERY LOW ^{a,g}	RR 2.83 (0.30 to 26.70)	Study population	
				10 per 1,000	19 more per 1,000 (7 fewer to 265 more)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Yanar, H, Kurtoglu, M, Taviloglu, K, Guloglu, R, Ertekin, C. Is Intermittent Pneumatic Compression Make Low Molecular Weight Heparin More Efficient in The Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Trauma Patients. 2007. 2. Stannard, J. P., Harris, R. M., Bucknell, A. L., Cossi, A., Ward, J., Arrington, E. D.. Prophylaxis of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty by using intermittent compression of the plantar venous plexus. American Journal of Orthopedics (Chatham, Nj); Feb 1996. 3. Fuchs, S., Heyse, T., Rudofsky, G., Gosheger, G., Chylarecki, C.. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomised comparison in trauma patients. Bone & Joint Journal; 2005. 4. Arabi, Y. M., Al-Hameed, F., Burns, K. E. A., Mehta, S., Alsolamy, S. J., Alshahrani, M. S., Mandourah, Y., Almekhlafi, G. A., Almaani, M., Al Bshabshe, A., Finfer, S., Arshad, Z., Khalid, I., Mehta, Y., Gaur, A., Hawa, H., Buscher, H., Lababidi, H., Al Aithan, A., Abdukahil, S. A. I., Jose, J., Afesh, L. Y., Al-Dawood, 					

	<p>A., Saudi Critical Care Trials, Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. N Engl J Med; Feb 18 2019.</p> <p>5. Patell, Rushad, Rybicki, Lisa, McCrae, Keith R, Khorana, Alok A. Predicting Risk Of Venous Thromboembolism In Hospitalized Cancer Patients: Utility of A Risk Assessment Tool. American Journal of Hematology; 2017.</p> <p>a. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. The RCTs were conducted on critically ill and trauma patients from non-cancer population. NOTE ZERO EVENTS FOR CRITICAL PATIENTS ARABI 2019</p> <p>b. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (8 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (34 per 1000 absolute increase), including only 3 events among 2510 participants.</p> <p>c. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. The RCTs were conducted on critically ill and trauma patients from non-cancer population.</p> <p>d. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (7 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (6 per 1000 absolute increase), including only 23 events among 2510 participants.</p> <p>e. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (57 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (104 per 1000 absolute increase).</p> <p>f. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (42 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (33 per 1000 absolute increase), including only 6 events among 227 participants.</p> <p>g. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (7 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (265 per 1000 absolute increase), including only 4 events among 200 participants.</p> <p>No evidence data for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIT • Quality of life impairment • Chronic thrombotic pulmonary hypertension 	
--	---	--

Undesirable effects							
How substantial are the undesirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere item di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p>					<p><i>The panel concluded that bleeding risk with mechanical prophylaxis is unlikely to be increased.</i></p>	
	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		
	Mortality follow up: range 9 days to 17 months	2510 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.50 (0.05 to 5.30)	Study population		
					2 per 1,000		1 fewer per 1,000 (2 fewer to 7 more)
PE - representing the moderate PE marker state follow up: range 9 days to 17 months	2510 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d}	RR 0.69 (0.30 to 1.58)	Study population			
				11 per 1,000	3 fewer per 1,000 (8 fewer to 6 more)		
				Low	10 per 1,000 ⁵	3 fewer per 1,000 (7 fewer to 6 more)	
Proximal DVT - representing the moderate proximal DVT marker state	2169 (2 RCTs) ^{3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{c,e}	RR 0.37 (0.05 to 2.73)	Study population			
				60 per 1,000	38 fewer per 1,000		

follow up: median 3 months					(57 fewer to 104 more)
Distal DVT - representing the moderate distal DVT marker state follow up: median 3 months	227 (1 RCT) ³	⊕○○○ VERY LOW ^{a,f}	RR 0.21 (0.02 to 1.76)	Study population	
				43 per 1,000	34 fewer per 1,000 (42 fewer to 33 more)
Major bleeding	200 (1 RCT) ²	⊕○○○ VERY LOW ^{a,g}	RR 2.83 (0.30 to 26.70)	Study population	
				10 per 1,000	19 more per 1,000 (7 fewer to 265 more)

1. Yanar, H, Kurtoglu, M, Taviloglu, K, Guloglu, R, Ertekin, C. Is Intermittent Pneumatic Compression Make Low Molecular Weight Heparin More Efficient in The Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Trauma Patients. 2007.
 2. Stannard, J. P., Harris, R. M., Bucknell, A. L., Cossi, A., Ward, J., Arrington, E. D.. Prophylaxis of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty by using intermittent compression of the plantar venous plexus. American Journal of Orthopedics (Chatham, Nj); Feb 1996.
 3. Fuchs, S., Heyse, T., Rudofsky, G., Gosheger, G., Chylarecki, C.. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomised comparison in trauma patients. Bone & Joint Journal; 2005.
 4. Arabi, Y. M., Al-Hameed, F., Burns, K. E. A., Mehta, S., Alsolamy, S. J., Alshahrani, M. S., Mandourah, Y., Almekhlafi, G. A., Almaani, M., Al Bshabshe, A., Finfer, S., Arshad, Z., Khalid, I., Mehta, Y., Gaur, A., Hawa, H., Buscher, H., Lababidi, H., Al Aithan, A., Abdukahil, S. A. I., Jose, J., Afesh, L. Y., Al-Dawood, A., Saudi Critical Care Trials, Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. N Engl J Med; Feb 18 2019.
 5. Patell, Rushad, Rybicki, Lisa, McCrae, Keith R, Khorana, Alok A. Predicting Risk Of Venous Thromboembolism In Hospitalized Cancer Patients: Utility of A Risk Assessment Tool. American Journal of Hematology; 2017.
- a. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. The RCTs were conducted on critically ill and trauma patients from non-cancer population. NOTE ZERO EVENTS FOR CRITICAL PATIENTS ARABI 2019
 - b. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (8 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (34 per 1000 absolute increase), including only 3 events among 2510 participants.
 - c. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. The RCTs were conducted on critically ill and trauma patients from non-cancer population.

	<p>d. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (7 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (6 per 1000 absolute increase), including only 23 events among 2510 participants.</p> <p>e. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (57 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (104 per 1000 absolute increase).</p> <p>f. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (42 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (33 per 1000 absolute increase), including only 6 events among 227 participants.</p> <p>g. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (7 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (265 per 1000 absolute increase), including only 4 events among 200 participants.</p> <p>No evidence data for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HIT ● Quality of life impairment ● Chronic thrombotic pulmonary hypertension 	
--	--	--

Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		<p><i>The overall certainty of evidence was rated very low due to indirectness and imprecision.</i></p>

Values																																						
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?																																						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No data from cancer population on values of outcomes. Data on value of outcomes from non-cancer population (7, 8, 9, 10, 11, 12):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Outcomes</th> <th style="text-align: center;">Estimates of utilities</th> <th style="text-align: center;">Method</th> <th style="text-align: center;">Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PE</td> <td>0.63-0.93</td> <td>Different methods</td> <td>Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004</td> </tr> <tr> <td>DVT</td> <td>0.64-0.99</td> <td>Different methods</td> <td>Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016</td> </tr> <tr> <td>DVT patients' own current health</td> <td>0.95</td> <td>Time trade off</td> <td>Locadia 2004</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinal tract bleeding</td> <td>0.65</td> <td>Standard gamble - time trade off</td> <td>Hogg 2013, Locadia 2004</td> </tr> <tr> <td>Muscular bleeding</td> <td>0.76</td> <td>Time trade off</td> <td>Locadia 2004</td> </tr> <tr> <td>Minor intracranial bleeding</td> <td>0.75</td> <td>Standard gamble</td> <td>Hogg 2013</td> </tr> <tr> <td>Major intracranial bleeding</td> <td>0.15</td> <td>Standard gamble</td> <td>Hogg 2013</td> </tr> <tr> <td>Central nervous system bleeding</td> <td>0.29-0.60</td> <td>Standard gamble</td> <td>Lenert 1997, O'Meara 1994</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Estimates of utilities	Method	Source	PE	0.63-0.93	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004	DVT	0.64-0.99	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016	DVT patients' own current health	0.95	Time trade off	Locadia 2004	Gastrointestinal tract bleeding	0.65	Standard gamble - time trade off	Hogg 2013, Locadia 2004	Muscular bleeding	0.76	Time trade off	Locadia 2004	Minor intracranial bleeding	0.75	Standard gamble	Hogg 2013	Major intracranial bleeding	0.15	Standard gamble	Hogg 2013	Central nervous system bleeding	0.29-0.60	Standard gamble	Lenert 1997, O'Meara 1994	
Outcomes	Estimates of utilities	Method	Source																																			
PE	0.63-0.93	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004																																			
DVT	0.64-0.99	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016																																			
DVT patients' own current health	0.95	Time trade off	Locadia 2004																																			
Gastrointestinal tract bleeding	0.65	Standard gamble - time trade off	Hogg 2013, Locadia 2004																																			
Muscular bleeding	0.76	Time trade off	Locadia 2004																																			
Minor intracranial bleeding	0.75	Standard gamble	Hogg 2013																																			
Major intracranial bleeding	0.15	Standard gamble	Hogg 2013																																			
Central nervous system bleeding	0.29-0.60	Standard gamble	Lenert 1997, O'Meara 1994																																			

Balance of effects																										
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 																										
Resources required																										
How large are the resource requirements (costs)?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Cost of disease (14, 15):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Disease/ Outcomes</th> <th style="text-align: center;">Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)</th> <th style="text-align: center;">Cost (Grosse 2016-USA setting)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall VTE</td> <td>Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors</td> <td>\$12,000 to \$15,000</td> </tr> <tr> <td>PE</td> <td>Event cost</td> <td>\$11,616 (Saunders 2016)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HIT</td> <td>Inpatient, outpatient in 6 months following DVT</td> <td>Cost in 6 months following DVT = \$5498;</td> </tr> <tr> <td>Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other</td> <td>Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bleeding</td> <td>6 months following DVT</td> <td>Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)</td> <td>\$22,885 for bleed event requiring hospitalization, \$357 for bleed event with no hospitalization</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost</td> <td>Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116</td> </tr> <tr> <td>Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</td> <td>Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs</td> <td>Excess cost = \$4942</td> </tr> </tbody> </table>	Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)	Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000	PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)	HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853	Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization, \$357 for bleed event with no hospitalization	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942	
Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)																								
Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000																								
PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)																								
HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;																								
	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853																								
Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018																								
	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization, \$357 for bleed event with no hospitalization																								
	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116																								
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942																								

Costs of interventions:

	Intervention	Drug costs in USD (United States) ^{a,b,c}		Drug costs in CAD (Canada) ^{d,e}		
		Cost per week: \$4.43 Cost per month: \$9.94 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U every 8 hours	Cost per week: \$0.49–\$0.84 Cost per month: \$2.14–\$3.66 ^d	Dose: Usual maintenance at 2 mg to 10 mg daily	
Pharmaco	Warfarin (VKA)	Prophylactic Cost per week: \$12.08 Cost per month: \$54.36 ^a	Prophylactic dose: 2.5 mg daily	Cost per day: \$11.14 Cost per month: \$339.7 ^e	Dose: 37500 U/day	
	Heparin (UFH)	Prophylactic Cost per week: \$199.92 Cost per month: \$899.64 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U daily	Cost per week: \$160.35 Cost per month: Full course of Tx is 5 days ^d	Dose: 200 IU/kg SC once daily for approximately 5 days (Brand: Fragmin)	
	Fondaparinux (Arixta)	Prophylactic Cost per week: \$154.59 Cost per month: \$695.66 ^a	Prophylactic dose: 40 mg daily	Cost per week: \$279.44 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 1 mg/kg SC twice daily for approximately 7 days (Brand: Lovenox)	
	Dalteparin (LMWH)	Cost per week: \$198.17 Cost per month: \$891.77 ^a		Syringe Cost per week: \$159.04 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d Vial Cost per week: \$187.25 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 175 anti-Xa IU/kg SC once daily, average duration of 7 days (Brand: Innohep)	
	Encoxaparin (LMWH)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 150mg BID (Brand: Pradaxa)	Cost per week: \$22.40 Cost per month: \$32.00 (Full course of Tx is 10 days) ^d	Dose: 150 mg BID after treatment with parenteral anticoagulant for 5 to 10 days (Brand: Pradaxa)	
	Tinzaparin (LMWH)	Cost per week: \$66.76–\$133.52 Cost per month: \$300.42–\$600.84 ^b	Dose: 20mg/day (Brand: Xarelto)	Cost per week: \$39.76 Cost per month: \$146.26 ^d	Dose: 15 mg BID for 1st three weeks, then 20 mg daily (Brand: Xarelto)	
	Dabigatran (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 5mg BID (Brand: Eliquis)	Cost per week: \$44.80 Cost per month: \$120.00 ^d	Dose: 10 mg BID × 7 days, then 5 mg BID, 2.5 mg BID after at least 6 months	
	Rivaroxaban (DOAC)	Thigh-length, 25–35 mmHg at ankle: £14.28 (\$23.92)/pair; Knee-length, 25–35 mmHg at ankle: £12.28 (\$20.57)/pair; Thigh-length: £6.36 (\$10.65)/pair; Knee-length: £4.31 (\$7.22)/pair ^f				
	Apixaban (DOAC)	Average £64.10 per patient, including the cost of sleeves, fitting and monitoring (\$99.36) ^{g,h}				
	Mechanical	Pneumatic compression				

Cost per day used to derive cost per month by conversion factor of 30.5; Cost per week used to derive cost per month by factor of 4.5

a. (16)

b. (17)

d. (18)

e. (19)

f. (20)

g. (21)

h. Pounds in 2013 (£1=\$1.550)

	Average costs per hospitalization adjusted to 2015 dollars for patients with cancer without and with VTE were \$19,994 and \$37,352, respectively (13)	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		

Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ● Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>No research evidence on cancer population identified.</p> <p>Evidence from non-cancer surgical population: Two reports compared the cost-effectiveness of pharmacological combined with mechanical prophylaxis vs. pharmacological prophylaxis in surgical patients. One report suggested that stocking plus heparin cost \$15,000 additionally to save a life. A recent health technology report concluded the adjunctive use of graduated compression stockings appears to represent good value for money to the NHS across the different populations considered. (22, 23)</p> <p>Evidence from non-cancer medical population: Indirect evidence on a comparison of PCD with no PCD for immobile stroke patients (24) suggested an additional cost* of \$2,171 to prevent 1 DVT of any type. (* cost in US dollar in 2016)</p>	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>No research evidence identified.</p>	<p>Non disponibilità dei presidi meccanici consistente su tutto il territorio</p>

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lack of acceptability of anti-embolic stockings: cancer patients report that anti-embolic stockings are considered uncomfortable and have a negative impact on quality of life. (25) 	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<ul style="list-style-type: none"> • Feasibility of using thromboprophylaxis: thromboprophylaxis is used in around half of hospitalized medical cancer patients. (26, 27) • Reasons for not using thromboprophylaxis in hospitalized medical cancer patients include low performance status (in palliative care), risk of bleeding, a relatively lower risk of VTE, lack of efficacy data, and institutional policies. (26, 28) • Suboptimal evidence-based anticoagulant selection: the most common reported relevant criteria for choosing an anticoagulant among non-specialists are bleeding risk, recurrent VTE risk, type of cancer, risk-benefit ratio and personal experience. (29) 	<p><i>The panel agreed that stockings are feasible to use, and that intermittent pneumatic compression (IPC) is probably not feasible in many settings.</i></p>

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			
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

JUDGEMENT							
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 either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	X	○	○	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Nei pazienti ospedalizzati la tromboprofilassi combinata (farmacologica e meccanica) non dovrebbe essere utilizzata rispetto alla sola tromboprofilassi farmacologica.

REFERENCES SUMMARY

1. Cohen, A. T., Skinner, J. A., Warwick, D., Brenkel, I. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. The Journal of bone and joint surgery. British volume; 2007.
2. Cade, John F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. Critical care medicine; 1982.
3. Lindblad, B, Sternby, NH, Bergqvist, D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. Bmj; 1991.
4. Alikhan, Raza, Cohen, Alexander T, Combe, Sophie, Samama, Meyer M, Desjardins, Louis, Eldor, Amiram, Janbon, Charles, Leizorovicz, Alain, Olsson, Carl-Gustav, Turpie, Alexander GG. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagulation & Fibrinolysis; 2003.

5. Kourlaba, Georgia, Relakis, John, Mylonas, Charalambos, Kapaki, Vasiliki, Kontodimas, Stathis, Holm, Majbrit V, Maniadakis, Nikos. The humanistic and economic burden of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review. 2015.
6. Elting, Linda S, Escalante, Carmelita P, Cooksley, Catherine, Avritscher, Elenir BC, Kurtin, Danna, Hamblin, Lois, Khosla, Shikha Gupta, Rivera, Edgardo. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. Archives of internal medicine; 2004.
7. Hogg, K., Shaw, J., Coyle, D., Fallah, P., Carrier, M., Wells, P. Validity of standard gamble estimated quality of life in acute venous thrombosis. Thromb Res; Oct 2014.
8. Hogg, K., Kimpton, M., Carrier, M., Coyle, D., Forgie, M., Wells, P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. JAMA Intern Med; Jun 24 2013.
9. Marvig, C. L., Verhoef, T. I., de Boer, A., Kamali, F., Redekop, K., Pirmohamed, M., Daly, A. K., Manolopoulos, V. G., Wadelius, M., Bouvy, M., Maitland-van der Zee, A. H., consortium, Eu-Pact. Quality of life in patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation treated with coumarin anticoagulants. Thromb Res; Jul 2015.
10. Utne, K. K., Tavoly, M., Wik, H. S., Jelsness-Jorgensen, L. P., Holst, R., Sandset, P. M., Ghanima, W. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. 2016.
11. Lenert, Leslie A, Soetikno, Roy M. Automated computer interviews to elicit utilities. 1997.
12. O'Meara, James J, McNutt, Robert A, Evans, Arthur T, Moore, Stacy W, Downs, Stephen M. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. New England Journal of Medicine; 1994.
13. Lyman, Gary H, Culakova, Eva, Poniewierski, Marek S, Kuderer, Nicole M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. Thrombosis research; 2018.
14. Saunders, R, Ozols, A. Cost burden of venous thromboembolism and its prophylaxis in the United States. 2016.
15. Grosse, Scott D, Nelson, Richard E, Nyarko, Kwame A, Richardson, Lisa C, Raskob, Gary E. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. Thrombosis research; 2016.
16. Lyman, Gary H, Khorana, Alok A, Falanga, Anna, Clarke-Pearson, Daniel, Flowers, Christopher, Jahanzeb, Mohammad, Kakkar, Ajay, Kuderer, Nicole M, Levine, Mark N, Liebman, Howard. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. 2007.
17. Biskupiak, Joseph, Ghate, Sameer R, Jiao, Tianze, Brixner, Diana. Cost implications of formulary decisions on oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. Journal of Managed Care Pharmacy; 2013.
18. Klarenbach, S, Lee, K, Boucher, M, So, H, Manns, B, Tonelli, M. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: Economic Evaluation. 2016.
19. Guanella, R, Ducruet, T, Johri, MMMJ, MIRON, M-J, Roussin, A, Desmarais, S, Joyal, F, Kassis, J, Solymoss, S, Ginsberg, JS. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 2011.
20. NHS. NHS Electronic Drug Tariff. <http://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/>. 2017.
21. Dennis, Martin, Sandercock, Peter, Graham, Catriona, Forbes, John, Smith, J, Collaboration, CLOTS Trials. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. Health Technology Assessment (Winchester, England); 2015.
22. Wade, R., Sideris, E., Paton, F., Rice, S., Palmer, S., Fox, D., Woolacott, N., Spackman, E. Graduated compression stockings for the prevention of deep-vein thrombosis in postoperative surgical patients: a systematic review and economic model with a value of information analysis. Health Technology Assessment (Winchester, England); Nov 2015.
23. Oster, G., Tuden, R. L., Colditz, G. A. Prevention of venous thromboembolism after general surgery. Cost-effectiveness analysis of alternative approaches to prophylaxis. American Journal of Medicine; May 1987.
24. Dennis, M., Sandercock, P., Graham, C., Forbes, J., Collaboration, Clots Trials, Smith, J. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. Health Technology Assessment (Winchester, England); Sep 2015.
25. Noble, Simon Ian Robert, Nelson, A, Turner, C, Finlay, IG. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. Bmj; 2006.
26. Gartner, Verena, Kiemer, Katharina A, Namjesky, Astrid, Kum-Taucher, Birgit, Hammerl-Ferrari, Bernhard, Watzke, Herbert H, Stabel, Cornelia. Thromboprophylaxis in patients receiving inpatient palliative care: a survey of present practice in Austria. Supportive Care in Cancer; 2012.
27. Amin, A., Stenkowski, S., Lin, J., Yang, G. Appropriate thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients. Clin Adv Hematol Oncol; Dec 2008.
28. Zeidan, A. M., Wellman, J., Forde, P. M., Bolanos-Meade, J., Streiff, M. B. Venous thromboembolism prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation patients: an international web-based survey of healthcare providers. Journal of Thrombosis & Thrombolysis; May 2014.
29. Matzdorff, A, Schwindel, U, Müller, M, Hutt, HJ. Variable Zustimmung zu ASCO-Empfehlungen für Prophylaxe und Therapie Tumor-assoziiierter venöser Thromboembolien. Phlebologie; 2015.

Author(s): Gian Paolo Morgano, Sara Balduzzi, Holger Schünemann, Lara A Kahale, Pablo Alonso-Coello

Question 8b: Mechanical thromboprophylaxis compared to Pharmacological thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer without VTE

Setting: Inpatient

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mechanical thromboprophylaxis	Pharmacological thromboprophylaxis	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (follow up: median 30 days)												
7 ^{1,2,3,4,5,6,7}	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	very serious ^c	none	10/557 (1.8%)	10/548 (1.8%)	RR 0.95 (0.42 to 2.16)	1 fewer per 1,000 (from 11 fewer to 21 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
PE - representing the moderate PE marker state (follow up: median 30 days)												
7 ^{1,2,4,5,6,7,8}	randomised trials	not serious ^d	not serious	very serious ^e	very serious ^f	none	10/533 (1.9%)	1.0% ^g	RR 1.54 (0.48 to 4.93)	5 more per 1,000 (from 5 fewer to 39 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Symptomatic DVT - (follow up: median 30 days; assessed with: symptomatic DVT)												
3 ^{1,4,8g}	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^h	very serious ⁱ	none	4/150 (2.7%)	3.0% ^g	RR 2.20 (0.22 to 22.09)	36 more per 1,000 (from 23 fewer to 633 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Major bleeding												
7 ^{1,2,3,4,6,8,10}	randomised trials	serious ^j	not serious	very serious ^k	very serious ^l	none	4/604 (0.7%) ^{3,m}	5/670 (0.7%)	RR 0.87 (0.25 to 3.08)	1 fewer per 1,000 (from 6 fewer to 16 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
HIT - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Quality of life impairment - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Chronic thrombotic pulmonary hypertension - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Downgraded by one level due to serious risk of bias. Knudson 1992 and Kurtoglu 2004 allocated patients by using methods that were deemed to be at high risk of bias (even and odd medical record number or alternating patients); Knudson 1994, Yanar 2007 and Salzman 1982 do not provide information on how the randomisation was performed
- b. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Six studies were conducted on trauma patients, one study on unstable angina pectoris patients- all from non-cancer population
- c. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (11 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (21 per 1000 absolute increase), including only 20 events among 1105 patients
- d. Knudson 1992 allocated patients by using methods that were deemed to be at high risk of bias; Knudson 1994, Yanar 2007 and Salzman 1982 do not provide information on how the randomisation was performed
- e. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Five studies were conducted on trauma patients, one study on unstable angina pectoris patients, one study on patients with intracerebral hemorrhage- all from non-cancer population
- f. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (5 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (39 per 1000 absolute increase), including only 14 events among 1060 included patients
- g. If also any DVT was considered a surrogate for moderate DVT then 9 studies measured it providing low certainty evidence (for risk of bias and indirectness); there were total of 48 events among 1426 patients; the RR would be 1.50 (0.81 to 2.79) and the risk difference would be 12 more per 1,000 (from 4 fewer to 41 more)
- h. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Two studies are conducted on trauma patients, one study on patients with intracerebral hemorrhage- all from non-cancer population
- i. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (8 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (208 per 1000 absolute increase), including only 6 events among 353 included patients
- j. Downgraded by one level due to serious risk of bias. Knudson 1992 and Kurtoglu 2004 allocated patients by using methods that were deemed to be at high risk of bias; Knudson 1994, Kurtoglu 2009 and Orken 2009 do not provide information on how the randomization was performed
- k. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Six out of seven studies were conducted on trauma patients- all from non-cancer population
- l. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (6 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (16 per 1000 absolute increase), including only 9 events among 1274 included patients
- m. Kurtoglu 2004 reported one exacerbation of epidural hematoma in the mechanical arm and one exacerbation of epidural hematoma and one bleeding from tracheostomy in the LMWH arm. Knudson 1996 reported also 5 bleeding events (4 drop in hematocrit and 1 bleeding from drain site) that were not judged from the authors to be major bleeding events.

References

1. Knudson, M Margaret, Lewis, Frank R, Clinton, Anna, Aitkinson, Keith, Megerman, Joseph. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. 1994.
2. Knudson, M Margaret, Collins, John A, Goodman, Stuart B, McCrory, DEBORAH W. Thromboembolism following multiple trauma. Journal of Trauma and Acute Care Surgery; 1992.
3. Kurtoglu, M., Yanar, H., Bilsel, Y., Guloglu, R., Kizilirmak, S., Buyukkurt, D., Granit, V.. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. Aug 2004.
4. Knudson, M Margaret, Morabito, Diane, Paiement, Guy D, Shackelford, Susan. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. 1996.
5. Yanar, H, Kurtoglu, M, Taviloglu, K, Guloglu, R, Ertekin, C. Is Intermittent Pneumatic Compression Make Low Molecular Weight Heparin More Efficient in The Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Trauma Patients. 2007.
6. Ginzburg, E., Dujardin, F.. Physicians' perceptions of the definition of major bleeding in major orthopedic surgery: results of an international survey. Journal of Thrombosis & Thrombolysis; Feb 2011.
7. Salzman, E. W., Sobel, M., Lewis, J., Sweeney, J., Hussey, S., Kurland, G.. Prevention of venous thromboembolism in unstable angina pectoris. The New England journal of medicine; 1982.
8. Orken, D. N., Kenangil, G., Ozkurt, H., Guner, C., Gundogdu, L., Basak, M., Forta, H.. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. Nov 2009.
9. Patell, Rushad, Rybicki, Lisa, McCrae, Keith R, Khorana, Alok A. Predicting Risk Of Venous Thromboembolism In Hospitalized Cancer Patients: Utility of A Risk Assessment Tool. American Journal of Hematology; 2017.
10. Kurtoglu, M, Serin, K, Yanar, H, Ozdenkaya, Y. Venous thromboembolism prophylaxis methods in the trauma and emergency surgery intensive care unit patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 2009.

QUESTION 8b

Should mechanical thromboprophylaxis vs. pharmacological thromboprophylaxis be used for hospitalized medical patients with cancer without VTE?	
POPULATION:	Hospitalized medical patients with cancer without VTE
INTERVENTION:	Mechanical thromboprophylaxis
COMPARISON:	Pharmacological thromboprophylaxis
MAIN OUTCOMES:	Mortality; PE - representing the moderate PE marker state; Symptomatic DVT -; Major bleeding; HIT; Quality of life impairment; Chronic thrombotic pulmonary hypertension
SETTING:	Inpatient
PERSPECTIVE:	Clinical recommendation - population perspective
BACKGROUND:	Venous thromboembolism (VTE) is a major cause of morbidity and mortality in hospitalized patients, especially in those with acute medical illnesses. (1) Deep vein thrombosis (DVT) is reported to occur in approximately 10–26% of general medical patient and pulmonary embolism (PE) causes approximately 10% of deaths in all hospitalized patients (2, 3). However, there remains limited information in the clinical domain of the precise risks experienced by different subgroups of hospitalized medically ill patients (4).
CONFLICT OF INTEREST:	

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>A systematic review (5) of studies from 2000-2012 showed that cancer patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● are 2 to 6 times more likely to experience a VTE event in the first 3 or 6 months after cancer diagnosis and the initiation of chemotherapy ● experience between two-fold and 20-fold higher risk of developing VTE than non-cancer patients. <p>Four studies compared costs of developing VTE versus not developing VTE in hospitalized cancer patients. Overall, total healthcare costs (whether inpatient or outpatient) were higher in cancer patients that developed VTE as opposed to those that did not. A systematic review (5) of studies from 2000-2012 found that adjusted costs for hospitalized cancer patients with VTE vs no VTE were:</p>	

- 39.5% higher total healthcare costs
- 2.5-fold (\$17,089) higher average total cost of inpatient services
- higher by 20% and 40% for average total outpatient service cost and outpatient prescription payments, respectively

A study (6) on patients with cancer in whom DVT developed between 1994-1997 found that the mean cost of hospitalization per episode is \$20,065.

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolopment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Nº of participants (studies) Follow up</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th>Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <th>Risk with Pharmacological prophylaxis</th> <th>Risk difference with Mechanical prophylaxis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortality follow up: median 30 days</td> <td>1105 (7 RCTs)^{1,2,3,4,5,6,7}</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{a,b,c}</td> <td>RR 0.95 (0.42 to 2.16)</td> <td>Study population 18 per 1,000</td> <td>1 fewer per 1,000 (11 fewer to 21 more)</td> </tr> <tr> <td>PE - representing the moderate PE marker state follow up: median 30 days</td> <td>1060 (7 RCTs)^{1,2,4,5,6,7,8}</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{d,e,f}</td> <td>RR 1.54 (0.48 to 4.93)</td> <td>Low 10 per 1,000</td> <td>5 more per 1,000 (5 fewer to 39 more)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Low</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)						Risk with Pharmacological prophylaxis	Risk difference with Mechanical prophylaxis	Mortality follow up: median 30 days	1105 (7 RCTs) ^{1,2,3,4,5,6,7}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	RR 0.95 (0.42 to 2.16)	Study population 18 per 1,000	1 fewer per 1,000 (11 fewer to 21 more)	PE - representing the moderate PE marker state follow up: median 30 days	1060 (7 RCTs) ^{1,2,4,5,6,7,8}	⊕○○○ VERY LOW ^{d,e,f}	RR 1.54 (0.48 to 4.93)	Low 10 per 1,000	5 more per 1,000 (5 fewer to 39 more)					Low		Effetto desiderabile moderato a favore della terapia farmacologica
Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																												
				Risk with Pharmacological prophylaxis	Risk difference with Mechanical prophylaxis																											
Mortality follow up: median 30 days	1105 (7 RCTs) ^{1,2,3,4,5,6,7}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	RR 0.95 (0.42 to 2.16)	Study population 18 per 1,000	1 fewer per 1,000 (11 fewer to 21 more)																											
PE - representing the moderate PE marker state follow up: median 30 days	1060 (7 RCTs) ^{1,2,4,5,6,7,8}	⊕○○○ VERY LOW ^{d,e,f}	RR 1.54 (0.48 to 4.93)	Low 10 per 1,000	5 more per 1,000 (5 fewer to 39 more)																											
				Low																												

Symptomatic DVT - assessed with: symptomatic DVT follow up: median 30 days	353 (3 RCTs) ^{1,4,8,g}	⊕○○○ VERY LOW ^{h,i}	RR 2.20 (0.22 to 22.09)	30 per 1,000	36 more per 1,000 (23 fewer to 633 more)
Major bleeding	1274 (7 RCTs) ^{1,2,3,4,6,8,9,j}	⊕○○○ VERY LOW ^{k,l,m}	RR 0.87 (0.25 to 3.08)	Study population 7 per 1,000	1 fewer per 1,000 (6 fewer to 16 more) ^j
<ol style="list-style-type: none"> 1. Knudson, M Margaret, Lewis, Frank R, Clinton, Anna, Aitkinson, Keith, Megerman, Joseph. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. 1994. 2. Knudson, M Margaret, Collins, John A, Goodman, Stuart B, McCRORY, DEBORAH W. Thromboembolism following multiple trauma. Journal of Trauma and Acute Care Surgery; 1992. 3. Kurtoglu, M., Yanar, H., Bilsel, Y., Guloglu, R., Kizilirmak, S., Buyukkurt, D., Granit, V. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. Aug 2004. 4. Knudson, M Margaret, Morabito, Diane, Paiement, Guy D, Shackelford, Susan. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. 1996. 5. Yanar, H, Kurtoglu, M, Taviloglu, K, Guloglu, R, Ertekin, C. Is Intermittent Pneumatic Compression Make Low Molecular Weight Heparin More Efficient in The Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Trauma Patients. 2007. 6. Ginzburg, E., Dujardin, F. Physicians' perceptions of the definition of major bleeding in major orthopedic surgery: results of an international survey. Journal of Thrombosis & Thrombolysis; Feb 2011. 7. Salzman, E. W., Sobel, M., Lewis, J., Sweeney, J., Hussey, S., Kurland, G. Prevention of venous thromboembolism in unstable angina pectoris. The New England journal of medicine; 1982. 8. Orken, D. N., Kenangil, G., Ozkurt, H., Guner, C., Gundogdu, L., Basak, M., Forta, H. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. Nov 2009. 9. Kurtoglu, M, Serin, K, Yanar, H, Ozdenkaya, Y. Venous thromboembolism prophylaxis methods in the trauma and emergency surgery intensive care unit patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 2009. <ol style="list-style-type: none"> a. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Six studies were conducted on trauma patients, one study on unstable angina pectoris patients- all from non-cancer population b. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (11 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (21 per 1000 absolute increase), including only 20 events among 1105 patients c. Downgraded by one level due to serious risk of bias. Knudson 1992 and Kurtoglu 2004 allocated patients by using methods that were deemed to be at high risk of bias (even and odd medical record number or 					

	<p>alternating patients); Knudson 1994, Yanar 2007 and Salzman 1982 do not provide information on how the randomisation was performed</p> <p>d. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Five studies were conducted on trauma patients, one study on unstable angina pectoris patients, one study on patients with intracerebral hemorrhage- all from non-cancer population</p> <p>e. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (5 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (39 per 1000 absolute increase), including only 14 events among 1060 included patients</p> <p>f. Knudson 1992 allocated patients by using methods that were deemed to be at high risk of bias; Knudson 1994, Yanar 2007 and Salzman 1982 do not provide information on how the randomisation was performed</p> <p>g. If also any DVT was considered a surrogate for moderate DVT then 9 studies measured it providing low certainty evidence (for risk of bias and indirectness); there were total of 48 events among 1426 patients; the RR would be 1.50 (0.81 to 2.79) and the risk difference would be 12 more per 1,000 (from 4 fewer to 41 more)</p> <p>h. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Two studies are conducted on trauma patients, one study on patients with intracerebral hemorrhage- all from non-cancer population</p> <p>i. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (8 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (208 per 1000 absolute increase), including only 6 events among 353 included patients</p> <p>j. Kurtoglu 2004 reported one exacerbation of epidural hematoma in the mechanical arm and one exacerbation of epidural hematoma and one bleeding from tracheostomy in the LMWH arm. Knudson 1996 reported also 5 bleeding events (4 drop in hematocrit and 1 bleeding from drain site) that were not judged from the authors to be major bleeding events.</p> <p>k. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Six out of seven studies were conducted on trauma patients- all from non-cancer population</p> <p>l. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (6 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (16 per 1000 absolute increase), including only 9 events among 1274 included patients</p> <p>m. Downgraded by one level due to serious risk of bias. Knudson 1992 and Kurtoglu 2004 allocated patients by using methods that were deemed to be at high risk of bias; Knudson 1994, Kurtoglu 2009 and Orken 2009 do not provide information on how the randomization was performed</p> <p>No evidence data for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HIT ● Quality of life impairment ● Chronic thrombotic pulmonary hypertension 	
--	--	--

Undesirable effects						
How substantial are the undesirable anticipated effects?						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p>					
	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
					Risk with Pharmacological prophylaxis	Risk difference with Mechanical prophylaxis
	Mortality follow up: median 30 days	1105 (7 RCTs) ^{1,2,3,4,5,6,7}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	RR 0.95 (0.42 to 2.16)	Study population 18 per 1,000	1 fewer per 1,000 (11 fewer to 21 more)
	PE - representing the moderate PE marker state follow up: median 30 days	1060 (7 RCTs) ^{1,2,4,5,6,7,8}	⊕○○○ VERY LOW ^{d,e,f}	RR 1.54 (0.48 to 4.93)	Low 10 per 1,000	5 more per 1,000 (5 fewer to 39 more)
Symptomatic DVT - assessed with: symptomatic DVT follow up: median 30 days	353 (3 RCTs) ^{1,4,8,g}	⊕○○○ VERY LOW ^{h,i}	RR 2.20 (0.22 to 22.09)	Low 30 per 1,000	36 more per 1,000 (23 fewer to 633 more)	
Major bleeding	1274 (7 RCTs) ^{1,2,3,4,6,8,9,j}	⊕○○○ VERY LOW ^{k,l,m}	RR 0.87 (0.25 to 3.08)	Study population 7 per 1,000	1 fewer per 1,000 (6 fewer to 16 more) ^j	

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Knudson, M Margaret, Lewis, Frank R, Clinton, Anna, Aitkinson, Keith, Megerman, Joseph. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. 1994. 2. Knudson, M Margaret, Collins, John A, Goodman, Stuart B, McCRORY, DEBORAH W. Thromboembolism following multiple trauma. Journal of Trauma and Acute Care Surgery; 1992. 3. Kurtoglu, M., Yanar, H., Bilsel, Y., Guloglu, R., Kizilirmak, S., Buyukkurt, D., Granit, V. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. Aug 2004. 4. Knudson, M Margaret, Morabito, Diane, Paiement, Guy D, Shackelford, Susan. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. 1996. 5. Yanar, H, Kurtoglu, M, Tavioglu, K, Guloglu, R, Ertekin, C. Is Intermittent Pneumatic Compression Make Low Molecular Weight Heparin More Efficient in The Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Trauma Patients. 2007. 6. Ginzburg, E., Dujardin, F. Physicians' perceptions of the definition of major bleeding in major orthopedic surgery: results of an international survey. Journal of Thrombosis & Thrombolysis; Feb 2011. 7. Salzman, E. W., Sobel, M., Lewis, J., Sweeney, J., Hussey, S., Kurland, G. Prevention of venous thromboembolism in unstable angina pectoris. The New England journal of medicine; 1982. 8. Orken, D. N., Kenangil, G., Ozkurt, H., Guner, C., Gundogdu, L., Basak, M., Forta, H. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. Nov 2009. 9. Kurtoglu, M, Serin, K, Yanar, H, Ozdenkaya, Y. Venous thromboembolism prophylaxis methods in the trauma and emergency surgery intensive care unit patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 2009. <ol style="list-style-type: none"> a. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Six studies were conducted on trauma patients, one study on unstable angina pectoris patients- all from non-cancer population b. Downgraded by one level due to serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (11 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (21 per 1000 absolute increase), including only 20 events among 1105 patients c. Downgraded by one level due to serious risk of bias. Knudson 1992 and Kurtoglu 2004 allocated patients by using methods that were deemed to be at high risk of bias (even and odd medical record number or alternating patients); Knudson 1994, Yanar 2007 and Salzman 1982 do not provide information on how the randomisation was performed d. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Five studies were conducted on trauma patients, one study on unstable angina pectoris patients, one study on patients with intracerebral hemorrhage- all from non-cancer population e. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (5 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (39 per 1000 absolute increase), including only 14 events among 1060 included patients f. Knudson 1992 allocated patients by using methods that were deemed to be at high risk of bias; Knudson 1994, Yanar 2007 and Salzman 1982 do not provide information on how the randomisation was performed g. If also any DVT was considered a surrogate for moderate DVT then 9 studies measured it providing low certainty evidence (for risk of bias and indirectness); there were total of 48 events among 1426 patients; 	
--	--	--

	<p>the RR would be 1.50 (0.81 to 2.79) and the risk difference would be 12 more per 1,000 (from 4 fewer to 41 more)</p> <p>h. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Two studies are conducted on trauma patients, one study on patients with intracerebral hemorrhage- all from non-cancer population</p> <p>i. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (8 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (208 per 1000 absolute increase), including only 6 events among 353 included patients</p> <p>j. Kurtoglu 2004 reported one exacerbation of epidural hematoma in the mechanical arm and one exacerbation of epidural hematoma and one bleeding from tracheostomy in the LMWH arm. Knudson 1996 reported also 5 bleeding events (4 drop in hematocrit and 1 bleeding from drain site) that were not judged from the authors to be major bleeding events.</p> <p>k. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Six out of seven studies were conducted on trauma patients- all from non-cancer population</p> <p>l. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (6 per 1000 absolute reduction) and possibility of important harm (16 per 1000 absolute increase), including only 9 events among 1274 included patients</p> <p>m. Downgraded by one level due to serious risk of bias. Knudson 1992 and Kurtoglu 2004 allocated patients by using methods that were deemed to be at high risk of bias; Knudson 1994, Kurtoglu 2009 and Orken 2009 do not provide information on how the randomization was performed</p> <p>No evidence data for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIT • Quality of life impairment • Chronic thrombotic pulmonary hypertension 	
--	---	--

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The overall certainty of the evidence of effects was considered very low due to risk of bias, indirectness and imprecision.</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No data from cancer population on values of outcomes. Data on value of outcomes from non-cancer population (7, 8, 9, 10, 11, 12):</p>	

Outcomes	Estimates of utilities	Method	Source
PE	0.63-0.93	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004
DVT	0.64-0.99	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016
DVT patients' own current health	0.95	Time trade off	Locadia 2004
Gastrointestinal tract bleeding	0.65	Standard gamble - time trade off	Hogg 2013, Locadia 2004
Muscular bleeding	0.76	Time trade off	Locadia 2004
Minor intracranial bleeding	0.75	Standard gamble	Hogg 2013
Major intracranial bleeding	0.15	Standard gamble	Hogg 2013
Central nervous system bleeding	0.29-0.60	Standard gamble	Lenert 1997, O'Meara 1994

Data on preferences of interventions from non-cancer population:

- 52.5% of participants treated for post-thrombotic syndrome with ECS indicated they wanted to change their compression, and 38% of them preferred an above-knee thigh-length ECS. (13)
- Patients put the most valued attributes on post-thrombotic syndrome risk reduction and the ability to put on the ECS independently (14)

Balance of effects																										
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 																										
Resources required																										
How large are the resource requirements (costs)?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Cost of disease (20, 21):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Disease/ Outcomes</th> <th style="text-align: center;">Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)</th> <th style="text-align: center;">Cost (Grosse 2016-USA setting)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall VTE</td> <td>Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors</td> <td>\$12,000 to \$15,000</td> </tr> <tr> <td>PE</td> <td>Event cost</td> <td>\$11,616 (Saunders 2016)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HIT</td> <td>Inpatient, outpatient in 6 months following DVT</td> <td>Cost in 6 months following DVT = \$5498;</td> </tr> <tr> <td>Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other</td> <td>Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bleeding</td> <td>6 months following DVT</td> <td>Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)</td> <td>\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost</td> <td>Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116</td> </tr> <tr> <td>Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</td> <td>Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs</td> <td>Excess cost = \$4942</td> </tr> </tbody> </table>	Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)	Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000	PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)	HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853	Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942	
Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)																								
Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000																								
PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)																								
HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;																								
	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853																								
Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018																								
	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization																								
	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116																								
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942																								

Costs of interventions:

	Intervention	Drug costs in USD (United States) ^{a,b,c}		Drug costs in CAD (Canada) ^{d,e}	
Pharmaco	Warfarin (VKA)	Cost per week: \$4.43 Cost per month: \$9.94 ^a		Cost per week: \$0.49–\$0.84 Cost per month: \$2.14–\$3.66 ^d	Dose: Usual maintenance at 2 mg to 10 mg daily
	Heparin (UFH)	Prophylactic Cost per week: \$12.08 Cost per month: \$54.36 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U every 8 hours	Cost per day: \$11.14 Cost per month: \$339.7 ^a	Dose: 37500 U/day
	Fondaparinux (Arixta)	Prophylactic Cost per week: \$199.92 Cost per month: \$899.64 ^a	Prophylactic dose: 2.5 mg daily		
	Dalteparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$152.40 Cost per month: \$685.80 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U daily	Cost per week: \$160.35 Cost per month: Full course of Tx is 5 days ^d	Dose: 200 IU/kg SC once daily for approximately 5 days (Brand: Fragmin)
	Enoxaparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$154.59 Cost per month: \$695.66 ^a	Prophylactic dose: 40 mg daily	Cost per week: \$279.44 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 1 mg/kg SC twice daily for approximately 7 days (Brand: Lovenox)
	Tinzaparin (LMWH)	Cost per week: \$198.17 Cost per month: \$891.77 ^a		Syringe Cost per week: \$159.04 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d Vial Cost per week: \$187.25 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 175 anti-Xa IU/kg SC once daily, average duration of 7 days (Brand: Innohep)
	Dabigatran (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 150mg BID (Brand: Pradaxa)	Cost per week: \$22.40 Cost per month: \$32.00 (Full course of Tx is 10 days) ^d	Dose: 150 mg BID after treatment with parenteral anticoagulant for 5 to 10 days (Brand: Pradaxa)
	Rivaroxaban (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.52 Cost per month: \$300.42–\$600.84 ^b	Dose: 20mg/day (Brand: Xarelto)	Cost per week: \$39.76 Cost per month: \$146.26 ^d	Dose: 15 mg BID for 1st three weeks, then 20 mg daily (Brand: Xarelto)
	Apixaban (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 5mg BID (Brand: Eliquis)	Cost per week: \$44.80 Cost per month: \$120.00 ^d	Dose: 10 mg BID × 7 days, then 5 mg BID; 2.5 mg BID after at least 6 months
	Aspirin	Cost per week: \$11.98 per bottle Cost per month: \$11.98 per bottle ^c	Dose: 100 mg/day	Cost per week: \$1.40 Cost per month: \$6.10 ^d	Dose: 100 mg/day

Cost per day used to derive cost per month by conversion factor of 30.5; Cost per week used to derive cost per month by factor of 4.5

- a. (22)
- b. (23)
- c. Good Px: <http://www.goodrx.com/>
- d. (24)
- e. (15)
- f. (16)
- g. (17)
- h. Pounds in 2013 (£1=\$1.550)
- i. (18)

Average costs per hospitalization adjusted to 2015 dollars for patients with cancer without and with VTE were \$19,994 and \$37,352, respectively (19)

Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ● Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 		

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No research evidence identified.	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lack of acceptability of anti-embolic stockings: cancer patients report that anti-embolic stockings are considered uncomfortable and have a negative impact on quality of life. (25) 	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<ul style="list-style-type: none"> • Feasibility of using thromboprophylaxis: thromboprophylaxis is used in around half of hospitalized medical cancer patients. (26, 27) • Reasons for not using thromboprophylaxis in hospitalized medical cancer patients include low performance status (in palliative care), risk of bleeding, a relatively lower risk of VTE, lack of efficacy data, and institutional policies. (26, 28) • Suboptimal evidence-based anticoagulant selection: the most common reported relevant criteria for choosing an anticoagulant among non-specialists are bleeding risk, recurrent VTE risk, type of cancer, risk-benefit ratio and personal experience. (29) 	

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			
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

JUDGEMENT							
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 either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	X	○	○	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Nei pazienti ospedalizzati la profilassi primaria non dovrebbe essere effettuata con profilassi meccanica versus tromboprofilassi farmacologica da sola

REFERENCES SUMMARY

1. Cohen, A. T., Skinner, J. A., Warwick, D., Brenkel, I. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. The Journal of bone and joint surgery. British volume; 2007.
2. Cade, John F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. Critical care medicine; 1982.
3. Lindblad, B, Sternby, NH, Bergqvist, D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. Bmj; 1991.
4. Alikhan, Raza, Cohen, Alexander T, Combe, Sophie, Samama, Meyer M, Desjardins, Louis, Eldor, Amiram, Janbon, Charles, Leizorovicz, Alain, Olsson, Carl-Gustav, Turpie, Alexander GG. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagulation & Fibrinolysis; 2003.

5. Kourlaba, Georgia, Relakis, John, Mylonas, Charalambos, Kapaki, Vasiliki, Kontodimas, Stathis, Holm, Majbrit V, Maniadakis, Nikos. The humanistic and economic burden of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review. 2015.
6. Elting, Linda S, Escalante, Carmelita P, Cooksley, Catherine, Avritscher, Elenir BC, Kurtin, Danna, Hamblin, Lois, Khosla, Shikha Gupta, Rivera, Edgardo. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. Archives of internal medicine; 2004.
7. Hogg, K., Shaw, J., Coyle, D., Fallah, P., Carrier, M., Wells, P. Validity of standard gamble estimated quality of life in acute venous thrombosis. Thromb Res; Oct 2014.
8. Hogg, K., Kimpton, M., Carrier, M., Coyle, D., Forgie, M., Wells, P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. JAMA Intern Med; Jun 24 2013.
9. Marvig, C. L., Verhoef, T. I., de Boer, A., Kamali, F., Redekop, K., Pirmohamed, M., Daly, A. K., Manolopoulos, V. G., Wadelius, M., Bouvy, M., Maitland-van der Zee, A. H., consortium, Eu-Pact. Quality of life in patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation treated with coumarin anticoagulants. Thromb Res; Jul 2015.
10. Lenert, Leslie A, Soetikno, Roy M. Automated computer interviews to elicit utilities. 1997.
11. Utne, K. K., Tavoly, M., Wik, H. S., Jelsness-Jorgensen, L. P., Holst, R., Sandset, P. M., Ghanima, W. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. 2016.
12. O'Meara, James J, McNutt, Robert A, Evans, Arthur T, Moore, Stacy W, Downs, Stephen M. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. New England Journal of Medicine; 1994.
13. Lattimer, C. R., Azzam, M., Kalodiki, E., Makris, G. C., Geroulakos, G. Compression stockings significantly improve hemodynamic performance in post-thrombotic syndrome irrespective of class or length. Jul 2013.
14. Bouman, A. C., Ten Cate-Hoek, A. J., Dirksen, C. D., Joore, M. A. Eliciting patients' preferences for elastic compression stocking therapy after deep vein thrombosis: potential for improving compliance. J Thromb Haemost; Mar 2016.
15. Guanella, R, Ducruet, T, Johri, MMMJ, MIRON, M-J, Roussin, A, Desmarais, S, Joyal, F, Kassis, J, Solymoss, S, Ginsberg, JS. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 2011.
16. NHS. NHS Electronic Drug Tariff. <http://www.drugtariff.nhs.uk/>. 2017.
17. Dennis, Martin, Sandercock, Peter, Graham, Catriona, Forbes, John, Smith, J, Collaboration, CLOTS Trials. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. Health Technology Assessment (Winchester, England); 2015.
18. Placement, Medicare, CPT (Current, Procedural, Terminology), Reimbursement, for, IVC, Filter. https://www.cookmedical.com/wp-content/uploads/2015/12/RG_PL_DRFRG_RE_201601.pdf. 2016.
19. Lyman, Gary H, Culakova, Eva, Poniewierski, Marek S, Kuderer, Nicole M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. Thrombosis research; 2018.
20. Grosse, Scott D, Nelson, Richard E, Nyarko, Kwame A, Richardson, Lisa C, Raskob, Gary E. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. Thrombosis research; 2016.
21. Saunders, R, Ozols, A. Cost burden of venous thromboembolism and its prophylaxis in the United States. 2016.
22. Lyman, Gary H, Khorana, Alok A, Falanga, Anna, Clarke-Pearson, Daniel, Flowers, Christopher, Jahanzeb, Mohammad, Kakkar, Ajay, Kuderer, Nicole M, Levine, Mark N, Liebman, Howard. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. 2007.
23. Biskupiak, Joseph, Ghate, Sameer R, Jiao, Tianze, Brixner, Diana. Cost implications of formulary decisions on oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. Journal of Managed Care Pharmacy; 2013.
24. Klarenbach, S, Lee, K, Boucher, M, So, H, Manns, B, Tonelli, M. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: Economic Evaluation. 2016.
25. Noble, Simon Ian Robert, Nelson, A, Turner, C, Finlay, IG. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. Bmj; 2006.
26. Gartner, Verena, Kiemer, Katharina A, Namjesky, Astrid, Kum-Taucher, Birgit, Hammerl-Ferrari, Bernhard, Watzke, Herbert H, Stabel, Cornelia. Thromboprophylaxis in patients receiving inpatient palliative care: a survey of present practice in Austria. Supportive Care in Cancer; 2012.
27. Amin, A., Stenkowski, S., Lin, J., Yang, G. Appropriate thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients. Clin Adv Hematol Oncol; Dec 2008.
28. Zeidan, A. M., Wellman, J., Forde, P. M., Bolanos-Meade, J., Streiff, M. B. Venous thromboembolism prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation patients: an international web-based survey of healthcare providers. Journal of Thrombosis & Thrombolysis; May 2014.
29. Matzdorff, A, Schwindel, U, Müller, M, Hutt, HJ. Variable Zustimmung zu ASCO-Empfehlungen für Prophylaxe und Therapie Tumor-assoziiertes venöser Thromboembolien. Phlebologie; 2015.

Author(s): Lara A Kahale, Elie A Akl, Charbel Matar, Ibrahim G Tsolakian, Maram B Hakoum, Victor Yosuiico, Irene Terrenato, Francesca Sperati, Maddalena Barba, Pablo Alonso-Coello

Question 8c: LMWH compared to UFH in hospitalized medical patients with cancer without VTE

Setting: Inpatient

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	LMWH	UFH	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (8-20 days)												
2 ^{1,2}	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	5/225 (2.2%)	10/227 (4.4%)	RR 0.52 (0.18 to 1.53)	21 fewer per 1,000 (from 36 fewer to 23 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
PE (8-20 days)												
1 ²	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^b	none	0/129 (0.0%)	1/128 (0.8%)	RR 0.33 (0.01 to 8.04)	5 fewer per 1,000 (from 8 fewer to 55 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								0.0% ³		0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 1 more)		
Symptomatic DVT (8-20 days) (assessed with: any symptomatic DVT)												
1 ²	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^c	none	1/128 (0.8%)	1/125 (0.8%)	RR 0.98 (0.06 to 15.44)	0 fewer per 1,000 (from 8 fewer to 116 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								3.0% ^{4,d}		1 fewer per 1,000 (from 28 fewer to 433 more)		
Major Bleeding (8-20 days)												
1 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^e	none	1/133 (0.8%)	1/141 (0.7%)	RR 1.06 (0.07 to 16.78)	0 fewer per 1,000 (from 7 fewer to 112 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								2.6% ³		2 more per 1,000 (from 24)		

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	LMWH	UFH	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
										fewer to 410 more)		
HIT - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Chronic thrombotic pulmonary hypertension - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Quality of life impairment - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

Explanations

- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (36 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (23 more per 1000 absolute increase), including only 15 events in total.
- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (8 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (55 more per 1000 absolute increase), including only 1 events in total.
- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (8 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (116 more per 1000 absolute increase), including only 2 events in total.
- The panel based their decision-making on the baseline risk from the observational study (Patel 2017). We also identified an observational study (Reeves, 2010) that reported a baseline risk of 1.9%, which would correspond to an absolute risk difference of 0 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 274 more).
- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (7 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (112 more per 1000 absolute increase), including only 2 events in total.

References

- Harenberg, Job, Roebruck, Peter, Heene, Dieter L.. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis; 1996.
- Haas, Sylvia, Schellong, Sebastian M., Tebbe, Ulrich, Gerlach, Horst-Eberhard, Bauersachs, Rupert, Melzer, Nima, Abletshauser, Claudia, Sieder, Christian, Bramlage, Peter, Riess, Hanno. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer-a subgroup analysis of CERTIFY. BMC cancer; 2011.
- Reeves, David, Liu, Chin Y. Retrospective evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in the adult cancer population. 2010.
- Patell, Rushad, Rybicki, Lisa, McCrae, Keith R, Khorana, Alok A. Predicting Risk Of Venous Thromboembolism In Hospitalized Cancer Patients: Utility of A Risk Assessment Tool. American Journal of Hematology; 2017.

QUESTION 8c

Should LMWH vs. UFH be used for hospitalized medical patients with cancer without VTE?	
POPULATION:	Hospitalized medical patients with cancer without VTE
INTERVENTION:	LMWH
COMPARISON:	UFH
MAIN OUTCOMES:	Mortality (8-20 days); PE (8-20 days); Symptomatic DVT (8-20 days); Major Bleeding (8-20 days); HIT; Chronic thrombotic pulmonary hypertension; Quality of life impairment
SETTING:	Inpatient
PERSPECTIVE:	Clinical recommendation - population perspective
BACKGROUND:	Venous thromboembolism (VTE) is a major cause of morbidity and mortality in hospitalized patients, especially in those with acute medical illnesses. (1) Deep vein thrombosis (DVT) is reported to occur in approximately 10–26% of general medical patient and pulmonary embolism (PE) causes approximately 10% of deaths in all hospitalized patients. (2, 3) However, there remains limited information in the clinical domain of the precise risks experienced by different subgroups of hospitalized medically ill patients. (4)
CONFLICT OF INTEREST:	

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>A systematic review (5) of studies from 2000-2012 showed that cancer patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● are 2 to 6 times more likely to experience a VTE event in the first 3 or 6 months after cancer diagnosis and the initiation of chemotherapy ● experience between two-fold and 20-fold higher risk of developing VTE than non-cancer patients. <p>Four studies compared costs of developing VTE versus not developing VTE in hospitalized cancer patients. Overall, total healthcare costs (whether inpatient or outpatient) were higher in cancer patients that developed VTE as opposed to those that did not. A systematic review (5) of studies from 2000-2012 found that adjusted costs for hospitalized cancer patients with VTE vs no VTE were:</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • 39.5% higher total healthcare costs • 2.5-fold (\$17,089) higher average total cost of patient services • higher by 20% and 40% for average total outpatient service cost and outpatient prescription payments, respectively <p>A study (6) on patients with cancer in whom DVT developed between 1994-1997 found that the mean cost of hospitalization per episode is \$20,065.</p>	
--	--	--

Desirable effects
How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Outcomes</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Nº of participants (studies) Follow up</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Relative effect (95% CI)</th> <th colspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <th style="background-color: #e0e0e0;">Risk with UFH</th> <th style="background-color: #e0e0e0;">Risk difference with LMWH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortality (8-20 days)</td> <td>452 (2 RCTs)^{1,2}</td> <td>⊕⊕○○ LOW^a</td> <td>RR 0.52 (0.18 to 1.53)</td> <td colspan="2">Study population</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>44 per 1,000</td> <td>21 fewer per 1,000 (36 fewer to 23 more)</td> </tr> <tr> <td>PE (8-20 days)</td> <td>257 (1 RCT)²</td> <td>⊕⊕○○ LOW^b</td> <td>RR 0.33 (0.01 to 8.04)</td> <td colspan="2">Study population</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>8 per 1,000</td> <td>5 fewer per 1,000 (8 fewer to 55 more)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2">Low</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)						Risk with UFH	Risk difference with LMWH	Mortality (8-20 days)	452 (2 RCTs) ^{1,2}	⊕⊕○○ LOW ^a	RR 0.52 (0.18 to 1.53)	Study population						44 per 1,000	21 fewer per 1,000 (36 fewer to 23 more)	PE (8-20 days)	257 (1 RCT) ²	⊕⊕○○ LOW ^b	RR 0.33 (0.01 to 8.04)	Study population						8 per 1,000	5 fewer per 1,000 (8 fewer to 55 more)					Low		
Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)																																								
				Risk with UFH	Risk difference with LMWH																																							
Mortality (8-20 days)	452 (2 RCTs) ^{1,2}	⊕⊕○○ LOW ^a	RR 0.52 (0.18 to 1.53)	Study population																																								
				44 per 1,000	21 fewer per 1,000 (36 fewer to 23 more)																																							
PE (8-20 days)	257 (1 RCT) ²	⊕⊕○○ LOW ^b	RR 0.33 (0.01 to 8.04)	Study population																																								
				8 per 1,000	5 fewer per 1,000 (8 fewer to 55 more)																																							
				Low																																								

				0 per 1,000 ³	0 fewer per 1,000 (0 fewer to 1 more)
Symptomatic DVT (8-20 days) assessed with: any symptomatic DVT	253 (1 RCT) ²	⊕⊕○○ LOW ^c	RR 0.98 (0.06 to 15.44)	Study population	
				8 per 1,000	0 fewer per 1,000 (8 fewer to 116 more)
				High	
				30 per 1,000 ^{4,d}	1 fewer per 1,000 (28 fewer to 433 more)
Major Bleeding (8-20 days)	274 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ LOW ^e	RR 1.06 (0.07 to 16.78)	Study population	
				7 per 1,000	0 fewer per 1,000 (7 fewer to 112 more)
				Moderate	
				26 per 1,000 ³	2 more per 1,000 (24 fewer to 410 more)
HIT - not reported	-	-	-	-	-
Chronic thrombotic pulmonary hypertension - not reported	-	-	-	-	-
Quality of life impairment - not reported	-	-	-	-	-
<p>1. Harenberg, Job, Roebuck, Peter, Heene, Dieter L. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis; 1996.</p>					

	<p>2. Haas, Sylvia, Schellong, Sebastian M., Tebbe, Ulrich, Gerlach, Horst-Eberhard, Bauersachs, Rupert, Melzer, Nima, Abletshauser, Claudia, Sieder, Christian, Bramlage, Peter, Riess, Hanno. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer-a subgroup analysis of CERTIFY. BMC cancer; 2011.</p> <p>3. Reeves, David, Liu, Chin Y. Retrospective evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in the adult cancer population. 2010.</p> <p>4. Patell, Rushad, Rybicki, Lisa, McCrae, Keith R, Khorana, Alok A. Predicting Risk Of Venous Thromboembolism In Hospitalized Cancer Patients: Utility of A Risk Assessment Tool. American Journal of Hematology; 2017.</p> <p>a. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (36 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (23 more per 1000 absolute increase), including only 15 events in total.</p> <p>b. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (8 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (55 more per 1000 absolute increase), including only 1 event in total.</p> <p>c. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (8 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (116 more per 1000 absolute increase), including only 2 events in total.</p> <p>d. The panel based their decision-making on the baseline risk from the observational study (Patel 2017). We also identified an observational study (Reeves, 2010) that reported a baseline risk of 1.9%, which would correspond to an absolute risk difference of 0 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 274 more).</p> <p>e. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (7 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (112 more per 1000 absolute increase), including only 2 events in total.</p> <p>No evidence data for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HIT ● Quality of life impairment ● Chronic thrombotic pulmonary hypertension 	
--	--	--

Undesirable effects						
How substantial are the undesirable anticipated effects?						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p>					
	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
					Risk with UFH	Risk difference with LMWH
	Mortality (8-20 days)	452 (2 RCTs) ^{1,2}	⊕⊕○○ LOW ^a	RR 0.52 (0.18 to 1.53)	Study population 44 per 1,000	21 fewer per 1,000 (36 fewer to 23 more)
PE (8-20 days)	257 (1 RCT) ²	⊕⊕○○ LOW ^b	RR 0.33 (0.01 to 8.04)	Study population 8 per 1,000	5 fewer per 1,000 (8 fewer to 55 more)	
				Low		
				0 per 1,000 ³	0 fewer per 1,000 (0 fewer to 1 more)	
Symptomatic DVT (8-20 days) assessed with: any symptomatic DVT	253 (1 RCT) ²	⊕⊕○○ LOW ^c	RR 0.98 (0.06 to 15.44)	Study population 8 per 1,000	0 fewer per 1,000	

					(8 fewer to 116 more)
				High	
				30 per 1,000 ^{4,d}	1 fewer per 1,000 (28 fewer to 433 more)
Major Bleeding (8-20 days)	274 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ LOW ^e	RR 1.06 (0.07 to 16.78)	Study population	
				7 per 1,000	0 fewer per 1,000 (7 fewer to 112 more)
				Moderate	
				26 per 1,000 ³	2 more per 1,000 (24 fewer to 410 more)
HIT - not reported	-	-	-	-	-
Chronic thrombotic pulmonary hypertension - not reported	-	-	-	-	-
Quality of life impairment - not reported	-	-	-	-	-
<ol style="list-style-type: none"> Harenberg, Job, Roebuck, Peter, Heene, Dieter L. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis; 1996. Haas, Sylvia, Schellong, Sebastian M., Tebbe, Ulrich, Gerlach, Horst-Eberhard, Bauersachs, Rupert, Melzer, Nima, Abletshauser, Claudia, Sieder, Christian, Bramlage, Peter, Riess, Hanno. Heparin based prophylaxis to prevent venous thromboembolic events and death in patients with cancer-a subgroup analysis of CERTIFY. BMC cancer; 2011. Reeves, David, Liu, Chin Y. Retrospective evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in the adult cancer population. 2010. 					

	<p>4. Patell, Rushad, Rybicki, Lisa, McCrae, Keith R, Khorana, Alok A. Predicting Risk Of Venous Thromboembolism In Hospitalized Cancer Patients: Utility of A Risk Assessment Tool. American Journal of Hematology; 2017.</p> <p>a. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (36 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (23 more per 1000 absolute increase), including only 15 events in total.</p> <p>b. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (8 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (55 more per 1000 absolute increase), including only 1 event in total.</p> <p>c. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (8 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (116 more per 1000 absolute increase), including only 2 events in total.</p> <p>d. The panel based their decision-making on the baseline risk from the observational study (Patel 2017). We also identified an observational study (Reeves, 2010) that reported a baseline risk of 1.9%, which would correspond to an absolute risk difference of 0 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 274 more).</p> <p>e. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. 95% CI is consistent with the possibility for important benefit (7 fewer per 1000 absolute reduction) and the possibility of important harm (112 more per 1000 absolute increase), including only 2 events in total.</p> <p>No evidence data for the following outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIT • Quality of life impairment • Chronic thrombotic pulmonary hypertension 	
--	---	--

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The overall certainty of the evidence of effects was rated low due to imprecision.</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No data from cancer population on values of outcomes. Data from general population on values of outcomes (7, 8, 9, 10, 11, 12):</p>	

Outcomes	Estimates of utilities	Method	Source
PE	0.63-0.93	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004
DVT	0.64-0.99	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016
DVT patients' own current health	0.95	Time trade off	Locadia 2004
Gastrointestinal tract bleeding	0.65	Standard gamble - time trade off	Hogg 2013, Locadia 2004
Muscular bleeding	0.76	Time trade off	Locadia 2004
Minor intracranial bleeding	0.75	Standard gamble	Hogg 2013
Major intracranial bleeding	0.15	Standard gamble	Hogg 2013
Central nervous system bleeding	0.29-0.60	Standard gamble	Lenert 1997, O'Meara 1994

Balance of effects

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 		

Resources required																										
How large are the resource requirements (costs)?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Cost of disease (15, 16):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease/ Outcomes</th> <th>Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)</th> <th>Cost (Grosse 2016-USA setting)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall VTE</td> <td>Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors</td> <td>\$12,000 to \$15,000</td> </tr> <tr> <td>PE</td> <td>Event cost</td> <td>\$11,616 (Saunders 2016)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HIT</td> <td>Inpatient, outpatient in 6 months following DVT</td> <td>Cost in 6 months following DVT = \$5498;</td> </tr> <tr> <td>Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other</td> <td>Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bleeding</td> <td>6 months following DVT</td> <td>Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)</td> <td>\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost</td> <td>Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116</td> </tr> <tr> <td>Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</td> <td>Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs</td> <td>Excess cost = \$4942</td> </tr> </tbody> </table> <p>Cost of interventions:</p>	Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)	Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000	PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)	HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853	Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942	
Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)																								
Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000																								
PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)																								
HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;																								
	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853																								
Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018																								
	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization																								
	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116																								
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942																								

Intervention	Drug costs in USD (United States) ^{a,b,c}		Drug costs in CAD (Canada) ^{d,*}	
Warfarin (VKA)	Cost per week: \$4.43 Cost per month: \$9.94 ^a		Cost per week: \$0.49–\$0.84 Cost per month: \$2.14–\$3.66 ^d	Dose: Usual maintenance at 2 mg to 10 mg daily
Heparin (UFH)	Prophylactic Cost per week: \$12.08 Cost per month: \$54.36 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U every 8 hours	Cost per day: \$11.14 Cost per month: \$339.7 ^a	Dose: 37500 U/day
Fondaparinux (Arixta)	Prophylactic Cost per week: \$199.92 Cost per month: \$899.64 ^a	Prophylactic dose: 2.5 mg daily		
Dalteparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$152.40 Cost per month: \$685.80 ^a	Prophylactic dose: 5,000 U daily	Cost per week: \$160.35 Cost per month: Full course of Tx is 5 days ^d	Dose: 200 IU/kg SC once daily for approximately 5 days (Brand: Fragmin)
Enoxaparin (LMWH)	Prophylactic Cost per week: \$154.59 Cost per month: \$695.66 ^a	Prophylactic dose: 40 mg daily	Cost per week: \$279.44 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 1 mg/kg SC twice daily for approximately 7 days (Brand: Lovenox)
Tinzaparin (LMWH)	Cost per week: \$198.17 Cost per month: \$891.77 ^a		Syringe Cost per week: \$159.04 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d Vial Cost per week: \$187.25 Cost per month: Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 175 anti-Xa IU/kg SC once daily, average duration of 7 days (Brand: Innohep)
Dabigatran (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 150mg BID (Brand: Pradaxa)	Cost per week: \$22.40 Cost per month: \$32.00 (Full course of Tx is 10 days) ^d	Dose: 150 mg BID after treatment with parenteral anticoagulant for 5 to 10 days (Brand: Pradaxa)
Rivaroxaban (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.52 Cost per month: \$300.42–\$600.84 ^b	Dose: 20mg/day (Brand: Xarelto)	Cost per week: \$39.76 Cost per month: \$146.26 ^d	Dose: 15 mg BID for 1st three weeks, then 20 mg daily (Brand: Xarelto)
Apixaban (DOAC)	Cost per week: \$66.76–\$133.53 Cost per month: \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 5mg BID (Brand: Eliquis)	Cost per week: \$44.80 Cost per month: \$120.00 ^d	Dose: 10 mg BID × 7 days, then 5 mg BID; 2.5 mg BID after at least 6 months
Aspirin	Cost per week: \$11.98 per bottle Cost per month: \$11.98 per bottle ^a	Dose: 100 mg/day	Cost per week: \$1.40 Cost per month: \$6.10 ^d	Dose: 100 mg/day

Cost per day used to derive cost per month by conversion factor of 30.5; Cost per week used to derive cost per month by factor of 4.5

a. (17)

b. (18)

c. Good Px: <http://www.goodrx.com/>

d. (19)

e. (13)

Average costs per hospitalization adjusted to 2015 dollars for patients with cancer without and with VTE were \$19,994 and \$37,352, respectively (14)

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 	No research evidence identified.	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No research evidence identified.	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acceptability of injections: in a general population, patients considered injectable treatments more effective than oral treatments and almost half would accept an injectable treatment program lasting >2 months. (20) 	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<ul style="list-style-type: none"> • Feasibility of using thromboprophylaxis: thromboprophylaxis is used in around half of hospitalized medical cancer patients. (21, 22) • Reasons for not using thromboprophylaxis in hospitalized medical cancer patients include low performance status (in palliative care), risk of bleeding, a relatively lower risk of VTE, lack of efficacy data, and institutional policies. (21, 23) • Suboptimal evidence-based anticoagulant selection: the most common reported relevant criteria for choosing an anticoagulant among non-specialists are bleeding risk, recurrent VTE risk, type of cancer, risk-benefit ratio and personal experience. (24) 	

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			
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies

JUDGEMENT							
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 either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	X	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Nei pazienti ospedalizzati la profilassi primaria dovrebbe essere effettuata con eparina a basso peso molecolare rispetto all' eparina non frazionata

REFERENCES SUMMARY

1. Cohen, A. T., Skinner, J. A., Warwick, D., Brenkel, I. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. The Journal of bone and joint surgery. British volume; 2007.
2. Cade, John F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. Critical care medicine; 1982.
3. Lindblad, B, Stemby, NH, Bergqvist, D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. Bmj; 1991.
4. Alikhan, Raza, Cohen, Alexander T, Combe, Sophie, Samama, Meyer M, Desjardins, Louis, Eldor, Amiram, Janbon, Charles, Leizorovicz, Alain, Olsson, Carl-Gustav, Turpie, Alexander GG. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagulation & Fibrinolysis; 2003.


5. Kourlaba, Georgia, Relakis, John, Mylonas, Charalambos, Kapaki, Vasiliki, Kontodimas, Stathis, Holm, Majbrit V, Maniadakis, Nikos. The humanistic and economic burden of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review. 2015.
6. Elting, Linda S, Escalante, Carmelita P, Cooksley, Catherine, Avritscher, Elenir BC, Kurtin, Danna, Hamblin, Lois, Khosla, Shikha Gupta, Rivera, Edgardo. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. Archives of internal medicine; 2004.
7. Hogg, K., Shaw, J., Coyle, D., Fallah, P., Carrier, M., Wells, P. Validity of standard gamble estimated quality of life in acute venous thrombosis. Thromb Res; Oct 2014.
8. Hogg, K., Kimpton, M., Carrier, M., Coyle, D., Forgie, M., Wells, P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. JAMA Intern Med; Jun 24 2013.
9. Marvig, C. L., Verhoef, T. I., de Boer, A., Kamali, F., Redekop, K., Pirmohamed, M., Daly, A. K., Manolopoulos, V. G., Wadelius, M., Bouvy, M., Maitland-van der Zee, A. H., consortium, Eu-Pact. Quality of life in patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation treated with coumarin anticoagulants. Thromb Res; Jul 2015.
10. Lenert, Leslie A, Soetikno, Roy M. Automated computer interviews to elicit utilities. 1997.
11. Utne, K. K., Tavoly, M., Wik, H. S., Jelsness-Jorgensen, L. P., Holst, R., Sandset, P. M., Ghanima, W. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. 2016.
12. O'Meara, James J, McNutt, Robert A, Evans, Arthur T, Moore, Stacy W, Downs, Stephen M. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. New England Journal of Medicine; 1994.
13. Guanella, R, Ducruet, T, Johri, MMMJ, MIRON, M-J, Roussin, A, Desmarais, S, Joyal, F, Kassis, J, Solymoss, S, Ginsberg, JS. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 2011.
14. Lyman, Gary H, Culakova, Eva, Poniewierski, Marek S, Kuderer, Nicole M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. Thrombosis research; 2018.
15. Grosse, Scott D, Nelson, Richard E, Nyarko, Kwame A, Richardson, Lisa C, Raskob, Gary E. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. Thrombosis research; 2016.
16. Saunders, R, Ozols, A. Cost burden of venous thromboembolism and its prophylaxis in the United States. 2016.
17. Lyman, Gary H, Khorana, Alok A, Falanga, Anna, Clarke-Pearson, Daniel, Flowers, Christopher, Jahanzeb, Mohammad, Kakkar, Ajay, Kuderer, Nicole M, Levine, Mark N, Liebman, Howard. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. 2007.
18. Biskupiak, Joseph, Ghate, Sameer R, Jiao, Tianze, Brixner, Diana. Cost implications of formulary decisions on oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. Journal of Managed Care Pharmacy; 2013.
19. Klarenbach, S, Lee, K, Boucher, M, So, H, Manns, B, Tonelli, M. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: Economic Evaluation. 2016.
20. Cimminiello, Claudio, Anderson, Frederick A. Physician and patient perceptions of the route of administration of venous thromboembolism prophylaxis: results from an international survey. Thrombosis research; 2012.
21. Gartner, Verena, Kierner, Katharina A, Namjesky, Astrid, Kum-Taucher, Birgit, Hammerl-Ferrari, Bernhard, Watzke, Herbert H, Stabel, Cornelia. Thromboprophylaxis in patients receiving inpatient palliative care: a survey of present practice in Austria. Supportive Care in Cancer; 2012.
22. Amin, A., Stemkowski, S., Lin, J., Yang, G. Appropriate thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients. Clin Adv Hematol Oncol; Dec 2008.
23. Zeidan, A. M., Wellman, J., Forde, P. M., Bolanos-Meade, J., Streiff, M. B. Venous thromboembolism prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation patients: an international web-based survey of healthcare providers. Journal of Thrombosis & Thrombolysis; May 2014.
24. Matzdorff, A, Schwindel, U, Müller, M, Hutt, HJ. Variable Zustimmung zu ASCO-Empfehlungen für Prophylaxe und Therapie Tumor-assoziiertes venöser Thromboembolien. Phlebologie; 2015.

Author(s): Juan Jose Yepes-Nuñez, Wojtek Wiercioch, Holger Schünemann, Lara A Kahale, Pablo Alonso-Coello

Question 9: Thromboprophylaxis continued at home compared to Discontinued at time of hospital discharge in hospitalized medical patients with cancer

Setting: Inpatient

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Thromboprophylaxis continued at home	Discontinued at time of hospital discharge	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
5 ^{1,2,3,4,5}	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^b	none	631/19005 (3.3%)	655/19102 (3.4%)	RR 0.97 (0.87 to 1.08)	1 fewer per 1,000 (from 4 fewer to 3 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
PE – representing the moderate marker state (assessed with: non fatal PE)												
4 ^{1,2,3,4}	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	serious ^{b,c}	none	26/11815 (0.2%)	45/12007 (0.4%)	RR 0.63 (0.39 to 1.03)	1 fewer per 1,000 (from 2 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								0.7% ^{3,d}		3 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 0 fewer)		
Symptomatic DVT – representing the moderate marker state (assessed with: symptomatic DVT)												
4 ^{1,2,3,4}	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	not serious ^c	none	37/11819 (0.3%)	69/12014 (0.6%)	RR 0.54 (0.32 to 0.91)	3 fewer per 1,000 (from 4 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								0.7% ^{3,d}		3 fewer per 1,000 (from 5 fewer to 1 fewer)		
Major Bleeding												
5 ^{1,2,3,4,5}	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	not serious	none	125/19835 (0.6%)	61/19878 (0.3%)	RR 2.04 (1.42 to 2.91)	3 more per 1,000 (from 1 more to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Thromboprophylaxis continued at home	Discontinued at time of hospital discharge	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
HIT												
1 ¹	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^a	very serious ^f	none	1/2975 (0.0%)	0/2988 (0.0%)	RR 3.01 (0.12 to 73.93)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW	CRITICAL
Chronic thrombotic pulmonary hypertension - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Quality of life impairment - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Indirect comparison of interventions although no different effects observed in sensitivity analysis- non-cancer population
- Downgraded by one level due to serious imprecision. Confidence intervals potentially crossing decision threshold.
- The trial MARINER reported on symptomatic VTE (and not on pulmonary embolism and symptomatic DVT separately). The Hazard ratio was 0.44 (0.22–0.89)
- The risk of VTE from the cancer population (203 patients) in the MAGELLAN trial (Cohen 2013) was 7.4% (15 events). Given that 10% of cancer patients have symptomatic DVT and that 10% have symptomatic PE, the panel considered the baseline risk for symptomatic DVT and for symptomatic PE to be 0.74%.
- Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Non-cancer population
- Downgraded by two levels due to very serious imprecision. Very serious imprecision. Wide confidence interval with only 1 event in total and important harm or benefit is still likely or cannot be excluded

References

- Hull, Russell D, Schellong, Sebastian M, Tapson, Victor F, Monreal, Manuel, Samama, Meyer-Michel, Nicol, Philippe, Vicaut, Eric, Turpie, Alexander GG, Yusen, Roger D. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility. *Annals of Internal Medicine*; 2010.
- Goldhaber, Samuel Z, Leizorovicz, Alain, Kakkar, Ajay K, Haas, Sylvia K, Merli, Geno, Knabb, Robert M, Weitz, Jeffrey I. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *New England Journal of Medicine*; 2011.
- Cohen, Alexander T, Spiro, Theodore E, Büller, Harry R, Haskell, Lloyd, Hu, Dayi, Hull, Russell, Mebazaa, Alexandre, Merli, Geno, Schellong, Sebastian, Spyropoulos, Alex C. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*; 2013.
- Cohen, Alexander T, Harrington, Robert A, Goldhaber, Samuel Z, Hull, Russell D, Wiens, Brian L, Gold, Alex, Hernandez, Adrian F, Gibson, C Michael. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*; 2016.
- Spyropoulos, Alex C, Agno, Walter, Albers, Gregory W, Elliott, C Gregory, Halperin, Jonathan L, Hiatt, William R, Maynard, Gregory A, Steg, P Gabriel, Weitz, Jeffrey I, Suh, Eunyoung. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *New England Journal of Medicine*; 2018.

QUESTION 9

Should thromboprophylaxis continued at home vs. discontinued at time of hospital discharge be used for in hospitalized medical patients with cancer?	
POPULATION:	Medical patients with cancer without VTE
INTERVENTION:	Thromboprophylaxis continued at home
COMPARISON:	Discontinued at time of hospital discharge
MAIN OUTCOMES:	Mortality; PE – representing the moderate marker state (assessed with: non fatal PE); Symptomatic DVT – representing the moderate marker state; Major Bleeding; HIT; Chronic thrombotic pulmonary hypertension; Quality of life impairment
SETTING:	Inpatient
PERSPECTIVE:	Clinical recommendation - population perspective
BACKGROUND:	Venous thromboembolism (VTE) is a major cause of morbidity and mortality in hospitalized patients, especially in those with acute medical illnesses. (1) Deep vein thrombosis (DVT) is reported to occur in approximately 10–26% of general medical patient and pulmonary embolism (PE) causes approximately 10% of deaths in all hospitalized patients. (2, 3) However, there remains limited information in the clinical domain of the precise risks experienced by different subgroups of hospitalized medically ill patients. (4)
CONFLICT OF INTEREST:	

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>A systematic review (5) of studies from 2000-2012 showed that cancer patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • are 2 to 6 times more likely to experience a VTE event in the first 3 or 6 months after cancer diagnosis and the initiation of chemotherapy • experience between two-fold and 20-fold higher risk of developing VTE than non-cancer patients. <p>A study (6) on patients with cancer in whom DVT developed between 1994-1997 found that the mean cost of hospitalization per episode is \$20,065.</p>	

Desirable effects						
How substantial are the desirable anticipated effects?						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p>					
	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
	Mortality	26188 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	RR 1.00 (0.89 to 1.12)	Study population	
					43 per 1,000	0 fewer per 1,000 (5 fewer to 5 more)
	PE – representing the moderate marker state (assessed with: non fatal PE)	23822 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}	RR 0.63 (0.39 to 1.03)	Study population	
					4 per 1,000	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 0 fewer)
					Low	
					7 per 1,000 ^{3,e}	3 fewer per 1,000 (5 fewer to 0 fewer)
	Symptomatic DVT – representing the moderate marker state assessed with: symptomatic DVT	21323 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ LOW ^a	RR 0.50 (0.29 to 0.89)	Study population	
					6 per 1,000	3 fewer per 1,000 (4 fewer to 1 fewer)
Low						
				7 per 1,000 ^{3,e}	4 fewer per 1,000 (5 fewer to 1 fewer)	

Major Bleeding	27794 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ LOW ^a	RR 2.09 (1.33 to 3.27)	Study population	
				4 per 1,000	4 more per 1,000 (1 more to 8 more)
HIT	5963 (1 RCT) ¹	⊕○○○ VERY LOW ^{f,g}	RR 3.01 (0.12 to 73.93)	Study population	
				0 per 1,000	0 fewer per 1,000 (0 fewer to 0 fewer)

1. Hull, Russell D, Schellong, Sebastian M, Tapson, Victor F, Monreal, Manuel, Samama, Meyer-Michel, Nicol, Philippe, Vicaut, Eric, Turpie, Alexander GG, Yusen, Roger D. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*; 2010.

2. Goldhaber, Samuel Z, Leizorovicz, Alain, Kakkar, Ajay K, Haas, Sylvia K, Merli, Geno, Knabb, Robert M, Weitz, Jeffrey I. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *New England Journal of Medicine*; 2011.

3. Cohen, Alexander T, Spiro, Theodore E, Büller, Harry R, Haskell, Lloyd, Hu, Dayi, Hull, Russell, Mebazaa, Alexandre, Merli, Geno, Schellong, Sebastian, Spyropoulos, Alex C. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*; 2013.

4. Cohen, Alexander T, Harrington, Robert A, Goldhaber, Samuel Z, Hull, Russell D, Wiens, Brian L, Gold, Alex, Hernandez, Adrian F, Gibson, C Michael. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*; 2016.

a. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Indirect comparison of interventions although no different effects observed in sensitivity analysis- non-cancer population

b. Downgraded by one level due to serious imprecision. Depending on the decision threshold for pulmonary embolism and bleeding this judgement may be revised.

c. Confidence intervals potentially crossing decision threshold.

d. Downgraded by one level due to serious imprecision. Serious imprecision. Wide confidence interval with 66 events in total and important harm or benefit is still likely or cannot be excluded

e. The risk of VTE from the cancer population (203 patients) in the MAGELLAN trial (Cohen 2013) was 7.4% (15 events). Given that 10% of cancer patients have symptomatic DVT and that 10% have symptomatic PE, the panel considered the baseline risk for symptomatic DVT and for symptomatic PE to be 0.74%.

f. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Non-cancer population

g. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. Very serious imprecision. Wide confidence interval with only 1 events in total and important harm or benefit is still likely or cannot be excluded

No evidence data for the following outcomes

- Quality of life impairment
- Chronic thrombotic pulmonary hypertension

Undesirable effects						
How substantial are the undesirable anticipated effects?						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata identificata una linea guida (LG) ASH (2020) di recente aggiornamento (gennaio 2019) che risponde perfettamente al quesito in esame. Essendo la linea guida recente e di alta qualità, si procede con il processo di adolpment della LG per intraprendere iter di adozione/adattamento delle raccomandazioni nel contesto italiano (Schünemann, 2017).</p>					
	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
	Mortality	26188 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	RR 1.00 (0.89 to 1.12)	Study population	
					43 per 1,000	0 fewer per 1,000 (5 fewer to 5 more)
	PE – representing the moderate marker state (assessed with: non fatal PE)	23822 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}	RR 0.63 (0.39 to 1.03)	Study population	
					4 per 1,000	1 fewer per 1,000 (2 fewer to 0 fewer)
					Low	
					7 per 1,000 ^{3,e}	3 fewer per 1,000 (5 fewer to 0 fewer)
	Symptomatic DVT – representing the moderate marker state assessed with: symptomatic DVT	21323 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ LOW ^a	RR 0.50 (0.29 to 0.89)	Study population	
					6 per 1,000	3 fewer per 1,000 (4 fewer to 1 fewer)
Low						
				7 per 1,000 ^{3,e}	4 fewer per 1,000 (5 fewer to 1 fewer)	

Major Bleeding	27794 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ LOW ^a	RR 2.09 (1.33 to 3.27)	Study population	
				4 per 1,000	4 more per 1,000 (1 more to 8 more)
HIT	5963 (1 RCT) ¹	⊕○○○ VERY LOW ^{f,g}	RR 3.01 (0.12 to 73.93)	Study population	
				0 per 1,000	0 fewer per 1,000 (0 fewer to 0 fewer)

1. Hull, Russell D, Schellong, Sebastian M, Tapson, Victor F, Monreal, Manuel, Samama, Meyer-Michel, Nicol, Philippe, Vicaut, Eric, Turpie, Alexander GG, Yusen, Roger D. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*; 2010.
2. Goldhaber, Samuel Z, Leizorovicz, Alain, Kakkar, Ajay K, Haas, Sylvia K, Merli, Geno, Knabb, Robert M, Weitz, Jeffrey I. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *New England Journal of Medicine*; 2011.
3. Cohen, Alexander T, Spiro, Theodore E, Büller, Harry R, Haskell, Lloyd, Hu, Dayi, Hull, Russell, Mebazaa, Alexandre, Merli, Geno, Schellong, Sebastian, Spyropoulos, Alex C. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*; 2013.
4. Cohen, Alexander T, Harrington, Robert A, Goldhaber, Samuel Z, Hull, Russell D, Wiens, Brian L, Gold, Alex, Hernandez, Adrian F, Gibson, C Michael. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*; 2016.

- a. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Indirect comparison of interventions although no different effects observed in sensitivity analysis- non-cancer population
- b. Downgraded by one level due to serious imprecision. Depending on the decision threshold for pulmonary embolism and bleeding this judgement may be revised.
- c. Confidence intervals potentially crossing decision threshold.
- d. Downgraded by one level due to serious imprecision. Serious imprecision. Wide confidence interval with 66 events in total and important harm or benefit is still likely or cannot be excluded
- e. The risk of VTE from the cancer population (203 patients) in the MAGELLAN trial (Cohen 2013) was 7.4% (15 events). Given that 10% of cancer patients have symptomatic DVT and that 10% have symptomatic PE, the panel considered the baseline risk for symptomatic DVT and for symptomatic PE to be 0.74%.
- f. Downgraded by two levels due to very serious indirectness. Non-cancer population
- g. Downgraded by two levels due to very serious imprecision. Very serious imprecision. Wide confidence interval with only 1 events in total and important harm or benefit is still likely or cannot be excluded

No evidence data for the following outcomes

- Quality of life impairment
- Chronic thrombotic pulmonary hypertension

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The overall certainty of evidence was rated very low due to indirectness and imprecision.</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No data from cancer population on values of outcomes. Data from general population on values of outcomes (7, 8, 9, 10, 11, 12):</p>	

Outcomes	Estimates of utilities	Method	Source
PE	0.63-0.93	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004
DVT	0.64-0.99	Different methods	Hogg 2013, Hogg 2014, Locadia 2004, Marvig 2015, Utne 2016
DVT patients' own current health	0.95	Time trade off	Locadia 2004
Gastrointestinal tract bleeding	0.65	Standard gamble - time trade off	Hogg 2013, Locadia 2004
Muscular bleeding	0.76	Time trade off	Locadia 2004
Minor intracranial bleeding	0.75	Standard gamble	Hogg 2013
Major intracranial bleeding	0.15	Standard gamble	Hogg 2013
Central nervous system bleeding	0.29-0.60	Standard gamble	Lenert 1997, O'Meara 1994

Balance of effects

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 		

Resources required																										
How large are the resource requirements (costs)?																										
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Costs of disease (13, 14):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease/ Outcomes</th> <th>Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)</th> <th>Cost (Grosse 2016-USA setting)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall VTE</td> <td>Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors</td> <td>\$12,000 to \$15,000</td> </tr> <tr> <td>PE</td> <td>Event cost</td> <td>\$11,616 (Saunders 2016)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">HIT</td> <td>Inpatient, outpatient in 6 months following DVT</td> <td>Cost in 6 months following DVT = \$5498;</td> </tr> <tr> <td>Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other</td> <td>Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Bleeding</td> <td>6 months following DVT</td> <td>Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)</td> <td>\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization</td> </tr> <tr> <td>Per-event cost</td> <td>Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116</td> </tr> <tr> <td>Chronic thromboembolic pulmonary hypertension</td> <td>Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs</td> <td>Excess cost = \$4942</td> </tr> </tbody> </table> <p>Costs of interventions:</p>	Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)	Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000	PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)	HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853	Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942	
Disease/ Outcomes	Type of costs and duration (Grosse 2016-USA setting)	Cost (Grosse 2016-USA setting)																								
Overall VTE	Incremental direct medical costs among first-year survivors, controlling for risk factors	\$12,000 to \$15,000																								
PE	Event cost	\$11,616 (Saunders 2016)																								
HIT	Inpatient, outpatient in 6 months following DVT	Cost in 6 months following DVT = \$5498;																								
	Inpatient physician, laboratory, pharmacy, and other	Cost during initial hospitalization, unadjusted = \$52,280; adjusted = \$42,853																								
Bleeding	6 months following DVT	Major Bleeding: 6 months following DVT, \$11,018																								
	Per-event cost estimated over variable follow-up (mean follow-up = 21.3 months)	\$22,885 for bleed event requiring hospitalization; \$357 for bleed event with no hospitalization																								
	Per-event cost	Base case treatment of bleeds = \$9935; clinically-relevant non-major bleeds = \$116																								
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Inpatient, outpatient, pharmacy, per-patient month costs	Excess cost = \$4942																								

Intervention	Drug costs in USD (United States) ^{a,b,c}		Drug costs in CAD (Canada) ^{d,e}	
	Cost per week	Cost per month	Cost per week	Dose
Warfarin (VKA)	\$4.43	\$9.94 ^a	\$0.49–\$0.84	Usual maintenance at 2 mg to 10 mg daily
Heparin (UFH)	Prophylactic \$12.08 \$54.36 ^a		Prophylactic dose: 5,000 U every 8 hours \$11.14 \$339.7 ^e	Dose: 37500 U/day
Fondaparinux (Arixta)	Prophylactic \$199.92 \$899.64 ^a		Prophylactic dose: 2.5 mg daily	
Dalteparin (LMWH)	Prophylactic \$152.40 \$685.80 ^a		Prophylactic dose: 5,000 U daily \$160.35 Full course of Tx is 5 days ^d	Dose: 200 IU/kg SC once daily for approximately 5 days (Brand: Fragmin)
Enoxaparin (LMWH)	Prophylactic \$154.59 \$695.66 ^a		Prophylactic dose: 40 mg daily \$279.44 Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 1 mg/kg SC twice daily for approximately 7 days (Brand: Lovenox)
Tinzaparin (LMWH)	\$198.17 \$891.77 ^a		Syringe \$159.04 Full course of Tx is 7 days ^d Vial \$187.25 Full course of Tx is 7 days ^d	Dose: 175 anti-Xa IU/kg SC once daily, average duration of 7 days (Brand: Innohep)
Dabigatran (DOAC)	\$66.76–\$133.53 \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 150mg BID (Brand: Pradaxa)	\$22.40 \$32.00 (Full course of Tx is 10 days) ^d	Dose: 150 mg BID after treatment with parenteral anticoagulant for 5 to 10 days (Brand: Pradaxa)
Rivaroxaban (DOAC)	\$66.76–\$133.52 \$300.42–\$600.84 ^b	Dose: 20mg/day (Brand: Xarelto)	\$39.76 \$146.26 ^d	Dose: 15 mg BID for 1st three weeks, then 20 mg daily (Brand: Xarelto)
Apixaban (DOAC)	\$66.76–\$133.53 \$300.44–\$600.88 ^b	Dose: 5mg BID (Brand: Eliquis)	\$44.80 \$120.00 ^d	Dose: 10 mg BID × 7 days, then 5 mg BID, 2.5 mg BID after at least 6 months
Aspirin	\$11.98 per bottle \$11.98 per bottle ^c	Dose: 100 mg/day	\$1.40 \$6.10 ^d	Dose: 100 mg/day

Cost per day used to derive cost per month by conversion factor of 30.5; Cost per week used to derive cost per month by factor of 4.5

a. (15)

b. (16)

c. Good Px: <http://www.goodrx.com/>

d. (17)

e. (18)

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 		
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ● Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>No data for hospitalized medical cancer patients identified.</p> <p>Data for cancer patients undergoing surgery: In the base case analyses (19) of thromboprophylaxis in a hypothetical cohort of postoperative ovarian cancer patients, 6 strategies were examined (no prophylaxis, SCD, inpatient and extended UFH, and inpatient and extended LMWH).</p> <ul style="list-style-type: none"> ● No prophylaxis was the least effective and most expensive strategy (VTE risk 13%, mean cost \$3615). ● Extended prophylaxis with UFH (x1 month) was the most effective and least expensive strategy (VTE 1.9%, \$1611). ● Extended prophylaxis with LMWH (x1 month) was equally effective but more expensive (VTE 1.9%, \$2197) than extended prophylaxis with UFH (x1 month). ● Inpatient UFH (5.4% VTE, \$2816), inpatient LMWH (5.9% VTE, \$2502), and SCD (6.4% VTE, \$1802) were less effective and more expensive than prophylaxis with UFH (x1 month). 	

Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No research evidence identified.	No rimborsabili per questa indicazione
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acceptability of injections: in a general population, patients considered injectable treatments more effective than oral treatments and almost half would accept an injectable treatment program lasting >2 months. (20) 	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<ul style="list-style-type: none"> • Feasibility of using thromboprophylaxis: thromboprophylaxis is used in around half of hospitalized medical cancer patients. (21, 22) • Suboptimal evidence-based anticoagulant selection: the most common reported relevant criteria for choosing an anticoagulant among non-specialists are bleeding risk, recurrent VTE risk, type of cancer, risk-benefit ratio and personal experience. (23) 	

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			
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

JUDGEMENT							
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 either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	X	○	○	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Nei pazienti ospedalizzati la profilassi primaria non dovrebbe essere continuata anche a domicilio e pertanto dovrebbe essere interrotta al momento della dimissione

REFERENCES SUMMARY

1. Cohen, A. T., Skinner, J. A., Warwick, D., Brenkel, I. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. The Journal of bone and joint surgery. British volume; 2007.
2. Cade, John F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. Critical Care Medicine; 1982.
3. Lindblad, B, Sternby, NH, Bergqvist, D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. BMJ; 1991.
4. Alikhan, Raza, Cohen, Alexander T, Combe, Sophie, Samama, Meyer M, Desjardins, Louis, Eldor, Amiram, Janbon, Charles, Leizorovicz, Alain, Olsson, Carl-Gustav, Turpie, Alexander GG. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagulation & Fibrinolysis; 2003.

5. Kourlaba, Georgia, Relakis, John, Mylonas, Charalambos, Kapaki, Vasiliki, Kontodimas, Stathis, Holm, Majbrit V, Maniadakis, Nikos. The humanistic and economic burden of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review. 2015.
6. Elting, Linda S, Escalante, Carmelita P, Cooksley, Catherine, Avritscher, Elenir BC, Kurtin, Danna, Hamblin, Lois, Khosla, Shikha Gupta, Rivera, Edgardo. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. Archives of internal medicine; 2004.
7. Hogg, K., Shaw, J., Coyle, D., Fallah, P., Carrier, M., Wells, P. Validity of standard gamble estimated quality of life in acute venous thrombosis. Thromb Res; Oct 2014.
8. Hogg, K., Kimpton, M., Carrier, M., Coyle, D., Forgie, M., Wells, P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. JAMA Intern Med; Jun 24 2013.
9. Marvig, C. L., Verhoef, T. I., de Boer, A., Kamali, F., Redekop, K., Pirmohamed, M., Daly, A. K., Manolopoulos, V. G., Wadelius, M., Bouvy, M., Maitland-van der Zee, A. H., consortium, Eu-Pact. Quality of life in patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation treated with coumarin anticoagulants. Thromb Res; Jul 2015.
10. Lenert, Leslie A, Soetikno, Roy M. Automated computer interviews to elicit utilities. 1997.
11. Utne, K. K., Tavoly, M., Wik, H. S., Jelsness-Jorgensen, L. P., Holst, R., Sandset, P. M., Ghanima, W. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. 2016.
12. O'Meara, James J, McNutt, Robert A, Evans, Arthur T, Moore, Stacy W, Downs, Stephen M. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. New England Journal of Medicine; 1994.
13. Grosse, Scott D, Nelson, Richard E, Nyarko, Kwame A, Richardson, Lisa C, Raskob, Gary E. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. Thrombosis research; 2016.
14. Saunders, R, Ozols, A. Cost burden of venous thromboembolism and its prophylaxis in the United States. 2016.
15. Lyman, Gary H, Khorana, Alok A, Falanga, Anna, Clarke-Pearson, Daniel, Flowers, Christopher, Jahanzeb, Mohammad, Kakkar, Ajay, Kuderer, Nicole M, Levine, Mark N, Liebman, Howard. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. 2007.
16. Biskupiak, Joseph, Ghatge, Sameer R, Jiao, Tianze, Brixner, Diana. Cost implications of formulary decisions on oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. Journal of Managed Care Pharmacy; 2013.
17. Klarenbach, S, Lee, K, Boucher, M, So, H, Manns, B, Tonelli, M. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: Economic Evaluation. 2016.
18. Guanella, R, Ducruet, T, Johri, MMMJ, MIRON, M-J, Roussin, A, Desmarais, S, Joyal, F, Kassis, J, Solymoss, S, Ginsberg, JS. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 2011.
19. Teoh, Deanna, Berchuck, Andrew, Secord, Angeles Alvarez, Lee, Paula S, Lowery, William J, Sfakianos, Gregory P, Valea, Fidel A, Myers, Evan R, Havrilesky, Laura J. Cost comparison of strategies for the management of venous thromboembolic event risk following laparotomy for ovarian cancer. Gynecologic oncology; 2011.
20. Cimminiello, Claudio, Anderson, Frederick A. Physician and patient perceptions of the route of administration of venous thromboembolism prophylaxis: results from an international survey. Thrombosis research; 2012.
21. Gartner, Verena, Kierner, Katharina A, Namjesky, Astrid, Kum-Taucher, Birgit, Hammerl-Ferrari, Bernhard, Watzke, Herbert H, Stabel, Cornelia. Thromboprophylaxis in patients receiving inpatient palliative care: a survey of present practice in Austria. Supportive Care in Cancer; 2012.
22. Amin, A., Stemkowski, S., Lin, J., Yang, G. Appropriate thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients. Clin Adv Hematol Oncol; Dec 2008.
23. Matzdorff, A, Schwindel, U, Müller, M, Hutt, HJ. Variable Zustimmung zu ASCO-Empfehlungen für Prophylaxe und Therapie Tumor-assoziiertes venöser Thromboembolien. Phlebologie; 2015.

Autore/i: MGL,MC

Domanda 12: I nuovi anticoagulanti orali (NOAC) rispetto a eparina a basso peso molecolare (EBPM) in pazienti con cancro attivo che abbiano sviluppato un TEV, nel trattamento anticoagulante a lungo termine

Setting: Inpatients

Bibliografia: 1,2,3,4

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	i nuovi anticoagulanti orali (NOAC)	Eparina a basso peso molecolare (EBPM)	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
TEV totale (follow up: intervallo 7 mesi a 24 mesi)												
4 ^{1,2,3,4}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	82/1463 (5.6%)	132/1463 (9.0%)	RR 0.62 (0.44 a 0.87)	3 meno per 100 (da 5 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
TEV sintomatico - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
TEV incidentale - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Embolia polmonare sintomatica												
1 ²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	2/203 (1.0%)	2/203 (1.0%)	RR 1.00 (0.14 a 7.03)	0 meno per 100 (da 1 meno a 6 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Overall survival - 6 mesi												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	48/203 (23.6%)	56/203 (27.6%)	RR 0.86 (0.61 a 1.20)	4 meno per 100 (da 11 meno a 6 più)	⊕⊕⊕○○ MODERATA	IMPORTANTE
Emorragia maggiore												
4 ^{1,2,3,4}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	molto serio ^b	nessuno	69/1344 (5.1%)	52/1338 (3.9%)	RR 1.31 (0.84 a 2.05)	1 più per 100 (da 1 meno a 4 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Emorragia clinicamente rilevante non maggiore												
4 ^{1,2,3,4}	studi randomizzati	serio ^a	serio ^a	non importante	non importante	nessuno	162/1344 (12.1%)	107/1338 (8.0%)	RR 1.55 (1.12 a 2.14)	4 più per 100 (da 1 più a 9 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
TVP ricorrente												
3 ^{2,3,4}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	35/1199 (2.9%)	57/1196 (4.8%)	RR 0.61 (0.40 a 0.93)	2 meno per 100 (da 3 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Trombocitopenia eparino-indotta - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di rischio di distorsione per alto rischio di performance e detection bias. Inoltre per rischio di Sponsor Bias nello studio di Raskob 2017.
- b. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta, e intervalli di confidenza molto ampi.
- d. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.
- e. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per eterogeneità: I² = 55%.

References

1. McBane, R. D., 2nd, Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J. G., Zemla, T., Ashrani, A., Tafur, A., Perepu, U., Anderson, D., Gundabolu, K., Kuzma, C., Perez Botero, J., Leon Ferre, R. A., Henkin, S., Lenz, C. J., Houghton, D. E., Vishnu, P., Loprinzi, C. L.. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*; Feb 2020.
2. Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J., Chapman, O., Lokare, A., Hill, C., Hale, D., Dunn, J. A., Lyman, G. H., Hutchinson, C., MacCallum, P., Kakkar, A., Hobbs, F. D. R., Petrou, S., Dale, J., Poole, C. J., Maraveyas, A., Levine, M.. 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*; Jul 10 2018.
3. Raskob, G. E., van Es, N., Verhamme, P., Carrier, M., Di Nisio, M., Garcia, D., Grosso, M. A., Kakkar, A. K., Kovacs, M. J., Mercuri, M. F., Meyer, G., Segers, A., Shi, M., Wang, T. F., Yeo, E., Zhang, G., Zwicker, J. I., Weitz, J. I., Büller, H. R.. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*; Feb 15 2018.
4. Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Muñoz, A., Huisman, M. V., Connors, J. M., Cohen, A., Bauersachs, R., Brenner, B., Torbicki, A., Suevo, M. R., Lambert, C., Gussoni, G., Campanini, M., Fontanella, A., Vescovo, G., Verso, M.. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*; Apr 23 2020.

DOMANDA 12

Dovrebbero gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) vs eparina a basso peso molecolare (EBPM) essere utilizzati per pazienti con cancro attivo che abbiano sviluppato un evento tromboembolico venoso (TEV), nel trattamento anticoagulante a lungo termine?

POPULATION:	Pazienti con cancro attivo che abbiano sviluppato un TEV
INTERVENTION:	Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)
COMPARISON:	Eparina a basso peso molecolare (EBPM)
MAIN OUTCOMES:	TEV totale; TEV sintomatico; TEV incidentale; Embolia polmonare sintomatica; Overall survival - 6 mesi; Emorragia maggiore; Emorragia clinicamente rilevante non maggiore; TVP ricorrente; Trombocitopenia eparino-indotta
SETTING:	Pazienti ospedalizzati e ambulatoriali
PERSPECTIVE:	POPOLAZIONE
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Dr. Di Nisio e Dr. Becattini astenuti dalla votazione della raccomandazione

VALUTAZIONE

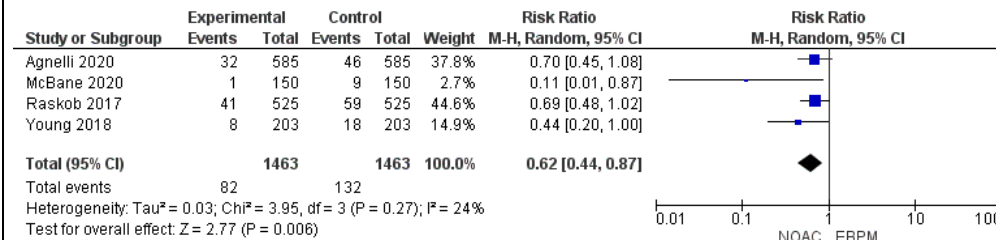
Problem																															
Is the problem a priority?																															
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																									
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Le complicanze tromboemboliche rappresentano una importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti con cancro. Le eparine a basso peso molecolare hanno rappresentato il trattamento di prima linea da circa due decenni. Le eparine a basso peso molecolare richiedono iniezioni sottocutanee giornaliere, che possono compromettere la qualità della vita del paziente e la compliance al trattamento anticoagulante. Sulla base delle recenti evidenze che suggeriscono un ruolo importante degli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), abbiamo considerato clinicamente rilevante la valutazione sistematica dell'efficacia dei DOAC vs eparine a basso peso molecolare nel trattamento del tromboembolismo venoso sintomatico o accidentale in pazienti con cancro attivo</p>																														
Desirable effects																															
How substantial are the desirable anticipated effects?																															
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																									
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a luglio 2023, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov). Dopo screening da titolo e abstract e da full-text sono stati inclusi 4 studi (1, 2, 3, 4) che rispondevano ai criteri di selezione del PICO.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Eparina a basso peso molecolare (EBPM)</th> <th>Rischio con i nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">TEV totale follow up: intervallo 7 mesi a 24 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.62 (0.44 a 0.87)</td> <td rowspan="2">2926 (4 RCT)^{1,2,3,4}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>9 per 100</td> <td>6 per 100 (4 a 8)</td> </tr> <tr> <td>TEV sintomatico - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con Eparina a basso peso molecolare (EBPM)	Rischio con i nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)	TEV totale follow up: intervallo 7 mesi a 24 mesi	Popolazione in studio		RR 0.62 (0.44 a 0.87)	2926 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a		9 per 100	6 per 100 (4 a 8)	TEV sintomatico - non riportato	-	-	-	-	-		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)		Commenti																								
	Rischio con Eparina a basso peso molecolare (EBPM)	Rischio con i nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)																													
TEV totale follow up: intervallo 7 mesi a 24 mesi	Popolazione in studio		RR 0.62 (0.44 a 0.87)	2926 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a																										
	9 per 100	6 per 100 (4 a 8)																													
TEV sintomatico - non riportato	-	-	-	-	-																										

TEV incidentale - non riportato	-	-	-	-	-	
Embolia polmonare sintomatica	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.14 a 7.03)	406 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	
	1 per 100	1 per 100 (0 a 7)				
Overall survival - 6 mesi	Popolazione in studio		RR 0.86 (0.61 a 1.20)	406 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^d	
	28 per 100	24 per 100 (17 a 33)				
Emorragia maggiore follow up : intervallo 6-24 mesi	Popolazione in studio		RR 1.31 (0.84 a 2.05)	2682 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	
	4 per 100	5 per 100 (3 a 8)				
Emorragia clinicamente rilevante non maggiore follow up : intervallo 6-24 mesi	Popolazione in studio		RR 1.55 (1.12 a 2.14)	2682 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,c}	
	8 per 100	12 per 100 (9 a 17)				
TVP ricorrente	Popolazione in studio		RR 0.61 (0.40 a 0.93)	2395 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
	5 per 100	3 per 100 (2 a 4)				
Trombocitopenia eparino-indotta - non riportato	-	-	-	-	-	

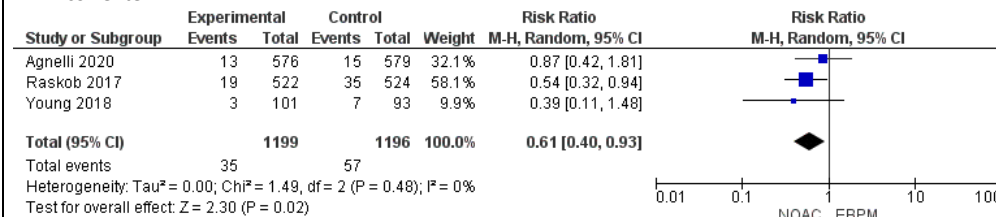
1. Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J., Chapman, O., Lokare, A., Hill, C., Hale, D., Dunn, J. A., Lyman, G. H., Hutchinson, C., MacCallum, P., Kakkar, A., Hobbs, F. D. R., Petrou, S., Dale, J., Poole, C. J., Maraveyas, A., Levine, M. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*; Jul 10 2018.
2. Raskob, G. E., van Es, N., Verhamme, P., Carrier, M., Di Nisio, M., Garcia, D., Grosso, M. A., Kakkar, A. K., Kovacs, M. J., Mercuri, M. F., Meyer, G., Segers, A., Shi, M., Wang, T. F., Yeo, E., Zhang, G., Zwicker, J. I., Weitz, J. I., Büller, H. R. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*; Feb 15 2018.
3. Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Muñoz, A., Huisman, M. V., Connors, J. M., Cohen, A., Bauersachs, R., Brenner, B., Torbicki, A., Suiro, M. R., Lambert, C., Gussoni, G.,

- Campanini, M., Fontanella, A., Vescovo, G., Verso, M. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med; Apr 23 2020.
4. McBane, R. D., 2nd, Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J. G., Zemla, T., Ashrani, A., Tafur, A., Perepu, U., Anderson, D., Gundabolu, K., Kuzma, C., Perez Botero, J., Leon Ferre, R. A., Henkin, S., Lenz, C. J., Houghton, D. E., Vishnu, P., Loprinzi, C. L. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost; Feb 2020.
 - a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di rischio di distorsione per alto rischio di performance e detection bias. Inoltre per rischio di Sponsor Bias nello studio di Raskob 2017.
 - b. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta, e intervalli di confidenza molto ampi.
 - c. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.
 - d. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per indirectness: il tasso di mortalità è stato usato come proxy per calcolare l'overall survival.
 - e. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per eterogeneità: $I^2 = 55\%$.

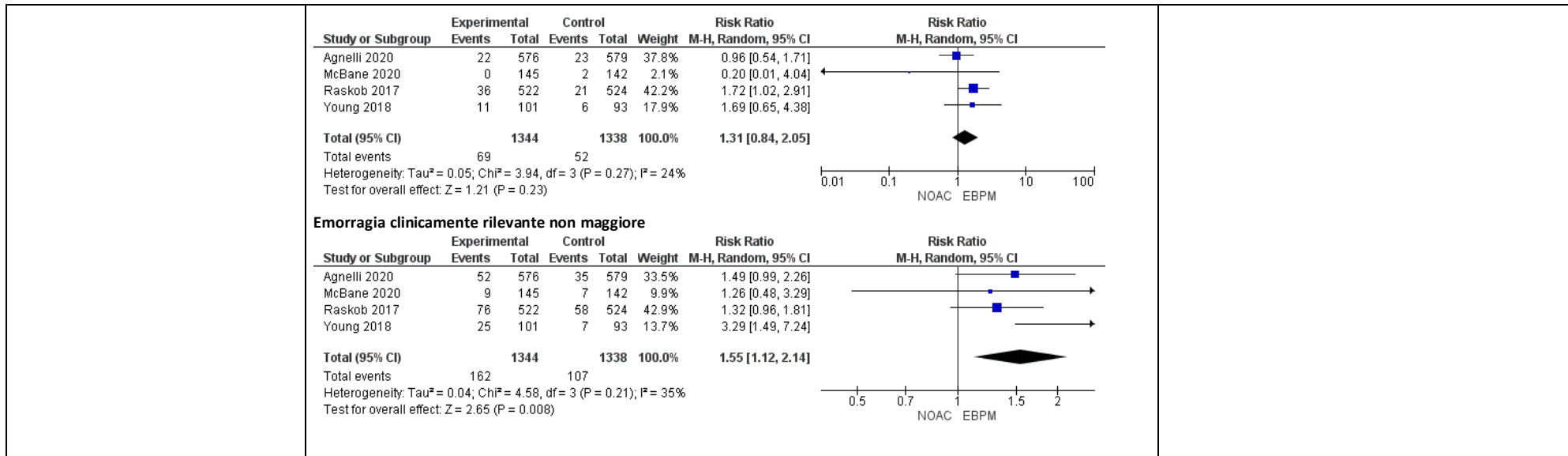
TEV



TVP ricorrente



Emorragia maggiore



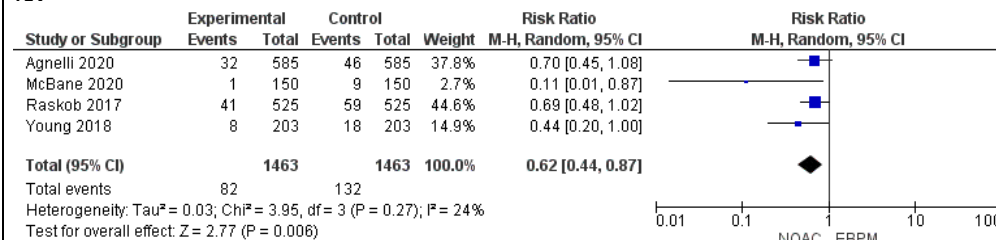
Undesirable effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> o Large o Moderate x Small o Trivial o Varies o Don't know 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a luglio 2023, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>Dopo screening da titolo e abstract e da full-text sono stati inclusi 4 studi (1, 2, 3, 4) che rispondevano ai criteri di selezione del PICO.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Eparina a basso peso molecolare (EBPM)</th> <th>Rischio con i nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta(DOAC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con Eparina a basso peso molecolare (EBPM)	Rischio con i nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta(DOAC)		Popolazione in studio						
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con Eparina a basso peso molecolare (EBPM)	Rischio con i nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta(DOAC)																
	Popolazione in studio																	

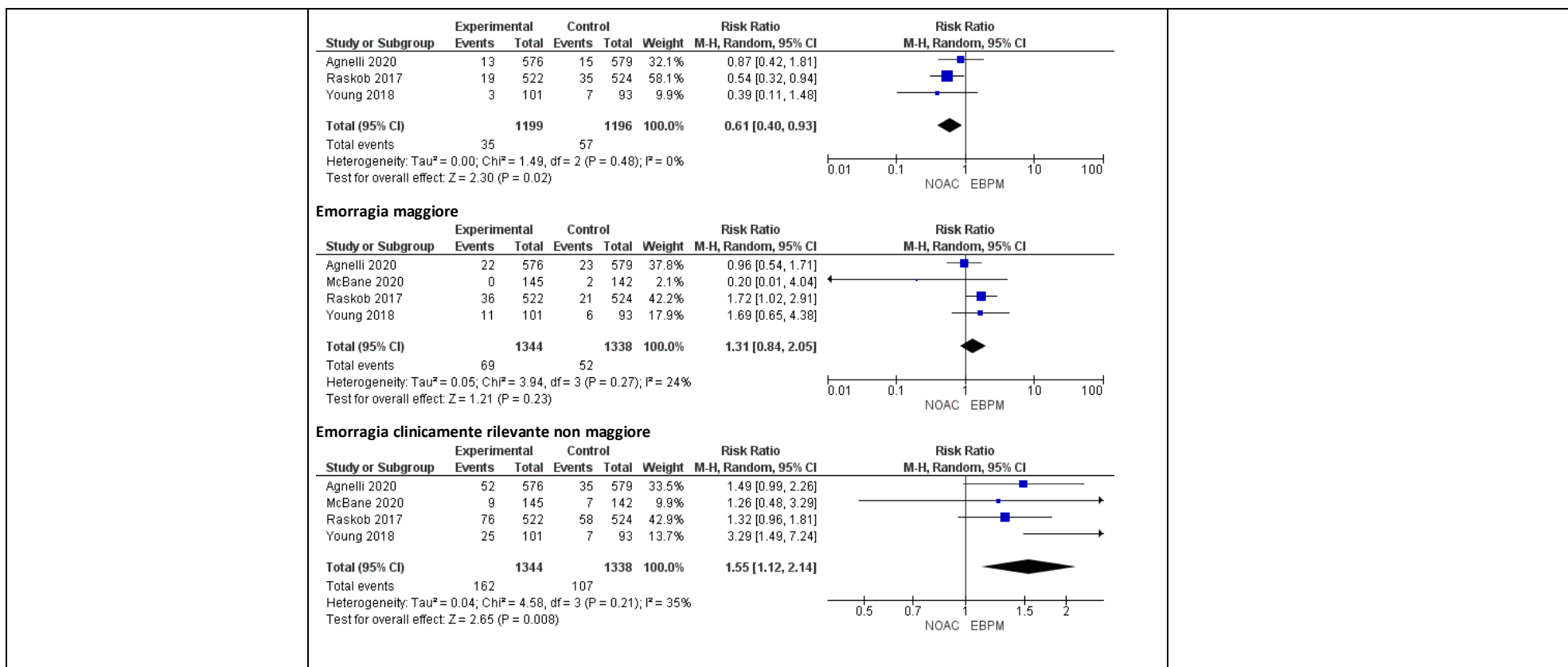
TEV totale follow up: intervallo 7 mesi a 24 mesi	9 per 100	6 per 100 (4 a 8)	RR 0.62 (0.44 a 0.87)	2926 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	
TEV sintomatico - non riportato	-	-	-	-	-	
TEV incidentale - non riportato	-	-	-	-	-	
Embolia polmonare sintomatica	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.14 a 7.03)	406 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	
	1 per 100	1 per 100 (0 a 7)				
Overall survival - 6 mesi	Popolazione in studio		RR 0.86 (0.61 a 1.20)	406 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^d	
	28 per 100	24 per 100 (17 a 33)				
Emorragia maggiore	Popolazione in studio		RR 1.31 (0.84 a 2.05)	2682 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	
	4 per 100	5 per 100 (3 a 8)				
Emorragia clinicamente rilevante non maggiore	Popolazione in studio		RR 1.55 (1.12 a 2.14)	2682 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,c}	
	8 per 100	12 per 100 (9 a 17)				
TVP ricorrente	Popolazione in studio		RR 0.61 (0.40 a 0.93)	2395 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
	5 per 100	3 per 100 (2 a 4)				
Trombocitopenia eparino-indotta - non riportato	-	-	-	-	-	
<p>1. Young, A. M., Marshall, A., Thirlwall, J., Chapman, O., Lokare, A., Hill, C., Hale, D., Dunn, J. A., Lyman, G. H., Hutchinson, C., MacCallum, P., Kakkar, A., Hobbs, F. D. R., Petrou, S., Dale, J., Poole, C. J., Maraveyas, A., Levine, M. 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; Jul 10 2018.</p>						

2. Raskob, G. E., van Es, N., Verhamme, P., Carrier, M., Di Nisio, M., Garcia, D., Grosso, M. A., Kakkar, A. K., Kovacs, M. J., Mercuri, M. F., Meyer, G., Segers, A., Shi, M., Wang, T. F., Yeo, E., Zhang, G., Zwicker, J. I., Weitz, J. I., Büller, H. R. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*; Feb 15 2018.
 3. Agnelli, G., Becattini, C., Meyer, G., Muñoz, A., Huisman, M. V., Connors, J. M., Cohen, A., Bauersachs, R., Brenner, B., Torbicki, A., Sueiro, M. R., Lambert, C., Gussoni, G., Campanini, M., Fontanella, A., Vescovo, G., Verso, M. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*; Apr 23 2020.
 4. McBane, R. D., 2nd, Wysokinski, W. E., Le-Rademacher, J. G., Zemla, T., Ashrani, A., Tafur, A., Perepu, U., Anderson, D., Gundabolu, K., Kuzma, C., Perez Botero, J., Leon Ferre, R. A., Henkin, S., Lenz, C. J., Houghton, D. E., Vishnu, P., Loprinzi, C. L. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*; Feb 2020.
- a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove a causa di rischio di distorsione per alto rischio di performance e detection bias. Inoltre per rischio di Sponsor Bias nello studio di Raskob 2017.
 - b. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta, e intervalli di confidenza molto ampi.
 - c. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.
 - d. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per indirectness: il tasso di mortalità è stato usato come proxy per calcolare l'overall survival.
 - e. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per eterogeneità: $I^2 = 55\%$.

TEV



TVP ricorrente



Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>X Very low o Low o Moderate o High o No included studies</p>	<p>La fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di imprecisione, indirectness ed eterogeneità delle stime.</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>o Important uncertainty or variability x Possibly important uncertainty or variability o Probably no important uncertainty or variability o No important uncertainty or variability</p>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a luglio 2023, senza limitazioni di lingua. Alla fine del processo un solo studio è stato ritenuto includibile (5).</p> <p>Lo studio di Seaman 2014 (5) è uno studio qualitativo che ha esplorato l'accettabilità dell'EBPM a lungo termine per il trattamento della TEV in pazienti con carcinoma avanzato. Sono state condotte e trascritte interviste semi strutturate. È stata condotta un'analisi tematica fino alla saturazione teorica. Sono stati intervistati 14 pazienti che frequentavano una terapia palliativa o centri clinici di gestione della trombosi associata al cancro. I partecipanti avevano ricevuto EBPM per una mediana di 6 mesi. I principali temi identificati dalle interviste sono stati l'impatto del TEV, l'accettabilità dell'EBPM e le opinioni sui DOAC.</p> <p>Per quanto riguarda l'impatto del TEV tutti i pazienti hanno ritenuto che la diagnosi di TEV avesse un impatto maggiore sulla loro vita, considerandola un'entità distinta piuttosto che una parte integrante della loro malattia del cancro. Hanno identificato tre aree chiave che la TEV aveva influenzato nella propria vita, in particolare attraverso l'onere dei sintomi della TEV, il suo impatto nel contesto del loro percorso per il cancro e il suo impatto sulle loro attività della vita quotidiana. I partecipanti hanno descritto i sintomi della TEV come un'esperienza angosciante. La maggior parte dei partecipanti ha fornito descrizioni vivide dei loro sintomi, sottolineando ulteriormente l'impatto dei sintomi. Per molti partecipanti, la diagnosi di embolia polmonare è stata uno shock maggiore rispetto alla diagnosi di cancro. La</p>	<p>Rimane un'area di ricerca. Lo studio di Seaman è stato pubblicato quando ancora non vi erano evidenze circa l'efficacia dei DOAC nei pazienti con cancro. Si auspicano futuri studi che possano valutare tale aspetto importante che riflette le preferenze dei pazienti.</p>

	<p>consapevolezza che la TEV è una condizione potenzialmente fatale, unita a sintomi angoscianti alla presentazione della malattia, ha rafforzato l'angoscia vissuta. Per molti, il loro medico ha evidenziato la gravità della condizione, anche se alcuni avevano già conoscenza del pericolo di TEV.</p> <p>Quando è stato chiesto ai partecipanti la loro opinione sui DOAC rispetto EBPM hanno favorito l'efficacia rispetto alla convenienza, esprimendo una preferenza per le iniezioni rispetto a un compromesso teorico di ridotta efficacia con i farmaci per via orale. È probabile che i sintomi angoscianti associati alla TEV abbiano influenzato la loro soddisfazione per gli EBPM. La capacità di monitorare l'anticoagulazione è stata anche considerata un fattore importante per alcuni pazienti. Ciò è stato di particolare rilevanza per coloro che hanno esperienza nel monitoraggio della loro attuale terapia anticoagulante.</p>	
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know </p>	<p>I nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) riducono quasi sicuramente gli eventi di TEV totali, riducono probabilmente la mortalità per ogni causa e la TVP ricorrente ma la fiducia nelle prove è bassa.</p> <p>I DOAC non hanno influenza sugli eventi di embolia polmonare sintomatica ma la fiducia nelle prove è molto bassa. Potrebbero invece aumentare gli eventi di emorragia maggiore ed emorragia clinicamente rilevante non maggiore ma la fiducia nelle prove è molto bassa.</p> <p>Da notare che esiti ritenuti critici o importanti come TEV sintomatica, TEV incidentale e trombocitopenia eparino-indotta non sono stati riportati negli studi considerati</p>	<p>Sono necessari studi su larga scala nei pazienti con cancro e analisi di sottogruppo al fine di poter valutare con maggiore specificità l'efficacia e il rapporto rischi/benefici con i DOAC.</p>
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know </p>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a luglio 2023, senza limitazioni di lingua. Alla fine del processo nessuno studio è stato ritenuto includibile</p>	<p>L'accesso ai DOAC è distribuito in maniera uniforme nel territorio nazionale. L'utilizzo dei DOAC pertanto non sembra essere pregiudicato né sembrano esserci disuguaglianze nella loro prescrizione e utilizzo nella pratica clinica.</p> <p>Si ricorda per completezza che per alcuni farmaci vi sia ancora la nota di warning sul trattamento di pazienti oncologici.</p>

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a luglio 2023, senza limitazioni di lingua. Alla fine del processo due studi sono stati inclusi. (5,7)</p> <p>Accettabilità da parte dei pazienti Lo studio di Seaman 2014 (5) è uno studio qualitativo che ha esplorato l'accettabilità dell'EBPM a lungo termine per il trattamento della TEV in pazienti con carcinoma avanzato. Sono state condotte e trascritte interviste semi strutturate. È stata condotta un'analisi tematica fino alla saturazione teorica. Sono stati intervistati 14 pazienti che frequentavano una terapia palliativa o centri clinici di gestione della trombosi associata al cancro. I partecipanti avevano ricevuto EBPM per una mediana di 6 mesi. I principali temi identificati dalle interviste sono stati l'impatto del TEV, l'accettabilità dell'EBPM e le opinioni sui DOAC.</p> <p><i>Accettabilità dell'EBPM:</i> Per tutti i partecipanti la EBPM è un intervento accettabile per il trattamento della trombosi associata al cancro nonostante abbiano riportato una varietà di sintomi associati all'iniezione. I partecipanti hanno considerato il fatto di un'iniezione giornaliera un compromesso accettabile e necessario per mantenerli liberi da recidive trombotiche. Questo riflette la loro conoscenza delle complicanze potenzialmente fatali della TEV, unita all'esperienza dei sintomi angoscianti. I partecipanti hanno descritto lo sviluppo di rigide routine e rituali per garantire che EBPM fosse amministrato in tempo e senza errori. Solo un partecipante ha riferito di non aver mai perso una dose. La maggior parte dei partecipanti aveva ricevuto più di 180 iniezioni al momento del colloquio. Tutti hanno riportato conseguenze a lungo termine delle iniezioni come lividi e lo sviluppo di tessuto fibroso sottocutaneo in alcuni siti di iniezione. Di conseguenza, hanno sviluppato sistemi per continuare a iniettare in modo da consentire il recupero delle aree contuse.</p> <p><i>Opinioni sui DOAC:</i> Quando è stato dato uno scenario ipotetico in cui i pazienti potrebbero avere l'opzione di una compressa o un'iniezione di uguale efficacia per trattare la trombosi associata al cancro, la maggior parte dei pazienti sceglierebbe di avere una compressa. Tuttavia, non tutti i pazienti hanno espresso preferenze per le compresse; un paziente ha preferito l'iniezione per ridurre il carico di compresse e un altro si era abituato alle iniezioni ed era indifferente al cambiamento.</p> <p>Nello studio di Lemke 2016 è stata valutata l'aderenza e l'esperienza riportate dai pazienti con l'uso prolungato di LMWH in ambito ambulatoriale a seguito di dimissione dall'ospedale per resezione epatica e pancreatica. Sono state condotte interviste semi strutturate. Sono stati inclusi 100 pazienti, con l'81,4% che ha dichiarato una perfetta aderenza al trattamento. Le ragioni più frequenti di non aderenza sono state che un operatore sanitario ha interrotto il trattamento o a causa della scarsa esperienza con le iniezioni. La maggior parte dei pazienti ricordava correttamente il motivo della prescrizione di LMWH (82,6%) e il 78,4% dei pazienti ha eseguito tutte le iniezioni da solo. Oltre la metà dei pazienti (55,7%) non ha trovato fastidio alle iniezioni.</p> <p>Accettabilità da parte dei clinici Lo studio Scottè 2018 (7) è uno studio trasversale che descrive l'attuale percezione dei medici riguardo all'uso della tromboprofilassi e identifica i fattori che influenzano la decisione del loro uso in pazienti ambulatoriali sottoposti a trattamento antineoplastico in base al tipo di tumore. Sono stati utilizzati vignette di casi clinici.</p>	<p>Rimane un'area di ricerca. Lo studio di Seaman è stato pubblicato quando ancora non vi erano evidenze circa l'efficacia dei DOAC nei pazienti con cancro. Si auspicano futuri studi che possano valutare tale aspetto importante che riflette l'accettabilità dei pazienti.</p>

	<p>Un totale di 224 medici hanno partecipato consentendo il completamento e l'analisi di 2085 casi clinici rivisti corrispondenti a 765.703 e 617 scenari clinici fittizi su tumori polmonari, del colon e della mammella, rispettivamente. Il tasso complessivo di tromboprofilassi era di 680/2085 (32,6%) tra i partecipanti con una proporzione comparabile per i tre tipi di cancro. L'EBPM è stata la più utilizzata, rispettivamente dal 92,7, 93,8 e 83,9% dei partecipanti per tumori polmonari, del colon e della mammella. I farmaci anticoagulanti antagonisti della vitamina K sono stati utilizzati dall'8,3% dei partecipanti per il carcinoma mammario, mentre il non è stato utilizzato né per il cancro del polmone né del colon. I DOAC sono stati utilizzati rispettivamente nel 2,4 e 1,0% nel carcinoma polmonare e nel carcinoma mammario. La durata della tromboprofilassi di ≥ 3 mesi è stata utilizzata dal 74,4% dei partecipanti. Le analisi multivariate hanno rivelato che l'indice Eastern Cooperative Oncology Group, la malignità metastatica, la chemioterapia e la storia di trombosi erano significativamente associati alla decisione terapeutica a differenza del punteggio Khorana e dell'anemia.</p>	
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino a luglio 2023, senza limitazioni di lingua. Alla fine del processo un solo studio è stato incluso</p> <p>Facilitatori nella implementazione dei DOAC</p> <p>Nello studio di Heidbuchel 2015 (8), nel corso di un seminario nel settembre 2013 che ha coinvolto operatori sanitari europei con esperienza nell'anticoagulazione, è stato chiesto di considerare le sfide che devono affrontare gli operatori sanitari e i sistemi sanitari nei loro paesi in relazione all'introduzione dei DOAC. Le specialità includevano cardiologi, ematologi e infermieri specializzati provenienti da Belgio, Finlandia, Italia, Portogallo, Slovenia, Spagna e Regno Unito. L'implementazione di DOAC nei sistemi sanitari deve tenere conto delle variazioni nazionali, regionali e locali ed è noto che alcuni sistemi potrebbero non essere in grado di incorporare tutti gli elementi necessari per l'implementazione. Il prescrittore iniziale di un DOAC dovrebbe preferibilmente essere uno specialista, che può gestire casi problematici e di emergenza, nonché impegnarsi in modo proattivo con tutti gli operatori sanitari per garantire che partecipino efficacemente alla gestione all'interno del paziente e rafforzare l'educazione del paziente. Il medico prescrittore iniziale deve prendere in considerazione il coinvolgimento nell'educazione del coordinamento di altri operatori sanitari nel follow-up dei pazienti.</p> <p>L'assistenza a lungo termine dei pazienti può essere gestita attraverso una clinica di anticoagulazione e / o infermieri specializzati, sotto la guida e la supervisione. Il coordinamento da parte di medici di medicina generale addestrati all'uso di DOAC è un'alternativa. I medici generici e i farmacisti dovrebbero essere coinvolti nei percorsi di follow-up coordinati da cliniche o specialisti in anticoagulanti. Infine, il paziente deve essere ben informato sulle loro condizioni, sul trattamento, sulle possibili situazioni di rischio e sull'organizzazione delle cure di follow-up.</p>	<p>Futuri studi di farmacoeconomia che riflettano i percorsi nel nostro territorio nazionale potrebbero essere auspicabili</p>

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	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			
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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

I DOAC (anticoagulanti orali ad azione diretta) possono essere utilizzati in preferenza alle EBPM per il trattamento anticoagulante a lungo termine ed in pazienti con cancro attivo che abbiano sviluppato un episodio di TEV nel trattamento a lungo termine.

QUESTION 14

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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>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.</p> <p>Di Nisio M. et al J ThrombHaemost. 2019;00:1-9.</p>	

Desirable effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	<p>Per questo quesito sono stati selezionati 2666 lavori ma nessuno è risultato includibile.</p>	<p>Vista l'assenza di studi di confronto circa la durata del trattamento con antiùcoagulanti il Panel suggerisce di prendere in considerazione le seguenti evidenze indirette.</p> <p>Nello studio prospettico di coorte DALTECAN (92) 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% a 2-6 mesi e al 4,1% a 7-12 mesi. Le emorragie maggiori sono state del 3,6% nel primo mese e dell'1,1% e 0,7% successivamente. Questi risultati suggeriscono che il rischio di sviluppare complicanze emorragiche maggiori o recidive di TEV è maggiore nel primo mese di terapia e diminuisce nei successivi mesi pur rimanendo significativo.</p> <p>Analoghi risultati sono stati ottenuti dallo studio prospettico TiCAT (93) in cui si è valutata la tinzaparina in pazienti con cancro e TEV dopo sei mesi di trattamento. Lo studio ha suggerito che 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.</p> <p>In un piccolo studio randomizzato di soli 92 pazienti, l'uso di rivaroxaban alla dose di 20 mg/die dopo i primi 6 mesi di terapia anticoagulante ha ridotto l'incidenza del TEV ricorrente ma ha aumentato il numero delle complicazioni emorragiche rispetto al placebo (Select-D 12 mesi).</p>

Undesirable effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	Per questo quesito sono stati selezionati 2666 lavori ma nessuno è risultato includibile.	
Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> 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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> 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?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>Il panel ritiene che 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.</p>
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	No evidence found	

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	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			
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

GIUDIZI							
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don'tknow
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don'tknow
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don'tknow

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

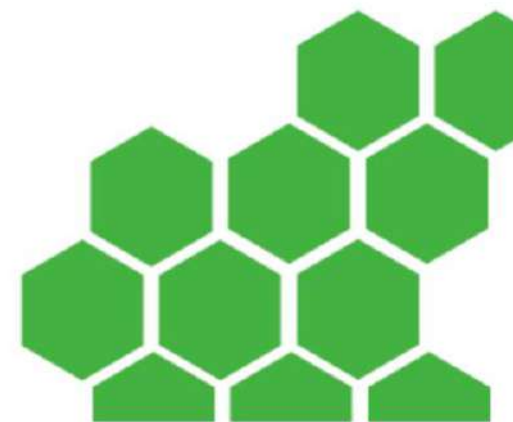
CONCLUSIONS

Recommendation

Un trattamento anticoagulante della durata di 12 mesi (DOACs and LMWH) può essere 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 più indicato rispetto ad uno screening minimale al fine di migliorare la prognosi dei pazienti con una successiva diagnosi di cancro?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2023)

((((("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: 670

Embase (Embase.com) (1974 a luglio 2023)

#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: 2289

selezionati 9 records

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2023)

((((((("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: 891

Embase (Embase.com) (1974 a luglio 2023)

#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: 545

selezionati 2 record

Q3: Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore è raccomandabile una dose elevata di EBPM rispetto a una dose bassa?

Q5: Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore deve essere presa in considerazione una profilassi prolungata per ridurre il rischio tromboembolico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2023)

((((((((((("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: 332

Embase (Embase.com) (1974 a luglio 2023)

#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: 208

selezionati 6 records (Q3:1; Q5:5)

Q6: 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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2023)

((((((((((((((("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: 3531

Embase (Embase.com) (1974 a luglio 2023)

#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: 2348

selezionati 1 record

Q7: Nei pazienti portatori di caterere venoso centrale è indicata una profilassi antitrombotica?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2023)

((("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: 349

Embase (Embase.com) (1974 a luglio 2023)

#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: 500

selezionati 6 records

Q10: Nei pazienti oncologici con TEV acuto la terapia anticoagulante iniziale deve essere effettuata con ENF, EBPM, fondaparinux, rivaroxaban o apixaban?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2023)

((((((((((((((((((("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: 1062

Embase (Embase.com) (1974 a luglio 2023)

#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: 1300

selezionati 7 records

Q11: Nei pazienti oncologici con TEV acuto è indicato l'uso del filtro cavale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2023)

((((((((((((((((((("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: 650

Embase (Embase.com) (1974 a luglio 2023)

#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: 1350

selezionati 4 records

Q12: Dovrebbero gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) vs Eparina a basso peso molecolare (EBPM) essere utilizzati per pazienti con cancro attivo che abbiano sviluppato un evento tromboembolico venoso (TEV), nel trattamento anticoagulante a lungo termine?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2023)

((((((((((((((("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: 396

Embase (Embase.com) (1974 a luglio 2023)

#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: 672

selezionati 4 records

Q13: Nei pazienti oncologici con TEV incidentale è indicata la terapia anticoagulante?

Q14: 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

Q15: In pazienti oncologici con TEV ricorrente è indicato un incremento della dose della terapia anticoagulante oppure il passaggio ad altra terapia anticoagulante?

Q18: In pazienti con TEV e tumori cerebrali primitivi o metastasi cerebrali è indicata la terapia anticoagulante?

Q19: L'utilizzo degli anticoagulanti nel paziente neoplastico può influenzare la prognosi della malattia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2023)

((((((((((((((((((("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: 1396

Embase (Embase.com) (1974 a luglio 2023)

#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: 1270

selezionati 12 records (Q13:4; Q14:2; Q15:3; Q18:2; Q19:1)

Q16: In pazienti oncologici con trombosi splancnica è indicata la terapia anticoagulante?

Q17: In pazienti oncologici con trombosi correlata a catetere è indicata la terapia anticoagulante?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2023)

((("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: 1070

Embase (Embase.com) (1974 a luglio 2023)

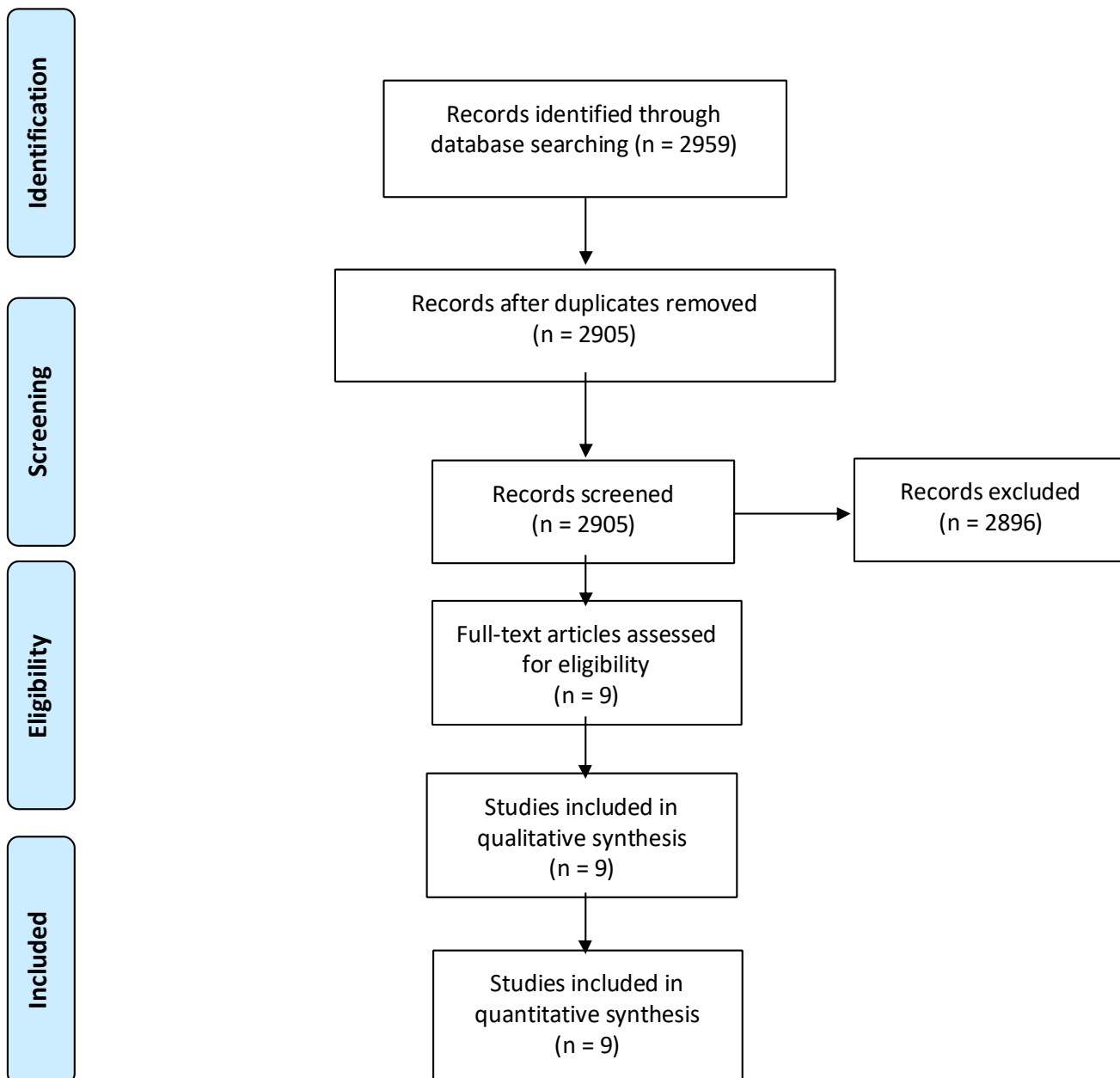
#1 ('splanchnic vein thrombosis' NEAR/4 'splanchnic vein thrombosis'):ti,ab

Records: 570

selezionati 7 records (Q16:3; Q17:4)

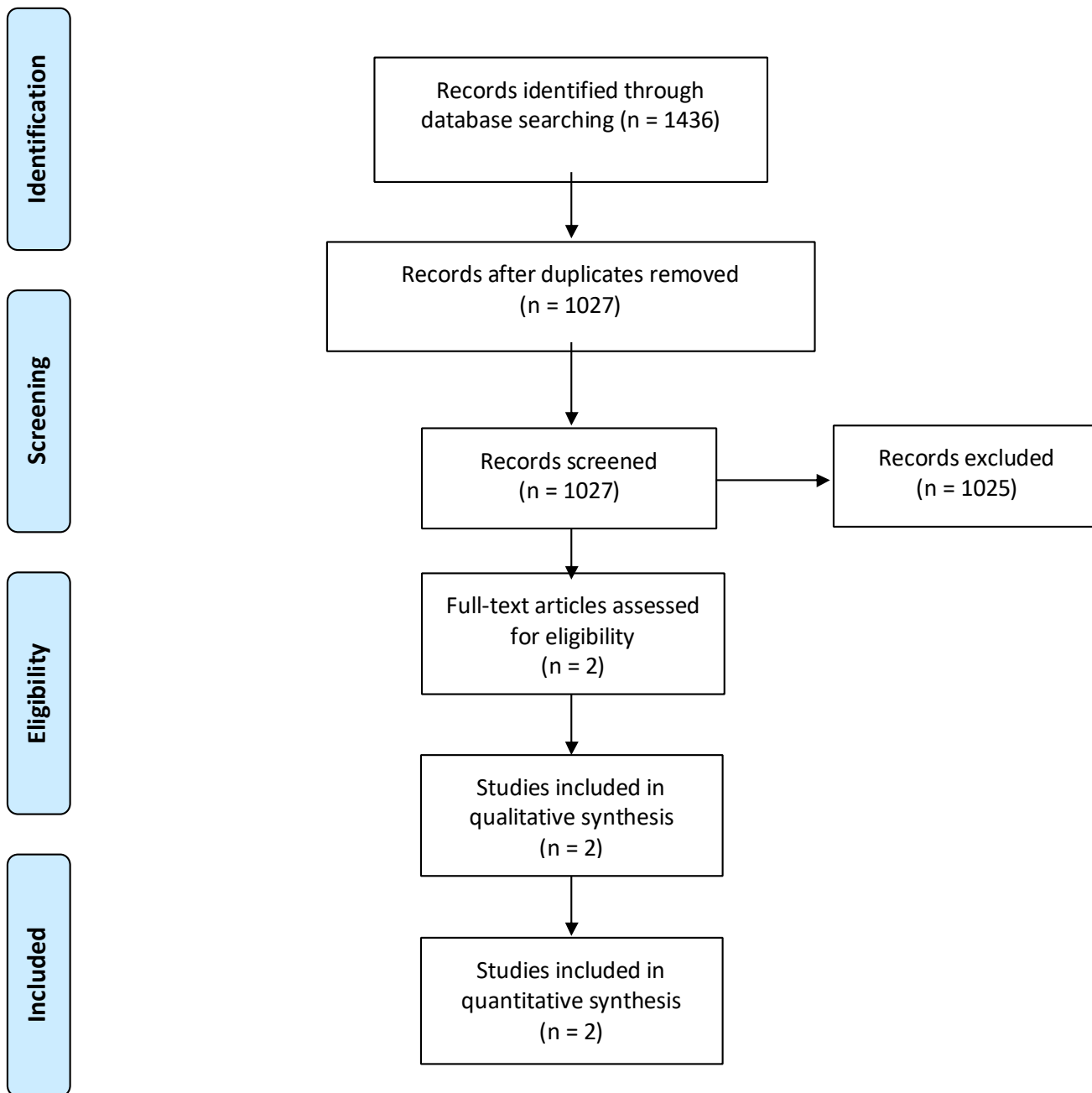


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: Nei pazienti con tromboembolismo venoso idiopatico uno screening intensivo è più indicato rispetto ad uno screening minimale al fine di migliorare la prognosi dei pazienti con una successiva diagnosi di cancro?



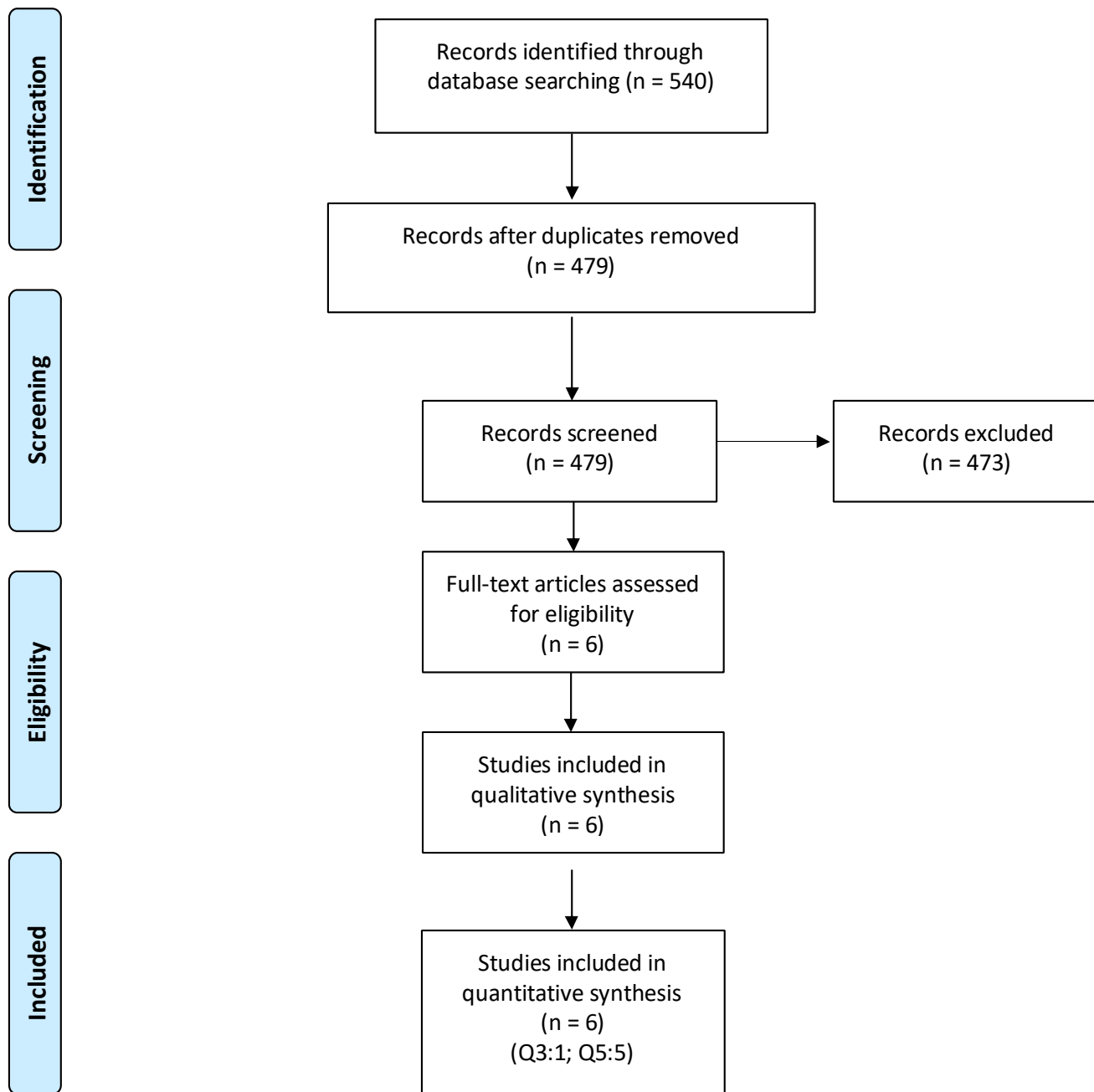


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica è indicata la profilassi con anticoagulanti?



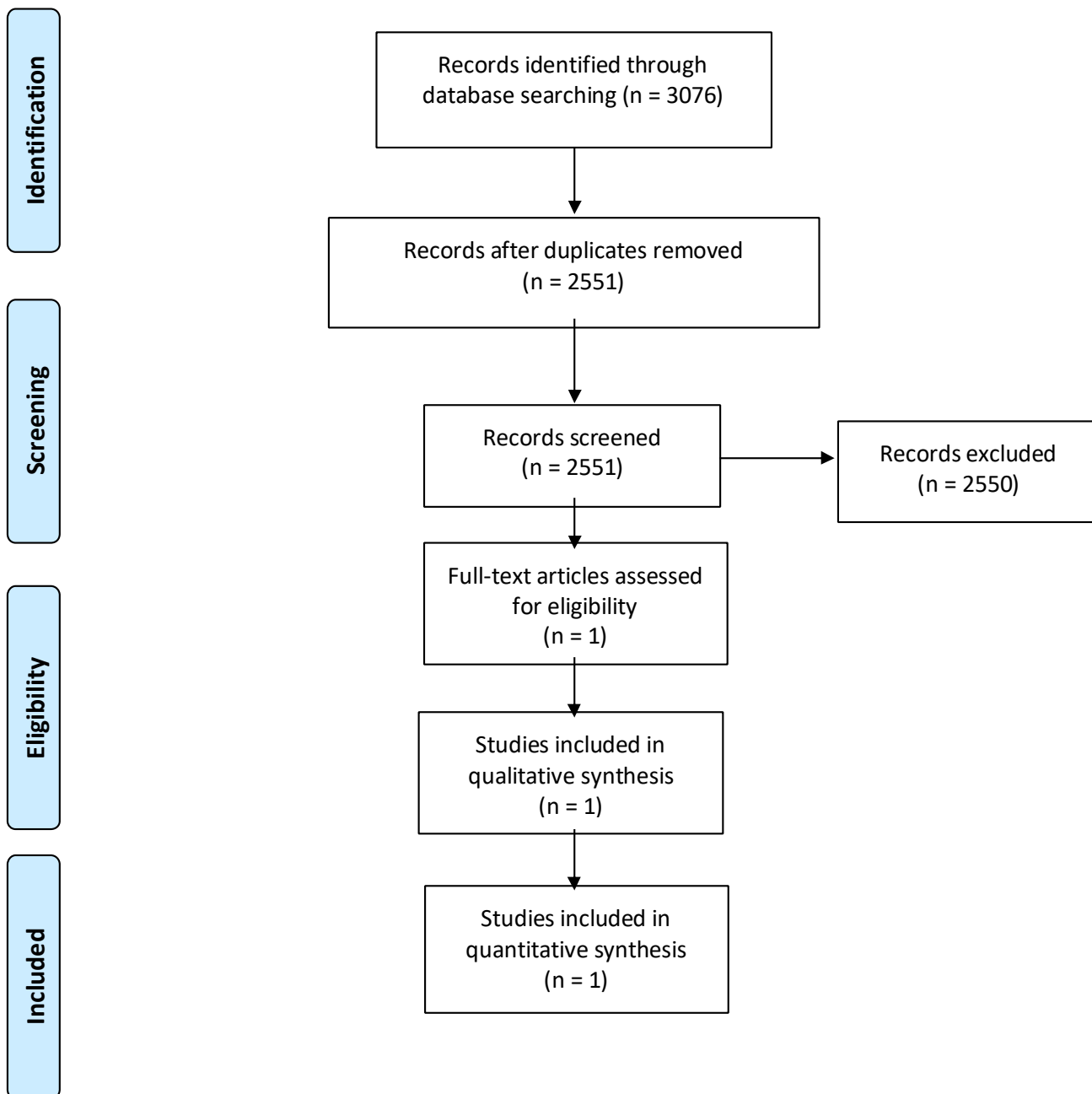


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3&Q5



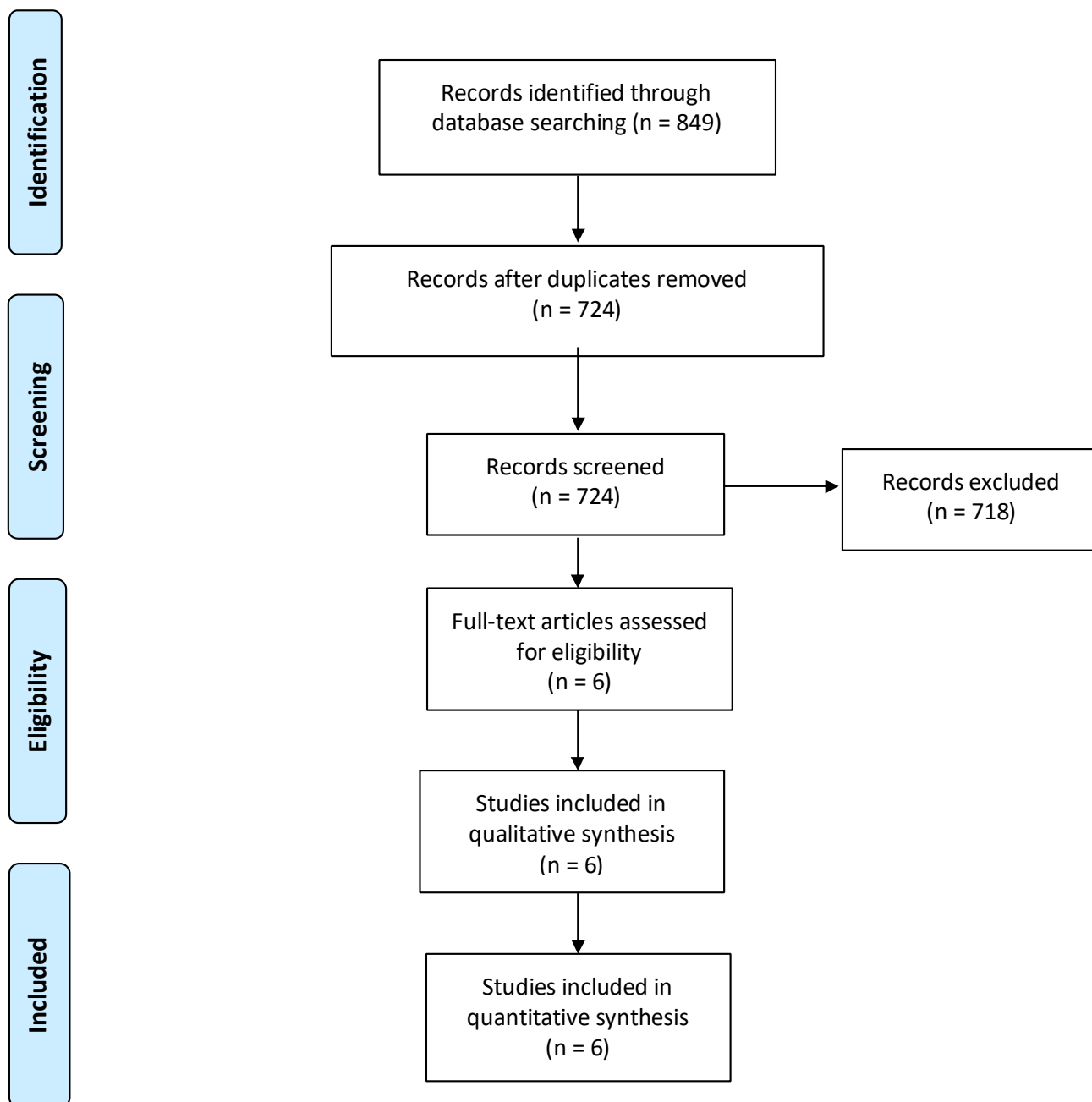


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6: Nei pazienti ambulatoriali con tumori solidi selezionati per l'elevato rischio tromboembolico, la profilassi antitrombotica deve essere considerata in tutti i pazienti che ricevono un trattamento chemioterapico?



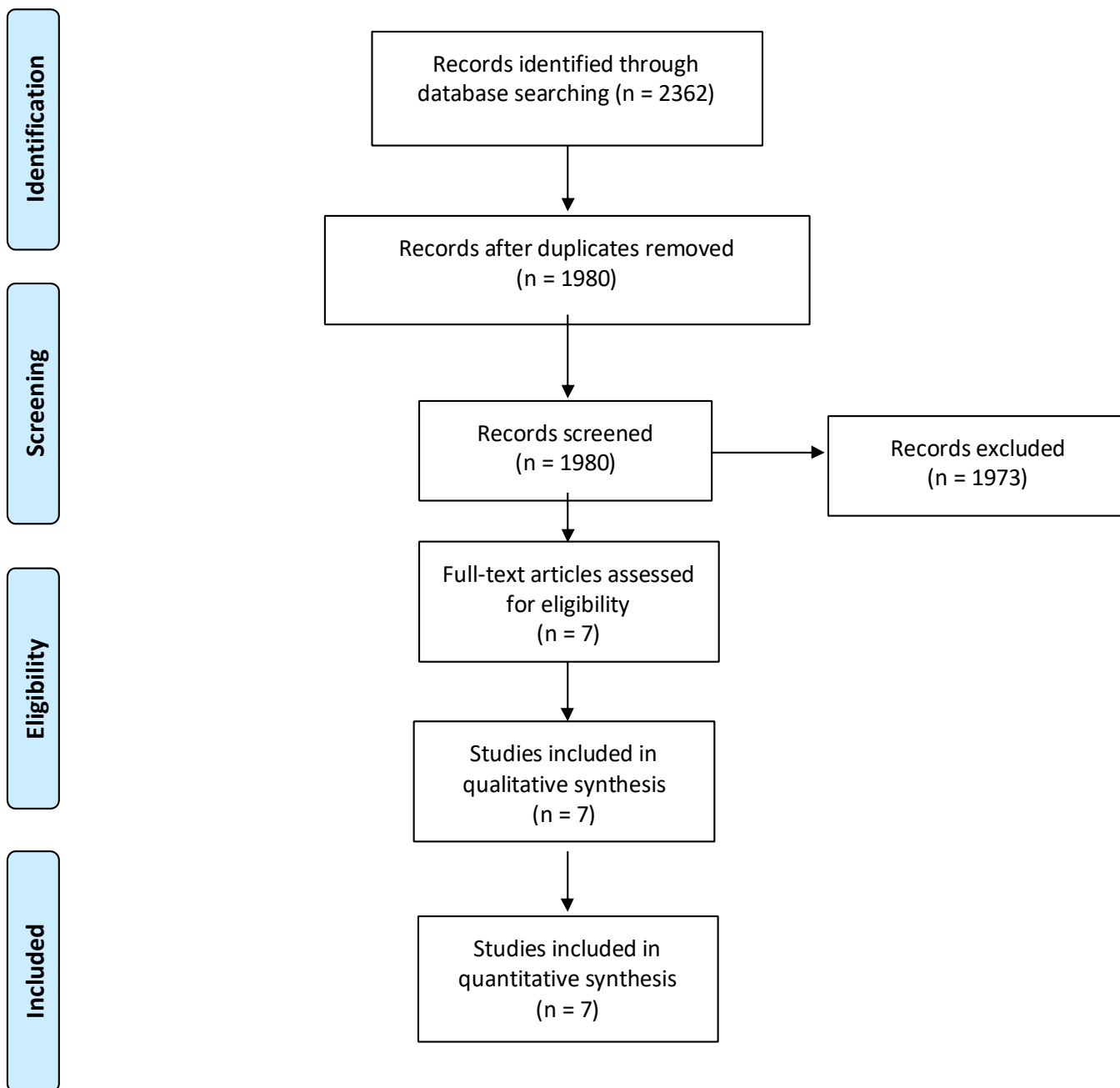


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7: Nei pazienti portatori di caterere venoso centrale è indicata una profilassi antitrombotica



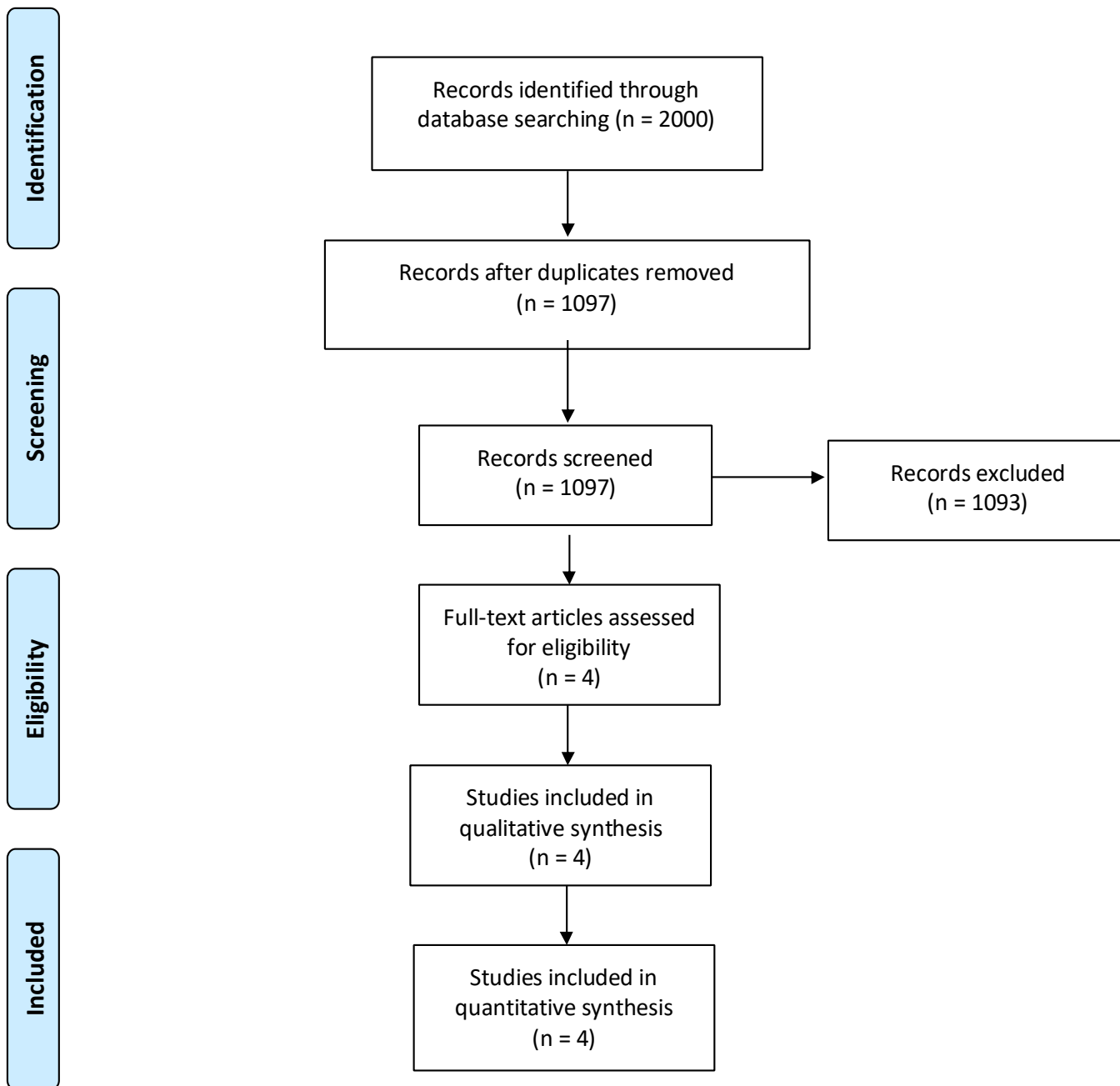


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10: Nei pazienti oncologici con TEV acuto la terapia anticoagulante iniziale deve essere effettuata con ENF, EBPM, fondaparinux, rivaroxaban o apixaban?



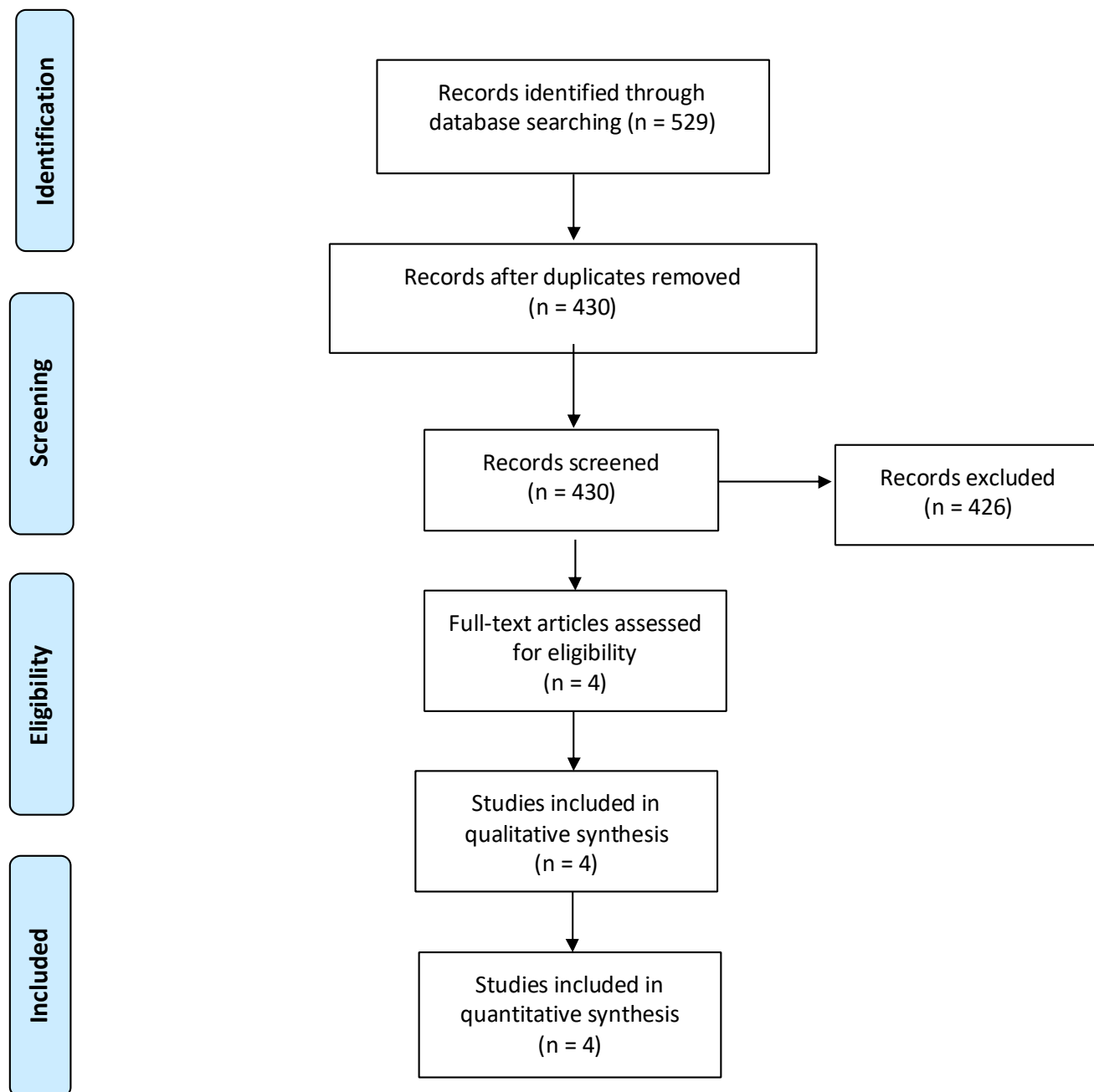


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11: Nei pazienti oncologici con TEV acuto è indicato l'uso del filtro cavale?



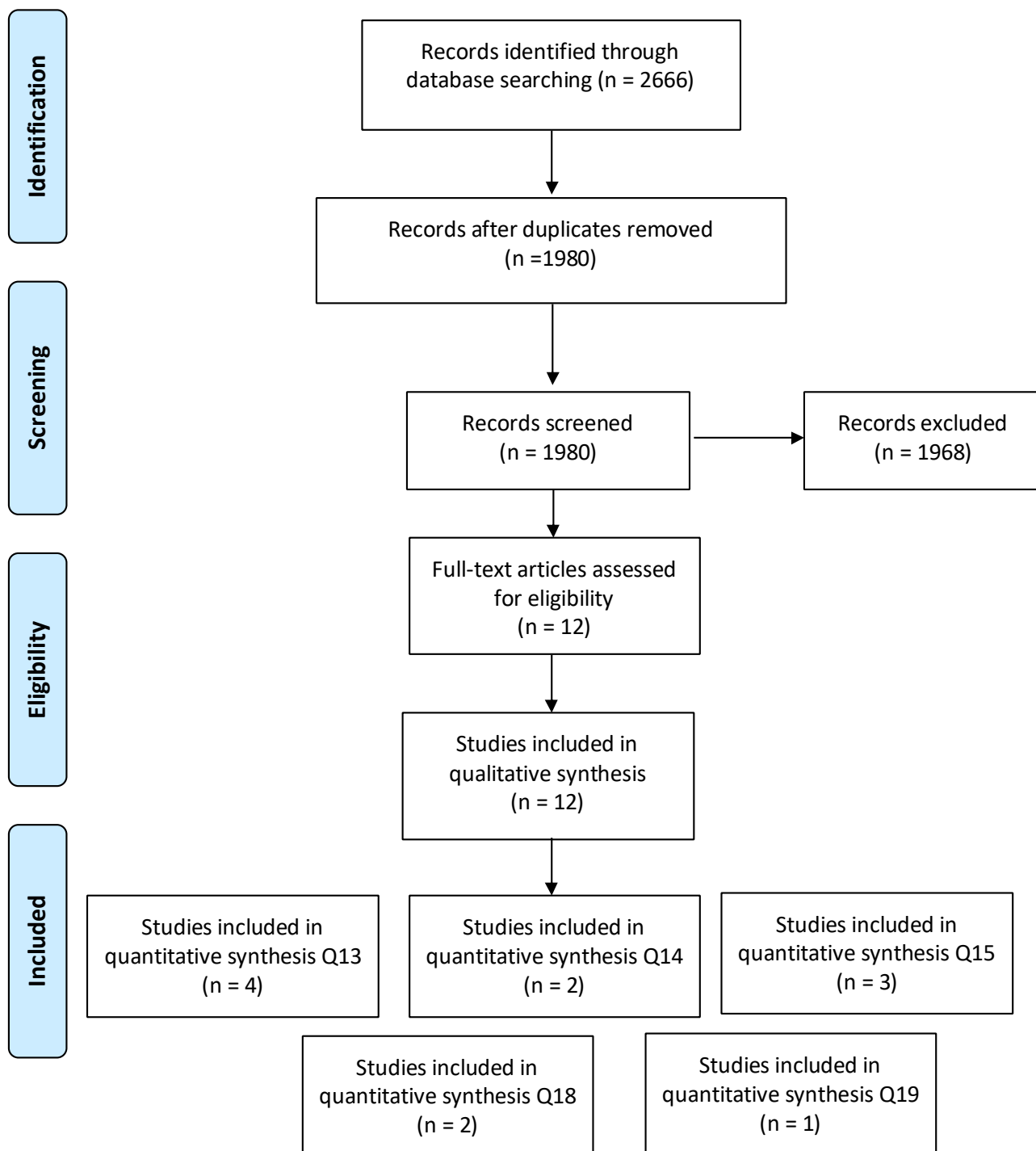


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12: Dovrebbero gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) vs Eparina a basso peso molecolare (EBPM) essere utilizzati per pazienti con cancro attivo che abbiano sviluppato un evento tromboembolico venoso (TEV), nel trattamento anticoagulante a lungo termine?



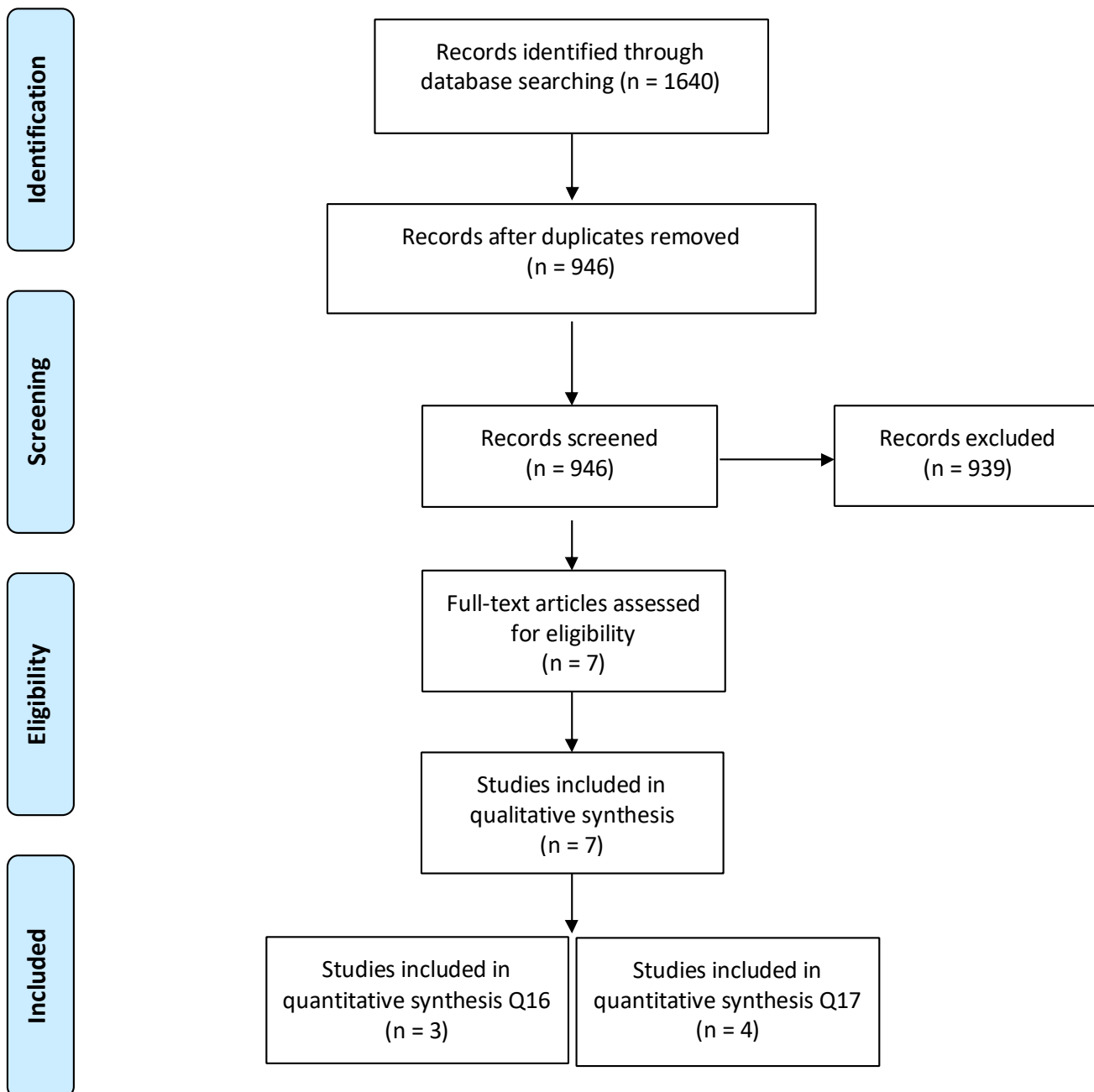


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13-15; Q18-19



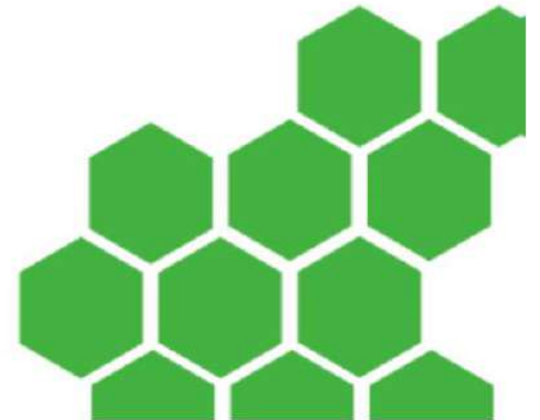


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16 & Q17





Appendice 3: Manuale metodologico AIOM 2021





**LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	295
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	295
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	295
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA.....	295
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG.....	295
C. METODOLOGIA.....	296
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI.....	300
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE.....	300
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	300
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	300
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE.....	300
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	301
4. BIBLIOGRAFIA.....	303
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	304
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	304
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	304
2.1. Formulazione del Quesito Clinico.....	304
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche.....	305
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche.....	306
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	306
2.3.2.Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	306
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	308
Qualità dell'evidenza (GRADE)	308
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni.....	311
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD).....	311
3. Raccomandazioni cliniche.....	311
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche.....	313
3.2. GRADE-Adolopment.....	315
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	315
5. CRITICAL APPRAISAL.....	315
6. Voci bibliografiche.....	318

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse 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 e 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 4 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 40 e la maggior parte è 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 alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una 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 2015-2019, 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 diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ 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*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

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 una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, 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 75% 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 mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- 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).

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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)
Condizionata a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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)
Condizionata a sfavore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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)
Forte a sfavore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione 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)

- 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 Intercollegiate 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.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

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.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

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 MPE 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.

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

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 rendono 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.



Linee Guida AIOM Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. 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 5 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 perfezionabili.

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/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. 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, ecc.) 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, ecc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
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) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
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 identificabili		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
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 2 anni.

Tabella 4. 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, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	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, ecc.) inclusa	√&	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√	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 alcune LG (manca il paziente)
NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

- 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.
- Haynes BR. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002;324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- 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 Clin Epidemiol. 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

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 Intercollegiate 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.*)
- a. **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- b. **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- c. **(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 (membri del panel di esperti - MPE) 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 "critici per 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 MPE, utilizzando una scala a 9 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 nella **Tabella 1**.

Tabella 1: Classificazione degli outcome

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

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE 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 ecc., 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, ecc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) 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, 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, ecc.) (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 vecchi (con valutazione SIGN), 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, ecc. 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 (**figura 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 (tabella 2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

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.

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.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN** (tabella 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.

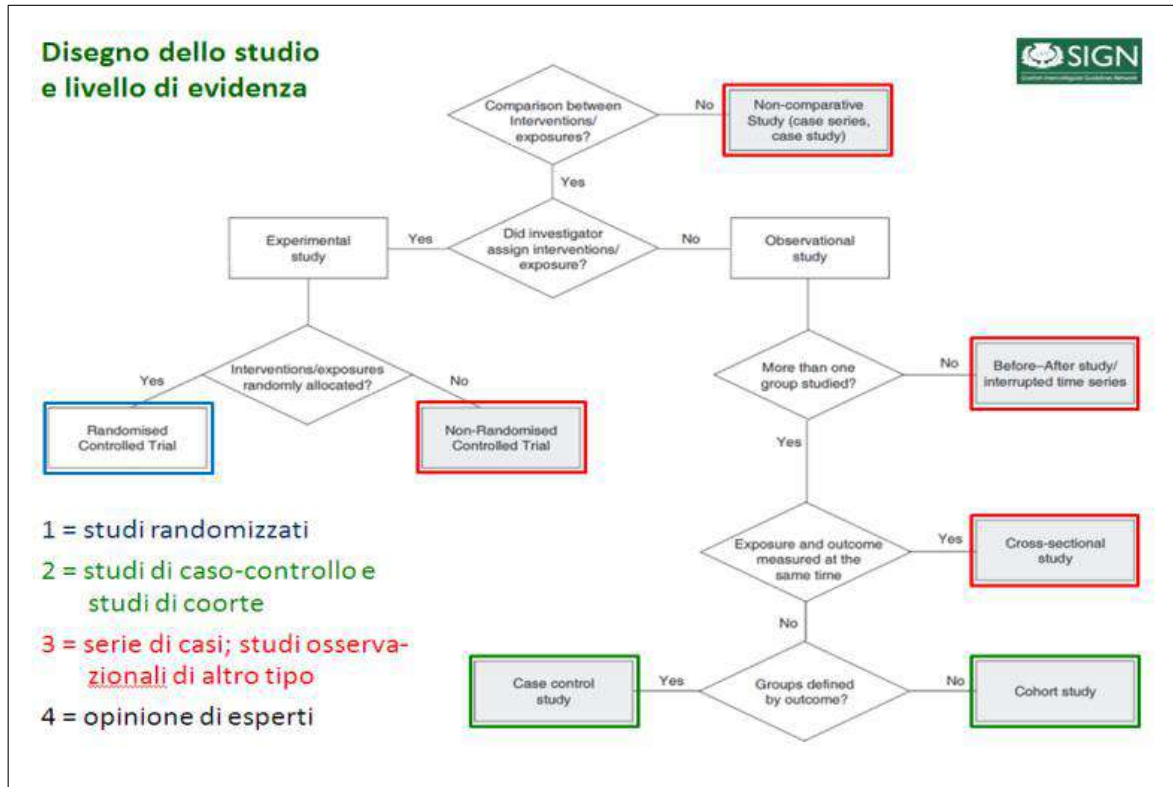


Figura 1

Tabella 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 e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e 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.

Tabella 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 <i>oppure</i>
	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, ecc.;
- D. differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- E. differenze di etnia;
- F. ecc.

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 **A²** a **B³**.

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

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.

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:

- 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*)
- mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
- 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*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
- interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*
- *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).

Nella **tabella 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 nella **tabella 5**.

Tabella 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”)	<ol style="list-style-type: none"> 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 (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da “bassa” a “moderata”)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> 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-<i>outcome</i> 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)

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

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l’effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l’effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l’effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell’effetto è limitata: l’effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell’effetto è molto limitata: è probabile che l’effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

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]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, ecc. 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 e 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.

2.3.4. 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 cliniche⁴

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 (**tabella 6**):

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

Tabella 6. Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica	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)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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 “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “condizionata” 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 condizionata, 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 (**tabella 7**).

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 (**tabella 8**).

Tabella 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	Condizionata a favore

Tabella 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.	Forte a favore

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

Tabella 9. Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle prove La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:
COI:

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

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 sì 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 $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **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.

Tabella 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 2 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 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti aggiuntivi, 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 dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tabella 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	
Adeguatezza 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 confondimento 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 **systematic reviews**, 2007 Shea et al. 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 et 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

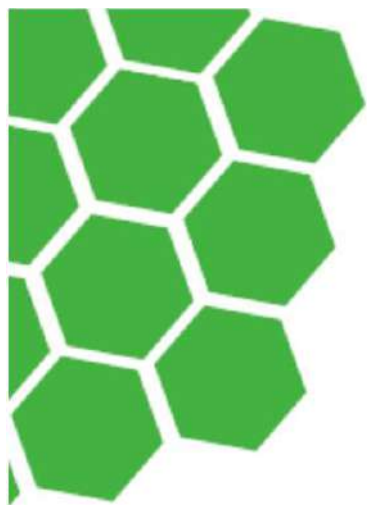
Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n. 1 al n. 22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

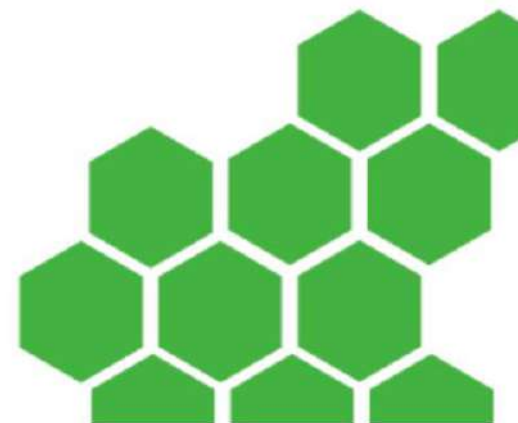
Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

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 metastatic renal cell 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.



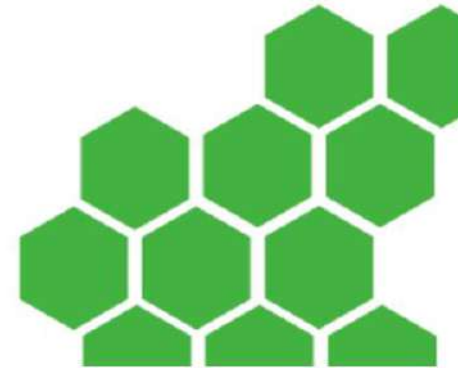
Appendice 4: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Augusto B. Federici	Nessuna	
Anna Maria Ierardi	Nessuna	
Roberto Labianca	Nessuna	
Irma Bisceglia	Nessuna	
Andrea Antonuzzo	Nessuna	
Sandro Barni	Nessuna	
Davide Imberti	Nessuna	
Laura Franco	Nessuna	
Michela Giustozzi	Nessuna	
Davide Cavaliere	Nessuna	
Antonella Delogu	Nessuna	



Appendice 5: Conflitti di interesse





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.....Professore associato Università degli studi di Perugia....

Ente di appartenenza.....Università 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);

.....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:.....NO.....

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.....21.12.2021.....



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: Professore Associato

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, BMS-Pfizer, Leo Pharma, Daiichi Sankyo, VIATRIS

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
LeoPharma.....
.....
.....
- 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.....

Prof. Marcello Di Nisio

Data: 12-01-2022



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 di Ematologia.....

Ente di appartenenza.....Università Milano Bicocca.....

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.
...Relatore in Simposi sponsorizzati (Bayer, Pfizer, Sanofi, Leo-Pharma)

.....

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.....7/2/2022.....



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 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.

.....

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.

Eventi sponsorizzati da Pfizer e Daichii Sankyo

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

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 *Arma Bisceglia* Data *19/12/23*.....



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 Universitario in Convenzione con l'Azienda Ospedaliera di Perugia

Ente di appartenenza Università degli studi 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);

nessuno

- 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.

nessuno

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

...BMS, Bayer HealthCare, Daiichi Sankyo

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:

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

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 13/1/2022



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 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);

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.
partecipazione ad advisory boards per Aspen, Bayer, BMS/Pfizer, Norgine, Viatrix, Leo Pharma

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

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:

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

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 13 01 2022

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 BRAMANTE**
Cognome..... **FEDERICI**
Qualifica..... **DOCENTE UNIVERSITARIO MALATTIE DEL SANGUE**
Ente di appartenenza..... **UNIVERSITA' DEGLI STUDI 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);

..... **NON APPLICABILE**
.....
.....

- 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.

..... **NON APPLICABILE**
.....
.....

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

..... **NON APPLICABILE**
.....
.....

Prof. Augusto B. Federici

CF. FDR GTB 52A16 F205W

Specialista in Malattie del Sangue

Medicina Interna e Oncologia

augusto.federici@unimi.it

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

NON APPLICABILE

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:

NON APPLICABILE

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..... 18/xii/2023

Prof. Augusto B. Federici

CF: FDR GTB 52A16 F205W

Specialista in Malattie del Sangue

Medicina Interna e Oncologia

augusto.federici@unimi.it



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...Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, 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);

.....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.......... Data...14/03/2022.....



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

OncologoMedico

Ente di appartenenza

Libero professionista

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.

SERVIER

ASTELLAS

BAYER

MERCK

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

14 febbraio 2022

Roberto Labianca



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..... ANTONUZZO

Qualifica..... DIRETTORE NEUROLOGIA I LIVELLO

Ente di appartenenza..... U.O. ONCOLOGIA MEDICA 1

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.....



17/1/22



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...Libero Professionista.....

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);

.....nessuno.....
.....
.....
.....

- 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.

Genomic Health, Roche, Italfarmaco, Eisai, Mylan, Leo Pharma, Pharmanutra. Kyowa Kyirin

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....
.....nessuna.....
.....
.....

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:

.....nessuna.....
.....
.....

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.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Baru', with a small asterisk to the right.

Data... 10 febbraio 2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... **PAVINE**
Cognome..... **IMBERI**
Qualifica..... **PIRE GORE**
Ente di appartenenza..... **ASL 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.

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

- 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..... 28/6/2022

Dr. IMBERTI Davide
C. F.: MBR DVD 64E19 G535Y
AZIENDA U.S.L. DI PIACENZA
Presidio Ospedaliero di Piacenza
Direttore U. O. Complessa
Medicina E.R.I.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... LAURA

Cognome..... FRANCO

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO

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);
..... 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..... *F. Russo* Data... *2.3.22*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... CAVALIERE 
Cognome..... DAVIDE
Qualifica..... MEDICO CHIRURGO - DIRUTTORE UO UROLOGIA
Ente di appartenenza..... AUSL DELLA ROMAGNA - OSPEDALE DI FORLÌ

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.

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

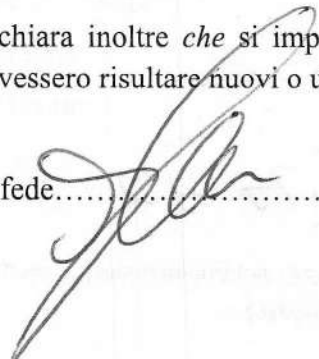
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(1a) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
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..... 21/03/22





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome. ANTONEUA
Cognome. DELOGU
Qualifica. INFERMIERE
Ente di appartenenza. ASSL GALLURA - OUBIA - ONCOLOGIA

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.

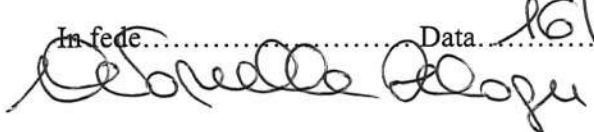
.....
.....
.....

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 16/06/2022


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.....Giustozzi.....

Qualifica.....Dirigente Medico.....

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.

/

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

Nessuno

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, Dott.ssa M.Giustozzi

Data 19/12/2023





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.

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

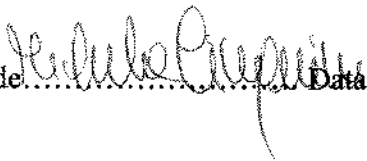
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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.

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

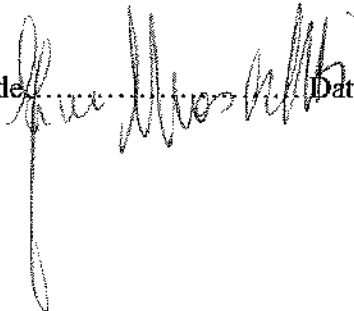
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... ANTONINO CARULLO.....

Cognome... TRAFALINCO.....

Qualifica... DIRUTTA MEDIC.....

Ente di appartenenza... VARESTE I..... S.P.A.S.A.....

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. S. RAWVA Data 17/6/2011

S. Rawva

Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, 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. Francesco Perrone
Presidente AIOM