



**CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA,
SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE**
VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TEL. 0649904160- FAX 0649904170

Salute della Donna

Prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estro-progestinici in età riproduttiva

CONFERENZA NAZIONALE DI CONSENSO

Roma, 18-19 settembre 2008

Aula Pocchiari

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299

PREMESSA

Il rischio assoluto di tromboembolismo venoso associato all'uso di estroprogestinici (EP) in età riproduttiva è basso ma coinvolge una fascia di popolazione molto particolare, le donne in età fertile.

La presenza di uno o più fattori associati a trombofilia (intesa come condizione congenita o acquisita predisponente a trombosi) aumenta di molto (fino a 50-100 volte) il rischio relativo; tuttavia i corrispondenti rischi assoluti sono bassi, passando da un ordine di grandezza di 1 su 10.000 / donne-anno a un rischio di fatto inferiore a 1-5 /100 donne-anno.

La possibilità di un evento trombotico in giovane età comporta alcune ricadute non trascurabili in termini di successiva morbilità e necessità di profilassi antitrombotica in caso di situazioni a rischio (per esempio una gravidanza).

L'opportunità di uno screening di laboratorio teso a identificare l'eventuale presenza di un'anomalia trombofilica presenta attualmente delle incertezze non essendo del tutto chiaro il bilancio tra benefici (riduzione dell'incidenza di tromboembolismo venoso in corso di EP, identificazione di soggetti a rischio) e inconvenienti (medicalizzazione delle donne, controindicazione ingiustificata all'uso di EP, costi finanziari non proporzionati al risultato).

OBIETTIVI GENERALI

- Produrre una stima del rischio trombotico attualmente associato all'uso di EP.
- Identificare i fattori che condizionano l'entità del rischio, sia individuale che legato al tipo di EP.
- Stabilire se è possibile, e con quali strategie, ridurre le complicanze trombotiche in donne che assumono pillola anticoncezionale, anche mediante screening per predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi.
- Chiarire la disponibilità e la validità di test per la quantificazione del rischio trombotico.
- Identificare possibili implicazioni cliniche, psicologiche, etiche, organizzative e informative di una eventuale applicazione su vasta scala dei test per la valutazione del rischio trombotico.
- Quali è il supporto informativo essenziale per le donne in procinto di iniziare un EP e per i loro familiari.
- Quale informazione è necessaria per le donne positive ai test diagnostici per particolari fattori di rischio.

CONFERENZA DI CONSENSO

Nella promozione, organizzazione e svolgimento della **Conferenza di Consenso (CC)** saranno coinvolti: un Comitato Promotore, un Comitato Scientifico, un gruppo di Esperti Designati, il Panel Giuria, una Segreteria Scientifica e una Segreteria Organizzativa.

Comitato Promotore

La Conferenza di Consenso sarà promossa e organizzata da un **Comitato Promotore** composto da:

- Istituto Superiore di Sanità
- CeVEAS

Il Comitato Promotore interpella i soggetti istituzionali coinvolti nelle problematiche assistenziali oggetto della CC invitandoli a indicare i nominativi di alcuni propri membri candidabili a far parte del Comitato Scientifico.

Sulla base di criteri di autonomia intellettuale, rappresentatività, autorità in campo scientifico e levatura morale e culturale, il Comitato Promotore individua i membri del Panel Giuria.

Comitato Scientifico

Formato da membri di riconosciuta esperienza e rappresentatività (tra cui ginecologi ed esperti di trombosi), individuati e invitati dal Comitato Promotore. Il Comitato Scientifico designa il gruppo

di esperti che relazionerà su singoli argomenti durante la CC e formula le domande da sottoporre agli esperti.

Coordinatore: Dr.ssa Ida Martinelli (Med. Interna-Centro Trombosi, Università Milano)

Prof. Emilio Arisi (Trento, SIGO)

Prof. Sergio Coccheri (Cardiologia, Bologna)

Prof. Valerio De Stefano (Ematologia, Università Cattolica, Roma)

Dr.ssa Elvira Grandone (Ginecologia/trombofilia, S. Giovanni Rotondo)

Prof. Paolo Simioni (Med. Interna-Trombosi, Università Padova)

Prof. Fabio Facchinetti (Ginecologia, Modena)

Esperti e loro contributo

Un gruppo di esperti designati dal Comitato Scientifico, preparerà e presenterà relazioni su specifici argomenti in programma durante la CC, definite dal Comitato Scientifico in forma di domande. Le relazioni devono essere disponibili (inviata alla Segreteria Scientifica: cristina.legnani@aosp.bo.it) entro il giorno **15 giugno 2008**¹; esse saranno sottoposte a revisione da parte dei membri del Comitato Scientifico e disponibili anche agli altri esperti. Le osservazioni dovranno essere indirizzate al Coordinatore del Comitato Scientifico (Dott.ssa Ida Martinelli) entro il **1 luglio 2008**. Le relazioni revisionate dovranno essere inviate al Panel Giuria entro il giorno **30 luglio 2008**. Su temi delicati, o ad alta probabilità di *value-judgment*, o con pareri discordanti il Comitato Scientifico potrà invitare *discussant* per una maggiore completezza di esposizione di diverse opzioni.

Al fine di facilitare la convergenza di competenze multidisciplinari, le relazioni saranno prodotte da un autore (che sarà anche il relatore durante la CC, e che nel programma è indicato in neretto) in collaborazione con alcuni co-autori.

La politica editoriale relativa alla pubblicazione delle relazioni degli esperti e degli atti della conferenza verrà discussa nel corso di un incontro *ad hoc*.

Panel Giuria

Composta da massimo 17 membri; a composizione multidisciplinare/multi professionale.

All'interno del Panel Giuria verrà identificato un comitato di scrittura che provvederà alla stesura scritta delle raccomandazioni.

¹ la relazione dal titolo "*Potenziali benefici e limiti dell'applicazione su larga scala della prescrizione di EP; quali contenuti per l'informazione alle donne*", prodotta dal Prof. Salvatore Panico (Napoli); co-autori Dr. Rossella Nappi, (Pavia), Prof.ssa Paola Mandich (Genova), Dr. Giovanni Cavalli (Milano), Prof. Andrea Tranquilli (Ancona), dovendosi basare su dati presentati nel corso delle relazioni della prima parte della conferenza, verrà prodotta con tempi dilazionati di circa un mese.

Membri del Panel Giuria che hanno già confermato la propria adesione
(versione provvisoria 16 aprile 2008)

Ruolo	Nominativi
Chairman	Roberto Satoli (Milano)
Esperti in trombosi (2)	Pier Mannuccio Mannucci (Milano) Gualtiero Palareti (Bologna)
Ginecologi (2)	Piergiorgio Crosignani (Milano) Serena Donati (Roma)
Internista (1)	Silvia Fargion (Milano)
Epidemiologo (1)	Marina Maggini (Roma)
Genetista (1)	Lucio Luzzatto (Firenze)
Rappresentante delle donne (1)	Anna Maria Messa (Roma)
MMG (2)	Raffaella Michieli (Venezia) Patrizia Iaccarino (Napoli)
Psicologa/esperta di counselling (1)	Silvana Quadrino (Torino)
Esperto di salute pubblica (1)	Gianfranco Domenighetti (Canton Ticino, Svizzera)
Giornalista scientifica (1)	Sylvie Coyaud (Milano)
Farmacologo (1)	Nicola Magrini (Modena)

Segreteria Scientifica

A cura della U.O. di Angiologia e Malattie della Coagulazione (Bologna) e della Fondazione Marino Golinelli, che seguiranno la preparazione del materiale da parte degli esperti, la circolazione delle bozze delle relazioni degli esperti e cureranno i rapporti con la segreteria organizzativa.

Segreteria Organizzativa

A cura dell'Istituto Superiore di Sanità.

FORMATO E METODOLOGIA DELLA CONFERENZA DI CONSENSO

La CC avrà luogo in un contesto istituzionale, a Roma, in una sede individuata dall'Istituto Superiore di Sanità, che patrocinerà e ospiterà l'evento.

Si utilizzerà un formato di *consensus conference* secondo lo standard del *National Institute of Health* (NIH) (<http://consensus.nih.gov/ABOUTCDP.htm>):

- a) Il Comitato Promotore individua e invita i componenti del Comitato Scientifico che dovrà a sua volta designare i membri del gruppo di esperti
- b) Il Comitato Promotore individua e invita i componenti del Panel Giuria che dovrà elaborare le raccomandazioni finali

- c) Il Comitato Scientifico in collaborazione con il Comitato Promotore identifica una serie di temi necessari a raggiungere una valutazione finale per i quesiti del Panel Giuria, temi che verranno sviluppati dagli esperti individuati
- d) Il Comitato Scientifico elabora i quesiti rilevanti ai quali dovranno essere indirizzate le raccomandazioni finali della CC
- e) Il Comitato Scientifico invita singoli esperti che prepareranno relazioni sugli specifici argomenti e li presenteranno durante la CC.
- f) Per prendere parte attivamente alla CC gli esperti invitati dovranno impegnarsi a produrre una sintesi scritta delle evidenze disponibili relative al tema posto entro le date sopra riportate.
- g) Prima della CC si terrà una riunione generale del Comitato Scientifico e degli Esperti in modo da programmare adeguatamente il corso della conferenza, il numero delle relazioni e gli eventuali interventi preordinati di discussione.
- h) Il lavoro di coordinamento durante la preparazione delle relazioni da parte degli esperti verrà svolto dalla Segreteria Scientifica
- i) La parte iniziale della CC sarà dedicata alle relazioni degli esperti invitati sui specifici temi loro posti (il testo scritto sarà già stato messo a disposizione del Panel Giuria)
- j) Finite le esposizioni degli esperti invitati e conseguente discussione il Panel Giuria si riunirà in una sede separata per procedere alla stesura di una bozza delle raccomandazioni, che verrà poi presentato a tutti i partecipanti durante la parte finale della CC.
- k) La stesura finale delle raccomandazioni verrà prodotta in seguito, con ampia circolazione e pubblicazione finale del documento.

DOMANDE DA SOTTOPORRE AL PANEL/GIURIA

- 1. Quali misure cliniche e prescrittive possono essere impiegate per ridurre il rischio di trombosi durante trattamento EP ?**
- 2. Quali strategie di screening sono al momento raccomandabili?**
- 3. Quali sono gli aspetti da considerare come prioritari nella programmazione delle politiche sanitarie?**

PROGRAMMA

1° giorno – Giovedì 18 settembre

08:00-09:00 **Aula Pocchiari** (Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299)
Registrazione

09:00 Inizio lavori

09:00-09:20 Saluti delle autorità (*Dott. Alfonso Mele, ISS*)

09:20-09:40 Perché una Conferenza di Consenso sulla prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di estro-progestinici (EP) in età riproduttiva (*Dott. Alfonso Mele, ISS*)

09:40-10:00 Metodologia e struttura della CC; presentazione del PG (*Dott. Alfonso Mele, ISS*)

10:00-11:00 PRIMA PARTE – Inquadramento epidemiologico

10:00-10:15 Prima Parte 1 - Epidemiologia prescrittiva dei diversi tipi di estroprogestinici (EP) nella realtà italiana e differenze rispetto ad altri Paesi; indicazioni, modalità di utilizzo e profilo beneficio/rischio. (**Prof. Emilio Arisi, ostetrico-ginecologo, Trento**; *Prof. Annibale Volpe, ostetrico-ginecologo, Modena*; *Prof. Rosanna Abbate, internista, Firenze*; *Dr. Fabio Parazzini, ostetrico-ginecologo/epidemiologo, Milano*)

10:15-10:30 Prima Parte 2 – Incidenza di trombosi in età fertile; rischio attribuibile all'uso di EP; prevalenza delle anomalie coagulatorie trombofiliche e rischi associati di trombosi. (**Dr. Ida Martinelli, ematologo/internista, Milano**; *Dr. Alberto Tosetto, ematologo, Vicenza*; *Dr. Paolo Bucciarelli, ematologo, Milano*; *Dr. Giancarlo Castaman, ematologo, Vicenza*; *Prof. Fabio Facchinetti, ostetrico-ginecologo, Modena*)

10:30-11:00 discussione

11:00-11:30 Coffee break

11:30-12:45 SECONDA PARTE – Quali i possibili/auspicabili criteri generali per ridurre l'incidenza di complicanze trombotiche

11:30-11:45 Seconda Parte 1 – Rassegna delle principali Linee Guida nazionali e internazionali pubblicate sull'argomento. (**Prof. Valerio De Stefano, ematologo, Roma**; *Prof. Anna Maria Paoletti, ostetrico-ginecologo, Cagliari*; *Dr. Elvira Grandone, ostetrico-ginecologo, San Giovanni Rotondo*; *Dr. Francesco Nonino, neurologo/epidemiologo, CeVEAS, Modena*)

11:45-12:00 Seconda Parte 2 - Raccomandazioni prodotte da istituzioni sanitarie o società scientifiche: possibili ricadute sul profilo di responsabilità. (**Prof. Ernesto D'Aloia, medico legale, Cagliari**, *Dr. Maria Rosaria Di Tommaso, ostetrico-ginecologo/medico legale, Firenze*)

12:00-12:15 Seconda Parte 3 – Efficacia e limiti dei possibili criteri personali e familiari: presenza/assenza di fattori di rischio aggiuntivi. (**Dr. Benilde Cosmi, medico vascolare, Bologna**; *Dr. Marco Marietta, ematologo, Modena*; *Prof. Chiara*

Benedetto, ostetrico-ginecologo, Torino; Dr. Gian Battista Allais, farmacologo clinico, Torino)

12:15-13:00 discussione

13:00 – 14:00 Pausa pranzo

14:00-15:00 TERZA PARTE – Vantaggi e limiti della diagnostica per trombofilia

14:00-14:15 *Terza Parte 1* – Ruolo e limiti della diagnostica di laboratorio routinaria per il rischio trombotico (test funzionali e genetici): predittività e affidabilità dei test. (**Dr. Cristina Legnani, biologo, Bologna; Prof. Armando Tripodi, biologo, Milano; Dr. Daniela Tormene, internista, Padova)**)

14:15-14:30 *Terza Parte 2* – È utile effettuare test ematochimici routinari prima e/o durante l'assunzione di EP? Ricadute assistenziali della diagnostica per trombofilia in relazione ad altre situazioni di rischio nel corso della vita. (**Prof. Vincenza Bruni, ostetrico-ginecologo, Firenze; Prof. Franca Fruzzetti, ostetrico-ginecologo, Pisa; Prof. Lino Del Pup, ostetrico-ginecologo, Aviano; Prof. Angelo Cagnacci, ostetrico-ginecologo, Modena; Dr. Alberto Zambon, internista/lipidologo, Padova; Dr. Simonetta Pagliani, medico di medicina generale, Milano)**)

14:30-15:00 discussione

15:00-16:00 QUARTA PARTE – Implicazioni di una eventuale applicazione su larga scala di diagnostica di laboratorio per trombofilia

15:00-15:15 *Quarta Parte 1* - Possibili ricadute sulle scelte successive della donna (asintomatica) con diagnosi di trombofilia: effetti della diagnosi di condizione trombofilica sui comportamenti pratici e sugli aspetti psicologici. (**Prof. Ricci-Bitti, psicologo, Bologna; Prof. Maurizio Margaglione, genetista, Foggia; Dr. Tiziana Frusca, ostetrico-ginecologo, Brescia; Prof. Paolo Simioni, internista, Padova; Prof. Pasquale Martinelli, ostetrico-ginecologo, Napoli)**)

15:15-15:30 *Quarta Parte 2* - Potenziali benefici e limiti dell'applicazione su larga scala della prescrizione di EP; quali contenuti per l'informazione alle donne. (**Prof. Salvatore Panico, epidemiologo, Napoli²; Dr. Rossella Nappi, ostetrico-ginecologo/endocrinologo, Pavia; Prof. Paola Mandich, genetista, Genova; Dr. Giovanni Cavalli, ostetrico-ginecologo consultoriale, Milano; Prof. Andrea Tranquilli, ostetrico-ginecologo, Ancona)**)

15:30-16:00 discussione

16:00 sospensione dei lavori

17:30-24:00 Il PG si riunisce in un'aula d'albergo per preparare una bozza delle raccomandazioni. Durante la riunione, è prevista una cena a buffet

² Questa relazione verrà prodotta sulla base dei dati presentati nelle relazioni della prima parte della conferenza

2° giorno – Venerdì 19 settembre

- 8:30-11:30 **Aula 1** (2° piano, corpo A, Istituto Superiore di Sanità, via Giano della Bella 34)
Il panel si riunisce per completare le raccomandazioni
- 11:30-13:30 **Aula Pocchiari** (Istituto Superiore di Sanità, viale Regina Elena 299)
Presentazione delle raccomandazioni (in versione sintetica) da parte del PG e discussione
- 13:30** **Conclusione della CC**