

20

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso

LINEA GUIDA

REGIONE
TOSCANA



Anno di pubblicazione 2011
Anno del primo aggiornamento 2017
Prossimo aggiornamento 2020

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Toscana agli indirizzi:

<http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>

<http://www.regione.toscana.it/sst/organizzazione/governo-clinico>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

La raccomandazione a pag. 73 è stata modificata con decisione del CTS dell'OTGC, N. 19 del 11 dicembre 2018.

Presentazione

L'esigenza di indirizzare i comportamenti medici attraverso linee guida e indirizzi diagnostico-terapeutici nasce da molteplici ragioni, tra le quali il fenomeno della variabilità della pratica clinica, la crisi di credibilità della professione medica e dei servizi sanitari in genere, la forte necessità di miglioramento della qualità dell'assistenza e la razionalizzazione delle risorse disponibili per la spesa sanitaria, in uno scenario di spesa in costante crescita. Tuttavia, affinché le linee guida possano realmente migliorare la qualità dell'assistenza (in un'equilibrata integrazione tra l'imperativo dell'efficacia e le esigenze di autonomia professionale), è necessario che siano utilizzate quali strumenti di governo clinico adeguatamente calati nei diversi contesti assistenziali e tesi a valutare, a mezzo di adeguate strategie, la qualità delle prestazioni erogate dai servizi. L'elaborazione, l'aggiornamento e l'implementazione delle linee guida diventano, pertanto, i punti chiave dell'impegno della Regione Toscana nel percorso di miglioramento dell'efficienza nell'uso di risorse scarse, senza compromettere la qualità professionale dell'assistenza.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Stefania Saccardi

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione diritti di cittadinanza e coesione sociale

Gruppo di lavoro Linee Guida Regionali

Mario Cecchi (Coordinatore scientifico)

Francesco Bellomo

Giuseppe Figlini

Giancarlo Landini

Lucia Macucci

Danilo Massai

Grazia Panigada

Luigi Tonelli

Settore Consulenza giuridica, ricerca e supporto organismi governo clinico

Katia Belvedere

Realizzazione redazionale

Giuseppina Agata Stella

Autori della presente edizione

Giancarlo Berni* (coordinatore), Responsabile Osservatorio permanente sul sistema di emergenza-urgenza, Regione Toscana

Domenico Prisco (coordinatore scientifico), Direttore SOD Medicina Interna Interdisciplinare, AOU Careggi, Firenze

Mario Anecchiarico, Dirigente medico SOD Chirurgia Oncologica ad indirizzo Robotico, AOU Careggi, Firenze

Stefano Batacchi, Dirigente Medico SOD Cure Intensive del Trauma e Supporti Extracorporei. DAI

Neuromuscoloscheletrico e Organi di Senso. AOU Careggi, Firenze

Guido Bellandi, Già Direttore Struttura complessa di Chirurgia vascolare, Azienda USL Toscana sud est, Arezzo

Tommaso Bellandi, Ergonomo Laboratorio gestione rischio clinico, AOU Careggi, Firenze

Flaminio Benvenuti, Già Direttore UO Chirurgia, Ospedale Valdelsa, Azienda USL Toscana sud est, Siena

Maria Boddi, Professore Associato di Medicina Interna, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Firenze

Teresa Brocca, Direttore Dipartimento del farmaco, Azienda USL Toscana centro, Firenze

Patrizio Caldora, Direttore UO Ortopedia e traumatologia, Ospedale S. Donato di Arezzo e S. Margherita di Cortona, Azienda USL Toscana sud est, Arezzo

Alberto Camaiti, Direttore UO Medicina Generale PO Azienda USL Toscana nord ovest, Livorno

Andrea Cammili, Direttore FF UOC Farmaceutica Territoriale, Azienda USL Toscana nord ovest, Pisa

Roberto Cappelli, Responsabile UOS di Angiologia - Centro Trombosi, AOU Senese, Siena

Edith Casadei, Già Dirigente medico, UOC Rianimazione e medicina critica, Responsabile UOS Rianimazione respiratoria, AOU Senese, Siena

David Coletta, Medico di Medicina generale, Azienda USL Toscana centro, Empoli

Andrea Coratti, Direttore SOD Chirurgia Oncologica a Indirizzo Robotico, AOU Careggi, Firenze

Riccardo De Felice, Dirigente medico, SOD Traumatologia ed ortopedia generale CTO, AOU Careggi, Firenze

Antonio Di Lonardo, Direttore UOC Centro ustioni, AOU Pisana, Pisa

Mariarosaria Di Tommaso, Dirigente medico, Dipartimento Assistenziale Materno Infantile, AOU Careggi, Firenze

Guglielmo Forgeschi, Collaboratore Medico di Direzione Generale - Casa di Cura Ulivella e Glicini - IFCA spa, Firenze

Gina Gasperini, Direttore UOC Farmaceutica Ospedaliera e dei Punti Farmaceutici per la Continuità H/T, Azienda USL Toscana sud est, Siena

Francesco Giunta, Professore ordinario Anestesia e rianimazione, Università di Pisa

Saffi Ettore Giustini, Medico di Medicina generale, Azienda USL Toscana centro, Pistoia

Giovanni Iannelli, Direttore Medicina e chirurgia di accettazione e d'urgenza, Ospedale San Donato, Azienda USL Toscana sud est, Arezzo

Giancarlo Landini, Direttore SC Medicina interna, Ospedale Santa Maria Nuova, Azienda USL Toscana centro, Firenze

Alberto Lapini, Dirigente medico, Urologia 1, AOU Careggi, Firenze

Giuseppe Lioci, Specialista in Ortopedia e traumatologia, Azienda USL Toscana nord ovest, Livorno

Simone Magazzini, Direttore Dipartimento Emergenza Urgenza e Area Critica, Azienda USL Toscana centro, Prato

Mario Manca, Direttore UOC Ortopedia e traumatologia Ospedale Versilia, Azienda USL Toscana nord ovest, Viareggio

Massimiliano Marcucci, Coordinatore tecnico scientifico, Dipartimento interaziendale di Ortopedia protesica, Università degli Studi di Firenze

Luca Masotti, Direttore FF Medicina interna 2, Ospedale San Giuseppe, Empoli

Egidio Mastrocinque, Dirigente Medico UOC Rianimazione e Medicina Critica, AOU Senese, Siena

Massimo Micaglio, Direttore SOD Anestesia di area Ostetrica e Ginecologica, AOU Careggi, Firenze

Gianni Negretti, Dirigente medico Ortopedia e traumatologia, Azienda USL Toscana nord ovest, Lucca

Grazia Panigada, Direttore UOC Medicina interna, Ospedale di Pescia, Azienda USL Toscana centro, Pistoia

Daniela Poli, Dirigente medico, Centro trombosi, SOD Malattie aterotrombotiche, AOU Careggi, Firenze

Mauro Pratesi, Direttore SC di Medicina d'Urgenza, Ospedale Santa Maria Nuova, Firenze

Paolo Roncucci, Direttore UO Anestesia e rianimazione, Spedali Riuniti Livorno, Azienda USL Toscana nord ovest, Livorno

Mario Spinelli, Specialista in Ortopedia e traumatologia, Azienda USL Toscana nord ovest, Livorno

Riccardo Tartaglia, Direttore SODC Laboratorio Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza delle Cure, AOU Careggi, Firenze

Valeri Andrea, Direttore SOD1 Chirurgia generale d'urgenza e mininvasiva, AOU Careggi, Firenze

Parte grafica e schede valutazione del rischio a cura di **Francesco Ranzani**, Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza delle Cure, AOU Careggi, Firenze.

** Il contributo a questo progetto di Giancarlo Berni, maestro della Medicina, scomparso nel 2016 quando questa revisione era sostanzialmente terminata, è stato assai significativo e va ricordato con affetto e riconoscenza.*

Hanno collaborato alla stesura della precedente edizione:

Berni Giancarlo (Coordinatore)
Prisco Domenico (Coordinatore scientifico)
Abbate Rosanna
Annecchiarico Mario
Batacchi Stefano
Bellandi Guido
Bellandi Tommaso
Benvenuti Flaminio
Boddi Maria
Brocca Teresa
Caldora Patrizio
Camaiti Alberto
Cammilli Andrea
Cappelli Roberto
Casadei Edith
Coletta David
Coratti Andrea
De Felice Riccardo
Di Lonardo Antonio
Di Tommaso Mariarosaria
Forgeschi Guglielmo

Gasperini Gina
Giunta Francesco
Giustini Saffi Ettore
Iannelli Giovanni
Innocenti Paola
Landini Giancarlo
Lapini Alberto
Lioci Giuseppe
Magazzini Simone
Manca Mario
Marcucci Massimiliano
Negretti Gianni
Panigada Grazia
Pettinà Giuseppe
Poli Daniela
Pratesi Mauro
Roncucci Paolo
Scalia Antonino
Spinelli Mario
Tartaglia Riccardo
Valeri Andrea

Conflitti d'interesse

Gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni

Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debbano sempre essere raccomandati, ma si ritiene che la loro esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

Indice

Presentazione	Pag.	3
Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni	"	7
Profilassi del tromboembolismo venoso	"	11
Introduzione	"	11
Dati sulla prevalenza del TEV a livello nazionale e nelle aziende sanitarie toscane	"	12
Rischio di TEV nei pazienti ricoverati in ospedale	"	16
Approccio alla profilassi del TEV nel singolo paziente	"	16
Linee guida disponibili sulla profilassi del TEV	"	18
L'esperienza della Regione Toscana (dal dicembre 2009 alla revisione 2017)	"	18
• Profilassi in ortopedia e traumatologia	"	18
• Profilassi in medicina interna	"	19
• Profilassi in chirurgia generale e rianimazione	"	20
Metodi di sviluppo della linea guida	"	20
Adattamento delle linee guida al livello locale	"	21
I destinatari della linea guida	"	22
Bibliografia	"	22
La valutazione del rischio tromboembolico individuale	"	25
Approccio alla profilassi del TEV nel singolo paziente	"	25
Fattori di rischio individuali	"	26
I mezzi di profilassi del tromboembolismo venoso	"	28
• Misure generali	"	28
• Metodi meccanici	"	28
• Calze elastiche a compressione graduata (CCG)	"	28
• Compressione pneumatica intermittente (CPI)	"	29
• Metodi farmacologici	"	31
• Eparine a basso peso molecolare e fondaparinux	"	31
• Nuovi anticoagulanti orali (NAO)	"	32
• Altri farmaci	"	32
• Dosaggi dei farmaci antitrombotici	"	33
• Considerazioni sull'inizio preoperatorio della profilassi con eparina nei pazienti a rischio non elevato di TEV	"	34
La valutazione del rischio emorragico in pazienti che devono eseguire la profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso	"	34
• Controindicazioni assolute	"	35
• Controindicazioni relative	"	35
La profilassi antitromboembolica nel paziente con insufficienza renale	"	37
La profilassi antitromboembolica nel paziente obeso	"	40
La profilassi del tromboembolismo venoso in pediatria	"	42
Neuroblocchi e anestesi spinali	"	44
La profilassi del tromboembolismo venoso negli interventi eseguiti in Day Surgery	"	47
Educazione del paziente e dei familiari a una corretta profilassi domiciliare del TEV	"	47
Gestione dei pazienti in terapia anticoagulante con inibitori della vitamina K (dicumarolici) da sottoporre a intervento chirurgico (prova VI A)	"	48
Gestione dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NAO) da sottoporre a intervento chirurgico (prova VI A)	"	50
Gestione dei pazienti in terapia antiaggregante piastrinica da sottoporre a intervento chirurgico (prova VI A)	"	54
Bibliografia	"	56
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in medicina interna	Pag.	59
Introduzione	"	59

Stratificazione del rischio di TEV in medicina interna	“	60
Protocolli di profilassi	“	60
Bibliografia	“	67
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale	“	70
Introduzione	“	70
Stratificazione del rischio tromboembolico	“	70
• Rischio individuale	“	70
• Rischio relativo alla procedura chirurgica	“	70
Protocollo di profilassi	“	72
Bibliografia	“	77
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica	“	78
Introduzione	“	78
Stratificazione del rischio tromboembolico	“	78
• Rischio individuale	“	78
• Rischio relativo alla procedura chirurgica	“	79
• Protesi elettiva d'anca	“	79
• Protesi elettiva di ginocchio	“	82
• Frattura d'anca	“	83
• Chirurgia artroscopica del ginocchio	“	83
• Altri interventi di chirurgia ortopedica maggiore e minore e traumatologia	“	84
• A – Altre fratture e altri interventi elettivi sugli arti	“	84
• B – Fratture della pelvi	”	85
• C – Chirurgia dell'arto superiore	“	85
Protocollo di profilassi	“	86
Bibliografia	”	89
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ginecologica e ostetricia	“	91
Ginecologia	“	91
Ostetricia (taglio cesareo)	“	93
Bibliografia	“	96
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in urologia	“	97
Bibliografia	“	102
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia vascolare	“	103
Bibliografia	“	107
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in neurochirurgia	“	108
Bibliografia	”	111
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in cardiocirurgia	“	112
Bibliografia	“	114
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso nella chirurgia oncologica maggiore del distretto testa-collo	“	115
Stratificazione del rischio tromboembolico	“	116
• Rischio individuale	“	116
• Rischio relativo alla procedura chirurgica	“	116
Protocollo di profilassi	“	117
Bibliografia	Pag.	121
Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in Unità di Terapia Intensiva	“	122

Dalle Linee guida ACCP critical care section (Gould 2012)	“	122
Dalle Linee guida della Intensive Care Society 2008	“	122
Difficoltà specifiche	“	124
Stratificazione del rischio	“	125
Come implementare la profilassi? Modelli procedurali suggeriti	“	126
Bibliografia	“	128
La profilassi del tromboembolismo venoso nel Dipartimento di Emergenza Urgenza	“	130
• Trauma minore	“	131
• Trauma maggiore	“	131
• Ustioni	“	132
Bibliografia	“	133
La profilassi del tromboembolismo venoso nel contesto delle cure primarie	“	134
Bibliografia	“	137

Profilassi del tromboembolismo venoso

Introduzione

La malattia tromboembolica venosa o tromboembolismo venoso (TEV) è una delle patologie più comuni del sistema circolatorio. Nei paesi occidentali si calcola sia la terza malattia cardiovascolare più frequente dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus, con un caso ogni 1.000 abitanti per anno. Il TEV prende origine da una trombosi venosa profonda (TVP) quando, all'interno di una vena profonda, generalmente degli arti inferiori, si forma un iniziale aggregato di piastrine cementato dalla fibrina, ovvero un trombo. Il distacco di frammenti dal trombo determina la formazione di emboli che, tramite le vie venose, possono raggiungere le camere destre del cuore e quindi il circolo polmonare, là dove la sezione del vaso è inferiore alla dimensione dell'embolo. Si realizza, così, la più temuta complicanza della trombosi venosa, ovvero l'embolia polmonare (EP). Nella grande maggioranza dei casi (90%) l'EP è causata da una TVP. I quadri clinici principali della malattia tromboembolica venosa sono, dunque, la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare. In una non trascurabile percentuale dei casi, la prima è clinicamente silente e la morte improvvisa per embolia polmonare può essere la prima ed unica manifestazione del TEV. L'EP può manifestarsi clinicamente con quadri clinici a diverso rischio di mortalità in fase acuta, in rapporto alla compromissione emodinamica che ne deriva ed alla comorbidità del paziente, che può essere valutata mediante uno score recentemente introdotto e denominato Pulmonary Embolism Severity Index (PESI score) nella sua versione originale (Aujesky 2007) o semplificata (Jimenez 2010). Secondo le più recenti raccomandazioni internazionali, infatti, si definisce EP ad alto rischio di mortalità in fase acuta (mortalità > 30%) la forma clinica che si manifesta con instabilità emodinamica ovvero shock od ipotensione arteriosa, EP a rischio intermedio-alto la forma che si manifesta con stabilità emodinamica ma con rilievo ecocardiografico e bioumorale di disfunzione cardiaca destra e danno miocardico, EP a rischio intermedio-basso la forma che si manifesta con stabilità emodinamica e rilievo ecocardiografico o bioumorale di disfunzione cardiaca destra o danno miocardico ed infine la forma a basso rischio che si manifesta con stabilità emodinamica, assenza di comorbidità rilevata al PESI score ed assenza di disfunzione cardiaca destra e danno miocardico (Konstantinides 2014).

Questa versione delle linee guida della Regione Toscana sulla profilassi del tromboembolismo venoso è stata significativamente rinnovata rispetto alla prima edizione del 2011 essenzialmente con:

- La modifica del titolo eliminando il riferimento al paziente ospedalizzato
- L'aggiornamento dei dati di prevalenza del TEV nella regione Toscana (dal MeS)
- L'aggiunta di nuovi capitoli riguardanti la chirurgia oncologica maggiore del distretto testa-collo, il Dipartimento di Emergenza-urgenza ed il contesto delle cure primarie
- La gestione perioperatoria dei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali diretti
- La gestione dei pazienti operati in regime di day surgery
- La sostituzione della scheda di stratificazione del rischio in Medicina Interna con l'adozione dello score di Padova
- L'introduzione dello score IMPROVE per la previsione del rischio emorragico

Sono stati inoltre eliminati refusi nel testo e sulle schede ed è stata aggiornata la bibliografia.

Dati sulla prevalenza del TEV a livello nazionale e nelle aziende sanitarie toscane

Il Centro Gestione del Rischio Clinico (GRC) ha affrontato la tematica della profilassi antitromboembolica postoperatoria a seguito di alcuni eventi sentinella avvenuti nel Servizio Sanitario Toscano in questi ultimi anni. Da quando il Centro GRC svolge il monitoraggio degli eventi sentinella, sono stati segnalati negli ultimi otto anni 5 casi fatali di embolia polmonare in pazienti ricoverati per altra patologia: due in ortopedia, due in medicina e uno in chirurgia.

Il problema delle complicanze trombo-emboliche è monitorato utilizzando uno specifico indicatore messo a punto dalla Agency for Research and Healthcare Quality statunitense (2007) e proposto dall'OCSE (Millar 2004): si tratta di un tasso di occorrenza calcolato sulla base di un algoritmo che utilizza come fonte di dati le schede di dimissione ospedaliera (**tabella 1**).

Tra i vari *patient safety indicators* oggi disponibili questo indicatore è risultato essere uno dei più affidabili. In questi ultimi tre anni è stata evidenziata una sua netta riduzione, essendo il tasso medio di embolia polmonare e trombosi venosa profonda passato a livello regionale da 1,87 a 1,45 per mille ricoveri. Rispetto al dato citato nella precedente edizione delle Linee guida del 2010, di 2,28 casi per 1000 dimessi, la riduzione ottenuta è ancora più evidente (**figura 1**).

È presumibile che tale riduzione sia anche l'effetto dell'introduzione delle Linee guida regionali e dell'applicazione della specifica pratica della sicurezza (prima in ambito ortopedico e poi per altre specialità) che ha diffuso l'uso della scheda di valutazione del rischio trombo-embolico.

Il Laboratorio Management e Sanità della Scuola Sant'Anna di Pisa nell'ambito del network delle regioni italiane per la valutazione della performance ha inoltre valutato alcuni indicatori di patient safety, tra cui quello relativo all'embolia polmonare e trombosi venosa post-chirurgica (**figura 2**). Il confronto del tasso per gli anni 2012 e 2013 evidenzia una sua generale riduzione. In base agli indirizzi del Centro GRC, quando il valore dell'indicatore si attesti molto al di sopra o al di sotto della media regionale, gli operatori sanitari sono invitati a promuovere *audit* clinici di approfondimento (**tabella 2**). Questi dati non devono quindi essere utilizzati per confrontare tra loro le aziende (operazione che non sarebbe corretta metodologicamente, anche per la differente tipologia di pazienti curati dalla aziende sanitarie rispetto a quelle ospedaliero-universitarie), ma soprattutto per analizzare e verificare sul campo quelle situazioni che si posizionassero al di fuori della media regionale. La letteratura scientifica fornisce oggi ampia documentazione delle prove di efficacia della profilassi tromboembolica, quando è attuata in modo appropriato (Shojania 2001).

In tabella 2 è riportato, limitatamente al periodo 2012-2014 il tasso di complicanze trombo-emboliche postoperatorie per 1000 dimessi.

Tabella 1. Modalità di calcolo dell'indicatore sull'embolia polmonare o trombosi venosa post chirurgica (AHRQ, 2004).

Definizione:	Casi di trombosi venosa profonda (TVP) o embolia polmonare (EP) per 1.000 dimessi con DRG chirurgico
Numeratore:	n° dimessi con TVP o EP in diagnosi secondaria
Denominatore:	n° dimessi con DRG chirurgico
Formula matematica:	$\frac{\text{n° dimessi con EP e/o TVP in diagnosi secondaria}}{\text{n° dimessi con DRG chirurgico}} \times 1000$
Note per l'elaborazione:	codifiche ICD9-CM: - embolia polmonare: 415.11; 415.19 - trombosi venosa profonda: 451.11; 451.19; 451.2; 451.81; 451.9; 453.8; 453.9 sono esclusi: - i dimessi con diagnosi principale di embolia polmonare o trombosi venosa profonda; - i dimessi appartenenti alla MDC 14; - i pazienti con procedura principale di “interruzione della vena cava” (codice di procedura: 38.7), quando questa è l’unica procedura effettuata; - i pazienti con procedura secondaria di “interruzione della vena cava” (codice di procedura: 38.7), quando questa procedura viene eseguita il giorno stesso o il precedente dell’intervento principale.
Fonte:	sistema Informativo Regionale - Flusso SDO; si fa riferimento all'indicatore utilizzato dall'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – Patient Safety Indicators: PSI 12 Post operative pulmonary embolism or deep vein thrombosis.
Parametro di riferimento:	media regionale
Significato:	l'indicatore intende identificare i casi di trombosi venosa profonda/embolia polmonare insorti in pazienti sottoposti a intervento chirurgico; è utile per valutare l'efficacia (appropriatezza, tempestività, durata) della prevenzione di malattia tromboembolica del paziente chirurgico.

Figura 1. Andamento dell'indicatore complicanze tromboemboliche nelle aziende sanitarie toscane dal 2012 al 2014 (Laboratorio MeS, 2015)

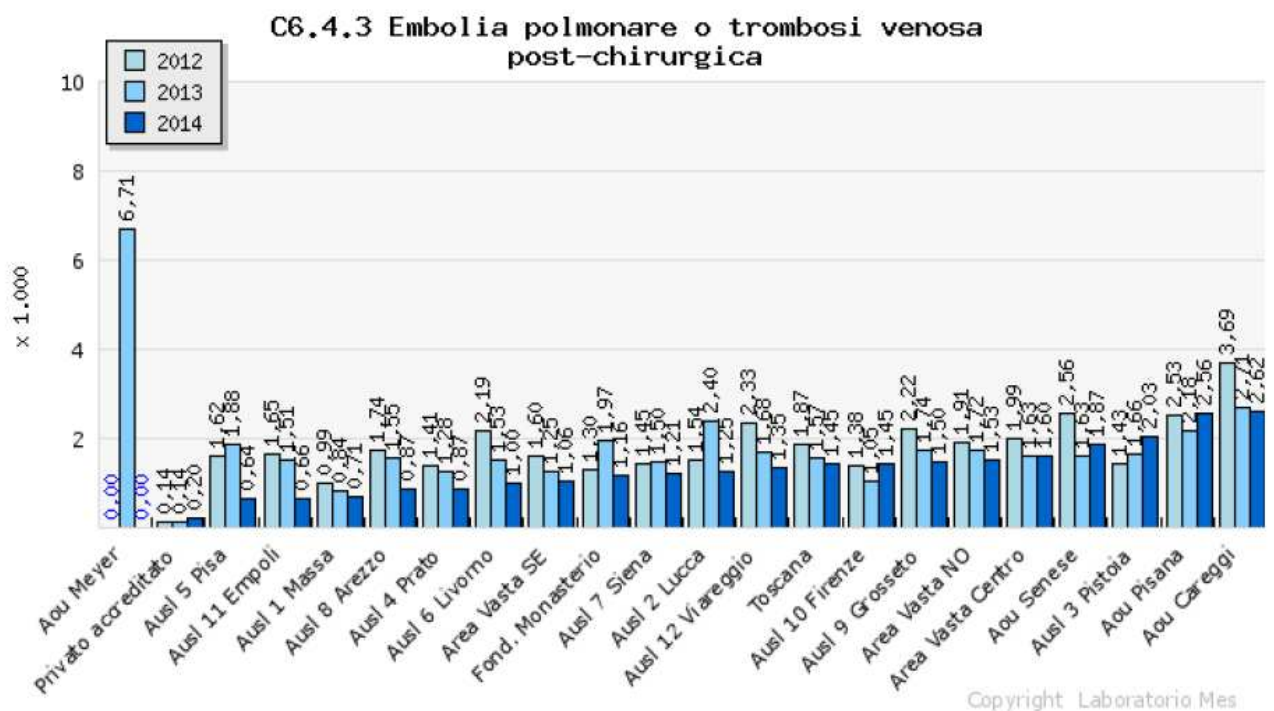
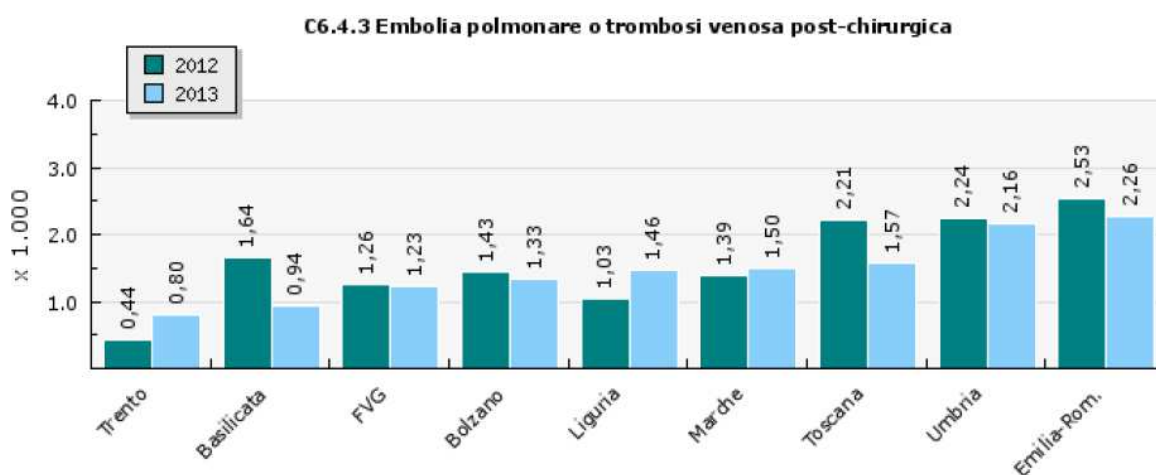


Tabella 2. Tasso di complicanze tromboemboliche in pazienti ricoverati con DRG chirurgico nelle Aziende sanitarie toscane nel periodo 2012-2014 (Laboratorio MeS, 2015).

C6.4.3 Embolia polmonare o trombosi venosa post-chirurgica									
Azienda	2012			2013			2014		
	Valore	Num	Den	Valore	Num	Den	Valore	Num	Den
Ausl 1 Massa	0,99	9	9.063	0,84	7	8.348	0,71	6	8.505
Ausl 2 Lucca	1,54	12	7.803	2,40	19	7.909	1,25	9	7.203
Ausl 3 Pistoia	1,43	12	8.376	1,66	13	7.812	2,03	16	7.895
Ausl 4 Prato	1,41	11	7.781	1,28	9	7.035	0,87	7	8.017
Ausl 5 Pisa	1,62	8	4.939	1,88	9	4.783	0,64	3	4.723
Ausl 6 Livorno	2,19	25	11.433	1,53	17	11.081	1,00	11	11.013
Ausl 7 Siena	1,45	8	5.508	1,50	8	5.316	1,21	6	4.970
Ausl 8 Arezzo	1,74	25	14.333	1,55	22	14.197	0,87	12	13.857
Ausl 9 Grosseto	2,22	19	8.577	1,74	15	8.635	1,50	12	8.011
Ausl 10 Firenze	1,38	21	15.264	1,05	16	15.238	1,45	24	16.555
Ausl 11 Empoli	1,65	12	7.256	1,51	11	7.265	0,66	5	7.537
Ausl 12 Viareggio	2,33	18	7.719	1,68	13	7.751	1,35	10	7.428
Aou Pisana	2,53	80	31.585	2,18	69	31.635	2,56	80	31.297
Aou Senese	2,56	32	12.492	1,63	21	12.853	1,87	24	12.852
Aou Careggi	3,69	114	30.930	2,71	85	31.370	2,62	84	32.081
Aou Meyer	-	-	121	6,71	1	149	-	-	174
Fond. Monasterio	1,30	3	2.302	1,97	5	2.533	1,16	3	2.581
Area Vasta NO	1,91	157	82.066	1,72	139	80.939	1,53	122	79.551
Area Vasta Centro	1,99	173	86.932	1,63	139	85.281	1,60	141	87.939
Area Vasta SE	1,60	84	52.627	1,25	67	53.632	1,06	56	53.056
Privato accreditato	0,14	5	36.143	0,14	5	35.942	0,20	7	35.847
Toscana	1,87	414	221.625	1,57	345	219.852	1,45	319	220.546

Figura 2. Andamento dell'indicatore complicanze tromboemboliche nelle regioni e province autonome aderenti al network per la valutazione della performance del 2012-13 (Laboratorio MeS, 2013).



Rischio di TEV nei pazienti ricoverati in ospedale

La maggior parte dei pazienti ricoverati in ospedale presenta almeno un fattore di rischio per TEV e circa il 40% ne ha tre o più (Anderson 1992). In assenza di profilassi, l'incidenza di TVP oggettivamente documentata nei pazienti ricoverati per patologie mediche o chirurgiche varia dal 10 al 40% e raggiunge il 40-60% nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica. La mortalità e la morbosità a breve e lungo termine e i costi correlati al TEV supportano la necessità di misure di profilassi almeno nei pazienti a rischio moderato e alto. Inoltre, numerosi studi clinici e successive metanalisi hanno dimostrato che la profilassi anti-trombotica riduce l'incidenza di TEV e di EP fatale senza associarsi a un incremento significativo del rischio emorragico (Dentali 2007). Ciò nonostante, la profilassi tromboembolica rimane sottoutilizzata, soprattutto in ambito non chirurgico (Tapson 2007, Cohen 2008, Gussoni 2009, Bergmann 2010).

Approccio alla profilassi del TEV nel singolo paziente

Vi sono sostanzialmente due modalità di profilassi del TEV.

La prima prevede una profilassi indiscriminata per tutti i pazienti appartenenti a un determinato gruppo di rischio procedurale (per esempio pazienti sottoposti a chirurgia generale oppure a chirurgia ortopedica); la seconda valuta il rischio tromboembolico nel singolo paziente, sulla base sia del rischio associato alla condizione morbosa o alla procedura a cui il paziente stesso è sottoposto sia dei fattori predisponenti individuali.

Il primo approccio è quello che veniva suggerito fino ad alcuni anni fa anche da autorevoli Linee guida internazionali (ACCP VIII Edizione, Geerts 2008). Negli ultimi anni è emerso il concetto di stratificazione del rischio individuale. Nell'ultima versione delle raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP IX Edizione 2012) si suggerisce, infatti, sia per il paziente chirurgico che per quello non chirurgico, un approccio personalizzato di profilassi basato sulla stima del rischio trombotico ed emorragico (Kahn 2012).

L'approccio individualizzato alla profilassi del TEV si basa sulla stima del rischio nel singolo paziente. A tale scopo sono stati proposti vari modelli di stratificazione del rischio (Risk Assessment Models, RAM), più o meno complessi, che tengano conto sia delle caratteristiche individuali del paziente (fattori di predisposizione) sia delle condizioni morbose incidenti (fattori di esposizione) (Thromboembolic Risk Factors Consensus Group 1992, Cohen 2005, Kucher 2005, Padova score 2010, Caprini score 2011). Mentre nei pazienti chirurgici la stratificazione del rischio individuale di TEV, sia in base al tipo di intervento sia in base ai fattori predisponenti (età, trombofilia nota, neoplasie maligne, storia di TEV), permette di identificare quei pazienti che possono trarre beneficio dalla profilassi antitrombotica ed individuare dosaggio e durata ottimali della profilassi, la stratificazione del rischio di TEV è senza dubbio più problematica nei pazienti medici. La difficoltà nasce da diversi elementi: in primo luogo, dalla eterogeneità dei pazienti dovuta alla loro complessità (prevalente polipatologia ed età avanzata); in secondo luogo, dalla frequente presenza di un elevato rischio emorragico. Nel paziente medico vi sono poi altre difficoltà intrinseche quali:

1. una diagnosi tempestiva spesso difficile;

2. il fatto che i pazienti sono spesso asintomatici per TEV;
3. la bassa sensibilità delle tecniche non invasive;
4. il fatto che l'EP è spesso il primo segno di TEV in atto;
5. l'ampia diagnosi differenziale.

Inoltre, gli studi clinici condotti su pazienti medici sono meno numerosi rispetto a quelli sui pazienti chirurgici, e i risultati sono spesso non comparabili, a causa dell'eterogeneità nel disegno degli studi e nelle tecniche utilizzate per la diagnosi di TVP. Un modello ideale dovrebbe essere in grado, da un lato, di identificare accuratamente i pazienti a rischio di TEV, inquadrandoli in categorie di rischio in base alle quali stabilire la più adeguata strategia di tromboprofilassi, dall'altro di escludere i pazienti per i quali la profilassi non presenta un rapporto rischio-beneficio favorevole. Inoltre, questi modelli dovrebbero essere basati sulle prove disponibili, venire adeguatamente validati, nonché esser semplici da utilizzare nella pratica clinica.

Linee guida disponibili sulla profilassi del TEV

Esistono in letteratura diverse Linee guida in questo settore. In particolare si segnalano il documento dell'American College of Chest Physicians (Kahn 2012) e quello inglese del NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (2015).

È chiaro che l'applicazione alla realtà italiane delle Linee guida internazionali richiede alcuni adattamenti. In Italia si sono resi disponibili nel tempo diversi documenti di raccomandazione come quelli della SIAPAV (2000), della Siset (2003), del CEVEAS di Modena (2009) e di alcune ASL o regioni, come quello prodotto dalla Regione Lazio.

Esistono, quindi, ottimi documenti di riferimento per la prevenzione del TEV, che dovrebbero scoraggiare la creazione di gruppi locali che si cimentino nella costruzione dalle fondamenta di nuove Linee guida.

Tuttavia, si è deciso di costituire un gruppo di coordinamento e una serie di gruppi di lavoro volti alla produzione di un documento toscano che tenga come punti di riferimento maggiori le bozze e l'esperienza maturata in seno al gruppo GRC e tutti i documenti italiani e internazionali reperibili. In particolare, è stato dato maggiore peso alle Linee guida dell'ACCP del 2012 e a quelle più recenti del NICE 2015. Il gruppo di coordinamento ha curato la ricerca delle fonti, la preparazione della parte generale e l'omogeneizzazione del metodo. I gruppi di specialisti hanno invece preparato una serie di raccomandazioni applicative per i diversi ambiti. Uno sforzo è stato speso anche per dedicare spazio alla stratificazione del rischio emorragico, pur con scarsità di prove chiare.

L'esperienza della Regione Toscana (dal dicembre 2009 alla revisione 2017)

Nell'ambito di un progetto di sviluppo di strumenti di prevenzione del TEV, promosso dal Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza dei Pazienti della Regione Toscana, dovevano essere elaborati quattro percorsi: in ortopedia e traumatologia, in medicina interna, in chirurgia generale e in rianimazione. Il primo ha già avuto modo di essere applicato e revisionato, mentre gli altri erano in fase di bozza avanzata al momento della nascita del progetto Linee guida.

Profilassi in ortopedia e traumatologia

Il percorso è costituito da due parti. La prima definisce nel dettaglio le attuali conoscenze sul rischio tromboembolico in ortopedia, identifica le raccomandazioni relative agli aspetti sui quali esistono forti prove scientifiche e dà indicazioni sulle aree nelle quali queste sono meno consistenti. La seconda, che rappresenta l'elemento di maggior rilievo e novità, è una scheda di valutazione semplificata del rischio tromboembolico del paziente, che nasce dall'esperienza, rivisitata, di altre realtà sanitarie italiane. La scheda viene proposta come strumento di semplice utilizzo, in adesione ai principi della medicina basata sulle prove di efficacia, per migliorare la pratica clinica quotidiana, rispondendo ad alcune esigenze:

1. identificare il rischio tromboembolico del paziente ortopedico;
2. razionalizzare e standardizzare i protocolli di profilassi;
3. aiutare il medico nel dosaggio dei farmaci antitrombotici disponibili in commercio, in rapporto alla stratificazione del rischio del singolo paziente.

Profilassi in medicina interna

La bozza del percorso per la prevenzione del TEV era nata da un'esperienza della Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) della Toscana e della Campania (Fontanella 2008) che avevano prodotto un protocollo, di facile utilizzo, che permetteva di stabilire il rischio individuale (fattori predisponenti + fattori di rischio incidenti) e la conseguente profilassi da adottare nel singolo paziente, attraverso la compilazione di una scheda da inserire nella cartella clinica. La scheda di profilassi era stata sperimentata in 23 UO di Medicina Interna della Toscana per 15 giorni su 1.648 pazienti consecutivi. La scheda era stata inserita nella cartella clinica perché il medico la compilasse all'entrata del paziente in Reparto. Non si erano verificate difficoltà nell'utilizzo e nessuno dei partecipanti aveva lamentato eccessivo dispendio di tempo. La scheda attribuiva punteggi ai singoli fattori di rischio ed alle patologie incidenti. Il punteggio finale, derivante dalla somma dei singoli punteggi, suggeriva l'utilizzo della profilassi farmacologica quando ≥ 2.5 (alto rischio). Si prevedeva addirittura la possibilità di identificare i pazienti ad altissimo rischio (≥ 4) in cui veniva suggerita l'associazione di profilassi farmacologica con mezzi fisici (calze elasto-compressive o compressione pneumatica intermittente). La scheda prevedeva anche la possibilità di specificare la motivazione di un'eventuale mancata somministrazione della profilassi farmacologica nel paziente ad alto rischio di TEV (esempio sanguinamento in atto). L'uso della scheda evidenziò che il 68% di pazienti ricoverati nei Reparti medici aveva indicazione alla profilassi farmacologica; il 30% di essi era da considerare ad altissimo rischio, tanto da prevedere l'aggiunta di mezzi non farmacologici di prevenzione quali compressione pneumatica intermittente o calze elasto-compressive. I pazienti erano spesso portatori di polipatologia, tanto che il 40% aveva più di tre fattori di rischio.

I risultati suggerivano che nella maggioranza dei pazienti ricoverati nei Reparti di Medicina Interna della Toscana è indicata una profilassi per il TEV, per via sia dell'età media avanzata, sia della polipatologia di tali pazienti. In assenza di protocolli applicabili ai pazienti medici, nelle precedenti raccomandazioni toscane, la suddetta scheda era stata inserita per orientare il clinico nelle sue decisioni pratiche. Il limite di questo protocollo risiedeva nella assenza di validazione in termini di efficacia e sicurezza nella prevenzione del TEV. Dopo la stesura delle raccomandazioni toscane sulla profilassi del TEV, si è affermato uno score clinico, denominato PADOVA score (Barbar 2010), che è stato validato in una coorte di pazienti internistici del Veneto. Lo score di PADOVA è costituito da 11 fattori di rischio per TEV con punteggi per ogni singolo fattore che variano da 1 a 3. Il punteggio derivante dalla somma dei singoli fattori di rischio presenti nel singolo soggetto identifica il paziente ad alto rischio di TEV quando lo score è ≥ 4 . Nello studio di validazione è stato dimostrato che i pazienti ad alto rischio di TEV (PADOVA score ≥ 4) sottoposti a profilassi farmacologica hanno un rischio di TEV sovrapponibile ai pazienti a basso rischio (PADOVA score < 4) non sottoposti a profilassi farmacologica. La profilassi farmacologica riduce il rischio di TEV del 80% nei pazienti ad alto rischio.

Lo score di PADOVA è stato successivamente indicato come score di riferimento da parte delle Linee guida ACCP 2012 e pertanto è divenuto di utilizzo comune nel paziente internistico.

Il Gruppo di lavoro ha ritenuto di adottare lo score di Padova come strumento

operativo di valutazione del rischio trombo embolico venoso nella attuale versione aggiornata delle raccomandazioni toscane.

Profilassi in chirurgia generale e rianimazione

La bozza sulla chirurgia generale ripercorreva la metodologia del documento di buona pratica sulla profilassi del TEV in ortopedia della GRC ed era stata sviluppata nell'ambito della UO di Chirurgia generale dell'Ospedale di Grosseto (Coratti e Annecchiarico) che già aveva iniziato ad applicarla. E' stata la base per le attuali Linee guida in quel settore. Infine, la bozza della profilassi del TEV in rianimazione era basata sui risultati di uno specifico progetto della AOU Careggi (Boddi, Peris, Batacchi) e anch'essa viene già applicata.

Metodi di sviluppo della linea guida

La metodologia per lo sviluppo delle Linee guida prevede che prima di intraprendere un nuovo lavoro si verifichi se siano già disponibili Linee guida di qualità cui fare riferimento. A tale scopo, nel primo lavoro del 2010 che ha condotto alla precedente edizione, sono state identificate la Linea guida dell'ACCP, ottava revisione (Geerts 2008) e le Linee guida sulla profilassi della tromboembolia post chirurgica della Regione Lazio, come la base di partenza per un lavoro di adattamento e implementazione delle raccomandazioni sulla profilassi del TEV.

Sono poi state identificate le Linee guida dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Prophylaxis of Venous Thromboembolism (SIGN 2002) e del National Institute for Health and Clinical Excellence, Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital (NICE 2010). Per questa edizione sono state considerate, come già accennato, le Linee guida ACCP del 2012 e NICE del 2015.

Il presente lavoro costituisce, almeno in parte, ciò che comunemente è definito un processo di adattamento locale. Le tappe di questo processo hanno inizialmente ripercorso prevalentemente quelle previste da un normale lavoro di sviluppo ex novo di una Linea guida: la costituzione di un gruppo multidisciplinare e la definizione delle raccomandazioni che rappresentano la fusione fra le sintesi delle prove disponibili e la realtà locale, ovvero l'applicabilità delle raccomandazioni stesse.

Per la costituzione del gruppo di lavoro multidisciplinare, le professionalità da includere sono state individuate sulla base delle Linee guida scelte.

Successivamente, facendo riferimento all'elenco di esperti che avevano già positivamente collaborato con i gruppi di lavoro promossi dalla GRC della Regione Toscana, si è proceduto a identificare i coordinatori per i gruppi di Medicina Interna, Chirurgia Generale, Chirurgia Ortopedica e Rianimazione/Medicina di Urgenza. Durante la prima riunione dei coordinatori, sono stati scelti i componenti potenziali da invitare nei singoli gruppi. Questa scelta è stata seguita da una delibera di nomina dei gruppi da parte della Giunta regionale.

Ciascuno dei componenti del gruppo ha partecipato alla redazione del testo complessivamente e con particolare riferimento ai capitoli di sua pertinenza.

Il lavoro si è svolto in sessioni ristrette per ciascun capitolo, consultazioni generali via e-mail e una serie di riunioni plenarie.

Per l'identificazione dei documenti sono state utilizzate la Cochrane Library e MEDLINE;

sono inoltre stati visitati e verificati i siti web di società scientifiche nazionali e internazionali del settore della trombosi.

Il gruppo di lavoro ha stabilito di adottare la notazione del livello delle prove e la forza delle raccomandazioni utilizzati dal Sistema Nazionale per le Linee guida (SNLG) nella versione del 2002.

In occasione del presente aggiornamento il gruppo di lavoro è stato leggermente modificato con nuovi membri che in parte hanno sostituito precedenti membri andati in quiescenza e in parte hanno anche coperto nuovi argomenti come quello della profilassi del TEV in DEA e sul territorio. Si è deciso infatti di estendere il documento dalla fase strettamente di degenza ospedaliera a quella del DEA e della dimissione sul territorio.

Adattamento delle Linee guida al livello locale

Questo documento vuole essere uno strumento operativo, realizzato insieme ai professionisti del settore, volto a migliorare e omogeneizzare le pratiche di profilassi del TEV a favore dei pazienti assistiti in ambito sia ospedaliero sia territoriale, della Regione Toscana.

La ricerca condotta negli ultimi anni a livello internazionale ha costituito un corpo di conoscenze valide e condivise che consentono di identificare raccomandazioni fruibili per la pratica clinica. D'altra parte, anche se alcune ASL toscane sono dotate di Linee guida o protocolli per la profilassi del TEV, non sempre queste coprono tutti gli ambiti.

Si è pertanto ritenuto utile procedere all'adattamento delle raccomandazioni contenute nelle Linee guida considerate valide per favorire l'adozione di comportamenti omogenei basati su informazioni aggiornate e coerenti.

Questa Linea guida contiene indicazioni applicabili a gruppi di pazienti e non intende sostituirsi al giudizio clinico del medico nei confronti del singolo paziente. Nell'esercizio del suo giudizio clinico, il medico può doversi discostare dalle raccomandazioni fornite; tuttavia, ogni decisione contraria o distante dalle attuali raccomandazioni dovrebbe essere documentata e giustificata in cartella clinica. A tal fine, è stato predisposto un apposito spazio nella scheda di valutazione del paziente. Le decisioni inerenti la prevenzione del TEV dovrebbero essere assunte collegialmente dai medici che si occupano del paziente in collaborazione con lo staff infermieristico, il cui coinvolgimento è irrinunciabile nell'ambito della profilassi sia farmacologica sia meccanica, le procedure per l'implementazione e il monitoraggio della profilassi dovrebbero essere elaborate e formalizzate in appositi documenti aziendali condivisi da tutto il personale coinvolto. Anche se queste Linee guida sono focalizzate.

esclusivamente sugli aspetti clinici, qualche considerazione riguardante gli aspetti economici è comunque opportuna soprattutto per i casi in cui la scelta della specialità prescritta ad uno specifico paziente può comprendere più alternative caratterizzate da efficacia sovrapponibile. In ambito territoriale, il costo per giornata di profilassi (o terapia) può differire notevolmente tra prodotto e prodotto; si tratta comunque di un'informazione di facile accesso essendo direttamente desumibile dal prezzo nominale del farmaco. In ambito ospedaliero queste differenze possono essere ancor più marcate dato che le gare ospedaliere possono determinare importanti sconti rispetto ai prezzi territoriali con conseguenti scostamenti spesso marcati tra prezzi nominali e prezzi reali; soprattutto in ospedale, si consiglia perciò di ricercare periodicamente i dati analitici sul costo di profilassi/terapia dei singoli agenti allo scopo di impiegare sempre il prodotto più economico scegliendolo tra quelli che mostrano pari efficacia e sicurezza.

I destinatari della Linea guida

Sono destinatari di questa linea guida il personale medico e infermieristico dei diversi reparti degli ospedali e del territorio, tutti i pazienti che si ricoverano in strutture ospedaliere e i loro familiari e anche i responsabili delle direzioni sanitarie e amministrative e delle farmacie che si occupano dell'organizzazione e degli acquisti nelle strutture o nei presidi sanitari in cui gli interventi chirurgici in questione hanno luogo.

Bibliografia

- Ageno W et al. Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Prevention of venous thromboembolism in immobilized neurological patients: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *ThrombRes*2009; 124:e26-31.
- Anderson FA jr et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1660–64.
- Anderson FA jr et al. Risk factor for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: S9-16.
- Aujesky D et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med* 2007; 261: 597-604.
- Azu MC et al. Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients: is prophylaxis necessary? *J Trauma* 2005; 59: 1345-49.
- Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*; 2010; 8: 2450-7.
- Bergmann JF et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost* 2010; 103: 736-48.
- Candrilli SD et al. Effect of injury severity on the incidence and utilization-related outcome of venous thromboembolism in pediatric trauma patients. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 554-57.
- CEVEAS - Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria CEVEAS. Prevenzione del tromboembolismo (TEV) in pazienti non chirurgici (2009) <http://www.ceveas.it/>.
- Cohen AT et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-59.
- Cohen AT et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-94.
- Dentali F et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-88.
- Department of Health and Human Services Agency for Health care Research and Quality. Guide to patient safety indicators. <https://www.qualityindicators.ahrq.gov/> March 2003. Version 3.1 (March 12,2007).
- Di Minno G et al. First Ambulatory Screening On Thromboembolism (FAST) Study Group. The First Ambulatory Screening on Thromboembolism (FAST): a multicentre,

- cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J thromb Haemost* 2005; 3: 1459-66.
- Fontanella A. Stratificazione del rischio e profilassi nel paziente medico. In *Disease management del tromboembolismo venoso: nuovi aspetti di profilassi, diagnosi e terapia*. Italian Journal of Medicine 2008; 2: S15-20.
- Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest* 2004; 126: S338-400.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Gussoni G et al. GEMINI Study Group. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. *Thromb Haemost* 2009; 101: 893–901.
- Hanson SJ et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *J Trauma* 2010; 68: 52-56.
- Hirsh J et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: S188-203.
- Hull RD et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8-18.
- Imberti D et al. Pharmacodynamics of low molecular weight heparin in patients undergoing bariatric surgery: a prospective, randomised study comparing two doses of parnaparin (BAFLUXstudy). *Thromb Res* 2009; 124: 667-71.
- Kahn SR et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2)(Suppl):e195S–e226S.
- Konstantinides S et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-69.
- Kucher N et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969-977.
- Kucher N et al. Physician compliance with advanced electronic alerts for preventing venous thromboembolism among hospitalized medical patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1291-96.
- Jiménez D et al. RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383-9.
- Laboratorio MeS. Il sistema di valutazione della performance della sanità toscana. Report 2015.
- Laboratorio MeS. Valutazione della performance del network delle regioni italiane 2013. Pubblicato da Scuola Sant'Anna di Pisa, report 2013.
- Mahé I et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *ThrombHaemost* 2007; 97: 581-86.

- Millar J and the members of the OECD patient safety. Panel selecting indicators for patient safety at the health systems level in OECD countries. OECD Health Technical Papersn. 18,2004. JT 00172762. www.oecd.org/els/health/technicalpapers.
- National Collaborating Centre for Acute Care 2010. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. <http://guidance.nice.org.uk/CG92>.
- Pannucci CJ et al. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 105-112.
- Samama MM et al. An Electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgery patients. *Haematologica* 2006; 91: 64-70.
- Shojania KG et al. Making Health Care Safer. A critical analysis of patient safety practices. Evidence Report/Technology Assessment No. 43 (Prepared by the University of California at San Francisco–Stanford Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0013), AHRQ Publication No. 01-E058, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2001.
- SIAPAV,SISET,SIDV-GIUV,CIF. Linee guida per la diagnosi ed il trattamento della trombosi venosa profonda. *Minerva Cardio angiolo*. 2000; 48: 197-275.
- SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prophylaxis of venous thromboembolism. October 2002.
- Tapson VF et al. IMPROVE Investigator. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132: 936-45.
- The Intensive Care Society. Guidelines for Venous Thromboprophylaxis in Critical Care. The Intensive Care Society Standard sand Guidelines, 2008. <http://www.ics.ac.uk/>.
- Treasure T et al. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *JR Soc Med* 2010; 103: 210-21.
- Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305: 567-74.
- Venous thromboembolism – reducing the risk: NICE guideline DRAFT (February 2015).

La valutazione del rischio tromboembolico individuale

Il rischio tromboembolico venoso nel paziente ricoverato risulta dalla somma di fattori predisponenti individuali e di fattori legati all'evento, classificabili in base alla causa di ricovero.

La conoscenza di specifici fattori di rischio in pazienti da sottoporre a procedure diagnostiche e terapeutiche di natura chirurgica o che si ricoverano in reparti medici, costituisce la base per un'appropriata profilassi della malattia tromboembolica venosa.

Approccio alla profilassi del TEV nel singolo paziente

La prevenzione del TEV dovrebbe costituire uno degli obiettivi primari di tutte le realtà cliniche nelle quali si osserva un'elevata incidenza di eventi in assenza di profilassi.

L'embolia polmonare è responsabile del 10% dei decessi in ambito ospedaliero, gli eventi sintomatici di TEV sono cinque volte più frequenti negli ultraottantenni e si verificano non solo durante la degenza in ospedale, ma anche nei tre mesi successivi alla dimissione (Spencer 2007). Questi dati suggeriscono la necessità di stratificare il rischio tromboembolico nel singolo paziente, per individuare non solo i soggetti da sottoporre a profilassi durante il periodo di ricovero, ma per avere elementi utili ad identificare chi e per quanto tempo può giovare, in sicurezza, di una prevenzione. Questa può essere applicata in maniera più appropriata cercando di identificare nello stesso momento sia i soggetti con un rischio elevato di TEV, sia coloro che presentano una elevata probabilità di andare incontro ad una complicanza emorragica. Il primo obiettivo è più facile da raggiungere nell'ambito chirurgico, dove l'intervento, in base alla sua tipologia permette in qualche modo di graduare il rischio, scandisce il momento di inizio della profilassi e consente di stabilirne la durata, come ad esempio avviene in chirurgia ortopedica. Per la stratificazione del rischio emorragico mantiene una sua validità l'anamnesi accurata, che potrà evidenziare familiarità per malattie emorragiche o pregressi sanguinamenti maggiori, la presenza di una epatopatia, l'uso concomitante di farmaci attivi sull'emostasi. I test di laboratorio di base potranno individuare i soggetti a maggior rischio per la presenza di un allungamento dell'aPTT o del PT (INR>1.5), una piastrinopenia (< 50.000), una insufficienza renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min). Dalla valutazione combinata di questi dati potrà essere considerato un piano individuale di profilassi.

Fattori di rischio individuali

Si conferma quanto deciso nella precedente versione delle Linee guida utilizzando un'unica stratificazione del rischio per i fattori individuali, riservando a ogni branca specialistica la definizione dei fattori legati al motivo di ospedalizzazione, ad esclusione della Medicina Interna dove è stato adottato uno specifico score validato (Barbar 2010).

I fattori di rischio sono stati graduati in base al loro peso rilevato in letteratura (Anderson 2003, Di Minno 2005, Samama 2006) e suddivisi in quelli di alto grado e in quelli di grado lieve - moderato.

I fattori di alto grado presentano tutti un OR fra 2 e 9 e a ciascuno è stato attribuito arbitrariamente il punteggio di 2:

1. storia personale di TEV;
2. trombofilia congenita (deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210a o doppia eterozigosi);
3. sindrome da anticorpi antifosfolipidi;
4. emiplegia o paraplegia da danno neurologico;
5. cancro in fase attiva;
6. sindrome mieloproliferativa;
7. chemioterapia o radioterapia;
8. insufficienza respiratoria con NIV (ventilazione non invasiva);
9. scompenso cardiaco classe NYHA III/IV;
10. sepsi;
11. gravidanza o puerperio (<6 settimane dal parto).

Ai fattori di basso-medio grado che hanno un OR <3 è stato attribuito un punteggio di 1:

1. storia familiare di TEV;
2. obesità;
3. uso di pillola contraccettiva o terapia ormonale sostitutiva post-menopausa (già dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione);
4. trombofilia congenita eterozigote (eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A);
5. varici importanti (insufficienza venosa cronica);
6. malattia infiammatoria cronica intestinale;
7. insufficienza respiratoria o BPCO riacutizzata;
8. presenza di CVC;
9. sindrome nefrosica;
10. recente (<1 mese) chirurgia e/o trauma;
11. infarto miocardio acuto;
12. malattia infettiva acuta.

Per quanto riguarda l'ipomobilità, si è considerata solo l'immobilità totale >3 giorni, attribuendole un punteggio di 1,5 (Hull. 2010).

Per l'età, è stato considerato che il rischio aumenta a partire dai 40 anni e tende a

raddoppiare per ogni successiva decade (Anderson 2003). Pertanto è stato attribuito il punteggio di 0,5 per l'età fra 40-60 anni, 1 per l'età fra 60-75 anni, 1,5 per l'età >75 anni (Di Minno 2005).

Raccomandazione

Al momento del ricovero in ospedale, di ogni paziente deve essere valutato il rischio tromboembolico venoso (**prova VI A**).

I mezzi di profilassi del tromboembolismo venoso

Misure generali

Nei pazienti immobilizzati, la stasi venosa può essere contrastata incoraggiando l'esecuzione di alcuni esercizi degli arti inferiori. L'emoconcentrazione aumenta la viscosità del sangue e nei pazienti immobilizzati contribuisce a ridurre la velocità del flusso ematico soprattutto nelle vene profonde. Tuttavia, non ci sono sufficienti prove sul bilancio rischi/benefici dell'emodiluizione o dei salassi (con eccezione per la policitemia primaria).

Raccomandazione

- È necessario incoraggiare la mobilitazione precoce dei pazienti anche attraverso esercizi per gli arti inferiori (**prova VI A**).
- Nei pazienti immobilizzati è necessario assicurare un'adeguata idratazione (**prova VI B**).

Metodi meccanici

Calze elastiche a compressione graduata (CCG)

Potrebbero essere efficaci per la profilassi del TEV nei pazienti a rischio con controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica per alto rischio emorragico.

Nei pazienti chirurgici, le CCG possono essere usate in combinazione con la profilassi farmacologica o con la compressione pneumatica intermittente, allo scopo di ridurre l'incidenza di TVP. Meno nota è l'utilità delle CCG nei pazienti medici, ed in particolare è stata dimostrata la loro inefficacia nei pazienti con ictus ischemico o emorragico acuto. Nei pazienti medici, infatti, le CCG sono state testate nel paziente con ictus cerebrale ischemico ed emorragico in fase acuta negli studi CLOTS I e II, dimostrando di non essere efficaci nel ridurre l'incidenza di TEV in questa tipologia di pazienti (Dennis 2009, The CLOTS Trial Collaboration 2010). Un altro studio, il LIFENOX, ha confrontato l'efficacia in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause e la sicurezza in termini di eventi emorragici dell'associazione enoxaparina 40 mg/die-CCG rispetto alle CCG da sole (Kakkar 2011). Lo studio, condotto in 7 nazioni non europee (Cina, India, Corea, Malesia, Messico, Filippine, Tunisia), non ha dimostrato differenze statisticamente significative nella mortalità totale tra i due regimi terapeutici confrontati, fino ad un follow-up di 90 giorni. Tuttavia questo studio è stato molto criticato per le sue limitazioni in termini metodologici e per la scarsa riproducibilità nei pazienti ricoverati nei reparti medici e pertanto i suoi risultati debbono essere valutati con estrema attenzione.

Le CCG dovrebbero essere mantenute almeno fino alla dimissione (o comunque fino alla completa mobilitazione del paziente).

Sono controindicazioni al loro impiego:

1. arteriopatie periferiche degli arti inferiori;
2. neuropatie periferiche;
3. deformità degli arti inferiori;

4. dermatiti.

Le precauzioni da adottare nel loro impiego sono:

1. scegliere una taglia appropriata;
2. calzare con cura seguendo il giusto verso;
3. controllare quotidianamente la circonferenza della gamba;
4. non ripiegare sulla gamba;
5. togliere quotidianamente per un tempo non superiore ai 30 minuti.

Raccomandazioni

- Le CCG sono indicate per la profilassi dei pazienti chirurgici con controindicazione assoluta a profilassi farmacologica per alto rischio emorragico (**prova I A**).
- Nei pazienti chirurgici le CCG possono essere utilizzate in combinazione con la profilassi farmacologica allo scopo di ridurre l'incidenza di TVP (**prova I A**).
- L'uso delle CCG potrebbe essere considerato nei pazienti ad altissimo rischio di TVP ricoverati in terapia intensiva in associazione alla profilassi farmacologica (**prova III B**).

Compressione pneumatica intermittente (CPI)

La CPI consiste nell'applicazione di un manicotto gonfiabile che comprime ritmicamente i muscoli del polpaccio o della coscia. Gli strumenti di compressione sono solitamente applicati prima, durante o dopo l'intervento chirurgico (insieme o senza CCG) e sono mantenuti fino alla mobilizzazione del paziente. Questa procedura può essere mal tollerata dal paziente per il fastidio provocato dalla compressione a intermittenza.

Gli studi sulla CPI per la prevenzione della TVP in pazienti sia ortopedici sia chirurgici hanno mostrato una riduzione del rischio relativo, mentre minori prove sono disponibili per i pazienti medici. Gli studi osservazionali hanno confermato la riduzione della re-ospedalizzazione per TEV in seguito a chirurgia dell'anca in elezione. Uno studio randomizzato controllato ha mostrato che l'uso combinato CPI ed eparine non frazionate riduce il rischio di EP nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca dal 4% all'1,5%. L'impiego della CPI, dovrebbe essere preceduto da uno studio eco color-doppler venoso degli arti inferiori, al fine di escludere una TVP sub clinica e asintomatica. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio CLOTS III che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della compressione pneumatica intermittente versus placebo nei pazienti con ictus cerebrale ischemico ed emorragico (CLOTS Trials Collaboration 2013). Lo studio CLOTS III ha dimostrato che la CPI riduce significativamente il rischio di TEV nei pazienti con ictus ischemico (riduzione del rischio relativo 28%) ed ancor più in quelli con ictus emorragico (riduzione del rischio relativo 64%) con una sicurezza pari a quella del placebo. Inoltre lo studio CLOTS III ha dimostrato che l'applicazione della CPI riduce significativamente, rispetto al placebo, la mortalità per tutte le cause nei pazienti con ictus ischemico ed emorragico nel follow-up a 180 giorni (riduzione del

rischio relativo 14%). Nello studio CLOTS III la mediana di mantenimento della CPI è stata di nove giorni.

I metodi meccanici possono essere preferibili per i pazienti a rischio di emorragia o quando si può configurare un rischio nella profilassi farmacologica o non ne sia chiaro il beneficio. I dispositivi meccanici sono controindicati nei pazienti a rischio di lesioni cutanee e/o patologie ischemiche delle gambe e neuropatia periferica. Inoltre, se usati impropriamente, possono essere veicolo di infezione fra pazienti.

Raccomandazione

La CPI è indicata nella profilassi della TVP nei pazienti chirurgici e in quelli ricoverati in terapia intensiva (**prova IA**).

La CPI è indicata nei pazienti con ictus emorragico in fase acuta (**prova IIA**) e nei pazienti con ictus ischemico ad alto rischio di trasformazione emorragica (**prova VI A**).

Metodi Farmacologici

Sebbene sia giustificato l'uso dell'eparina non frazionata (ENF), salvo che in chirurgia ortopedica maggiore, in linea generale sono da preferire le eparine a basso peso molecolare (EBPM) e il fondaparinux per il minor rischio di piastrinopenia da eparina e per la più vantaggiosa somministrazione (un'iniezione invece che due o tre al giorno). Questo gruppo di studio ha deciso di non proporre l'ENF nelle strategie di prevenzione annesse alle schede per i pazienti medici e chirurgici. Esistono limitate eccezioni a questo indirizzo (ad es. in cardiocirurgia).

Eparine a basso peso molecolare e fondaparinux

Caratteristica delle EBPM è quella di avere un'attività anti-fattore Xa maggiore dell'attività anti-trombinica (4:1, rispetto a 1:1 dell'ENF). Questa proprietà, in teoria, è molto favorevole per l'attività di profilassi, perché l'inibizione di una molecola di fattore Xa porta alla mancata generazione di 50 molecole di trombina. Non è necessario il monitoraggio di laboratorio. Il picco di attività anti-fattore Xa si raggiunge dopo 4 ore dalla somministrazione per via sc. Mentre esistono confronti fra la modalità di inizio preoperatoria e postoperatoria che suggerirebbero una pari efficacia in chirurgia ortopedica maggiore, in chirurgia generale non esistono studi consolidati che abbiano verificato l'efficacia di un inizio postoperatorio rispetto al classico inizio preoperatorio della profilassi. Va peraltro precisato che, in base alla letteratura disponibile, bemiparina, unica fra le EBPM disponibili in Italia, prevede in scheda tecnica la possibilità di un inizio postoperatorio.

L'intercambiabilità delle diverse EBPM è stata oggetto di ampio dibattito internazionale. Ma, se è vero che si tratta di entità farmacologiche diverse, è anche vero che sono state utilizzate e approvate per indicazioni in gran parte sovrapponibili. Spesso le aziende sanitarie mettono a disposizione del clinico soltanto una preparazione in base a meccanismi di gara. La valutazione della appropriatezza dell'uso dell'una o dell'altra preparazione dovrebbe tener conto di tre elementi:

- 1- la presenza di studi in letteratura che ne validi l'uso;
- 2- la numerosità e la forza di tali studi;
- 3- la scheda tecnica.

Relativamente al secondo punto, un recente lavoro che fa un'ampia revisione degli studi disponibili conclude che la qualità degli studi di supporto all'uso delle EBPM per la profilassi del TEV nei diversi ambiti clinici non è omogenea ed è inferiore per gli studi effettuati prima del 1990 (Agnelli 2015). Inoltre l'intercambiabilità clinica di EBPM nella pratica clinica rimane un problema, e la scelta di un prodotto dovrebbe essere basata su evidenze disponibili per ogni agente, e per ogni indicazione clinica dovrebbe esser derivata dagli studi clinici. Questo aspetto è estremamente importante nel paziente non chirurgico, dove solo poche molecole sono state analizzate in termini di efficacia e sicurezza in studi clinici randomizzati controllati.

Il fondaparinux, inibitore selettivo del fattore Xa, è un pentasaccaride sintetico contenente unicamente le 5 unità saccaridiche capaci di interagire con l'antitrombina per ottenere un'inibizione ottimale del fattore Xa. Non si lega alle proteine plasmatiche e induce raramente trombocitopenia da eparina (HIT)*. Ha

una lunga emivita (16-20 ore) ed è eliminato interamente per via renale. Lo si somministra sottocute una sola volta al giorno e la prima somministrazione deve essere in fase postoperatoria (6-8 ore dopo la fine dell'intervento, anche se un recente studio condotto in pazienti sottoposti a intervento di chirurgia ortopedica maggiore ha dimostrato la sua efficacia anche se iniziato più tardi, entro 24 ore dalla fine dell'intervento). È attualmente indicato nella profilassi in medicina interna, chirurgia addominale maggiore (in specie oncologica ad alto rischio) e in chirurgia ortopedica maggiore.

* Negli studi clinici, l'incidenza di trombocitopenia è stata simile nei due gruppi di pazienti trattati con fondaparinux e con enoxaparina (circa 3%). A sviluppare anticorpi antieparina sono stati rispettivamente il 4,3% e il 3,3% (FDA - Center for drug evaluation and research "Application number 21-345 – fondaparinux - Memorandum" 19 July 2001). Con fondaparinux sono invece del tutto occasionali (pochi casi descritti in letteratura) le complicanze trombotiche della HIT.

Nuovi anticoagulanti orali (NAO)

Hanno dimostrato di essere efficaci e sicuri nella prevenzione del TEV in chirurgia elettiva protesica di anca e ginocchio. Non trovano invece impiego al momento nella prevenzione del TEV in altri setting. In particolare, rivaroxaban e apixaban hanno dimostrato maggiore efficacia rispetto alle EBPM, con una sicurezza sovrapponibile, anche se tendenzialmente migliore con apixaban; dabigatran è risultato essere non inferiore alle EBPM in termini sia di efficacia sia di sicurezza. Peraltro, non esistono confronti diretti fra i NAO che consentano di stabilire con certezza una loro diversa efficacia e sicurezza. Non esistono prove in letteratura relative all'impiego dei NAO in pazienti sottoposti a intervento per frattura di collo di femore e nella profilassi prolungata oltre i 14 giorni dopo protesi di ginocchio; inoltre, l'esperienza nei pazienti fragili è limitata. Per il dabigatran non sono disponibili in letteratura dati relativi a pazienti sottoposti ad anestesia con catetere peridurale inserito a scopo analgesico. Un'analisi successiva alla pubblicazione degli studi di registrazione del rivaroxaban ne ha evidenziato la sicurezza in pazienti sottoposti ad anestesia neurassiale.

Apixaban e rivaroxaban sono stati testati nella profilassi del TEV nel paziente medico, rispettivamente negli studi ADOPT e MAGELLAN (Goldhaber 2011, Cohen 2013). Entrambi gli studi hanno dimostrato che, a fronte di una riduzione significativa del rischio di TEV nei confronti del placebo, questi due nuovi anticoagulanti orali aumentano significativamente il rischio emorragico, con un beneficio clinico netto sfavorevole. Pertanto ad oggi non sono indicati per questo utilizzo. Neppure lo studio APEX (Cohen 2016), condotto sempre nell'ambito della profilassi del TEV nel paziente medico con betrixaban, ha permesso di stabilire un vantaggio dei NAO in questa indicazione (Cohen, 2016). È ancora in corso uno studio in, questo setting di pazienti con rivaroxaban (studio MARINER), i cui risultati sono attesi nei prossimi anni (Granziera 2015).

Altri farmaci

L'aspirina non deve essere utilizzata come profilassi anti-TEV, come del resto è esplicitato dalla scheda tecnica e dalle scarse evidenze disponibili. I dicumarolici non dovrebbero essere utilizzati in quanto difficili da gestire e da mantenere in un

range di anticoagulazione terapeutico (INR compreso tra 2 e 3). Va precisato che entrambi questi farmaci sono ancora utilizzati nel Nord-America e ammessi dalle ultime Linee guida ACCP (Falck Ytter, 2012). Questo gruppo di studio non li raccomanda.

Dosaggi dei farmaci antitrombotici

In pazienti ad alto e altissimo rischio di TEV e limitatamente alle indicazioni da scheda tecnica:

1. dalteparina 5.000 U sc 8-12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì; oppure, in chirurgia ortopedica maggiore, 2.500 U 1-2 ore prima e 2.500 U 8-12 ore dopo l'intervento, quindi 5.000 U/dì; oppure, solo per la chirurgia d'anca, 2.500 U 48 ore dopo l'intervento, quindi 5.000 U/dì;
2. enoxaparina: 4.000 U sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
3. nadroparina: in chirurgia ortopedica maggiore, 38 U/kg 12 ore prima dell'intervento e 12 ore dopo, 38 U/kg ogni 24 ore nei tre giorni successivi l'intervento, incrementando quindi la dose a 57 U/kg/dì; in altri pazienti ad alto rischio: peso <50 kg 2.850 UI (0,3 ml) sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì; peso 50-70 kg 3.800 UI (0,4 ml) con le stesse modalità; peso >70 kg 5.700 UI (0,6 ml) con le stesse modalità;
4. parnaparina 4.250 U (0,4 ml) sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
5. reviparina 4.200 U sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
6. bemiparina 3.500 U sc iniziando 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
7. fondaparinux 2,5 mg sc 6-24 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
8. dabigatran, 110 mg per os 4-6 ore dopo l'intervento e poi 220 mg per os una volta al dì; in pazienti fragili (età >75 anni, clearance della creatinina 30-50 ml/min) e in pazienti in terapia con amiodarone, chinidina e verapamil è raccomandato il dosaggio iniziale di 75 mg e successivamente quello di 150 mg al dì;
9. rivaroxaban, 10 mg per os 6-10 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
10. apixaban 2,5 mg per os 12-24 ore dopo l'intervento e poi due volte al dì.

Nei pazienti non chirurgici, limitatamente alle eparine e al fondaparinux, si deve prescrivere il dosaggio di mantenimento della chirurgia sopra indicato.

In pazienti a rischio moderato di TEV e limitatamente alle indicazioni da scheda tecnica:

1. dalteparina 2.500 U sc 1-2 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
2. enoxaparina 2.000 U sc una volta al dì iniziando 12 ore prima dell'intervento;
3. nadroparina 2.850 U (0,3 ml) sc 24 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
4. parnaparina 3.200 U (0,3 ml) sc 2 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;

5. reviparina 1.750 U sc 2 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
6. bemiparina 2.500 U sc 6 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì.

Considerazioni sull'inizio preoperatorio della profilassi con eparina nei pazienti a rischio non elevato di TEV

Anche se le schede tecniche (AIC) prevedono l'inizio del trattamento eparinico nell'immediato preoperatorio, laddove si usino le dosi più basse di eparina indicate nei pazienti a rischio moderato di TEV, il gruppo di lavoro raccomanda, anche in linea con recenti riferimenti di letteratura (Gogarten 2010), che la somministrazione di eparina inizi 8-12 ore dopo l'intervento, sconsigliando la dose preoperatoria, perché l'inizio dell'intervento verrebbe a coincidere con il picco plasmatico dell'attività eparinica.

La valutazione del rischio emorragico in pazienti che devono eseguire la profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso

La profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso è basata sull'uso di anticoagulanti che trovano limitazione al loro impiego nei pazienti con aumento del rischio emorragico, nei quali un'inibizione dei meccanismi fisiologicamente preposti al controllo della formazione del trombo, potrebbe innescare un sanguinamento o aggravare un sanguinamento già in atto.

A fronte di una stratificazione sempre più precisa e individuale del rischio trombotico, la definizione del rischio emorragico, anche nelle ultime Linee guida (ACCP 2012, NICE 2015, Intensive Care 2008), non è chiaramente definita. Talora sono suggerite indicazioni empiriche, termine usato nel testo delle Linee guida di Intensive Care, non basate su dati ottenuti in trial clinici, per le quali non è possibile precisare il grado della prova. Si suggerisce l'effettuazione di un'accurata anamnesi finalizzata alla valutazione del rischio emorragico.

Le controindicazioni all'uso di una profilassi farmacologica del TEV sono riportate come assolute o relative, ma anche sulla definizione di quelle assolute ci sono discordanze fra le indicazioni riportate nelle diverse Linee guida. Per esempio, per le Linee guida NICE 2015 un numero di piastrine $<75.000/uL$ è un fattore di rischio di sanguinamento, mentre per le Linee guida di Intensive Care 2008 il cut - off di controindicazione assoluta per piastrinopenia è $<50.000/uL$.

Nelle schede tecniche (AIC) dei farmaci utilizzati nella profilassi del TEV (eparine a basso peso molecolare e fondaparinux) sono riportate contro indicazioni assolute e avvertenze all'uso non omogenee. È tuttavia da sottolineare che anche nelle schede sono utilizzati termini generici tipo "sanguinamenti clinicamente rilevanti" o "lesioni organiche a rischio di sanguinamento", per cui la decisione di iniziare o meno la profilassi si basa comunque su una valutazione individuale del rapporto rischio emorragico/rischio trombotico.

Controindicazioni assolute

Transitorie:

1. sanguinamenti in atto (cerebrale e/o gastrointestinale e/o genito-urinario);
2. piastrinopenia ($<20.000/\mu\text{L}$); per piastrinopenie fra 20.000 e 50.000/ μL è indicata la valutazione individuale del rapporto rischio emorragico/rischio trombotico.
3. alcuni interventi neurochirurgici o chirurgia oculare;
4. puntura lombare, anestesia lombare o epidurale nelle 4h precedenti o prevista nelle 12 ore successive alla somministrazione.

Permanenti:

coagulopatie congenite non trattate (NICE 2015) (emofilia e malattia di von Willebrand grave).

A proposito del rischio emorragico correlato alle procedure, le Linee guida di Intensive Care 2008 suggeriscono di somministrare la profilassi farmacologica per TEV sempre la sera dopo le h 18, in quanto gran parte delle procedure interventistiche a rischio emorragico vengono eseguite al mattino o nelle prime ore del pomeriggio. Utilizzando questo orario si limita sia il rischio emorragico procedura-correlato sia il numero di dosi di anticoagulante da somministrare.

Controindicazioni relative

Vanno valutate caso per caso:

1. coagulopatie acquisite (insufficienza epatica nella quale un INR $>1,5$ si può combinare con piastrinopenia);
2. concomitante utilizzo di anticoagulanti orali;
3. metastasi cerebrali o angiomi cerebrali ad elevato rischio sanguinamento (in rapporto al risultato di esami morfologici II livello, come angioTAC o RM);
4. ictus emorragico nelle prime 48-72 ore
5. ictus ischemico con evidenza di trasformazione emorragica parenchimale od a elevato rischio di trasformazione emorragica parenchimale;
6. emorragie gastriche e/o genito-urinarie o oculari nei 14 gg precedenti;
7. ipertensione arteriosa non controllata (PA $> 230/120$ mmHg) (NICE 2015);
8. endocardite infettiva acuta (a eccezione di quelle relative a protesi meccaniche).

Quando una controindicazione è transitoria, la profilassi antitrombotica dovrà essere indicata, al persistere del rischio trombotico, non appena il rischio emorragico sarà controllato. Si consiglia pertanto la rivalutazione del rischio emorragico ogni 24 h. Dai dati attualmente disponibili, i suggerimenti che si possono trarre sono solo di indirizzo: è buona pratica clinica valutare volta per volta la posizione della bilancia rischio/beneficio. In tutti i pazienti che necessitano di profilassi farmacologica antitrombotica la valutazione del rischio trombotico deve essere sempre accompagnata alla valutazione del rischio emorragico. La valutazione deve essere clinico-anamnestica, volta a identificare

coagulopati e acquisite e/o congenite, sanguinamenti recenti, interventi chirurgici e/o procedure a rischio già programmate, nonché di laboratorio.

Esami ematochimici essenziali per la valutazione del rischio emorragico sono:

- Emocromo per determinazione di:
 - a) conta piastrinica;
 - b) valore emoglobina (valori $<10\text{g/dL}$ o inferiori possono indurre il sospetto di sanguinamento in atto o recente, soprattutto se gli eritrociti sono microcitici e ipocromici).
- Assetto coagulativo per determinazione di:
 - tempo di protrombina (PT)
 - tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT);
 - livelli plasmatici di fibrinogeno

Integrare i singoli fattori di rischio emorragico in pratici score potrebbe aiutare il clinico nella scelta profilattica più appropriata. Mentre nel paziente chirurgico risulta di fondamentale importanza il tipo e la sede di intervento, oltre ai fattori di rischio individuali, nel paziente medico il rischio emorragico dipende dai fattori individuali, dalla patologia in atto e dalle patologie concomitanti (co-morbidità). Recentemente, per il paziente non chirurgico medico, è stato proposto uno score, denominato IMPROVE Bleeding Risk, che può essere utile come stima del rischio emorragico (Decousus 2011). Lo score (download), derivato appunto dallo studio IMPROVE, studio multicentrico che ha analizzato la profilassi del TEV in più di 15.000 pazienti con patologia medica acuta, effettuato in più di cinquanta nazioni di tutto il mondo, considera 13 fattori di rischio emorragico. Il punteggio finale derivante dalla somma dei singoli fattori di rischio presenti nel paziente definisce l'alto rischio di sanguinamento quando lo score produce un punteggio totale ≥ 7 . Nello studio di derivazione i pazienti con un punteggio < 7 avevano un rischio di sanguinamenti totali e maggiori a 14 giorni significativamente inferiore a quelli con punteggio ≥ 7 (1.5% e 0.4% contro 7.9% e 4.1% rispettivamente). L'IMPROVE Bleeding Risk score è stato recentemente validato in due studi clinici (Hostler, 2015 e Rosenberg, 2015) che hanno confermato i dati dello studio di derivazione. Pertanto, nei pazienti con IMPROVE Bleeding Risk ≥ 7 , l'uso della profilassi farmacologica del TEV dovrebbe essere attentamente ponderata e se possibile evitata, preferendo la profilassi meccanica con compressione pneumatica intermittente e laddove non disponibile con calze elastiche a compressione graduata (prova III A).

Occorre sottolineare che l'IMPROVE Bleeding Risk è stato derivato e validato in popolazioni di pazienti medici prevalentemente internistici ospedalizzati. Non esistono ad oggi studi clinici che abbiano validato questo score di rischio emorragico nei pazienti medici afferenti ai Dipartimenti di Emergenza-Accettazione, oppure gestiti sul territorio oppure ricoverati nelle Terapie Intensive, seppur il ricovero in questo setting rappresenti uno dei fattori di rischio di sanguinamento presenti all'interno dello stesso score, così come l'uso dei cateteri venosi centrali molto spesso utilizzati in Terapia Intensiva. Pertanto, in assenza, ad oggi, di score di rischio emorragico alternativi, il Gruppo di studio suggerisce l'utilizzazione dell'IMPROVE Bleeding Risk, come score di rischio emorragico, sia nel paziente internistico sia nel paziente medico gestito sul territorio, nel Dipartimento di Emergenza-Accettazione e nelle Terapie Intensive.

Raccomandazioni

- In tutti i pazienti che necessitano di profilassi farmacologica antitrombotica, la valutazione del rischio trombotico deve essere sempre accompagnata alla valutazione del rischio emorragico, identificando le controindicazioni assolute (permanenti o temporanee) e relative (**prova VI A**).
- Si suggerisce l'utilizzo dell'IMPROVE Bleeding Risk score come stima per il rischio di sanguinamento nel paziente non chirurgico (**prova III A**).
- Nei pazienti nei quali la profilassi farmacologica non può essere effettuata per sanguinamento in atto od alto rischio di sanguinamento, si raccomanda l'applicazione della profilassi meccanica con compressione pneumatica intermittente o, se non disponibile, con calze elastiche a compressione graduata (**prova I A**).
- Quando la controindicazione è "transitoria" la profilassi antitrombotica farmacologica dovrà essere iniziata, se persiste il rischio trombotico, non appena il rischio emorragico è controllato (**prova VI A**).

La profilassi antitromboembolica nel paziente con insufficienza renale

I pazienti con insufficienza renale sono ad aumentato rischio sia trombotico sia emorragico, la cui entità è diversa in rapporto alla patologia di base, al trattamento dialitico, alla somministrazione di eritropoietina e di altri farmaci e alla comorbidità. È necessario che sia appurata un'eventuale insufficienza renale in tutti i pazienti ricoverati. A tal fine, la *clearance* della creatinina è più affidabile della creatininemia. Esistono formule per calcolare la *clearance* dalla creatinina considerando l'età, il peso e il sesso del paziente.

Una di queste è la formula di Cockcroft e Gault: $(140 - \text{età}) \times \text{peso in Kg} / (72 \times \text{creatininemia in mg/dl}) \times 0,85$ (se donna). <http://www.kidney.org/kls/professionals/>. Recentemente sono state proposte anche le formule MDRD e CKD-EPI.

Le eparine e il fondaparinux (ma anche apixaban edoxaban, rivaroxaban e dabigatran) sono eliminati soprattutto per via renale; nei pazienti con insufficienza renale trattati con tali farmaci esiste, quindi, un pericolo di accumulo, con conseguente aumento del rischio emorragico. Questo può essere particolarmente rilevante negli anziani, nei diabetici e nei pazienti con altri fattori di rischio emorragico.

Il rischio è rilevante soprattutto per le dosi terapeutiche, mentre è minore per i dosaggi a scopo profilattico, per il quale le EBPM vengono usate abitualmente nei reparti di nefrologia e dialisi. Il rischio di accumulo riguarda tutte le EBPM, ma in misura diversa fra le varie eparine, in relazione alla distribuzione della lunghezza delle catene polisaccaridiche.

È stato riportato un possibile accumulo per l'enoxaparina usata al dosaggio di 40 mg una volta al dì per più di 8 giorni in pazienti di età >70 anni con *clearance* della creatinina compresa fra 20 e 50 ml/min (Mahé 2007). La determinazione dei valori di attività anti-fattore Xa non ha evidenziato rischio di accumulo per la dalteparina somministrata alla dose di 5.000 UI una volta al dì in pazienti con insufficienza renale cronica e *clearance* della creatinina calcolata <30 ml/min (Cook 2008).

Di prassi, va riservata attenzione ai pazienti con insufficienza renale moderata (*clearance* 30-50 ml/min), mentre le decisioni sui pazienti con insufficienza renale severa (*clearance* <30ml/min) devono essere prese su base individuale.

Con le EBPM a dosi profilattiche non è stata rilevata una differenza nel picco di attività anti-fattore Xa in pazienti con diversi gradi di insufficienza renale. Esiste una blanda correlazione dell'attività anti-fattore Xa con la *clearance*, ma non con il rischio emorragico. La maggior parte degli studi che hanno dato questi risultati relativamente rassicuranti, ha valutato pazienti con tempi di trattamento dell'ordine di 7 giorni, mentre poco è noto circa trattamenti prolungati. L'opinione generale, comunque, è che fino a 20 giorni (o forse 30) di profilassi possono essere utilizzati gli schemi usuali. L'uso di EBPM non è controindicato per *clearance* della creatinina <30ml/min, ma è ragionevole proporre un'attenta sorveglianza clinica o un adattamento posologico con scelta su base individuale che deve tener conto anche della durata del trattamento. Si consiglia, comunque, di controllare la scheda tecnica delle singole preparazioni.

L'uso di fondaparinux e dabigatran è assolutamente controindicato per *clearance* della creatinina rispettivamente <20 e <30 ml/min rispettivamente, in base alla scheda tecnica. L'uso di apixaban e rivaroxaban è controindicato per *clearance* della creatinina < 15 ml/min. Nei pazienti con *clearance* fra 20 e 50 ml/min, la scheda tecnica di fondaparinux consiglia di utilizzare la dose di 1,5 mg/dì. Nei pazienti con *clearance* della creatinina fra 30 e 50 ml/min la scheda tecnica di dabigatran suggerisce la dose di 75 mg due volte al giorno. Nei pazienti con *clearance* della creatinina <30 ml/min, i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa; ciò può aumentare il rischio emorragico. Le schede tecniche controindicano l'uso di apixaban e rivaroxaban in pazienti con *clearance* della creatinina <15 ml/min, mentre suggerisce un uso prudente nei pazienti con *clearance* della creatinina 15-29 ml/min. Cautela è suggerita anche nei pazienti con insufficienza renale moderata (*clearance* della creatinina 30-49 ml/min) trattati contemporaneamente con farmaci che inducono un aumento delle concentrazioni plasmatiche di apixaban e rivaroxaban.

I pazienti con insufficienza renale da sottoporre a chirurgia richiedono sempre una valutazione su base individuale di rischi e benefici attesi dai diversi farmaci. La disponibilità nell'ospedale di un Servizio di Emostasi e Trombosi in grado di misurare l'attività anti-fattore Xa è un elemento determinante nelle scelte terapeutiche.

Le Linee guida dell'ACCP non forniscono dati chiari sulla gestione di questi pazienti, ma raccomandano di:

- valutare la funzione renale ogni qual volta si deve decidere sull'uso e/o il dosaggio di EBPM, fondaparinux e altri farmaci antitrombotici che sono eliminati per via renale, soprattutto in pazienti anziani, con diabete mellito e con rischio emorragico elevato (prova I A);
- seguire, in rapporto ai diversi quadri clinici, una delle seguenti opzioni: evitare l'uso di anti-coagulanti che si accumulano in presenza di IRC, utilizzare una dose più bassa o monitorare le concentrazioni del farmaco o la sua efficacia terapeutica (prova I B).

In sintesi, poiché la diagnosi di insufficienza renale è spesso misconosciuta, il gruppo ritiene che in ogni reparto debba essere riportato in cartella il valore della *clearance* della creatinina calcolato con la formula di Cockcroft Gault.

Per i pazienti con *clearance* della creatinina <30 ml/min va valutata l'opportunità di ridurre il dosaggio di EBPM secondo quanto indicato dalla scheda tecnica del singolo farmaco.

Non è raccomandabile l'aggiustamento del dosaggio secondo l'attività antifattore Xa, in

quanto questa valutazione non è sempre disponibile e non è strettamente correlata né con l'efficacia né con il rischio emorragico.

Per fondaparinux esiste una formulazione (1,5 mg) da utilizzare in pazienti con *clearance* fra 20 e 50 ml/min.

È controverso l'uso di eparina non frazionata nella profilassi anti tromboembolica dei pazienti con insufficienza renale, in quanto non esistono valori di aPTT raccomandabili per l'uso in profilassi. La funzione renale va monitorata nel corso del periodo di trattamento anticoagulante.

Raccomandazione

- Si raccomanda di riportare nella cartella clinica di ogni paziente ricoverato il valore della clearance della creatinina calcolata (**prova VI A**).
- Nei pazienti con ridotta funzione renale si raccomanda di utilizzare i farmaci anticoagulanti seguendo le istruzioni riportate nella scheda tecnica del singolo farmaco (**prova VI B**).

La profilassi antitromboembolica nel paziente obeso

Molte informazioni sulla profilassi antitromboembolica nei pazienti obesi derivano da studi condotti nell'ambito della chirurgia bariatrica. Per le indicazioni in quel settore si rimanda allo specifico capitolo, mentre di seguito si riporta il ruolo che l'obesità deve avere nella scelta delle dosi di anticoagulanti per la profilassi in qualunque tipo di chirurgia o nel paziente non chirurgico.

Da tempo si dibatte se le dosi degli anticoagulanti debbano essere aumentate negli obesi, ma vi sono poche Linee guida disponibili. Infatti, dato che il volume intravascolare non è correlato linearmente con il peso corporeo, se si stabiliscono dosi di EBPM aggiustate in base al peso, si rischia il sovra-dosaggio; d'altra parte, se si usano le EBPM a dose fissa vi è il rischio di sotto-dosaggio. Di fatto, la sicurezza e l'efficacia dei vari dosaggi non sono state adeguatamente studiate in questi pazienti. Se infatti l'aumento del BMI si è dimostrato uno dei fattori di rischio più forti per il fallimento della profilassi del tromboembolismo venoso, è ancora dibattuto se un paziente con BMI >30 debba ricevere un più alto dosaggio di eparina a scopo profilattico (Boonyawat K, Crowther MA 2015).

A tale riguardo, le Linee guida dell'ACCP del 2004 (Hirsh 2004) suggerivano, su base empirica, di aumentare la dose di EBPM di circa il 25% nei pazienti obesi. Nell'edizione 2008 delle Linee guida ACCP si suggeriva il monitoraggio dell'attività anti-fattore Xa nei pazienti di peso >150 Kg trattati con dosi aggiustate di EBPM, ma non si definiva bene la correlazione tra livelli di anti-fattore Xa e manifestazioni cliniche (TEV ed emorragia).

Tradizionalmente, si considera che dopo 4 ore dalla somministrazione di EBPM i livelli di anti-fattore Xa in pazienti in profilassi debbano essere fra 0,1 e 0,4 U/ml.

Nelle ultime Linee guida ACCP del 2012 (Kahn 2012) non si fa riferimento al paziente obeso non chirurgico.

Uno studio sulla farmacodinamica della parnaparina in pazienti obesi (BMI >36), in cui era previsto un intervento di chirurgia bariatrica (Imberti 2010), ha fornito dati di potenziale interesse per orientare le scelte terapeutiche. Lo studio ha valutato l'attività anti-fattore Xa di un gruppo di pazienti trattati con 4.250 UI/al dì (dose profilattica standard per i pazienti a maggior rischio di TEV) con quella di pazienti trattati con una dose del 50% superiore. Mentre nei primi l'attività a 4 ore dalla somministrazione restava nel *range* atteso; negli altri pazienti sottoposti alla dose maggiore, l'attività anti fattore Xa era più elevata e spesso a livelli compatibili con una terapia anticoagulante e non con una profilassi. I risultati di questo studio, seppur indirettamente, suggeriscono la potenziale pericolosità di utilizzare nei pazienti obesi dosi di EBPM del 50% superiori a quelle standard.

Un recente studio clinico (Wang 2014) condotto su circa 9.000 pazienti dimostrerebbe che nei pazienti con BMI > 40 l'incremento della posologia della profilassi farmacologica basato sul peso ridurrebbe ai limiti della significatività statistica il rischio trombotico senza aumentare il rischio di sanguinamento. Invece, recenti meta-analisi sulla profilassi farmacologica nel paziente obeso sottoposto a chirurgia bariatrica concludono che incrementi del dosaggio della profilassi farmacologica basati sul peso rispetto al dosaggio standard aumentano il rischio di sanguinamento senza ridurre significativamente il rischio trombotico. Per quanto riguarda i nuovi anticoagulanti orali al momento non sono disponibili dati sull'opportunità di utilizzare una variazione della dose in rapporto al peso corporeo; sono disponibili solo indicazioni per una riduzione della dose per peso <60 kg o basso BMI (Morill et al. 2015).

In attesa di ulteriori dati della letteratura, il gruppo toscano suggerisce di non aggiustare la dose di EBPM in rapporto al peso corporeo (salvo che per nadroparina, quando usata secondo lo schema in base al peso corporeo). Tale suggerimento si applica anche a fondaparinux (in quanto gli studi che ne hanno validato l'efficacia includevano anche pazienti grandi obesi), apixaban, edoxaban, rivaroxaban e dabigatran.

Raccomandazione

Nei pazienti obesi si raccomanda di utilizzare i farmaci anticoagulanti per la profilassi del tromboembolismo venoso alle dosi raccomandate dalla scheda tecnica del singolo farmaco **(prova VI B)**.

La profilassi del tromboembolismo venoso in pediatria

L'incidenza annuale di TEV in pediatria è stata stimata in 0,7-1,0 per 100.000 abitanti, con una prevalenza di 5,3 per 10.000 ricoveri ospedalieri in base al registro VTE canadese (Andrew 1994) e queste cifre sono in buon accordo con più recenti registri nazionali. C'è una distribuzione bimodale con picchi nel periodo neonatale e nell'adolescenza. Diverse caratteristiche distinguono il TEV dell'infanzia da quello degli adulti, in particolare l'alta frequenza di eventi secondari (Chalmers 2006). Nei bambini più del 90% degli eventi sono legati a sottostanti fattori di rischio medici o chirurgici, di cui le Linee venose centrali (CVL) sono i più importanti. In linea con queste considerazioni vi è una elevata incidenza di trombosi degli arti superiori nei bambini con possibili esiti (Monagle 2000). Nel Registro canadese, una mortalità direttamente attribuibile al TEV si è verificata nel 2,2%, con trombosi ricorrente nell'8,1% e sindrome post-trombotica nel 12,4%, con un periodo medio di follow-up di 2,86 anni (Monagle 2000).

Un punto di discussione per il gruppo di lavoro è stata la profilassi farmacologica da attuare in età pediatrica (<18 anni). Tale settore è povero di prove di letteratura. Il bambino, infatti, ha un rischio trombotico basso che però può aumentare in presenza di fattori di rischio. Il gruppo ha eseguito, oltre a un'analisi della letteratura, una ricognizione presso alcuni centri pediatrici di eccellenza italiani e stranieri, rilevando che solo negli ultimi anni molti di questi hanno fissato un comportamento codificato per la profilassi antitromboembolica. Dovendo dare indicazioni di massima clinicamente applicabili, il gruppo ha quindi tenuto in considerazione recenti dati, relativi a un registro di traumi dello Stony Brook University Hospital di New York (Azu 2005): in più di 1.000 pazienti di età inferiore a 13 anni che non avevano ricevuto profilassi, non è stato osservato alcun evento di TEV. In oltre 1.000 pazienti di età fra 13 e 17 anni in cui la profilassi era stata decisa dal chirurgo in base a una scelta individuale sono stati segnalati due episodi in pazienti con trauma grave e controindicazione alla profilassi. Dati più recenti, ottenuti in ambito traumatologico (Candrilli 2009, Hanson 2010) confermano una bassa incidenza di TEV in pediatria che giustifica una profilassi farmacologica sistematica dopo aver individuato i pazienti a maggior rischio. Non vi è nessun dato di letteratura, invece, sulla chirurgia ortopedica in pediatria. Sono state anche prese in considerazione le Linee guida ACCP 2012 (Monagle 2012).

Il gruppo ha deciso che le Linee guida siano da applicare a tutti i pazienti adulti, mentre per i pazienti pediatrici che debbano essere sottoposti a chirurgia maggiore si consiglia quanto segue: in età puberale e post puberale viene suggerito di applicare il protocollo per l'identificazione dei fattori di rischio scegliendo su base individuale se prescrivere una profilassi solo fisica o anche farmacologica; in età prepuberale non viene suggerita la profilassi farmacologica, salvo casi particolari ritenuti dal curante a particolare rischio tromboembolico.

Fra gli elementi decisionali il gruppo attribuisce particolare importanza alla presenza di cateteri venosi centrali e alla storia di pregresso TEV, ma ritiene siano da considerare anche l'obesità, la familiarità per TEV in età giovanile (<50 anni), la nutrizione parenterale, la sedazione prolungata, il blocco neuromuscolare, le infezioni acute, i tumori, i traumi maggiori e malattie croniche quali cardiopatie congenite, connettivopatie o certe terapie (chemioterapia, estroprogestinici). La trombofilia va considerata solo se già nota e limitatamente alle alterazioni maggiori (deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per il fattore V A1691G o per il fattore II G20210A o doppia eterozigosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi).

Raccomandazioni

- In età prepuberale la profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso non è raccomandata (**prova VI A**).
- In età puberale e post-puberale vanno ricercati i fattori di rischio tromboembolico per identificare i pazienti a maggior rischio in cui attuare, con una scelta su base individuale, una profilassi (**prova VI B**).

Neuroblocchi e anestesi spinali

L'utilizzo e la diffusione di queste tecniche sono aumentati anche in chirurgia generale, in sostituzione dell'anestesia generale, in virtù della più efficace analgesia post operatoria e dei costi.

Tuttavia, negli ultimi anni vi è una crescente preoccupazione a causa di *report* sulla comparsa di lesioni neurologiche permanenti causate da ematomi perimidollari provocati da punture spinali o peridurali in soggetti in trattamento con anticoagulanti. Sebbene la letteratura scientifica abbia dimostrato come siano statisticamente irrilevanti tali complicazioni (1/150.000 peridurali e 1/220.000 spinali), per il singolo paziente a rischio rimane quotidianamente il dilemma se attuare o meno un blocco centrale durante profilassi antitrombotica farmacologica. A tale proposito, la condotta consigliata dal gruppo è in linea sostanzialmente con le indicazioni dell'ACCP 2012 e delle Linee guida della European Society of Anaesthesiology 2010.

Delle particolari considerazioni devono essere fatte in caso di utilizzo dei NAO Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban e dei Nuovi Antiaggreganti Piastrinici (NAP) Prasugrel e Ticagrelor.

In caso di utilizzo dei NAO la valutazione dell'intervallo di tempo necessario per eseguire una anestesia neuroassiale dopo la sospensione del farmaco si basa su:

- attenta considerazione dei fattori di rischio di complicanze tromboemboliche ed emorragiche;
- emivita plasmatica del farmaco;
- valutazione della funzionalità renale.

In caso di pazienti che presentano un alto rischio di stroke o di malattia tromboembolica è considerato adeguato, con un rischio accettabile di complicanze, la sospensione del farmaco per un periodo pari ad un intervallo di tempo uguale a 2/3 volte l'emivita plasmatica del farmaco.

In caso di pazienti con basso rischio di stroke o di malattia tromboembolica è considerato sicuro un intervallo di tempo uguale a 5/6 volte l'emivita plasmatica del farmaco (tabella 1) (Benzon 2013, Horlocker 2011).

La terapia con NAO può essere ripresa nei pazienti con basso rischio emorragico dopo 24 ore dall'esecuzione di una procedura anestesiológica neuroassiale/rimozione di catetere peridurale/spinale mentre per i pazienti con elevato rischio emorragico è consigliato attendere almeno 48 ore. In caso di pazienti che presentano un alto rischio di malattia tromboembolica o di stroke l'intervallo di tempo per riprendere la terapia con NAO è di 24 ore meno il tempo del picco di efficacia del farmaco (tabella 2) (Benzon 2013, Horlocker 2011).

Tabella 1

Farmaco	Tempo Picco efficacia
Dabigatran	2 h
Rivaroxaban	2.5-4 h
Apixaban	1-2 h
Edoxaban	1-2 h

Tabella 2

Farmaco	Emivita plasmatica	5 volte l'emivita plasmatica
Dabigatran	12–17h 28 h in caso di Cl. Cr <50ml/min	85 h (4 giorni) 140 h (6 giorni) in caso di Cl. Cr <50ml/min
Rivaroxaban	9–13h	65 h (3 giorni)
Apixaban	15 h	75h (3 – 4 giorni)
Edoxaban	8-10h	45h (2 giorni)

In caso di utilizzo dei NAP devono essere interrotti dai 5-7 giorni prima dell'esecuzione di una procedura anestesiologica neuroassiale e possono essere ripresi dopo 24 ore dall'esecuzione della procedura. Non esistono, al momento, per NAO e NAP antidoti specifici (Benzon 2013, Horlocker 2011) salvo che per il dabigatran (idarucizumab). Sarà nei prossimi anni disponibile anche un antidoto per gli inibitori del Xa.

In situazioni ad alto rischio emorragico può essere considerato l'utilizzo di idarucizumab antidoto del dabigatran, da somministrare alla dose di 5 g ev, o concentrato di complesso protrombinico alla dose di 25 U/kg ripetibile (per rivaroxaban, apixaban ed edoxaban).

Raccomandazioni

Nella profilassi anticoagulante dei pazienti sottoposti ad anestesia e/o analgesia neuroassiale, si raccomanda:

1. nessuna somministrazione di eparina non frazionata nelle 4-6 ore e di EBPM nelle 12 ore che precedono l'anestesia loco-regionale; per EBPM la sospensione deve essere di 24 ore nel caso si utilizzino dosaggi terapeutici;
2. la ripresa del trattamento con eparina deve essere ritardata di almeno 4 ore dopo la puntura, soprattutto in presenza di catetere peridurale;
3. deve essere sospesa la somministrazione di dicumarolici almeno 5 giorni prima dell'intervento (e in ogni caso l'esecuzione dell'anestesia loco-regionale e il posizionamento e la rimozione del catetere peridurale devono avvenire con un $INR \leq 1,4$);
4. in caso di terapia con anticoagulanti orali non inibitori della vitamina K (NAO) i pazienti sottoposti a blocchi neuroassiali e anestesia spinale devono essere considerati ad elevato rischio emorragico;
5. deve essere prestata particolare attenzione all'eliminazione delle associazioni pericolose: eparina (o fondaparinux) con antiaggreganti piastrinici o altri farmaci che inibiscono l'emostasi; comunque, mentre per l'uso di acido acetilsalicilico non esiste nessuna controindicazione all'esecuzione dell'anestesia loco-regionale, in caso di utilizzo di tienopiridine è necessario sospendere il farmaco (ticlopidina: 10 giorni prima; clopidogrel: 7 giorni prima);
6. la rimozione del catetere peridurale deve avvenire almeno 12 ore dopo l'ultima somministrazione di EBPM e si devono attendere almeno 4 ore per la somministrazione successiva;
7. se si utilizza fondaparinux, la rimozione del catetere peridurale deve avvenire 36 ore dopo l'ultima somministrazione e 12 ore prima della successiva (questo comporta la sospensione di un giorno della terapia con fondaparinux);
8. l'esame neurologico di questi pazienti deve essere minuzioso nell'arco delle 24 ore successive al blocco neurassiale.

La profilassi del tromboembolismo venoso negli interventi eseguiti in Day Surgery

Negli ultimi anni una crescente quantità di interventi minori vengono eseguiti in regime di Day Surgery vale a dire con dimissione entro 12 ore dal momento del ricovero ma spesso assai prima. Il gruppo di lavoro ha approfondito la discussione sulla profilassi in questi pazienti. L'applicazione delle schede di rischio porta infatti alla applicazione di una profilassi farmacologica in molti dei pazienti anche per piccoli interventi considerati di per sé a rischio basso per la combinazione del fattore età e di caratteristiche individuali pur in assenza di una immobilità postchirurgica. Le più comuni linee guida internazionali non aiutano a dirimere la questione. L'ACCP nella sua versione 2012 non tratta in maniera esplicita questo gruppo di pazienti mentre il NICE, anche nell'aggiornamento 2015, ha un paragrafo sulla Day Surgery da cui non è possibile estrapolare indicazioni chiare. Infatti si mantiene l'approccio generale basato sull'indicazione alla profilassi se è presente un fattore di rischio (fra quelli elencati in una tabella) e sulla scelta di una profilassi farmacologica se il rischio emorragico è basso e meccanica se è alto. Il gruppo ha deciso di non consigliare l'applicazione automatica delle schede di rischio in tutti gli interventi di Day Surgery ma di suggerire una scelta individualizzata nei pazienti sottoposti a intervento classificato a rischio basso (classe 0) basata sui seguenti elementi decisionali: pregresso episodio di TEV e previsione di ipomobilità postdimissione. In presenza di uno dei due va fatta la profilassi secondo la scheda di rischio usuale. Negli altri casi di interventi a rischio basso la profilassi non è consigliata.

Educazione del paziente e dei familiari a una corretta profilassi domiciliare del tromboembolismo venoso

La prescrizione al momento della dimissione di una profilassi farmacologica del TEV da eseguire a domicilio rende necessario predisporre le misure atte a garantire una corretta esecuzione della stessa:

- nella lettera di dimissione le modalità e la durata della profilassi dovranno essere ben chiare;
- il paziente dovrà essere informato dal personale sanitario circa il rischio di TEV, la sua durata, l'importanza di eseguire correttamente la profilassi e le possibili conseguenze del mancato rispetto delle prescrizioni;
- i farmaci antitrombotici dovranno essere distribuiti dalla farmacia ospedaliera dopo la dimissione almeno per i primi giorni di cura e, se non possibile, i sanitari dovranno eseguire la prescrizione su ricettario regionale;
- in caso di farmaci per uso parenterale il personale, attraverso contatto con il paziente o i suoi familiari, dovrà assicurarsi che la terapia possa essere effettuata tutti i giorni, inclusi i festivi. In caso contrario dovranno essere attivati i servizi domiciliari. Se possibile, il personale infermieristico dovrà insegnare al paziente o a un familiare le corrette modalità di esecuzione dell'iniezione sottocutanea;
- se il personale sanitario ha motivo di ritenere non eseguibile, per situazioni cliniche, sociali o logistiche, la terapia parenterale, andrebbero prescritti farmaci per via orale.

Raccomandazioni

Ogni Unità operativa deve avere un protocollo scritto per l'informazione e l'educazione del paziente sulle misure di profilassi del tromboembolismo venoso al momento della dimissione. Anche la scelta del farmaco antitrombotico deve essere volta a ottimizzare l'adesione alla terapia del paziente (**prova VI A**).

Gestione dei pazienti in terapia anticoagulante con inibitori della vitamina K (dicumarolici) da sottoporre a intervento chirurgico (**prova VI A**)

Obiettivo principale è portare il paziente all'intervento chirurgico con un'emostasi sufficiente, ma esponendolo per il più breve tempo possibile al rischio tromboembolico. Ogni ospedale dovrebbe avere un protocollo scritto e condiviso relativo alla gestione dei pazienti in terapia anticoagulante da sottoporre a intervento e richiedere la consulenza specialistica per preparare un piano personalizzato finalizzato alla sospensione e ripresa della terapia anticoagulante; è importante che la data prevista per l'intervento venga rispettata e la procedura non sia rimandata.

Il protocollo da seguire è il seguente:

- 1) Intervento da eseguire in **emergenza**: somministrare concentrato protrombinico (dose in base all'INR del momento) e vit. K 10 mg. ev fino al raggiungimento di un valore di INR <1.5
- 2) Intervento da eseguire in **urgenza differibile entro 48 ore**: somministrare vit. K 10 mg, eventualmente ripetibile, misurando l' INR ogni 8-12 ore fino al raggiungimento di un valore di INR <1.5
- 3) Intervento da eseguire in **elezione**:
 - sospendere warfarin almeno 5 giorni prima o acenocumarolo almeno 4 giorni prima;
 - iniziare la somministrazione di EBPM a dosaggio elevato (70 U/kg x 2) o profilattico elevato (vedi nota alla seguente tabella), il giorno dopo l'ultima somministrazione di dicumarolico. Non usare fondaparinux per il bridging;
 - riprendere l'assunzione del farmaco anticoagulante orale prima possibile nel periodo post-operatorio, entro 1-2 giorni dall'intervento, insieme all'EBPM che andrà sospesa solo quando l'INR raggiunge il valore di 2 per due giorni consecutivi.

Dosaggio della profilassi nei pazienti che hanno sospeso gli anticoagulanti orali inibitori della vitamina K

LIVELLO RISCHIO	PROTESI VALVOLARE CARDIACA	FA associata a:	TEV
ALTO	Tutte le mitraliche e le aortiche di vecchio modello o associate a FA Pregresso stroke	Valvulopatia mitralica o pregresso TIA o stroke	TEV < 3 mesi Trombofilia importante (difetto congenito antitrombina, proteina C, proteina S, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, omozigosi fattore V e II mutato)
MEDIO-BASSO	Tutte le altre situazioni	Tutte le altre situazioni	Tutte le altre situazioni

Alto rischio -> EBPM 70 U/kg x 2

Basso e medio rischio -> EBPM alla dose profilattica elevata (vedi 6.1)

Esempio di cronoprogramma di Bridging therapy

GIORNO DA INTERVENTO	TERAPIA	NOTE
- 5	Sospendere dicumarolico	
- 4/-3	Iniziare EBPM	Solo se INR < 2
- 1	Ultima dose EBPM: 24 ore prima (se dose doppia) o 12 ore prima (se dose singola)	Controllo INR: eventuale sommin. Vit. K
0		
+ 1	Riprendere dicumarolico Riprendere EBPM (se basso rischio sanguinamento)	Dicumarolico alla dose di mantenimento
+ 2	Riprendere EBPM (se alto rischio sanguinamento)	
> 3	Sospendere EBPM quando INR > 1.9	

Gestione dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NAO) da sottoporre a intervento chirurgico (prova VI A)

La recente approvazione dei NAO a dosaggi terapeutici per la profilassi dello *stroke* nei pazienti con fibrillazione atriale ed il trattamento della malattia tromboembolica venosa (e in futuro delle sindromi coronariche acute) pone il problema della loro gestione peri-operatoria. Obiettivo principale, come sempre, è portare il paziente all'intervento chirurgico con una emostasi sufficiente esponendolo per il più breve tempo possibile al rischio tromboembolico.

Non vi sono ancora dati sufficienti per formulare precise raccomandazioni. Per il comportamento da seguire si consiglia, nel frattempo, di riferirsi al documento della European Heart Rhythm Association, recentemente sottoposto a revisione (Heidbuchel e coll 2015).

Ogni ospedale dovrebbe avere un protocollo scritto e condiviso relativo alla gestione dei pazienti in NAO da sottoporre a intervento chirurgico ed in particolare dovrebbero essere ben definite procedure ed interventi in base alla tipologia di rischio emorragico a loro associati. Può in alcuni casi essere indicato richiedere una consulenza dell'esperto in emostasi e trombosi e/o del consulente internista o cardiologo per preparare un piano personalizzato finalizzato alla sospensione e ripresa del NAO; è importante comunque che la tempistica prevista per l'intervento venga rispettata e la procedura non sia rimandata.

Esistono una serie di procedure e/o interventi a basso/bassissimo rischio di sanguinamento che possono essere eseguiti senza sospendere il NAO ma operando al momento più basso della loro concentrazione plasmatica e dunque quando sarebbe prevista la nuova somministrazione orale. Per gli altri casi è prevista una sospensione che dipende dalle caratteristiche del farmaco, dalla funzione renale del paziente e dal rischio emorragico intrinseco all'intervento.

Nel caso di candidati ad interventi elettivi, il trattamento con i NAO dovrebbe essere sospeso almeno 24 ore prima dell'intervento; una interruzione più prolungata (da 48 fino a 96 ore) dovrebbe essere considerata in caso di insufficienza renale (specie per i pazienti trattati con dabigatran) o in situazioni caratterizzate da un rischio emorragico elevato (Tabella 3).

Ancora non definita la necessità di test di laboratorio prima di avviare il paziente alla chirurgia. Una valutazione laboratoristica pre-operatoria dovrebbe essere eseguita mediante un test cromogenico per la valutazione dell'attività anti-Xa (per rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) oppure un tempo di trombina diluito (dTT/Hemoclot) (per dabigatran); in caso di livelli elevati dei parametri coagulativi, l'intervento dovrebbe essere posticipato.

Dopo l'intervento, i NAO dovrebbero essere ripresi non appena possibile (e comunque non prima di almeno 12 ore nel post-operatorio). Il timing della ripresa dovrebbe essere basato su rischio tromboembolico del paziente e rischio di sanguinamento conseguente all'intervento. Il rischio tromboembolico è definito dal CHA2DS2-VASC per il paziente che è in profilassi con il NAO per una fibrillazione atriale o dal rischio di ricorrenze del TEV per i pazienti che assumono il NAO per questa indicazione. Nel paziente ad alto-moderato rischio tromboembolico sottoposto ad intervento ad alto rischio di sanguinamento, il NAO dovrebbe essere ripreso dopo 48 ore dall'intervento salvo sanguinamento in atto; nel paziente a basso rischio tromboembolico sottoposto ad intervento ad alto rischio di sanguinamento il NAO dovrebbe essere ripreso dopo 48-72 ore; nel paziente a basso rischio tromboembolico sottoposto ad intervento a basso rischio di sanguinamento il NAO

dovrebbe essere ripreso dopo 24 ore. In caso di impossibilità ad assumere terapia orale, è suggeribile l'impiego temporaneo di EBPM e la successiva reintroduzione dei NAO. Date le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di questi farmaci, nei pazienti in NAO sottoposti ad intervento chirurgico non è raccomandata l'esecuzione della bridging therapy con eparine. La Tabella 4 suggerisce le indicazioni per la ripresa del NAO.

In caso di intervento urgente è opportuno misurare i parametri coagulativi precedentemente menzionati; in caso di livelli elevati di questi ultimi, l'intervento dovrebbe essere posticipato per quanto possibile. Solo in caso di intervento non differibile e di rischio emorragico molto elevato, è opportuno considerare l'impiego di agenti emostatici (concentrati di complesso protrombinico non attivato o attivato, FEIBA, o fattore VII ricombinante attivato, r-VIIa o quando disponibili antidoti specifici). Nei pazienti che assumono dabigatran la dialisi è una possibile opzione per rimuovere il farmaco dal circolo.

Le indicazioni per la chirurgia in elezione sono riassunte nella Tabella 3

FARMACO	SOSPENSIONE IN BASE AL TIPO DI INTERVENTO	
DABIGATRAN (150 o 110 mg/12 h)	Basso rischio di sanguinamento	Alto rischio di sanguinamento
Creat. Clearance ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h
Creat. Clearance 50-80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h
Creat. Clearance 30-50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h
Creat. Clearance < 30 ml/min	Controindicato	Controindicato
RIVAROXABAN (20 o 15 mg/24 h) APIXABAN (10 o 5 mg/24 h) EDOXABAN (60 o 30 mg/24 h)	Basso rischio di sanguinamento	Alto rischio di sanguinamento
Creat. Clearance > 30 -ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h
Creat. Clearance 15-30 ml/min	≥ 36 h	≥ 48 h
Creat. Clearance < 15 ml/min	Controindicato	Controindicato

Tabella 3

Indicazioni sulla ripresa post-operatoria dei NAO

Ripresa ottimale del DOAC	
Intervento ad alto rischio di sanguinamento	
Alto/moderato rischio tromboembolico	48 ore
Basso rischio tromboembolico	72 ore
Intervento a basso rischio di sanguinamento	
Alto/moderato rischio tromboembolico	24 ore
Basso rischio tromboembolico	24 ore

Tabella 4

Dal momento che la ripresa della dose terapeutica dei NAO può avvenire dopo 48-72 ore dall'intervento chirurgico, o più tardi in caso di persistenza di sanguinamento o assenza di stabilizzazione del paziente, nei pazienti ad alto rischio di TEV correlato all'intervento si raccomanda di attenersi alle indicazioni sulla profilassi farmacologica o meccanica del TEV nel paziente chirurgico descritte nei singoli capitoli di queste Linee guida, a partire dalla sera dell'intervento fino alla ripresa del NAO. Nel caso si utilizzasse la profilassi farmacologica con EBPM, si raccomanda di sospenderla la sera precedente alla ripresa del NAO, nel caso si utilizzi fondaparinux si consiglia di sospenderlo 24 ore prima della ripresa del NAO.

Raccomandazione (prova VI A)

Pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K

- In caso di intervento urgente non dilazionabile in pazienti in trattamento con anticoagulanti orali inibitori della vitamina K è necessario somministrare concentrati di complesso protrombinico per portare l'INR sotto 1,5 prima dell'inizio dell'intervento.
- In caso di intervento urgente dilazionabile è opportuno ritardare l'intervento di almeno 24-48 ore misurando l'INR: se superiore a 2 somministrare vit. K 10 mg in 100 ml di fisiologica o glucosata ev e misurare l'INR ogni 6/8 ore fino a ottenere un valore <2. Con INR <2 iniziare con EBPM a dose profilattica (4.000-5.000 UI/die), programmare l'intervento prima possibile, quindi richiedere la consulenza specialistica per pianificare la ripresa della terapia anticoagulante dopo l'intervento.
- Nel caso, invece, di candidati a interventi in elezione, ogni ospedale dovrebbe avere un protocollo scritto e condiviso relativo alla gestione dei pazienti in terapia anticoagulante da sottoporre a intervento; quindi richiedere la consulenza specialistica per preparare un piano personalizzato finalizzato alla sospensione e ripresa della terapia anticoagulante; è importante che la data prevista per l'intervento venga rispettata e la procedura non sia rimandata.

Pazienti in terapia con NAO

- Ogni ospedale dovrebbe avere un protocollo scritto e condiviso relativo alla gestione dei pazienti in NAO da sottoporre a intervento chirurgico.
- Esistono una serie di procedure e/o interventi a basso/bassissimo rischio di sanguinamento che possono essere eseguiti senza sospendere il NAO ma operando al momento più basso della loro concentrazione plasmatica e dunque quando sarebbe prevista la nuova somministrazione orale.
- Nel caso di candidati ad interventi elettivi, il trattamento con i NAO dovrebbe essere sospeso almeno 24 ore prima dell'intervento; una interruzione più prolungata (da 48 fino a 96 ore) dovrebbe essere considerata in caso di insufficienza renale o in situazioni caratterizzate da un rischio emorragico elevato.
- Può in alcuni casi essere indicato richiedere una consulenza dell'esperto in emostasi e trombosi e/o del consulente internista o cardiologo per preparare un piano personalizzato finalizzato alla sospensione e ripresa del NAO; è importante comunque che la tempistica prevista per l'intervento venga rispettata e la procedura non sia rimandata.

Gestione dei pazienti in terapia antiaggregante piastrinica da sottoporre a intervento chirurgico (prova VI A)

L'acido acetilsalicilico assunto in prevenzione primaria va sospeso in tutti i casi. Assunto in prevenzione secondaria (per pregresso episodio ischemico cardiovascolare) va continuato a un dosaggio di 75-100 mg/dì. In caso di intervento urgente non dilazionabile, il chirurgo dovrebbe prestare particolare attenzione all'emostasi locale. In caso di emorragia, vanno somministrate 4-6 sacche di concentrato piastrinico. In caso di intervento urgente dilazionabile, se il paziente assume clopidogrel, ticagrelor, prasugrel o ticlopidina, va richiesta la consulenza specialistica per valutare se è possibile sospendere la terapia o se l'intervento vada fatto senza interromperla. Per interventi elettivi, se il paziente assume clopidogrel/ticagrelor/prasugrel o ticlopidina, sospendere rispettivamente 7 e 10 giorni prima dell'intervento, mentre per i pazienti in doppia antiaggregazione (aspirina e clopidogrel/ticagrelor/prasugrel) rinviare l'intervento se è prevista nei mesi successivi la sospensione di clopidogrel/ticagrelor/prasugrel; se non è prevista, richiedere consulenza specialistica. In tutti i casi, come regola generale, riprendere la terapia antiplastrinica prima possibile e comunque una volta controllata l'emostasi. Sono stati prodotti algoritmi per aiutare le decisioni del medico (Di Minno 2009). Le società cardiologiche italiane in collaborazione con quelle chirurgiche hanno prodotto un algoritmo diffuso anche in forma di app che può essere utilmente consultato (Rossini 2012)

Per quanto riguarda la Chirurgia Vascolare esistono esigenze diverse, in quanto la terapia antiaggregante è mantenuta o introdotta sin da prima dell'intervento. Anche in caso di doppia antiaggregazione (usualmente non sospendibile in pazienti con DES Coronarici), possono essere eseguite alcune tipologie di intervento come quelli in Chirurgia Open sul distretto Carotideo, Femorale, Popliteo ed anche interventi maggiori come sull'Aorta Addominale, quando non vi sia necessità di ampi scollamenti e utilizzando una più attenta emostasi.

Anzi per l'Endo Arteriectomia Carotidea è stato proposto di aggiungere all'ASA il Clopidogrel dalla sera precedente, con riduzione di nuove lesioni alla RM in diffusione e in una recente pubblicazione (Batchelder 2015) è stata evidenziata la netta riduzione del rischio neurologico nei casi sintomatici, se viene iniziata la doppia antiaggregazione sino dall'inizio della sintomatologia.

Nelle procedure Endovascolari non vi sono limitazioni, anzi in alcune come nello Stenting Carotideo, o di rivascularizzazione periferiche degli arti inferiori in occlusioni lunghe, o quando viene utilizzato uno Stent a rilascio di farmaco, la Doppia Antiaggregazione viene inserita di principio.

Nelle procedure che possono usufruire di un'Anestesia Locoregionale (Spinale o Lombare subaracnoidea) il loro utilizzo è condizionato, come già descritto in precedenza, dalla possibilità di utilizzare come unico antiaggregante l'ASA (norme SIAARTI).

Raccomandazione (prova VI A)

- L'acido acetilsalicilico assunto in prevenzione primaria va sospeso in tutti i casi. Assunto in prevenzione secondaria (per pregresso episodio ischemico cardiovascolare) va continuato a un dosaggio di 75-100 mg/die.
- In caso di intervento urgente non dilazionabile, il chirurgo dovrebbe prestare particolare attenzione all'emostasi locale. In caso di emorragia, vanno somministrate 4-6 sacche di concentrato piastrinico.
- In caso di intervento urgente dilazionabile, se il paziente assume clopidogrel o ticlopidina, va richiesta la consulenza specialistica per valutare se è possibile sospendere la terapia o se l'intervento vada fatto senza interromperla.
- Per interventi elettivi, se il paziente assume clopidogrel o ticlopidina, sospendere rispettivamente 7 e 10 giorni prima dell'intervento, mentre per i pazienti in doppia antiaggregazione (aspirina e clopidogrel) rinviare l'intervento se è prevista nei mesi successivi la sospensione del clopidogrel; se non è prevista, richiedere consulenza specialistica.
- In tutti i casi, come regola generale, riprendere la terapia antiplastrinica prima possibile e comunque una volta controllata l'emostasi.

Bibliografia

- Ageno W et al. Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. 1.Prevention of venous thromboembolism in immobilized neurological patients: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISCT). *ThrombRes* 2009; 124:e26-31.
- Agnelli et al. Thromboprophylaxis with Low-Molecular-Weight Heparins: An Assessment of the Methodological Quality of Studies. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 113-32.
- Andrew M et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in Children: First analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-1257.
- Anderon F A Jr et al. Risk factor for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:S9-16.
- Azu MC et al. Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients: is prophylaxis necessary? *J Trauma* 2005; 59: 1345-49.
- Batchelder A et al. Dual Antiplatelet Therapy Prior to Expedited Carotid Surgery Reduces Recurrent Events Prior to Surgery without Significantly Increasing Peri-operative Bleeding Complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50, e412-419.
- Boonyawat K, Crowther MA. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 68-74.
- Candrilli S D et al. Effect of injury severity on the incidence and utilization related outcomes of venous thromboembolism in pediatric trauma in patients. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 554-7.
- Chalmers EA. Epidemiology of venous thrombosis in neonates and children. *Thromb Res* 2006;118:3-12.
- CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 516–24.
- Cohen AT et al. MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 513-23.
- Cohen AT et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 2016; 375: 534-44.
- Cook D et al. Canadian Critical Care Trials Group. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care* 2008; 12: R32.
- Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK et al for the IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients. *Chest* 2011; 139: 69-79.
- Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 1958-65.
- Di Minno G et al. First Ambulatory Screening On Thromboembolism (fast) Study Group. The First Ambulatory Screening on Thromboembolism (FAST): a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *Jthromb Haemost* 2005; 3: 1459-1466.
- Di Minno MND et al. Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need

- for surgery. *Intern Emerg Med*. 2009; 4: 279-88.
- Douketis J, Bell AD, Eikelboom A, Liew A. Approach to the new anticoagulants in family practice. *Canadian Family Physician* 2014; 60: 989-995.
- Falck-Ytter Y et al. (American College of Chest Physicians) (2012) Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl): e278–325.
- Fontanella A. Stratificazione del rischio e profilassi nel paziente medico. In *Disease management del tromboembolismo venoso. Nuovi aspetti di profilassi, diagnosi e terapia*. Italian Journal of Medicine 2008; 2: S15-20.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Gogarten W et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendation of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 999-1015.
- Goldhaber SZ et al. ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2167-77.
- Granziera S et al. VTE primary prevention, including hospitalised medical and orthopaedic surgical patients. *Thromb Haemost* 2015; 113.
- Hanson S J et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *Jtrauma* 2010; 68: 52-56.
- Heidbuchel H et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015. August 31. pii: euv309. [Epub ahead of print].
- Hirsh J et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: 188S-203S.
- Hostler DC et al. Validation of the IMPROVE Bleeding Risk Score. *Chest*. 2015 Ahead epub of print.
- Hull R D et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8-18.
- Imberti D et al. Pharmacodynamics of low molecular weight heparin in patients undergoing bariatric surgery: a prospective, randomised study comparing two doses of parnaparin (BAFLUX study). *ThrombRes* 2009; 124: 667-71.
- Kakkar AK; LIFENOX Investigators. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2463-72.
- Mahé I et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost*. 2007; 97: 581-586.
- Monagle P et al. Outcome of pediatric thrombophilic disease: a report from the Canadian Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000; 4: 763-6.
- Monagle P et al. *Antithrombotic Therapy in Neonates and Children*. *CHEST* 2012 141 (2) (suppl):e 691S-e736S.
- Morill AM, Dan GE, Willet KC. Dosing of target specific oral anticoagulants in special populations. *Annals of Pharmacotherapy*, June 2015.
- Rosenberg D et al. External Validation of the Risk Assessment Model of the International

- Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for Medical Patients in a Tertiary Health System. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3: e001152.
- Rossini R e coll. Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico *G Ital Cardiol* 2012; 13: 528-51.
- Samama M M et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgery patients. *Haematologica* 2006; 91: 64-70.
- The Intensive Care Society. Guidelines for Venous Thromboprophylaxis in Critical Care. The Intensive Care Society Standard sand Guidelines, 2008. <http://www.ics.ac.uk/>.
- Treasure T et al. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *JRSocMed*.2010; 103: 210-21.
- The CLOTS (Clots in Legs or Stockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-Length Versus Below-Knee Stockings for Deep Venous Thrombosis Prophylaxis After Stroke. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 553-62.
- Wang TF et al. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese in patients *Thromb Haemost* 2014; 111: 88-93.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in medicina interna

Introduzione

Il paziente internistico acuto è a rischio di tromboembolismo venoso al pari del paziente chirurgico: in assenza di profilassi è infatti possibile documentare una trombosi venosa profonda nel 15% dei casi (Geerts 2008).

Lo studio italiano prospettico osservazionale GEMINI (Gussoni 2009), condotto su oltre 4.000 pazienti ricoverati in ospedali distribuiti su tutto il territorio nazionale, ha documentato nei pazienti ricoverati in medicina interna un'incidenza di TEV sintomatico del 3,65%. Questo dato è in linea con i 3 grandi trial MEDENOX (Samama 1999), PREVENT (Leizorovicz 2004) e ARTEMIS (Cohen 2006), che hanno definito l'entità del problema e stabilito l'efficacia della profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare (EBPM) e fondaparinux in questa categoria di pazienti. Attualmente, il TEV è di riscontro più frequente nel paziente internistico che nel paziente chirurgico: negli ultimi venti anni, infatti, l'embolia polmonare fatale si è ridotta del 78% in chirurgia a fronte di una ben più modesta diminuzione (18%) in medicina interna (Geerts 2008), dove numerosi studi documentano che non vi è un corretto utilizzo della profilassi antitrombotica (Gussoni 2009): vi è una tendenza alla sotto prescrizione, con percentuali di uso comprese fra meno del 30% e circa il 50% nei pazienti per i quali ci sarebbe l'indicazione, nonostante la provata efficacia.

Nello studio cross-sezionale, internazionale, condotto su oltre 60.000 pazienti ospedalizzati ENDORSE (Cohen 2008) solo il 40% dei pazienti internistici con indicazione a profilassi secondo le raccomandazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP) veniva effettivamente trattato. Un insoddisfacente impiego della profilassi viene riportato anche nel registro IMPROVE (Tapson 2007).

Nella realtà italiana, lo studio GEMINI ha evidenziato un'applicazione della profilassi nel 58,7% dei casi in cui vi era l'indicazione in accordo alle Linee-guida internazionali ACCP (Gussoni 2009). Uno studio americano ha mostrato che il 52 % dei pazienti che sviluppava TEV in ospedale aveva ricevuto una tromboprofilassi a dosi inappropriate (Tapson 2007).

La difficoltà di eseguire una corretta profilassi, nei tempi e nei modi, nelle degenze internistiche nasce da diversi elementi: in primo luogo, dalla problematica stratificazione del rischio in classi omogenee per l'eterogeneità dei pazienti dovuta alla loro complessità, alla costante polipatologia e all'eventuale età avanzata e, in secondo luogo, dalla frequente presenza contemporanea di un elevato rischio emorragico (Fontanella 2008).

Nel paziente internistico, oltre alle già descritte incertezze di ordine epidemiologico, vi sono poi difficoltà intrinseche quali: una diagnosi precoce di fatto difficile, l'insorgenza spesso asintomatica del TEV, la bassa sensibilità delle tecniche non invasive ma, soprattutto, l'ampia scelta di diagnosi alternative al TEV.

Stratificazione del rischio di TEV in medicina interna

Il Gruppo di Lavoro suggerisce che ogni paziente sia sottoposto ad una valutazione del rischio tromboembolico venoso e del rischio emorragico. Il Gruppo di lavoro suggerisce l'utilizzo dello score di PADOVA (Barbar 2010) come strumento di valutazione del rischio tromboembolico venoso, mentre suggerisce l'utilizzo dell'IMPROVE bleeding risk (Decousus 2011) per la stima del rischio emorragico. La profilassi farmacologica è suggerita nel paziente con score di PADOVA ≥ 4 . Nel paziente con IMPROVE bleeding risk ≥ 7 , il Gruppo di lavoro suggerisce cautela nell'utilizzo della profilassi farmacologica. Il Gruppo di lavoro suggerisce di rivalutare quotidianamente il rischio tromboembolico ed emorragico, variando le strategie di profilassi a seconda che prevalga l'uno sull'altro. Nel caso di pazienti ad alto rischio emorragico (IMPROVE bleeding risk ≥ 7), il Gruppo di lavoro suggerisce l'utilizzo della profilassi meccanica mediante CPI o, laddove non disponibile, con CCG. Il Gruppo di Lavoro suggerisce di intraprendere la profilassi farmacologica al cessare o al miglioramento delle condizioni che comportano l'alto rischio emorragico.

Protocolli e profilassi

Per la profilassi farmacologica nel paziente medico possono essere utilizzate: eparina non frazionata (ENF), EBPM e fondaparinux. Il Gruppo di lavoro suggerisce di preferire l'utilizzo di EBPM o fondaparinux rispetto all'ENF. Inoltre il Gruppo di lavoro suggerisce l'utilizzo di molecole che, al pari di indicazione da scheda tecnica, siano supportate da provata efficacia scientifica dimostrata da studi clinici randomizzati controllati nel paziente internistico.

Nel paziente ad elevato rischio emorragico si suggerisce l'utilizzo della CPI, riservando l'utilizzo delle CCG laddove la CPI non sia disponibile. Si sottolinea che le CCG non hanno dimostrato efficacia nel paziente con ictus cerebrale ischemico o emorragico e pertanto se ne sconsiglia l'utilizzo a favore della CPI, a meno che questa non sia disponibile.

Nella profilassi farmacologica, si possono considerare i seguenti farmaci:

- ENF (eparina calcica) 5.000 UI SC 2-3/Dì
- enoxaparina 4.000 UI sc 1/dì
- dalteparina 5.000 UI sc 1/dì
- fondaparinux 2,5 mg sc 1/dì
- nadroparina 3.800 UI sc 1/dì
- parnaparina 4.250 UI sc 1/dì
- reviparina 4.200 UI sc 1/dì

Si sottolinea la diversa evidenza scientifica tra le varie molecole, robusta per enoxaparina, dalteparina, nadroparina (quest'ultima specie nel paziente oncologico) e fondaparinux, meno solida per parnaparina e reviparina. Per enoxaparina, dalteparina e fondaparinux sono disponibili studi (Samama 1999, Leizorovicz 2004, Cohen 2006) che ne hanno dimostrato l'efficacia rispetto al placebo in pazienti internistici. Per la nadroparina sono disponibili solo studi in particolari *subset* internistici (insufficienza respiratoria) (Fraisse 2000), cancro (Agnelli 2009) e su campioni di numerosità limitata.

In ampie metanalisi (Wein 2007, Kannan 2007) la ENF si è dimostrata inferiore rispetto a EBPM/fondaparinux nel prevenire il TEV (riduzione di circa 1/3 del rischio relativo di

TVP). Inoltre, EBPM/fondaparinux si associano a minori complicanze emorragiche sia in sede di iniezione sia generali.

I nuovi antitrombotici orali, inibitori del fattore Xa (apixaban, edoxaban e rivaroxaban) e della trombina (dabigatran) non sono raccomandati per la profilassi del TEV nel paziente medico.

La scelta della EBPM per la profilassi del TEV nel paziente internistico deve essere coerente con le indicazioni contenute nella specifica scheda tecnica. Nella condizione normativa attuale tali indicazioni differiscono per le varie preparazioni; di conseguenza, la scelta per il singolo paziente dovrà essere differenziata in base alla specifica condizione clinica da sottoporre a profilassi.

Le EBPM, come l'ENF, necessitano di un controllo periodico dell'emocromo per evidenziare un'eventuale piastrinopenia da eparina (HIT), che peraltro si verifica con una frequenza significativamente inferiore rispetto all'ENF (<1%vs1-3%). Il fondaparinux ha minore necessità di questi controlli, in quanto i casi segnalati di HIT sono sporadici e dubbi, inoltre, può essere usato nei pazienti con allergia o intolleranza alle EBPM non presentando allergia crociata con l'eparina. Per fondaparinux sono disponibili maggiori dati circa il mantenimento della stessa dose anche nei pazienti obesi (BMI>30) che, invece, è meno chiaro per le EBPM.

Particolare attenzione è da prestare al paziente con insufficienza renale cronica: il fondaparinux presenta un dosaggio apposito di 1,5 mg da usare in tutti i pazienti con *clearance* della creatinina fra 20 e 50 ml/min, mentre il farmaco è controindicato in pazienti con *clearance* <20ml/min. Per le EBPM si ritiene di rimandare a quanto indicato nelle schede tecniche dei diversi preparati (vedi parte generale), in quanto esistono pochi e controversi dati sulla necessità e sull'eventuale entità della riduzione delle dosi in questi pazienti (Douketis 2008).

Nei pazienti con emorragia maggiore in atto o gravemente piastrinopenici (<20.000 mm³) o con altri gravi deficit dell'emostasi, la terapia farmacologica anticoagulante è controindicata, almeno nella fase acuta e pertanto si suggeriscono metodi meccanici che nel paziente internistico sono costituiti dalla CPI e, laddove non disponibile, dalle CCG.

I pazienti con ictus ischemico ed emorragico rappresentano un sottogruppo di pazienti medici ad alto rischio di TEV. L'incidenza di TEV sintomatico ed asintomatico nei pazienti con ictus ischemico è del 13.5%, in quelli con ictus emorragico è del 17% come dimostrato dall'analisi dei pazienti sottoposti a placebo negli studi CLOTS (Dennis 2011).

Esiste incertezza sull'indicazione, sull'inizio e sulla tipologia della profilassi del TEV nel paziente con ictus emorragico e/o ischemico.

Nel paziente con ictus emorragico nella fase acuta prevale il rischio di espansione dell'ematoma, che può verificarsi in circa il 40% nelle prime 24 ore. Pertanto almeno fino a dimostrazione di cessazione del sanguinamento e dati i recenti risultati dello studio CLOTS III, si suggerisce di iniziare e proseguire per almeno 48-72 ore la profilassi mediante CPI (prova IIA) o, laddove non disponibile la CPI, con CCG salvo controindicazione al loro utilizzo (prova VIA). Una volta dimostrata la stabilizzazione clinico-neuroradiologica del paziente potrà essere considerata la profilassi farmacologica con preferenza per le EBPM (prova IV B). L'evidenza scientifica a favore della profilassi farmacologica nel paziente con ictus emorragico è scarsa e basata su studi di bassa qualità metodologica (Masotti 2012). Una meta-analisi di quattro di questi studi comprendenti un gruppo di controllo, evidenzia che la profilassi farmacologica riduce significativamente l'incidenza di EP senza aumentare significativamente l'incidenza di espansione dell'ematoma o ri-sanguinamento (Paciaroni 2011). Basate su queste scarse

evidenze, le più recenti Linee guida europee dichiarano di non poter dare suggerimenti sull'ottimale inizio e durata della profilassi farmacologica nell'ictus emorragico, mentre è possibile dare una raccomandazione forte sull'utilizzo della CPI almeno nelle prime 48-72 ore (Steiner 2014). D'altro canto le più recenti Linee guida americane suggeriscono di effettuare la CPI per le prime 48-72 e quindi a dimostrazione di una stabilizzazione clinico-neuroradiologica di passare a profilassi farmacologica con EBPM (Hemphill 2015).

Meta-analisi nel paziente con ictus ischemico dimostrano che la profilassi farmacologica del TEV riduce significativamente l'incidenza di TVP sintomatica con una riduzione del rischio relativo del 69% (Lansberg 2012). Le più recenti Linee guida internazionali suggeriscono l'uso della profilassi farmacologica con EBPM, eparina non frazionata o CPI nell'ictus ischemico con gradi di raccomandazione diversi (II B ACCP, IA AHA/ASA). L'EBPM dovrebbe essere preferita alla eparina non frazionata così come dimostrato nello studio PREVAIL (Sherman (raccomandazione II B ACCP 2012). Tutte le Linee guida internazionali concordano nell'evitare la profilassi con CCG (Qaseem 2011, Lansberg 2012, Jauch 2013).

Nell'ictus ischemico e restrizione della mobilità, il Gruppo di Lavoro suggerisce che l'inizio della profilassi farmacologica sia attentamente ponderato nel paziente ad alto rischio di o con trasformazione emorragica, più frequente nell'ictus cardioembolico o da malattia dei grossi vasi. In questi pazienti può essere considerato l'uso della CPI o delle CCG (solo se CPI non disponibile) nelle prime 48-72 ore, quindi una volta dimostrata la stabilizzazione clinico-neuroradiologica la profilassi farmacologica con EBPM dovrebbe essere intrapresa. Negli altri casi la profilassi farmacologica può essere iniziata fin da subito.

La durata della profilassi è oggetto ancora oggi di controversie. Sicuramente la profilassi farmacologica dovrebbe coprire tutto il periodo di ricovero o anche oltre, se permangono i fattori di rischio per TEV come ad esempio l'ipomobilità a domicilio, almeno per 14 giorni (raccomandazione II A ACCP IX Edizione 2012). Gli studi clinici che hanno valutato l'estensione della profilassi oltre le due settimane (studio EXCLAIM con enoxaparina, studio ADOPT con apixaban, studio MAGELLAN con rivaroxaban), hanno dimostrato, a fronte di un indubbio vantaggio in termini di riduzione del rischio tromboembolico, un eccessivo rischio di sanguinamento (Sharma 2012), pertanto ad oggi non è raccomandata l'estensione della profilassi farmacologica del TEV oltre le due settimane (raccomandazione di grado IIB delle Linee guida ACCP IX Edizione 2012). Tuttavia l'analisi di alcuni sottogruppi di pazienti dello studio EXCLAIM ed alcuni studi clinici non randomizzati, hanno evidenziato che esistono pazienti con patologie interniste che potrebbero giovare di un'estensione prolungata della profilassi farmacologica, almeno fino a 30 giorni. In particolare l'analisi dei sottogruppi dello studio EXCLAIM dimostrano che le femmine, con ridotta mobilità e ultra settantacinquenni, ed i pazienti con ictus cerebrale, specie se con anamnesi positiva di pregresso episodio di TEV, potrebbero avere un rapporto efficacia/sicurezza favorevole (Hull 2010, Turpie 2013). Ulteriori sottogruppi di pazienti in cui l'estensione della profilassi oltre le due settimane potrebbe essere considerata nel singolo paziente sono rappresentati dai pazienti con neoplasia, con grave patologia infettiva e quelli con anamnesi di episodio di TEV (Amin 2012, Scannapieco 2010, Spyropoulos 2009). Esistono dati indiretti che dimostrano che una recente ospedalizzazione nei tre mesi precedenti rappresenta un fattore di rischio per TEV (Spencer 2007, Spyropoulos 2009, Masotti 2015). La distribuzione degli eventi di TEV in certi sottogruppi di pazienti ospedalizzati come i pazienti con sepsi, scompenso cardiaco, riacutizzazione di BPCO, neoplasie, ictus è tipicamente bi-modale con un picco nei primi 10 giorni ed un successivo picco, minore rispetto al precedente, intorno ai 30 giorni. Il rischio perdura, riducendosi progressivamente, per i novanta giorni successivi all'evento (Amin 2012, Dennis 2011, Spyropoulos 2009). Il Gruppo di Lavoro pertanto suggerisce di soppesare sul singolo paziente il

rischio trombo embolico ed emorragico ed eventualmente estendere la profilassi oltre le due settimane nel paziente ad altissimo rischio di TEV e basso rischio di sanguinamento. Il Gruppo di Lavoro suggerisce che l'indicazione alla durata della profilassi del TEV sia espressamente dichiarata nella lettera di dimissione ospedaliera.

La ipomobilità cronica, in assenza di eventi acuti quali sepsi, riacutizzazione di BPCO, scompenso cardiaco non rappresenta fattore di rischio di TEV (Gatt 2004). Il Gruppo di lavoro suggerisce di non effettuare la profilassi farmacologica nel paziente cronicamente allettato, salvo di fronte a patologie acute. In tal caso la modalità e la durata dovrà essere sovrapponibile a quella effettuata nel paziente medico ospedalizzato.

Raccomandazioni

Per il paziente medico a rischio di TEV ricoverato in ospedale si raccomanda tromboprofilassi con:

1. eparina a basso peso molecolare (EBPM) (**prova I A**);
2. fondaparinux (**prova II A**).

Per i pazienti ad alto rischio di TEV (PADOVA score ≥ 4) ma con controindicazione alla tromboprofilassi per sanguinamento in atto od alto rischio emorragico (IMPROVE Bleeding Risk ≥ 7), si raccomanda estrema cautela nell'uso della profilassi farmacologica e si suggerisce l'uso di mezzi meccanici (compressione pneumatica intermittente o, se non disponibile, calze elasto-compressive) (**prova III A**), almeno fino al termine del sanguinamento o alla risoluzione dei fattori che comportano l'alto rischio emorragico.

Come buona pratica clinica, il gruppo di esperti raccomanda di:

3. non l'uso di ENF, salvo casi particolari, dati i confronti sfavorevoli con EBPM (in termini sia di efficacia e sicurezza sia di praticità di uso) (**prova VI A**);
4. considerare le EBPM e il fondaparinux come i farmaci di riferimento per la profilassi (**prova VI A**).

Il fondaparinux dovrebbe essere preferito (**prova VIA**) nei pazienti:

- con intolleranza o allergia all'eparina;
- a rischio di HIT o piastrinopenici;
- obesi.

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in medicina interna

Nome _____ Cognome _____ Età _____

Motivo del ricovero _____

Clearance della creatinina _____ ml/min

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO INDIVIDUALE PER PAZIENTE RICOVERATO IN MI (PADOVA SCORE)

1 1 punto per item

2 2 punti per item

3 3 punti per item

- ☐ Età ≥ 70 anni
- ☐ Insufficienza respiratoria
e/o scompenso cardiaco classe III/IV NYHA
- ☐ IMA o ictus ischemico
- ☐ Infezione acuta e/o malattia reumatica
- ☐ Obesità
- ☐ Trattamento ormonale in corso

- ☐ Recente
(≤ 1 mese)
chirurgia o trauma

- ☐ Pregresso episodio tromboembolico venoso
- ☐ Cancro in fase attiva
- ☐ Mobilità ridotta
(Allettato da almeno tre giorni; considera anche il paziente che,
seppur allettato, si reca autonomamente ai servizi igienici)
- ☐ Conosciuta trombofilia maggiore
(difetti di antitrombina, proteina C o S, fattore V di Leiden,
mutazione G20210A della protrombina,
sindrome da anticorpi antifosfolipidi)

Rischio globale _____ =
TOTALE

☐ Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

☐ SI ☐ NO

Data: ____ / ____ / ____

Durata consigliata _____ giorni

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia



Rischio* Strategie Somministrazione Durata

RISCHIO BASSO

< 4

Nessuna profilassi

RISCHIO ELEVATO

≥ 4

Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux

EBPM dose raccomandata per il singolo farmaco (valutare la riduzione della dose in base alla Clearance della creatinina secondo indicazioni della singola scheda tecnica)

Fondaparinux 2,5 mg/die
(1,5 mg se clearance creatinina fra 20 e 50 ml/min)

Durante il periodo di ricovero valutare il proseguimento a domicilio della profilassi se permane un alto rischio alla dimissione (di norma fino ad un massimo di 28 giorni)

* Nei pazienti con sanguinamento in atto o con rischio elevato di sanguinamento (IMPROVE BLEEDING RISK ≥ 7) considerare l'opportunità di utilizzare esclusivamente mezzi fisici (compressione pneumatica intermittente o, solo se non disponibile, calze a compressione graduata), almeno fino a che permane il sanguinamento o l'elevato rischio di sanguinamento.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

IMPROVE BLEEDING RISK

FATTORI DI RISCHIO	PUNTEGGIO
Moderata insufficienza renale (ClCr 30-59 ml/min)	1
Sesso maschile	1
Età 40-84 anni	1,5
Neoplasia in fase attiva	2
Patologie reumatiche	2
Cateteri venosi centrali	2
Ricovero in terapia Intensiva o in Unità Coronarica	2,5
Insufficienza renale severa (ClCr < 30 ml/min)	2,5
Insufficienza epatica con coagulopatia (INR > 1.5)	2,5
Età ≥ 85 anni	3,5
Trombocitopenia (<50 x 10 ⁹ cell/L)	4
Sanguinamento nei 3 mesi precedenti	4
Ulcera gastro-duodenale in fase attiva	4,5
PUNTEGGIO TOTALE	

Punteggio totale <7 Rischio di sanguinamento basso

Profilassi farmacologica possibile

Punteggio totale ≥ 7 Rischio di sanguinamento alto

La profilassi farmacologica è da considerare con estrema cautela.

Preferire in questi pazienti compressione pneumatica intermittente o, se non disponibile, calze a compressione graduata

Bibliografia

- Agnelli G et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943-9.
- Amin AN et al. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med* 2012; 7: 231-8.
- Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7.
- Cohen AT et al. ARTEMIS Investigators Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 325-329.
- Cohen AT et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-394.
- Decousus H et al. for the IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE Investigators. *Chest* 2011; 139: 69-79.
- Dennis M et al. CLOTS trials collaboration. The timing, extent, progression and regression of deep vein thrombosis in immobile stroke patients: observational data from the CLOTS multicenter randomized trials. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2193-200.
- Douketis J et al. Canadian Critical Care Trials Group. Prophylaxis against deepvein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the LMWH Dalteparin: an assessment of safety and pharmaco dynamics *Arch Internal Med* 2008; 168: 1805-1812.
- Fontanella A. Stratificazione del rischio e profilassi nel paziente medico. In *Disease Management del tromboembolismo venoso. Nuovi aspetti di profilassi, diagnosi e terapia. Italian Journal of Medicine* 2008; 2: S15-20.
- Fraisse F et al. Nadroparin in the prevention of deep venous thrombosis in acuted e compensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 1109-1114.
- Gatt ME et al. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. *Thromb Haemost* 2004; 91: 538-43.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Gussoni G et al. GEMINI Study Group. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. *Thromb Haemost* 2009;101:893-901.
- Hemphill JC 3rd et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46: 2032-60.
- Hull RD et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxisfor Venous Thrombo Embolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: arandomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8-18.
- Jauch EC et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Health care Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947.

- Kanaan AO et al. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medical ill patients. *Clin Ther* 2007; 29: 2395-2405.
- Lansberg MG et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e 601 S-36S.
- Leizorovicz A et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879.
- Masotti L et al. Characteristics and clinical management of acute pulmonary embolism in real world: findings from TUSCAN-PE study. *Ital J Med* 2015; 9: 121-129.
- Masotti L et al. Pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism during acute phase of spontaneous intracerebral hemorrhage: what do we know about risks and benefits? *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18; 393-402.
- National Collaborating Centre for Acute Care 2010. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. <http://guidance.nice.org.uk/CG92>
- Nicolaides AN et al. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25:101-161.
- Paciaroni M et al. Efficacy and Safety of Anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism inpatients with acute cerebral hemorrhage. A Meta-Analysis of Controlled Studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 893-8.
- Qaseem A et al for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 155: 625-32.
- Samama MM et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill patients. *Neng IJMed* 1999; 341: 793-800.
- Scannapieco G et al. TERSICORE Study Group. Incidence and predictors of venous thromboembolism in post-acute care patients. A prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2010; 104: 734-40.
- Sharma A et al. Extended thromboprophylaxis for medically ill patients with decreased mobility: does it improve outcomes? *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2053-60.
- Sherman DG et al; PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1347-55.
- Spyropoulos AC et al. Rates of venous thromboembolism occurrence in medical patients among the insured population. *Thromb Haemost* 2009; 102: 951-7.
- Steiner T et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014; 9: 840-55.
- Tapson VF et al. IMPROVE Investigator. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007;132: 936-945.
- Treasure T et al. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *JR Soc Med* 2010; 103: 210-2.

- Turpie AG et al. EXCLAIM Investigators. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study. *Stroke* 2013; 44: 249-51.
- Wein L et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1476-1486.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale

Introduzione

In assenza di profilassi, l'incidenza di trombosi venosa profonda si colloca tra il 10 e il 40% nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia generale. Il 25-30% delle TVP è prossimale e sintomatica ed è a rischio di complicarsi con un'embolia polmonare. Il 10-20% delle TVP di gamba si estende lungo le vene prossimali (distretto femoro-iliaco) e può causare embolia polmonare (EP). Il razionale della profilassi del TEV in chirurgia parte dall'analisi dei fattori di rischio individuali e legati alla procedura. Sebbene l'obiettivo principale della profilassi tromboembolica sia la prevenzione della EP fatale, importante è altresì la prevenzione delle TVP che non portano a exitus. La maggior parte degli episodi di TEV post chirurgico si verifica dopo la dimissione, in un periodo che può variare dalle 2 settimane fino a circa 2-3 mesi dalla procedura chirurgica. Pertanto, la mancata profilassi, oltre a complicare e prolungare i ricoveri ospedalieri, può determinare ricoveri ripetuti.

Stratificazione del rischio tromboembolico

Sulla base dell'effetto cumulativo dei fattori di rischio, è possibile identificare diversi livelli di rischio cui applicare diverse misure di profilassi.

Allo scopo di definire il rischio di TEV nel paziente ricoverato, si è elaborata una scheda di definizione individuale del rischio, costituita da una parte relativa alle caratteristiche del paziente e da una relativa al rischio relativo alla procedura chirurgica.

Rischio individuale

Il Gruppo di Lavoro ha concordato che le caratteristiche individuali dei pazienti che vanno ad aggiungersi e a incrementare il rischio di TEV relativo alla procedura chirurgica debbano essere comuni e ugualmente pesate per tutti gli ambiti medici e chirurgici. Per la loro definizione, si veda la parte generale. La definizione del rischio legato alle caratteristiche del paziente è inclusa in tutte le schede di valutazione.

Rischio relativo alla procedura chirurgica

La collocazione dei diversi interventi nelle singole classi di rischio tiene conto in particolari di alcuni fattori:

- complessità della procedura chirurgica (per esempio, il rischio aumenta negli interventi eseguiti per patologia oncologica, di elevata complessità e associati a estese dissezioni linfonodali);
- durata complessiva dell'intervento (le procedure superiori a 30-40 minuti presentano sempre un rischio aumentato);
- sede dell'intervento (la chirurgia pelvica presenta un incremento del rischio);
- organo bersaglio (la chirurgia pancreatica e prostatica presentano un incremento del rischio);
- accesso laparoscopico (lo pneumoperitoneo prolungato rappresenta un fattore di rischio).

Tabella 2. Dimensione del rischio di TEV in relazione al distretto anatomico al tipo di intervento.

Rischio	Distretto	Procedura
Basso (punteggio 0)	Collo	exeresi cisti congenite del collo biopsie linfonodali paratiroidectomia emitiroidectomia tiroidectomia totale diverticolectomia Zenker rifacimento anastomosi esofagea
	Mammella e tegumenti	exeresi semplice di lesioni e quadrantectomia semplice (+/-BLS) cisti pilonidale
	Torace	mediastinoscopia toracoscopia
	Addome e pelvi	colecistectomia (<i>open/VLS</i>) appendicectomia (<i>open/VLS</i>) ernioplastica ombelicale (<i>open/VLS</i>) plastica di laparocele VLS ernioplasticainguinale/crurale <i>open</i> plastica di piccolo laparocele <i>open</i> chiusura di ileostomia/colostomia chirurgia annessiale (<i>open/VLS</i>) altra chirurgia pelvica femminile minore
	Retto-ano	emorroidectomia STAR fistulotomia/fistulectomia sfinterotomia drenaggio ascesso perianale exeresi locale di lesione ano-rettale prolassectomia secondo Delorme
	Arti	confezione FAV per emodialisi safenectomia
Medio (punteggio 1)	Collo	linfektomie cervicali radicali
	Mammella	quadrantectomia + linfektomia ascellare mastectomia (+/- linfektomia ascellare) ricostruzioni mammarie complesse mastoplastica riduttiva bilaterale
	Torace	bullectomia exeresi semplice di lesioni mediastiniche resezioni atipiche (<i>open/VATS</i>)
	Addome e pelvi	colecistectomia + coledocotomia VLS/ERCP funduplicatio (<i>open/VLS</i>) miotomia esofagea (<i>open/VLS</i>) surrenectomia VLS splenectomia (<i>open/VLS</i>) PSC-digiunostomia (<i>open/VLS</i>) nephrectomia totale (<i>open/VLS</i>) nephrectomia parziale (<i>open/VLS</i>) ernioplastica inguinale/crurale VLS viscerolisi (<i>open/VLS</i>) isterectomia semplice
	Retto-ano	plastica fistola retto-vaginale escissioni complesse di lesioni rettali prolassectomia secondo Althmeier
	Arti	amputazione gamba-coscia

Elevato (punteggio 2)	Torace	lobectomia polmonare (<i>open/VATS</i>) pneumonectomia (<i>open/VATS</i>) timectomia (<i>open/VATS</i>) esofagectomia (<i>open/VATS</i>)
	Addome e pelvi	gastrectomia subtotale (<i>open/VLS</i>) gastrectomia totale (<i>open/VLS</i>) banding gastrico VLS gastroplastica McLean VLS sleeve resection VLS by-pass gastrico VLS altre procedure per obesità patologica resezione di tenue (<i>open/VLS</i>) resezione colica (<i>open/VLS</i>) resezione retto (<i>open/VLS</i>) epatectomia (<i>open/VLS</i>) procedure complesse sulla VBP (<i>open/VLS</i>) surrenectomia (<i>open/TFL</i>) pancreasectomia (<i>open/VLS</i>) aneurismectomia aortica isteroannessiectomia radicale (<i>open/VLS</i>) prostatectomia radicale cistectomia radicale
	VLS: video laparoscopia VATS: Video Assited Thoracic Surgery TFL: Toraco-Freno-Laparotomia	

Protocollo di profilassi

Diverse metanalisi hanno sintetizzato i risultati degli studi condotti fino dagli anni 80 sull'incidenza di TVP nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico, in assenza di profilassi. L'incidenza di TVP in tali pazienti era del 15-30%, con tassi di EP fatale pari a 0,2-0,9%. Per motivi etici non sono più stati condotti studi in assenza di profilassi e pertanto non sono reperibili dati più recenti (Geerts 2008). Se da un lato il diffuso impiego della profilassi, la mobilitazione precoce e altre precauzioni nella fase perioperatoria hanno ridotto i rischi di tromboembolia, dall'altro il fatto che, grazie al miglioramento della sopravvivenza nella popolazione, un maggior numero di pazienti anziani eventualmente portatori di patologie associate venga sottoposto a interventi complessi, può elevare tale rischio. L'impiego delle terapie neoadiuvanti e la riduzione dei tempi di degenza (e la concomitante riduzione della durata della profilassi tromboembolica) contribuiscono a un ulteriore incremento del rischio, che deve pertanto essere compensato da una profilassi adeguata.

Numerosi studi randomizzati controllati e metanalisi suggeriscono l'impiego routinario della profilassi tromboembolica in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia generale (Gould 2012, Geerts 2008, Nicolaides 2006, SIGN 2002).

Sia l'eparina non frazionata (ENF) che le eparine a basso peso molecolare (EBPM) riducono il rischio di TEV asintomatico e sintomatico almeno del 60%.

La profilassi è basata sull'utilizzo di:

- mezzi meccanici (calze elastiche a compressione graduata, CCG, compressione pneumatica intermittente, CPI e altri dispositivi). Secondo le ultime Linee guida NICE del 2015 i mezzi fisici di profilassi vanno applicati all'ammissione ospedaliera e tenuti fino a che persiste la ridotta mobilitazione del paziente. In aggiunta ai mezzi fisici nei pazienti con alto rischio trombotico e basso rischio emorragico va

utilizzata la profilassi farmacologica in accordo con i fattori di rischio individuali specifici per paziente e tipo di procedura chirurgica.

- farmaci anticoagulanti (eparine, fondaparinux e altri anticoagulanti).

In chirurgia generale le EBPM rappresentano oggi la profilassi farmacologica di riferimento.

L'uso di fondaparinux è indicato solo nella chirurgia addominale maggiore in specie oncologica in particolare nei pazienti ad altissimo rischio di TEV. Altre indicazioni su base individuale sono rappresentate da pazienti con controindicazioni assolute o relative all'uso di eparine (allergie, pregressa trombocitopenia da eparina-HIT). Il dosaggio di fondaparinux va adattato alla funzione renale (seguendo la scheda tecnica) e l'inizio della terapia deve essere solo postoperatorio. In chirurgia, la durata della profilassi farmacologica è almeno di 7 giorni. In ogni caso è variabile a seconda del grado di rischio, della ripresa della mobilitazione e della patologia di base (Kearon 2003).

Nei pazienti chirurgici oncologici a rischio molto elevato è consigliabile prolungare la profilassi farmacologica per quattro settimane dopo l'intervento.

Per i pazienti obesi non esistono ancora evidenze solide riguardanti il tipo, il dosaggio e la durata della profilassi. Tuttavia le ultime evidenze scientifiche sembrano poter indirizzare verso una mobilitazione precoce del paziente e l'utilizzo di farmaci anticoagulanti, specialmente le EBPM, associati a mezzi meccanici per tutti i tipi di interventi di chirurgia bariatrica (ASMBS 2013). Questa chirurgia viene quindi inserita tra gli interventi ad elevato rischio di TEV (punteggio 2).

Ulteriori speciali attenzioni vanno riservate nella personalizzazione della profilassi in pazienti ad alto rischio emorragico, con insufficienza renale, di ambito pediatrico e sottoposti ad anestesia neurassiale (vedi parte generale).

Per gli interventi classificati a rischio basso (classe 0) eseguiti in Day Surgery non è di massima indicata la profilassi e la compilazione della scheda di rischio regionale salvo in caso di pazienti con pregresso episodio di TEV e/o con previsione di ipomobilità postdimissione.

Raccomandazioni

- Nei pazienti a basso rischio (score 0) si raccomanda la mobilitazione precoce (**prova I A**).
- Nei pazienti a rischio moderato (score 0,5 - 1) si raccomanda l'impiego di profilassi con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/die (a seconda dei diversi prodotti) in monosomministrazione. Si raccomanda la sola profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni assolute alla profilassi farmacologica (**prova I A**).
- Nei pazienti ad alto rischio (score 1,5 – 2,5) si raccomanda profilassi con EBPM in dosi superiori a 3.400 U/die (a seconda dei diversi prodotti) (**prova I A**).
- Nei pazienti ad altissimo rischio (score ≥ 3) si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a mezzi meccanici quali CCG e/o a CPI (**prova I A**).
- In chirurgia oncologica la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita per quattro settimane dopo l'intervento (**prova I A**).

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia generale

Nome _____ Cognome _____ Età < 40 ☐ 40-59 ☐ 0,5
Motivo dell'intervento _____ 60-74 ☐ 1 ≥ 75 ☐ 1,5

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso ☐ 0

COLLO

- ☐ Exeresi cisti congenite collo
- ☐ Biopsie linfonodali
- ☐ Paratiroidectomia
- ☐ Emiroidectomia
- ☐ Tiroidectomia totale
- ☐ Diverticolectomia Zenker
- ☐ Rifacimento anastomosi esofagea

MAMMELLA

- ☐ Exeresi semplice di lesioni
- ☐ Quadrantectomia semplice(+BLS)
- ☐ Mastectomia semplice (+BLS)

TORACE

- ☐ Mediastinoscopia
- ☐ Toracoscopia medica

ADDOME E PELVI

- ☐ Colectomia (open/VLS)
- ☐ Appendicectomia (open/VLS)
- ☐ Emioplastica ombelicale (open/VLS)
- ☐ Plastica di laparocoele VLS
- ☐ Emioplastica inguinale/crurale open
- ☐ Chiusura di ileostomia/colostomia
- ☐ Chirurgia annessiale (open/VLS)
- ☐ Chirurgia pelvica femminile minore

RETTO-ANO

- ☐ Emorroidectomia
- ☐ STAR
- ☐ Fisulotomia / Fistolectomia
- ☐ Sfinterotomia
- ☐ Drenaggio ascesso perianale
- ☐ Exeresi locale di lesione ano-rettale

ARTI

- ☐ Confezione FAV per emodialisi
- ☐ Safenectomia

Chirurgia a rischio medio ☐ 1

COLLO

- ☐ Linfettomie cervicali radicali

MAMMELLA

- ☐ Quadrant. + linfettomie ascellare
- ☐ Mastectomia + linfettomie ascellare
- ☐ Ricostruzioni mammarie complesse
- ☐ Mastoplastica riduttiva bilaterale

TORACE

- ☐ Bullectomia
- ☐ Exeresi semplice di lesioni mediastiniche
- ☐ Resezioni atipiche (open/VATS)

ADDOME E PELVI

- ☐ Colectomia + coledocotomia VLS/ERCP
- ☐ Funduplicatio (open/VLS)
- ☐ Miotomia esofagea (open/VLS)
- ☐ Surrenectomia VLS
- ☐ Splenectomia (open/VLS)
- ☐ PSC-digiunostomia (open/VLS)
- ☐ Nefrectomia totale (open/VLS)
- ☐ Nefrectomia parziale (open/VLS)
- ☐ Emioplastica inguino-crurale VLS
- ☐ Plastica di laparocoele open
- ☐ Viscerolisi (open/VLS)
- ☐ Isterectomia semplice

RETTO-ANO

- ☐ Prolassectomia sec. Delorme
- ☐ Plastica fistola retto-vaginale
- ☐ Escissioni complesse di lesioni rettali

ARTI

- ☐ Amputazione gamba
- ☐ Amputazione coscia

Chirurgia a rischio elevato ☐ 2

TORACE

- ☐ Lobectomia polmonare (open/VATS)
- ☐ Pneumonectomia (open/VATS)
- ☐ Timectomia (open/VATS)
- ☐ Esofagectomia (open/VATS)

ADDOME E PELVI

- ☐ Gastrectomia subtot. (open/VLS)
- ☐ Gastrectomia totale (open/VLS)
- ☐ Banding gastrico VLS
- ☐ Gastroplastica McLean VLS
- ☐ Sleeve resection VLS
- ☐ Bypass gastrico VLS
- ☐ Altre procedure per obesità patologica
- ☐ Resezione di tenue (open/VLS)
- ☐ Resezione colica (open/VLS)
- ☐ Resezione retto (open/VLS)
- ☐ Epatectomia (open/VLS)
- ☐ Procedure complesse sulla VBP (open/VLS)
- ☐ Pancreasectomia (open/VLS)
- ☐ Surrenectomia open (TFL)
- ☐ Aneurismectomia aortica
- ☐ Isteroannessiectomia radicale (open/VLS)
- ☐ Prostatectomia radicale
- ☐ Cistectomia radicale

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

☐ 1 punto per item

- ☐ Malattia infiammatoria intestinale cronica
- ☐ Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- ☐ Infarto miocardico acuto
- ☐ Obesità (BMI > 30)
- ☐ Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione
- ☐ Trombofilia congenita eterozigote*
- ☐ Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- ☐ Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- ☐ Presenza di CVC
- ☐ Sindrome nefrosica
- ☐ Recente(< 1 mese) chirurgia e/o trauma
- ☐ Malattia infettiva acuta
- ☐ Apparecchio gessato arti inferiori

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A

** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

☐ 1,5 punti per item

- ☐ Immobilità (> 3 giorni)

☐ 2 punti per item

- ☐ Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- ☐ Cancro in fase attiva
- ☐ Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- ☐ Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- ☐ Scompenso cardiaco III IV classe NYHA
- ☐ Storia personale di tromboembolia venosa
- ☐ Trombofilia congenita maggiore**
- ☐ Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- ☐ Sindrome mieloproliferativa
- ☐ Sepsis
- ☐ Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

☐ 3 punti per item

- ☐ Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)

Rischio globale =
TOTALE ☐

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

☒ SI

☐ NO

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione del TEV di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
0,5-1	Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose < 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
1,5-2,5	Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). <u>Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni.</u> In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
3**	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux***	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento (per eparina a basso peso molecolare) In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). <u>Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni.</u> In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
	+ eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente)	Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione	

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici

*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore in particolare oncologica.

Dose 2,5 mg / die (1,5mg/die se clearance della creatinina 20-50 ml/min). Inizio 6-24 h dopo la fine dell'intervento. Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Bibliografia

- American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. ASMBS updated position statement on prophylactic measures to reduce the risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9(4): 493-7.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003; 124: 386-392.
- Michael K. Gould et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2) (Suppl): e227S–e277S.
- Nicolaides AN et al. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-161.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prophylaxis of venous thromboembolism. October 2002.
- Venous thromboembolism-reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. NICE guideline. Update 2015.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica

Introduzione

I pazienti sottoposti a procedure chirurgiche ortopediche cosiddette maggiori (che includono la chirurgia protesica d'anca e di ginocchio), sono in una delle categorie a maggior rischio di tromboembolismo venoso, cioè di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare (EP); questo rischio è presente non solo nei giorni immediatamente successivi all'intervento, ma si protrae anche nelle 45 settimane successive. In base ai risultati di diversi studi clinici, nei quali a tutti i pazienti sottoposti a procedure di chirurgia ortopedica maggiore veniva eseguito uno screening per la TVP mediante esecuzione di flebografia, in assenza di misure di profilassi antitrombotica l'incidenza di TVP variava dal 40% al 60%; in particolare, l'incidenza di TVP prossimale (ossia di una trombosi localizzata nel distretto venoso femoro-popliteo) variava dal 10% al 30%, con un considerevole impatto sul successivo rischio di EP (Geerts 2008). Nonostante, infatti, questi trombi evidenziati con lo screening flebografico per lo più rimangano asintomatici e tendano a risolversi spontaneamente, in alcuni pazienti possono propagarsi o recidivare, così determinando un'occlusione sintomatica del vaso o l'embolizzazione al polmone. L'incidenza di EP dopo chirurgia ortopedica maggiore e in assenza di misure di prevenzione può così variare dall'1% al 10%. Non di rado, gli episodi di TEV sintomatico si verificano dopo che i pazienti sono stati dimessi dall'ospedale, anche a distanza di alcune settimane dalla procedura chirurgica.

Numerose Linee guida sono state prodotte in questo campo nel corso degli anni (NICE 2010, ACCP 2012) e anche statement intersocietari italiani (Biggi 2010). Meno studiati invece sono stati altri tipi di intervento (chirurgia minore e traumatologia) per i quali mancano evidenze solide circa l'efficacia e sicurezza dei diversi tipi di profilassi. Su questo tema è invece disponibile un consenso intersocietario italiano (Biggi 2012).

Stratificazione del rischio tromboembolico

Allo scopo di definire il rischio di TEV nel paziente ricoverato, si è elaborata una scheda di rilevazione individuale del rischio costituita da due parti di cui una relativa alle caratteristiche del paziente e una relativa alla procedura chirurgica.

Rischio individuale

Il gruppo di lavoro ha concordato che le caratteristiche individuali dei pazienti che vanno ad aggiungersi e a incrementare il rischio di TEV relativo alla procedura chirurgica debbano essere comuni e ugualmente pesate per tutti gli ambiti medici e chirurgici. Per la sua definizione si veda parte generale. La valutazione del rischio individuale è inclusa in tutte le schede di valutazione del rischio.

Tabella 4. Dimensione del rischio di TEV in relazione al distretto anatomico e al tipo di intervento

Basso (punteggio 0)	arto inferiore e rachide	piele ernia del disco dinamizzazione artroscopia ginocchio
	arto superiore	tendini e nervi, mano, biopsie osteosintesi per frattura o pseudoartrosi osteotomie correttive, artroscopia artrodesi applicazione fissatore esterno rimozione/dinamizzazione mezzo di sintesi chirurgia su parti molli spalla (non protesica)
Medio (punteggio 1)	arto inferiore	tendini e nervi periferici, biopsie osteosintesi piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi artrodesi piccoli segmenti applicazione fissatore esterno rimozione di mezzi di sintesi interni artroscopia caviglia chirurgia su parti molli ginocchio (non protesica)
	arto superiore	spalla e gomito protesica ricostruttiva parti molli e osso
	rachide	scheletrica rachide frattura vertebrale somatica
Elevato (punteggio 2)	arto inferiore e bacino	tendini e nervi periferici, biopsie osteosintesi piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi artrodesi piccoli segmenti applicazione fissatore esterno rimozione mezzi di sintesi interni artroscopia caviglia chirurgia su parti molli ginocchio (non protesica)

Rischio relativo alla procedura chirurgica

Gli studi disponibili sul rischio tromboembolico nel paziente sottoposto a chirurgia ortopedica maggiore e sull'effetto dei diversi tipi di profilassi, sono assai più numerosi che per qualunque altro tipo di paziente per cui sia indicata la profilassi antitromboembolica. Meno studiato invece è tutto il settore della chirurgia minore e della traumatologia (fatta eccezione per la frattura del collo femorale).

Protesi elettiva d'anca

Senza profilassi, l'incidenza di TVP è pari al 50% (circa il 18% prossimale), mentre quella di embolie polmonari fatali è intorno al 2%. Numerosi studi sono disponibili in letteratura sulla profilassi del TEV. L'uso degli **anticoagulanti orali dicumarolici**, ancora molto diffuso in Nord America, è considerato accettabile dalle Linee guida internazionali come profilassi in questo intervento, purché monitorato adeguatamente (INR da raggiungere tra 2 e 3). Il gruppo di lavoro, nonostante le prove di letteratura, non ne raccomanda l'impiego routinario per la sua minore efficacia e per le difficoltà di gestione. L'**eparina non frazionata** (ENF) a basse dosi conferisce una protezione incompleta, riducendo la frequenza di TVP del 30% circa. L'ENF a dosi aggiustate per provocare un allungamento dell'aPTT fino ai limiti superiori della norma e le **eparine a basso peso molecolare** (EBPM) consentono una riduzione dell'incidenza delle TVP totali e delle TVP prossimali pari al 70% circa con un'efficacia superiore a quella degli anticoagulanti orali. Le EBPM

sono più maneggevoli e altrettanto efficaci dell'ENF a dosi aggiustate, profilassi che non viene in pratica utilizzata, nonostante la sua efficacia, perché troppo complessa. Le EBPM hanno rappresentato negli ultimi anni il farmaco di scelta nella prevenzione del TEV dopo intervento di artroprotesi d'anca e molti studi dimostrano che si tratta di una scelta con buon equilibrio costo-efficacia. L'enoxaparina è la EBPM più studiata in chirurgia ortopedica. Due dosaggi diversi sono stati impiegati di qua e di là dall'Atlantico: in Europa 40 mg (4.000 UI) una volta al dì iniziando la sera prima dell'intervento; in Nord-America 30 mg (3.000 UI) ogni 12 ore iniziando post-operatoriamente, in genere la mattina successiva. Studi di confronto fra le due modalità hanno dato risultati contraddittori. La dalteparina, la nadroparina e la reviparina hanno efficacia paragonabile a quella dell'enoxaparina anche se quest'ultima vanta studi realizzati sul maggior numero di pazienti. Scarsamente documentate, ma probabilmente con efficacia analoga alle precedenti sono la parnaparina e la bemiparina. L'associazione con **calze elastiche a compressione graduata (CCG)** potrebbe ulteriormente ridurre l'incidenza di TVP senza aumentare il rischio emorragico. Le sole calze elastiche, invece, sono insufficienti, anche nei pazienti che ricevono anestesia spinale. Nonostante singole segnalazioni di efficacia dei mezzi fisici, in particolare la **compressione pneumatica intermittente (CPI)**, le Linee guida internazionali più recenti non li considerano adatti a essere impiegati da soli, per la scarsa efficacia nella prevenzione delle trombosi prossimali e per difficoltà di adesione alla terapia dei pazienti. La CPI, nei pazienti sottoposti a sostituzione totale d'anca, riduce la TVP dal 43,6% al 21%, offrendo un'alternativa ai chirurghi e ai pazienti con controindicazioni alla profilassi farmacologica. Può essere inoltre impiegata come metodo aggiuntivo per i soggetti a rischio particolarmente elevato. In uno studio randomizzato condotto su 131 pazienti sottoposti a sostituzione totale d'anca e sostituzione totale di ginocchio, la combinazione di EBPM e CPI è stata più efficace della combinazione di EBPM più calze elastiche (incidenza di TVP 0% contro 28%) (Nicolaidis 2006). Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un registro multicentrico volto a valutare l'efficacia di un dispositivo di compressione mobile (applicato per almeno 10 giorni dal periodo perioperatorio e associato o meno ad aspirina) rispetto alla profilassi con diversi anticoagulanti (Colwell 2014) nel prevenire TEV sintomatico in pazienti sottoposti ad artroplastica elettiva di anca (1509 pazienti) e ginocchio (1551 pazienti). Gli eventi negli operati d'anca erano pari allo 0,53% e non vi erano differenze con le altre modalità di profilassi.

Una revisione Cochrane e una precedente metanalisi hanno dimostrato che le CCG sono efficaci nel ridurre la TVP nei pazienti ospedalizzati, ma vi sono pochi studi di solidità scientifica sul loro uso nella chirurgia ortopedica. Inoltre, vi sono degli svantaggi nell'uso delle calze nei casi traumatici, in cui l'arto deve essere regolarmente ispezionato. Poiché altri metodi preventivi sono più efficaci, la compressione elastica da sola non è raccomandata. Oltre alla CPI sono disponibili altri mezzi fisici attivi di profilassi (pompa venosa plantare ecc.). È opinione del gruppo di studio che, se i mezzi fisici attivi quali la CPI sono più efficaci delle CCG, non è possibile stabilire nel loro ambito la superiorità dell'uno rispetto all'altro, che dipende dalle caratteristiche del paziente, dal tipo di intervento e dalla disponibilità in Reparto.

Per quanto riguarda **fondaparinux**, una superiore efficacia è risultata statisticamente significativa nei confronti dell'enoxaparina somministrata secondo l'uso europeo (4.000 U ogni 24 ore iniziando la sera prima dell'intervento), mentre non ha raggiunto la significatività statistica nei confronti della modalità utilizzata in Nord America, cioè 3.000 U ogni 12 ore iniziando il giorno dopo l'intervento. La profilassi con fondaparinux veniva

cominciata sempre a partire dalla sesta ora dalla fine dell'intervento chirurgico. In base a ulteriori studi che hanno dimostrato che l'efficacia di fondaparinux è conservata anche iniziando il trattamento il mattino dopo l'intervento (Colwell 2006), le Linee guida ACCP del 2012 (Falck-Ytter 2012) raccomandano una finestra di 6-24 ore per l'inizio della profilassi con questo farmaco. Il gruppo di lavoro ritiene comunque che, se possibile, si debba iniziare la profilassi al più presto dopo la sesta ora dall'intervento. A giudizio del gruppo di lavoro nei pazienti con caratteristiche intrinseche che configurino un alto rischio trombotico, va sempre presa in considerazione la possibilità di una profilassi farmacologica con fondaparinux per il quale è stata dimostrata, nei confronti di enoxaparina, una minore incidenza di TVP postoperatorie rilevate flebograficamente, mentre i due farmaci sono equivalenti nella prevenzione del TEV sintomatico. Differenze in termini di rischio emorragico non sembrano invece clinicamente sostanziali.

Dabigatran, un anticoagulante orale inibitore diretto della trombina, somministrato per os dopo l'intervento, è risultato efficace e sicuro quanto enoxaparina somministrata secondo l'uso europeo (4.000 U ogni 24 ore iniziando la sera prima dell'intervento), ma meno efficace di enoxaparina come somministrata in Nord-America (3.000 U ogni 12 ore iniziando il giorno dopo l'intervento) (Eriksson 2007).

Rivaroxaban, un anticoagulante orale inibitore diretto del fattore X attivato, somministrato per os dopo l'intervento, ha dimostrato una efficacia superiore nei confronti di enoxaparina, somministrata secondo il protocollo europeo (4.000 U ogni 24 ore iniziando la sera prima dell'intervento) senza un significativo aumento delle emorragie maggiori (Eriksson 2008, Kakkar 2008).

Apixaban, un anticoagulante orale inibitore diretto del fattore X attivato, anch'esso somministrato dopo l'intervento, ha mostrato una efficacia superiore ed una pari sicurezza rispetto all'enoxxaparina somministrata secondo la modalità europea (Lassen 2010b).

Per quanto riguarda la durata ottimale della profilassi per i pazienti sottoposti a protesi d'anca elettiva, diversi studi e metanalisi hanno dimostrato una significativa riduzione delle TVP nei pazienti randomizzati a un trattamento prolungato per 5 settimane con EBPM rispetto ai controlli che avevano ricevuto la profilassi antitrombotica solo fino alla dimissione. Viene pertanto confermato che, nei pazienti sottoposti a questo tipo di intervento, vi è una persistente attivazione della coagulazione associata a prolungata riduzione del flusso sanguigno. Nella scelta della durata della profilassi farmacologica assume un ruolo importante il grado di mobilitazione raggiunto dal paziente.

La necessità di proseguire la profilassi antitrombotica a domicilio viene contestata da alcuni autori, dal momento che la grande maggioranza di queste TVP tardive è rappresentata da trombosi distali, poco pericolose, e che i gravi eventi tromboembolici sono molto rari. Occorre considerare, tuttavia, anche altri aspetti. Innanzitutto, è stato dimostrato che anche le trombosi venose distali asintomatiche determinano segni e sintomi di sindrome post-trombotica in numerosi pazienti. Inoltre, anche i pochi casi di EP fatale che insorgono a domicilio in pazienti reduci da un intervento di chirurgia ortopedica maggiore, dovrebbero essere prevenuti. Poiché vari studi hanno dimostrato sia un'elevata frequenza di TVP tardive, sia una probabilità del 20% delle trombosi distali di progredire in senso prossimale, con possibilità di EP, sia l'efficacia delle EBPM. Non attuare la prevenzione potrebbe determinare un problema medico legale.

Protesi elettiva di ginocchio

L'intervento per artroprotesi elettiva di ginocchio è associato a un rischio di complicanze tromboemboliche venose ancora più elevato rispetto all'intervento per protesi d'anca (60-80% di TVP senza profilassi). Tuttavia, l'incidenza di TVP prossimale è inferiore rispetto al gruppo di pazienti trattati per sostituzione totale d'anca. I dati relativi alla sostituzione totale d'anca non dovrebbero essere estrapolati dunque alla sostituzione totale di ginocchio. Un'incidenza maggiore è stata riportata nei pazienti in cui il laccio emostatico era mantenuto per un tempo superiore ai 60 minuti. Risultati promettenti sono stati ottenuti con la CPI in studi di dimensioni limitate ma la *compliance* dei pazienti è bassa e la CPI risulta di impiego piuttosto difficoltoso, dovendosi avviare precocemente nel periodo postoperatorio. Sono da preferire dispositivi alternativi (tipo pompa venosa plantare). Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un registro multicentrico volto a valutare l'efficacia di un dispositivo di compressione mobile (applicato per almeno 10 giorni dal periodo peri-operatorio e associato o meno ad aspirina) rispetto alla profilassi con diversi anticoagulanti (Colwell 2014) nel prevenire TEV sintomatico in pazienti sottoposti ad artroplastica elettiva di anca (1509 pazienti) e ginocchio (1551 pazienti). Gli eventi negli operati di ginocchio erano pari all'1,29% con un trend migliore rispetto a warfarin ed enoxaparina ma non rispetto a rivaroxaban, verso il quale non veniva raggiunta la non inferiorità. Le calze elastiche si sono dimostrate da sole assolutamente inefficaci. Complessivamente, le EBPM si sono dimostrate più efficaci con un'incidenza di TVP totali intorno al 25-30% contro il 40-45% degli anticoagulanti orali e dell'eparina non frazionata a dosi fisse. Gli **anticoagulanti orali dicumarolici**, ancora molti usati in Nord-America e accettati dalle Linee guida internazionali come profilassi in questo intervento purché determinino un INR tra 2 e 3, non sono raccomandati da questo gruppo di lavoro, nonostante le prove di letteratura per la scarsa efficacia e la difficoltà di gestione. Sulla base dei risultati registrati dai vari studi, per l'artroprotesi totale di ginocchio sembra raccomandabile una profilassi combinata, comprendente EBPM + mezzi fisici. Esistono pochi studi eseguiti con **EBPM** nella profilassi a lungo termine in pazienti sottoposti a protesi di ginocchio, ma i dati disponibili non sembrano al momento sufficienti per confermare i positivi risultati dimostrati dopo intervento di protesi d'anca. L'effetto dell'estensione della profilassi con EBPM per 30-42 giorni dopo la dimissione sulla TVP sintomatica in pazienti sottoposti a sostituzione totale di ginocchio è inferiore a quello osservato nei pazienti sottoposti a sostituzione totale d'anca (Nicolaidis 2006). Nella scelta della durata della profilassi farmacologica assume un ruolo importante il grado di mobilitazione raggiunto dal paziente. Le Linee Guida ACCP (Falck Ytter 2012) suggeriscono una profilassi prolungata come dopo l'intervento sull'anca. I risultati complessivamente insoddisfacenti ottenuti con i farmaci antitrombotici classici rendono questi pazienti eligibili per la profilassi con **fondaparinux**, anche se questo suggerimento è basato sui risultati di un unico studio. Fondaparinux si è dimostrato significativamente più efficace di enoxaparina, ma ha causato sanguinamenti maggiori più frequenti (Bauer 2001). Negli ultimi anni sono stati registrati in Italia per questa indicazione anche **dabigatran** che si è dimostrato equivalente per efficacia e sicurezza a enoxaparina somministrata con modalità europea nello studio RE-MODEL (Eriksson 2007), **rivaroxaban** che nei due studi di fase III RECORD 3 e RECORD 4 (Lassen 2008, Turpie 2009) ha mostrato una superiorità statisticamente significativa nella riduzione degli eventi tromboembolici rispetto ad enoxaparina, senza significativo aumento dei sanguinamenti maggiori ed **apixaban**, risultato superiore a enoxaparina somministrata secondo la

modalità europea ma non americana (Lassen 2009, Lassen 2010).

Frattura d'anca

I pazienti operati per frattura del terzo superiore del femore sono ad alto rischio tromboembolico, con una frequenza di TVP senza profilassi pari a circa il 50% e di EP fatale dal 4 al 12%. Il periodo a rischio di TEV si protrae per 2-3 mesi dopo la frattura d'anca con un rischio complessivo di morte a 90 giorni del 13% (Nicolaidis 2006). Le indicazioni per la prevenzione del TEV in pazienti con frattura del terzo prossimale del femore ricalcano dunque quelle delle chirurgie ortopediche maggiori. I dati presenti in letteratura non consentono di raccomandare l'aspirina quale unico mezzo di prevenzione in questi pazienti, così come in tutti quelli sottoposti a chirurgia maggiore. Sono scarsi gli studi disponibili sulla profilassi con anticoagulanti: simili risultati sono stati riportati con gli anticoagulanti orali, le EBPM e l'ENF a basse dosi, con cui ci si può attendere una riduzione delle TVP fino al 20-25%. In caso di frattura di femore, la profilassi viene in genere iniziata al momento della diagnosi e, se si usano le EBPM, si lascia un intervallo di almeno 8 ore prima dell'intervento (o 12 in caso di anestesia spinale). Un ritardo del ricovero e dell'intervento chirurgico per le fratture di anca si associa a un'aumentata incidenza di TVP prechirurgica. Quando il ritardo è uguale o superiore alle 48 ore, l'incidenza di TVP preoperatoria (diagnosticata mediante venografia) può raggiungere il 62% per tutte le TVP e il 14% per la TVP prossimale. Pertanto, è fortemente raccomandato che, se si prevede un ritardo nell'intervento, la profilassi con eparina sia iniziata il più precocemente possibile dopo la frattura: le **EBPM** sono i farmaci di prima scelta. La profilassi dovrebbe essere ripresa quando sia stata raggiunta un'emostasi postoperatoria. Non esistendo studi sulla ottimale durata del trattamento, appare ragionevole regolarsi come nella protesi elettiva d'anca. Il gruppo di lavoro, nonostante le prove di letteratura, non raccomanda l'impiego routinario degli **anticoagulanti orali** per la loro minore efficacia e per le difficoltà di gestione, né quello di ENF, ormai obsoleto negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore. Anche per questi pazienti i risultati complessivamente insoddisfacenti ottenuti con i farmaci anti-trombotici classici sono un'indicazione per la profilassi con **fondaparinux** che si è dimostrato superiore a enoxaparina (Eriksson 2001). Uno studio *ad hoc* ha paragonato fondaparinux somministrato per una sola settimana con fondaparinux somministrato per quattro settimane, dopo intervento per frattura di femore, evidenziando una notevole differenza nell'efficacia relativa (-96% di riduzione del rischio relativo con la profilassi prolungata) (Eriksson 2003).

Nella frattura d'anca nessuno studio ha valutato i nuovi anticoagulanti orali che dunque non sono indicati in questi pazienti.

Chirurgia artroscopica del ginocchio

Gli interventi eseguiti in artroscopia di ginocchio stanno diventando sempre più frequenti. Per questo motivo, la possibile insorgenza di complicazioni tromboemboliche successive alla procedura ha ricevuto notevole attenzione negli ultimi anni. Esistono dati provenienti da studi flebografici che riportano un'incidenza di TVP simile a quella osservata in altre chirurgie a rischio moderato-grave (18% TVP totali e 5% di TVP prossimali) anche se altri studi condotti con ultrasuoni hanno riportato frequenze minori. L'applicazione del laccio appare essere un fattore di rischio aggiuntivo, ma, d'altro canto, consente la riduzione dei

tempi procedurali. Non sono disponibili molti studi controllati sull'impiego di misure farmacologiche. In uno studio condotto in pazienti a basso rischio la profilassi con reviparina (alla dose, tarata sul rischio medio, di 1.750 UI/dì) per una media di 8 giorni, si accompagnava a una riduzione dal 4,1% allo 0,85% delle TVP. In un altro studio, è stata utilizzata dalteparina 2.500 UI o 5.000 UI/dì (a seconda che il peso del paziente fosse inferiore o superiore a 70 kg) per 4 settimane. La frequenza di TVP si riduceva dal 15,6% al 1,5%. Gli esiti di entrambi questi studi erano valutati ecograficamente. È ignota l'efficacia relativa di ENF e **EBPM** e l'efficacia di mezzi non farmacologici. Nei casi di immediata mobilitazione e rapida dimissione dopo meniscectomia artroscopica, una profilassi con EBPM a dosaggio per il rischio medio può essere probabilmente raccomandata con durata breve (5-7 giorni) dopo la procedura. Nel caso invece di ricostruzione ligamentosa, la durata dovrebbe essere prolungata fino a completa mobilitazione e il dosaggio di EBPM dovrebbe essere quello del rischio elevato. Quest'ultima raccomandazione vale anche per i pazienti con fattori di rischio aggiuntivi. Nel caso di interventi a rischio moderato sembra ragionevole, in assenza di un consenso generale, attenersi nella maggior parte dei casi alle modalità di profilassi con dosi di eparina più basse: dalteparina 2.500 UI/dì, nadroparina 2.850 UI/dì, reviparina 1.750 UI/dì, mentre per l'enoxaparina in ortopedia viene comunque raccomandato un unico dosaggio di 4.000 UI/dì.

Altri interventi di chirurgia ortopedica maggiore e minore e traumatologia

Al di là di quanto sopra trattato esistono pochi studi e scarse evidenze sui comportamenti da tenere nella prevenzione del TEV. Questo tema è stato affrontato recentemente da un consenso italiano intersocietario (Biggi 2012) che ha fatto la lista degli interventi e ha valutato uno per uno il rischio trombo embolico, le possibili modalità di profilassi e le scarse evidenze disponibili. In questi casi è fondamentale una scelta individuale che tenga conto del rischio tromboembolico ed emorragico dell'individuo e della procedura. Ne sono derivati suggerimenti a considerare un certo trattamento e non vere raccomandazioni. Di seguito si trattano alcune delle situazioni più frequenti.

A – Altre fratture e altri interventi elettivi sugli arti

Si tratta di un capitolo piuttosto vasto ed eterogeneo che include i traumatismi chirurgici dell'arto inferiore (fratture e lussazioni), la chirurgia oncologica ad alto rischio (asportazione di voluminose neoformazioni di parti molli e osso e relativa ricostruzione), la chirurgia elettiva e traumatologica "minore" dell'arto inferiore (correzione di alluce valgo, sintesi di fratture metatarsali, eccetera) e la chirurgia oncologica a basso rischio (biopsie delle parti molli ed osso con ago o incisionali, asportazione di piccole neoformazioni delle parti molli e osso). Va detto subito che, anche in assenza di studi specifici, nella chirurgia oncologica maggiore, per le caratteristiche individuali del paziente, vi è sempre indicazione per la profilassi con EBPM alla dose dell'alto rischio. Analogo atteggiamento va riservato alla chirurgia oncologica minore, con esclusione delle procedure che non comportano immobilizzazione e in assenza di altre condizioni individuali di rischio. Non è possibile fornire una stima accurata dell'incidenza di TEV nei pazienti con frattura degli arti inferiori o con lesioni delle parti molli, in quanto gli studi flebografici sono limitati. Si stima, tuttavia, che le fratture degli arti siano associate a una frequenza complessiva di TVP compresa fra il 6% e il 45%, con il 48% di TVP prossimali. Le lesioni delle parti molli (per esempio tendini) trattate con apparecchi gessati o bendaggi rigidi sarebbero gravate da una

frequenza di TVP minore. Uno studio ha dimostrato che l'impiego di enoxaparina alla dose di 3.000 UI x 2/dì per 14 giorni è più efficace di quello dell'ENF a basse dosi fisse nel ridurre l'incidenza di TVP nei pazienti con fratture degli arti inferiori. In un altro studio, 440 pazienti con frattura di gamba o rottura di tendine d'Achille che richiedevano una immobilizzazione di almeno 5 settimane in apparecchio gessato, venivano randomizzati a placebo o una **EBPM** a dosaggio medio (reviparina 1.750 unità/dì). L'incidenza di TVP flebografica (prevalentemente in sede distale) era del 19% nel gruppo placebo e del 9% nei pazienti trattati. Analoghi risultati sono stati ottenuti in un simile studio che ha utilizzato dosi moderate di tinzaparina (non disponibile in Italia) con una riduzione, seppur non statisticamente significativa, delle TVP dal 17% al 10%. Questi studi forniscono le basi per raccomandare una profilassi con EBPM a dosi moderate in tutti i pazienti con fratture degli arti inferiori che comportino immobilità prolungata. La scarsa letteratura disponibile sull'incidenza di TEV dopo chirurgia del piede e della caviglia indicherebbe un basso rischio. Gli studi disponibili pongono tuttavia l'accento sull'importanza di mobilizzazione e carico precoci quali accorgimenti preventivi efficaci. È ragionevole ritenere che in pazienti con fattori di rischio personali o che non siano prontamente mobilizzati, sia opportuna una profilassi antitrombotica. In particolare, a giudizio del gruppo di lavoro, l'artroscopia di caviglia comporta un rischio maggiore di quella di ginocchio e dovrebbe sempre essere eseguita con profilassi farmacologica.

B – Fratture della pelvi

La TVP è una complicanza grave e frequente delle fratture della pelvi in seguito a trauma. L'evento traumatico stesso determina una iper coagulabilità aggravata dall'immobilizzazione degli arti inferiori e in alcuni casi dal traumatismo diretto sui vasi venosi e conseguente danno endoteliale. Inoltre, il trattamento chirurgico della maggior parte di queste fratture aumenta il rischio di TVP la cui incidenza varia dal 6 al 54%. Una profilassi antitrombotica sia preoperatoria che postoperatoria è stata suggerita da vari studi, in modo da prevenire la morbidità e la mortalità associate al TEV. I principali fattori di rischio da considerare in relazione al trauma sono l'età, il sesso, il BMI, malattie pregresse e terapie farmacologiche in atto. La profilassi del TEV va iniziata prima possibile, utilizzando mezzi fisici come la CPI al polpaccio e la compressione elastica con CCG e **EBPM** (alle dosi per il rischio elevato) laddove non altrimenti controindicata. Nei pazienti sottoposti a intervento, la profilassi antitrombotica va comunque proseguita con compressione pneumatica intermittente al polpaccio, calze antitrombo e EBPM (alle dosi per il rischio elevato) o warfarin (INR 2-3) da mantenere fino alla mobilizzazione completa. Nei pazienti con caratteristiche individuali di rischio trombotico elevato, la sorveglianza clinica deve essere continua. Importante la valutazione del bilancio tra perdita ematica e parametri ematici coagulativi.

C – Chirurgia dell'arto superiore

Il rischio di TEV nella chirurgia dell'arto superiore in assenza di una profilassi antitrombotica nell'esperienza locale e nella revisione della letteratura nazionale e internazionale sembra essere molto basso, anche se non sono disponibili dati certi. La minore stasi venosa che si determinerebbe per l'immobilizzazione in apparecchio gessato dell'arto superiore e la maggiore attività fibrinolitica delle vene di questo distretto, potrebbero essere un motivo per non estrapolare gli schemi di profilassi per l'arto inferiore. In realtà, la non trascurabile frequenza di EP a partenza da una TVP dell'arto superiore, induce a non scartare a priori l'opportunità di una profilassi antitrombotica anche per

questo settore, almeno in casi selezionati. Questi sono dipendenti non tanto dal tipo di intervento, anche se si riferiscono in particolare ai traumatismi dell'omero quando trattati in apparecchio gessato (o comunque incruentamente, anche temporaneamente) e alla chirurgia maggiore (protesi di spalla) o artroscopica (a livello della spalla), quanto dalle caratteristiche del paziente (anamnesi di TEV, soggetti anziani con limitazione della deambulazione, eccetera). Il gruppo di lavoro ha ritenuto peraltro di considerare a maggior rischio la chirurgia protesica di spalla e gomito, per la quale viene suggerita comunque una profilassi farmacologica.

La collocazione dei diversi interventi nelle singole classi di rischio tiene conto anche di altri fattori comuni ad altri tipi di chirurgia:

- complessità della procedura chirurgica (aumento del rischio negli interventi di protesi d'anca e di ginocchio e in quelli eseguiti per patologia oncologica, di elevata complessità e associati a estese dissezioni);
- durata complessiva dell'intervento (le procedure superiori a 30-40 minuti presentano un rischio aumentato);
- sede dell'intervento;

Protocollo di profilassi

La profilassi è basata sull'utilizzo di:

- mezzi meccanici (CCG, CPI e altri dispositivi). Questi sono da utilizzare da soli in pazienti a basso rischio di TEV o con controindicazione ai mezzi farmacologici per alto rischio emorragico e, in aggiunta ai mezzi farmacologici, nei pazienti ad altissimo rischio di TEV e a rischio emorragico non elevato;
- farmaci anticoagulanti (eparine, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban).

Per gli interventi classificati a rischio basso (classe 0) eseguiti in Day Surgery non è di massima indicata la profilassi e la compilazione della scheda di rischio regionale salvo in caso di pazienti con pregresso episodio di TEV e/o con previsione di ipomobilità postdimissione.

Raccomandazioni

- Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (**prova I A**).
- Pazienti a rischio moderato (score 0,5-1): si raccomanda l'impiego di profilassi con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione.
- Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (**prova I A**).
- Pazienti ad alto rischio (score 1,5-2,5): si raccomanda profilassi con EBPM in dosi superiori a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) (**prova I A**).
- Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score >3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (**prova I A**).
- Fondaparinux, apixaban, dabigatran e rivaroxaban vanno utilizzati nel rispetto delle indicazioni della scheda tecnica in pazienti ad altissimo rischio (**prova I A**).

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia ortopedica

Nome _____ Cognome _____ Età < 40 ☐ 40-59 ☐ 60-74 ☐ ≥ 75 ☐

Motivo dell'intervento _____

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso ☐

ARTO INF. E RACHIDE

- ☐ Piede
- ☐ Ernia del disco
- ☐ Dinamizzazione
- ☐ Artroscopia ginocchio

ARTO SUPERIORE

- ☐ Tendini e nervi, mano, biopsie
- ☐ Osteosintesi per frattura o pseudoartrosi
- ☐ Osteotomie correttive
- ☐ Artroscopia
- ☐ Artrodesi
- ☐ Applicazione fissatore esterno
- ☐ Rimozione/dinamizzazione mezzi di sintesi
- ☐ Chirurgia su parti molli
- ☐ Spalla (non protesica)

Chirurgia a rischio medio ☐

ARTO INFERIORE

- ☐ Tendini e nervi periferici, biopsie
- ☐ Osteosintesi piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi
- ☐ Artrodesi piccoli segmenti
- ☐ Applicazione fissatore esterno
- ☐ Rimozione mezzi di sintesi interni
- ☐ Artroscopia caviglia
- ☐ Chirurgia su Parti molli
- ☐ Ginocchio (non protesica)

ARTO SUPERIORE

- ☐ Spalla e gomito (protesica)
- ☐ Ricostruttiva parti molli e osso

RACHIDE

- ☐ Scheletrica rachide
- ☐ Frattura vertebrale somatica

Chirurgia a rischio elevato ☐

ARTO INFERIORE e BACINO

- ☐ Osteotomie correttive
- ☐ Osteosintesi (cielo aperto) grossi segmenti per frattura o pseudoartrosi
- ☐ Artrodesi grossi segmenti
- ☐ Osteosintesi per frattura di cotile/bacino o pseudoartrosi
- ☐ Oncologica su sede ossea e parti molli
- ☐ Ginocchio/anca (protesica)
- ☐ Ricostruttiva parti molli e osso

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

☐ 1 punto per item

- ☐ Malattia infiammatoria intestinale cronica
- ☐ Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- ☐ Infarto miocardico acuto
- ☐ Obesità (BMI > 30)
- ☐ Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione
- ☐ Trombofilia congenita eterozigote*
- ☐ Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- ☐ Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- ☐ Presenza di CVC
- ☐ Sindrome nefrosica
- ☐ Recente(< 1 mese) chirurgia e/o trauma
- ☐ Malattia infettiva acuta
- ☐ Apparecchio gessato arti inferiori
- ☐ Laccio arti inferiori per <60 min

☐ 1,5 punti per item

- ☐ Immobilità (> 3 giorni)

☐ 2 punti per item

- ☐ Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- ☐ Cancro in fase attiva
- ☐ Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- ☐ Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- ☐ Scompenso cardiaco III IV classe NYHA
- ☐ Storia personale di tromboembolia venosa
- ☐ Trombofilia congenita maggiore**
- ☐ Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- ☐ Sindrome mieloproliferativa
- ☐ Sepsis
- ☐ Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)
- ☐ Laccio arti inferiori per >60 min

☐ 3 punti per item

- ☐ Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)

Rischio globale =
TOTALE ☐

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A

** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

☐ Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Prescritta profilassi a domicilio

☐ SI ☐ NO

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
RISCHIO MEDIO	0,5-1 Eparina a basso peso molecolare	1°dose: 12 h prima Dosi successive: ogni 24 h, iniziando 12 h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2 h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso
	1,5-2,5 Eparina a basso peso molecolare	1°dose: 12 h prima Dosi successive: ogni 24 h iniziando 12 h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2 h dopo la rimozione dell'ago/catetere spinale	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso
RISCHIO ELEVATISSIMO 3 **	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux o dabigatran*** o rivaroxaban*** o apixaban*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente, foot pump)	1°dose: 12 h prima (eparina) 6-24 ore dopo (fondaparinux)**** 1-4 ore dopo (dabigatran)**** 6-12 ore dopo (rivaroxaban)**** 12-24 ore (apixaban)**** Dosi successive: ogni 24 h iniziando 12 h dopo l'intervento per eparina a basso peso molecolare. Per fondaparinux e NAO vedi le rispettive schede tecniche Le calze/gambaletti antitrombo vanno indossate dall'ingresso in sala operatoria fino alla dimissione. Gli altri mezzi fisici vanno applicati nel perioperatorio e mantenuti fino a mobilizzazione.	Limite minimo: 7 giorni Si deve considerare l'opportunità di prolungare la profilassi fino a 4-5 settimane nella chirurgia protesica dell'anca e anche più a lungo in tutte le condizioni di immobilità prolungata o quando non è utilizzata la pompa muscolare del polpaccio. Altre situazioni cliniche particolari vanno valutate caso per caso.

* Nei pazienti con rischio elevato di sanguinamento considerare l'opportunità di utilizzare esclusivamente mezzi fisici (preferibilmente compressione pneumatica intermittente).

** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici e di farmaci per i quali ci siano prove di maggiore efficacia rispetto alle eparine.

*** Dabigatran, rivaroxaban e apixaban sono registrati solo per interventi di sostituzione protesica elettiva di anca e ginocchio.

**** Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo; per rivaroxaban ed apixaban attenersi alla scheda tecnica; non usare dabigatran se previsto mantenimento catetere epidurale.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Bibliografia

- Bauer KA et al Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1305- 310.
- Biggi F et al. Consenso intersocietario sulla profilassi antitrombotica in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio e nelle fratture del collo femorale. *Scalpel-OTODI Educ* 2010; 24: 206–11.
- Biggi F et al. Il consensus intersocietario sulla profilassi antitrombotica in ortopedia e traumatologia. *Scalpel-OTODI Educ* 2012; 26: 160–70.
- Colwell CW et al. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96: 177-83.
- Colwell CW Jr et al. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2006; 21: 36-45.
- Eriksson BI et al. PENTasaccharide in Hip-FRActure Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1337-42.
- Eriksson BI et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-75.
- Eriksson BI et al. RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85.
- Eriksson BI et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56.
- Eriksson BI et al. Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1298-304.
- Falck-Ytter Y et al (2012) Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl): e 278–325.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Kakkar AK et al RECORD 2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31-9.
- Kearon C. Duration of Venous Thromboembolism Prophylaxis After Surgery. *Chest* 2003; 124: 386392.
- Lassen MR et al (2009) Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 361: 594–604.
- Lassen MR et al. RECORD 3 Investigators. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776-86.

- Lassen MR et al (2010a) Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 375: 807–815.
- Lassen MR et al (2010b) Apixaban compared with enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 363: 2487–2498.
- Nicolaides AN et al. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-161.
- Turpie AG et al. RECORD 4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673-80.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ginecologica e ostetricia

Ginecologia

L'incidenza di trombosi venosa profonda dopo chirurgia ginecologica, in assenza di trombo-profilassi, varia dal 15% al 40% ed è simile a quella riportata dopo chirurgia generale maggiore. Ai fini della profilassi degli eventi tromboembolici venosi, nella paziente ginecologica oncologica il trattamento con un'unica modalità di prevenzione (elastocompressione, compressione pneumatica intermittente o EBPM) si accompagna a un'incidenza di TEV che si attesta tra l'1 e il 6,5%; di qui la necessità dell'utilizzo di regimi di prevenzione combinati farmacologici e meccanici. Come riferimenti bibliografici essenziali sono state considerate le Linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologists del 2007 e quelle dell'ACCP (Gould 2012). Sulla base dell'effetto cumulativo dei fattori di rischio, è possibile identificare diversi livelli di rischio cui applicare in modo differenziato le misure di profilassi.

Allo scopo di definire il rischio individuale di TEV in chirurgia ginecologica è stata elaborata una scheda di definizione globale individuale del rischio costituita da una parte relativa alle caratteristiche del paziente e da una parte relativa alla procedura chirurgica.

La valutazione del rischio individuale è inclusa in tutte le schede di valutazione del rischio: le caratteristiche individuali dei pazienti che vanno a incrementare il rischio di TEV relativo alla procedura chirurgica sono comuni e ugualmente pesate per tutti gli ambiti medici e chirurgici. Per la loro definizione vedi parte generale.

La collocazione dei diversi interventi nelle singole classi di rischio di TEV tiene conto in particolare di alcuni fattori:

- complessità della procedura chirurgica (aumento del rischio negli interventi eseguiti per patologia oncologica, di elevata complessità e associati a estese dissezioni linfonodali);
- durata complessiva dell'intervento (le procedure superiori a 30-40 minuti presentano un rischio aumentato);
- sede dell'intervento (la chirurgia pelvica presenta un incremento del rischio);
- terapia radiante pelvica;
- approccio chirurgico laparotomico.

Come per gli altri gruppi chirurgici, il gruppo di lavoro ha deciso di non indicare l'ENF, ma solo le EBPM nelle istruzioni che seguono le schede (vedi parte generale).

Per gli interventi classificati a rischio basso (classe 0) eseguiti in Day Surgery non è di massima indicata la profilassi e la compilazione della scheda di rischio regionale salvo in caso di pazienti con pregresso episodio di TEV e/o con previsione di ipomobilità postdimissione.

Tabella n. 5 Dimensione del rischio di TEV in relazione al distretto anatomico interessato e al tipo di intervento.

Rischio	Procedura
Basso (punteggio 0)	Asportazione caruncola uretrale Biopsia cervicale Biopsia vaginale Biopsia vulvare Conizzazione Escissione cisti ghiandola del Bartolino Polipectomia Raschiamento diagnostico dell'utero
Medio (punteggio 1)	Annessiectomia Colpoisterectomia con/senza annessiectomia Escissione cisti ovarica Laparoisterectomia con/senza annessiectomia Miomectomia Plastica vaginale anteriore/posteriore
Elevato (punteggio 2)	Laparoisterectomia radicale con linfadenectomia Laparoisterectomia totale con linfadenectomia Linfadenectomia pelvica Linfadenectomia lombo aortica Vulvectomy radicale

Raccomandazioni

- Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (**prova I A**).
- Pazienti a rischio moderato (score 0,5 - 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione. Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazione alla profilassi farmacologica (**prova I A**).
- Pazienti ad alto rischio (score 1,5 – 2,5): si raccomanda profilassi con EBPM in dosi superiori a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) (**prova I A**).
- Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score ≥ 3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (**prova I A**).
- In pazienti ad altissimo rischio, ad esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione per circa un mese (**prova I A**).

Ostetricia (taglio cesareo)

Le donne che partoriscono con taglio cesareo hanno un rischio di tromboembolismo venoso pari a 2-3 volte quello delle donne che partoriscono con parto vaginale, che diventa circa 4 volte nelle pazienti che subiscono un cesareo in urgenza. La presenza di uno dei fattori di rischio generali o specifici per tromboembolismo venoso dovrebbe indurre a prescrivere la profilassi post-partum per almeno 7 giorni anche quando il taglio cesareo è di tipo elettivo e non urgente. Fra i fattori di rischio specifici vanno ricordati l'età >35anni, la parità ≥ 3 , la preeclampsia, la perdita ematica > 1.000 ml oppure la necessità di ricorso a trasfusione. Come riferimenti bibliografici essenziali sono state considerate le Linee guida dell'ACCP (Gould 2012) e quelle del Royal College of Obstetricians and Gynecologists del 2009. Su questo argomento, diversamente che per le altre manovre chirurgiche affrontate, non si è ritenuto di elaborare una scheda di definizione globale individuale del rischio costituita da una parte relativa alle caratteristiche del paziente e una relativa al rischio legato alla procedura chirurgica, rimandando alle raccomandazioni che seguono. Inoltre non viene data indicazione all'uso di ENF, ma solo di EBPM.

Raccomandazioni

- Taglio cesareo elettivo: mobilizzazione, evitare la disidratazione e aggiungere tromboprofilassi con EBPM per almeno 7 giorni se è presente almeno uno dei seguenti fattori: età > 35anni, obesità (BMI > 30), parità ≥ 3 , pre-eclampsia, perdita ematica > 1.000 ml o necessità di ricorso a trasfusione, fumo, estese vene varicose, infezioni sistemiche intercorrenti, immobilità (**prova IVA**).
- Taglio cesareo effettuato nel corso del travaglio di parto: mobilizzazione, evitare la disidratazione e tromboprofilassi con EBPM almeno per 7 giorni (**prova IVA**).
- Taglio cesareo di qualsiasi indicazione, elettivo e non, se associato a un precedente episodio di tromboembolismo venoso oppure a qualunque altra condizione che richieda trombo profilassi con EBPM (trombofilia asintomatica, BMI > 40, ospedalizzazione prolungata, malattia cardiaca o polmonare, LES, cancro, sindrome nefrosica, anemia falciforme, uso di droghe endovena): mobilizzazione, idratazione e trombo profilassi con EBPM per almeno 6 settimane (**prova IV A**).

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia ginecologica

Nome _____ Cognome _____ Età < 40 **0** 40-59 **0,5** ☐
Motivo dell'intervento _____ 60-74 **1** ≥ 75 **1,5** ☐

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso* **0**

- ☐ Asportazione caruncola uretrale
- ☐ Biopsia cervicale
- ☐ Biopsia vaginale
- ☐ Biopsia vulvare
- ☐ Conizzazione
- ☐ Escissione cisti ghiandola del Bartolino
- ☐ Polipectomia
- ☐ Raschiamento diagnostico dell'utero
- ☐ Revisione cavità uterina
- ☐ Pick up ovocitario
- ☐ Isteroscopia operativa

Chirurgia a rischio medio **1**

- ☐ Annessiectomia
- ☐ Colpoisterectomia con/senza plastiche vaginali
- ☐ Escissione cisti ovarica
- ☐ Laparoisterectomia con/senza annessiectomia
- ☐ Miomectomia
- ☐ Plastica vaginale anteriore e/o posteriore

Chirurgia a rischio elevato **2**

- ☐ Laparoisterectomia radicale con/senza linfadenectomia
- ☐ Laparoisterectomia totale con linfadenectomia
- ☐ Linfadenectomia pelvica
- ☐ Linfadenectomia lombo-aortica
- ☐ Vulvectomy radicale

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

1 1 punto per item

- ☐ Malattia infiammatoria intestinale cronica
- ☐ Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- ☐ Infarto miocardico acuto
- ☐ Obesità (BMI > 30)
- ☐ Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione
- ☐ Trombofilia congenita eterozigote**
- ☐ Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- ☐ Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- ☐ Presenza di CVC
- ☐ Sindrome nefrosica
- ☐ Recente(< 1 mese) chirurgia e/o trauma
- ☐ Malattia infettiva acuta
- ☐ Apparecchio gessato arti inferiori

1,5 1,5 punti per item

- ☐ Immobilità (> 3 giorni)

2 2 punti per item

- ☐ Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- ☐ Cancro in fase attiva
- ☐ Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- ☐ Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- ☐ Scompenso cardiaco III IV classe NYHA
- ☐ Storia personale di tromboembolia venosa
- ☐ Trombofilia congenita maggiore***
- ☐ Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- ☐ Sindrome mieloproliferativa
- ☐ Sepsì
- ☐ Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

3 3 punti per item

- ☐ Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)

Rischio globale =
TOTALE ☐

* Per questa classe di chirurgia non va considerato il fattore "età" ma soltanto la presenza di fattori di rischio aggiuntivi per malattia tromboembolica

** Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A

*** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

☐ SI ☐ NO

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
RISCHIO MEDIO	0,5-1 Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose < 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
	1,5-2,5 Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). <u>Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni.</u> In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
RISCHIO ELEVATISSIMO	3** Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux***	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento (per eparina a basso peso molecolare) In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). <u>Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni.</u> In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
	+ eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente)	Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione	

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici

*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore in particolare oncologica.

Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Bibliografia

- Committee on Practice Bulletins-Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 429-40.
- Gould MK et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in non orthopedic surgical patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e 227s-e277s.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guidelines n° 37, 2009.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in urologia

Il tromboembolismo venoso rappresenta sicuramente la complicanza non chirurgica più frequente e importante in chirurgia urologica (Brenner 1989, Geerts 2001, Shekarriz 2001): una percentuale tra l'1 e il 5% dei pazienti sottoposti a interventi urologici maggiori sviluppa TEV, inoltre l'EP è considerata la più frequente causa di mortalità postoperatoria con un rischio di 1 su 500 (Rossignol 1991, Zincke 1994, White 2003, Pettus 2006). I successivi aggiornamenti delle tecniche chirurgiche, la mobilitazione precoce routinaria e la diffusione della profilassi sono associati a una riduzione della prevalenza di TEV (Zincke 1994, Heinzer 1998).

L'età avanzata, la patologia maligna, gli interventi di chirurgia maggiore, la chirurgia pelvica associata o meno a linfektomia, la chirurgia transuretrale rispetto alla chirurgia "open" e la posizione litotomica rappresentano i molteplici fattori di rischio

La chirurgia oncologica urologica merita una particolare menzione. In questo gruppo di pazienti, il rischio di TEV risulta inversamente correlato al grado di aderenza ai protocolli di profilassi e alla continuazione della terapia adeguata anche dopo la dimissione (Kukreja 2015). Si stima infatti che dopo chirurgia oncologica, l'incidenza di TEV, diagnosticata *dopo* il ricovero, sia compresa tra il 30,6% e il 37,8% (Merkow 2011). Vandlac et al. in uno studio retrospettivo condotto su 1.307 pazienti sottoposti a cistectomia radicale, riscontrarono che più della metà di tutti gli episodi di TEV (55%) si erano verificati dopo la dimissione (tempo medio diagnosi 15,2 giorni dopo l'intervento). Inoltre, una recente review della Cochrane Group ha concluso che la somministrazione di EBPM per 4 settimane dopo chirurgia addominale o pelvica riduce significativamente il rischio di TEV rispetto alla profilassi durante il solo ricovero ospedaliero, senza aumentare le complicanze emorragiche (Rasmussen 2009). Dato che il rischio di TEV rimane elevato anche dopo la dimissione, le recenti Linee guida dell'ACCP (Gould 2012) raccomandano di continuare la profilassi in pazienti ad alto rischio con EBPM per 4 settimane.

Nella valutazione dell'incidenza dei casi di TEV dobbiamo inoltre sottolineare come una quota significativa dei casi sia asintomatica (Clément 2011); questi dati suggeriscono che l'ecografia degli arti inferiori dovrebbe essere effettuata precocemente in pazienti sottoposti ad interventi urologici maggiori e con una storia personale di TEV.

Va tenuto in considerazione il fatto che in chirurgia urologica (e soprattutto prostatica) è particolarmente alto il rischio di sanguinamento. La tromboprofilassi farmacologica, nel periodo peri-operatorio, comporta quindi una valutazione tra la riduzione di tromboembolismo venoso (TEV) e un aumento del sanguinamento. Le Linee guida NICE 2015 sottolineano l'importanza di una valutazione all'ammissione del rischio di TEV e del rischio di sanguinamento. Nel caso il rischio di sanguinamento sia tale da non permettere l'inizio della profilassi TEV; viene consigliato di rivalutare il rischio di sanguinamento e di TEV entro 24 ore in modo da poter modificare la strategia terapeutica repentinamente.

Per quanto riguarda la chirurgia minore e quella endoscopica, soprattutto se di durata < 60 minuti e condotta con tecniche anestesiologiche loco-regionali, è accertato che il rischio di TEV è basso e in questi casi sembra sufficiente una mobilitazione precoce associata ad altri accorgimenti di prevenzione (CCG). Nel caso di interventi maggiori, invece, è indicata una profilassi con eparina non frazionata (ENF) o a basso peso molecolare (EBPM) associata o meno a CCG e/o CPI. Vanno comunque considerati i fattori di rischio individuali, che, uniti al rischio correlato alla procedura, contribuiscono a determinare lo *score* globale del rischio.

Poiché è stato appurato che la riduzione della permanenza in ospedale aumenta il rischio di TEV dopo la dimissione, nei casi a rischio, la profilassi deve essere protratta a domicilio.

Per gli interventi classificati a rischio basso (classe 0) eseguiti in Day Surgery non è di massima indicata la profilassi e la compilazione della scheda di rischio regionale salvo in caso di pazienti con pregresso episodio di TEV e/o con previsione di ipomobilità postdimissione.

Rischio	Procedura
Basso	Interventi endoscopici brevi Varicocele Idrocele e altri interventi sullo scroto Plastiche uretrali di breve durata Amputazioni del pene Interventi di sospensione uretrale per incontinenza
Medio	Nefrectomia radicale (open o VLS) Chirurgia conservativa renale (open o VLS) Surrenectomia (open o VLS) Posizionamento di protesi vaginali per cistocele Interventi endoscopici di lunga durata Reimpianto ureterale Colposacropessi (open o VLS) Plastiche uretrali di lunga durata Emasculazione Cistectomia parziale
Elevato	Adenomectomia trans vescicale Prostatovesiculectomia (open o VLP o robotica) Cistoprostatovesiculectomia Linfectomia pelvica o retro peritoneale Nefrectomia allargata

Tabella 6. Dimensione del rischio in relazione al distretto anatomico interessato e al tipo di intervento

Raccomandazioni

- Nei pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilitazione precoce (**prova I A**).
- Nei pazienti a rischio moderato (score 0,5-1): si raccomanda l'impiego di profilassi con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione. Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica, quando il rischio di sanguinamento è alto o in quei pazienti in cui le conseguenze del sanguinamento vengano considerate particolarmente severe.
- Nei pazienti ad alto rischio (score 1,5-2,5): si raccomanda profilassi con EBPM in dosi superiori a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) (**prova I B**).
- Nei pazienti ad altissimo rischio (score ≥ 3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (**prova 2 C**).
- Nei pazienti ad altissimo rischio, per esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione per quattro settimane (**prova I B**).

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia urologica

Nome _____ Cognome _____ Et  ☐ < 40 ☐ 40-59 ☐ 0,5
 Motivo dell'intervento _____ ☐ 60-74 ☐ 1 ☐ ≥ 75 ☐ 1,5

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso ☐ 0

- ☐ Interventi endoscopici brevi
- ☐ Varicocele
- ☐ Idrocele ed altri interventi sullo scroto
- ☐ Plastiche uretrali di breve durata
- ☐ Amputazioni del pene
- ☐ Interventi di sospensione uretrale per incontinenza

Chirurgia a rischio medio ☐ 1

- ☐ Nefrectomia radicale open o VLS
- ☐ Chirurgia conservativa renale open o VLS
- ☐ Surrenectomia open o VLS
- ☐ Posizionamento di protesi vaginali per cistocele
- ☐ Posizionamento di protesi vaginali per cistocele
- ☐ Interventi endoscopici di lunga durata
- ☐ Reimpianto ureterale
- ☐ Colposacropessi open o VLS
- ☐ Plastiche uretrali di lunga durata
- ☐ Emasculazione
- ☐ Cistectomia parziale

Chirurgia a rischio elevato ☐ 2

- ☐ Adenomectomia trasvescicale
- ☐ Prostatovesicuclectomia open VLS o Robotica
- ☐ Cistoprostatovesicuclectomia
- ☐ Linfektomia pelvica o retroperitoneale
- ☐ Nefrectomia allargata

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

☐ 1 1 punto per item

- ☐ Malattia infiammatoria intestinale cronica
- ☐ Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- ☐ Infarto miocardico acuto
- ☐ Obesit  (BMI > 30)
- ☐ Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione
- ☐ Trombofilia congenita eterozigote*
- ☐ Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- ☐ Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- ☐ Presenza di CVC
- ☐ Sindrome nefrosica
- ☐ Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma
- ☐ Malattia infettiva acuta
- ☐ Apparecchio gessato arti inferiori

☐ 1,5 1,5 punti per item

- ☐ Immobilit  (> 3 giorni)

☐ 2 2 punti per item

- ☐ Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- ☐ Cancro in fase attiva
- ☐ Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- ☐ Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- ☐ Scompenso cardiaco III IV classe NYHA
- ☐ Storia personale di tromboembolia venosa
- ☐ Trombofilia congenita maggiore**
- ☐ Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- ☐ Sindrome mieloproliferativa
- ☐ Seps
- ☐ Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

☐ 3 3 punti per item

- ☐ Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)

Rischio globale =
 TOTALE ☐

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A

** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

☐ SI ☐ NO

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
RISCHIO MEDIO	0,5-1 Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose < 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
	1,5-2,5 Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli <u>oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni</u> . In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
RISCHIO ELEVATISSIMO 3 **	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente)	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento (per eparina a basso peso molecolare) In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione	Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli <u>oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni</u> . In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici

*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore in particolare oncologica.

Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Bibliografia

- Brenner DW et al. Venous thromboembolism. J Urol 1989; 142: 1403-11.
- Clément C et al. Incidence, Risk Profile and Morphological Pattern of Lower Extremity Venous Thromboembolism After Urological Cancer Surgery. J Urol 2011; 186: S2293-2297.
- Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001; 119: S132-175.
- Gould M et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Chest 2012; 141: S227-277.
- Heinzer H et al. Thromboembolic complication rate after radical retropubic prostatectomy: impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphoceles and hematomas. Eur Urol 1998; 33: 86-90.
- Kukreja JE et al. Effectiveness and safety of extended-duration prophylaxis for venous thromboembolism in major urologic oncology surgery. Urol Oncol 2015; 33(9): 387.e7-16.
- Merkow et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. Ann Surg 2011; 254: 131-7.
- NICE National Institute for Health and Care Excellence, Venous thromboembolism: reducing the risk, NICE clinical guideline 2015.
- Pettus JA et al. Perioperative clinical thromboembolic events after radical or partial nephrectomy. Urology 2006; 68: 988-89.
- Rasmussen et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. Database Syst Rev. 2009 Jan 21; (1): CD004318.
- Rosignol G, Léandri P, Gautier JR, Quintens H, Gabay-Torbiero L, Tap G. Radical retropubic prostatectomy: complications and quality of life (429 cases, 1983-1989). Eur Urol 1991;19: 186-91.
- Shekarriz B et al. Intraoperative, perioperative and long-term complications of radical prostatectomy. Urol Clin North Am 2001; 28: 639-53.
- VanDluc et al. Timing, Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Malignancy: A Case for Extended Duration Pharmacological Prophylaxis. J Urol 2013; 191: 943-947.
- White RH et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost 2003; 90: 446-55.
- Zincke H et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994; 152: 1850-57.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia vascolare

La frequenza del tromboembolismo venoso è significativamente bassa nei pazienti sottoposti a chirurgia vascolare. Tale affermazione, che nasce da un'esperienza unanimemente condivisa, suffragata da alcuni significativi studi epidemiologici, anche se non specificatamente condotti sulla disciplina, è correlata a due fattori rilevanti. Il primo fattore è rappresentato dalla terapia specifica perioperatoria (antiaggregazione, eparina). Tale terapia eliminerebbe di fatto il trattamento preoperatorio con EBPM. Già nel 2000 il Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group aveva dimostrato la capacità dell'ASA (160 mg) di ridurre di circa il 30% l'incidenza della TVP e dell'EP sintomatica. Il secondo elemento è rappresentato dalla possibilità di una più rapida mobilitazione anche in chirurgia maggiore (addominale), con la sola eccezione delle rivascularizzazioni periferiche condotte in stadi avanzati della malattia o in pazienti particolarmente compromessi e dei pazienti con aneurismi toraco-addominali in cui sia stato posizionato un catetere per il drenaggio liquorale, da rimuovere in terza giornata. Esistono, poi, maggiori attenzione e capacità clinica nel cogliere precocemente, anche con l'ausilio strumentale, l'insorgere della patologia trombotica venosa.

Soltanto pochi studi controllati randomizzati di tromboprofilassi sono stati eseguiti in chirurgia vascolare e tutti avevano una numerosità limitata (Gould 2012). Spesso questi studi hanno arruolato pazienti sottoposti a diverse procedure vascolari, ma due hanno studiato pazienti sottoposti a chirurgia aortica e uno pazienti arruolati sottoposti ad amputazione degli arti inferiori. Sono stati utilizzati ENF (con o senza CPI) o aspirina rispetto a nessuna profilassi e in tre studi ENF vs EBPM. Limiti di questi studi sono stati la scarsa numerosità dei campioni, la cecità incompleta, il disegno debole o risultati inconcludenti. Per questo vengono utilizzati nell'affrontare questi pazienti gli schemi mutuati dalla chirurgia generale. La stratificazione del rischio tromboembolico, nei pazienti che affrontano interventi di chirurgia vascolare, si basa sullo score dato dalla somma dei fattori di rischio relativi al paziente e relativi alla procedura chirurgica, secondo lo schema seguente:

rischio basso (score 0): chirurgia flebologica, chirurgia carotidea, exeresi di tumore del glomo carotideo, procedure endovascolari percutanee FAV per emodialisi periodica

rischio medio (score 1): esclusione endovascolare aneurismi, procedure endovascolari percutanee, decompressione sindrome stretto toracico superiore, simpaticectomia lombare

rischio elevato (score 2): aneurismi aortici *open*, aneurismi aorto-iliaco-femorali *open*, aneurismi viscerali *open*, rivascularizzazioni aorto-iliaco-femorali *open*, rivascularizzazioni viscerali *open*, chirurgia su vene profonde, aneurismi periferici arti *open*, rivascularizzazione periferica *open*, amputazione arti.

Le misure preventive sono limitate, per la specificità dei pazienti, sostanzialmente alle eparine a basso peso molecolare e alle calze elastiche a compressione graduata/bendaggio elastico. In situazioni ad alto rischio, con impossibilità di prosecuzione di trattamento farmacologico, oltre alle norme precedenti, può essere considerato l'uso di un filtro cavale.

Per gli interventi classificati a rischio basso (classe 0) eseguiti in Day Surgery non è di massima indicata la profilassi e la compilazione della scheda di rischio regionale salvo in caso di pazienti con pregresso episodio di TEV e/o con previsione di ipomobilità postdimissione.

Raccomandazioni

- Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilitazione precoce (**prova I A**).
- Pazienti a rischio moderato (score 0,5-1): si raccomanda l'impiego di profilassi con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione.
- Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (**prova I A**).
- Pazienti ad alto rischio (score 1,5-2,5): si raccomanda profilassi con EBPM in dosi superiori a 3.400 U/dì (a seconda dei diversi prodotti) (**prova I A**).
- Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score ≥ 3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (**prova I A**).
- In pazienti ad altissimo rischio, per esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione per circa un mese (**prova I A**).

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia vascolare

Nome _____ Cognome _____ Et  ☐ < 40 ☐ 40-59 ☐ 0,5

Motivo dell'intervento _____ Et  ☐ 60-74 ☐ 1 ☐ ≥ 75 ☐ 1,5

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso ☐ 0

- ☐ Chirurgia flebologica
- ☐ Chirurgia carotidea
- ☐ Exeresi di Tumore del Glomo Carotideo
- ☐ Fistola AV per Emodialisi Periodica

Chirurgia a rischio medio ☐ 1

- ☐ Esclusione Endovascolare Aneurismi
- ☐ Procedure endovascolari percutanee
- ☐ Decompressione Sindrome Stretto Toracico Superiore
- ☐ Simpatiectomia Lombare

Chirurgia a rischio elevato ☐ 2

- ☐ Aneurismi Aortici "open"
- ☐ Aneurismi Aorto-Iliaci-Femorali "open"
- ☐ Aneurismi Viscerali "open"
- ☐ Rivascolarizzazioni Aorto-Iliaco-Femorali "open"
- ☐ Rivascolarizzazioni Viscerali "open"
- ☐ Chirurgia su Vene Profonde
- ☐ Aneurismi Periferici arti "open"
- ☐ Rivascolarizzazione periferica "open"
- ☐ Amputazioni Arti

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

☐ 1 1 punto per item

- ☐ Malattia infiammatoria intestinale cronica
- ☐ Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- ☐ Infarto miocardico acuto
- ☐ Obesit  (BMI > 30)
- ☐ Pillola contraccettiva (entro 1 mese) o terapia sostitutiva post-menopausa
- ☐ Trombofilia congenita eterozigote*
- ☐ Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- ☐ Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- ☐ Presenza di CVC
- ☐ Sindrome nefrosica
- ☐ Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma
- ☐ Malattia infettiva acuta
- ☐ Apparecchio gessato arti inferiori

☐ 1,5 1,5 punti per item

- ☐ Immobilit  (> 3 giorni)

☐ 2 2 punti per item

- ☐ Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- ☐ Cancro in fase attiva
- ☐ Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- ☐ Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- ☐ Scompenso cardiaco III IV classe NYHA
- ☐ Storia personale di tromboembolia venosa
- ☐ Trombofilia congenita maggiore**
- ☐ Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- ☐ Sindrome mieloproliferativa
- ☐ Sepsis
- ☐ Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

☐ 3 3 punti per item

- ☐ Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)

Rischio globale =
 TOTALE ☐

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

☐ SI ☐ NO

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione del TEV di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
RISCHIO MEDIO	0,5-1 Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose < 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
	1,5-2,5 Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). <u>Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni.</u> In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
RISCHIO ELEVATISSIMO	2-3** Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente)	EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima <u>Dosi successive:</u> ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento (per eparina a basso peso molecolare) In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione	Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). <u>Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni.</u> In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici

*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore in particolare oncologica.

Dose 2,5 mg / die (1,5mg/die se clearance della creatinina 20-50 ml/min). Inizio 6-24 h dopo la fine dell'intervento.

Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Bibliografia

- Gould MK et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141(2) (suppl): e227S-e277S.
- Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295-302.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in neurochirurgia

La stratificazione del rischio di TEV nei pazienti da sottoporre ad intervento neurochirurgico risulta estremamente difficoltosa e l'applicazione di una profilassi farmacologica nell'immediato post-operatorio, e il conseguente rischio di sanguinamento, soprattutto per certe tipologie di interventi, desta preoccupazioni nei Neurochirurghi.

Una recente analisi retrospettiva di Rolston et al. del 2014 ha estrapolato, da un registro americano (NSQIP) di 1.777.035 pazienti chirurgici, 38.058 pazienti sottoposti a procedure neurochirurgiche tra il 2006 e il 2011. La percentuale in questo campione di TEV sintomatiche risulta essere complessivamente del 1.7%; di cui lo 0.6% di pazienti ha presentato un'embolia polmonare e l'1.3% una TVP. Risultano essere maggiormente a rischio di TEV i pazienti sottoposti a procedure endocraniche (3.4%) rispetto a quelli sottoposti a chirurgia spinale (1.1%). Dall'analisi retrospettiva vengono inoltre individuati dei fattori associati ad un rischio maggiore di sviluppo di TEV nella popolazione in esame quali: la presenza di una neoplasia cerebrale, un deficit motorio (emiparesi, paraparesi o tetraparesi), l'utilizzo di steroidi, l'assistenza ventilatoria da 48 ore prima dell'intervento e la presenza di un quadro di SIRS, sepsi o shock settico.

Andando a valutare nel dettaglio le varie procedure chirurgiche, una review del 2005 di Danish et al. ha elaborato il rischio di TEV dall'analisi di numerosi studi condotti su pazienti sottoposti a craniotomia. Dall'analisi di 13 studi che coinvolgevano quasi 3.000 pazienti, il rischio di TEV risultava essere del 2.1% se i pazienti ricevevano la sola profilassi meccanica effettuata con CPI; il rischio risultava sostanzialmente invariato (2.2%) nei 5 studi che coinvolgevano oltre 3.550 pazienti che avevano ricevuto una profilassi combinata (CPI associata ad eparina non frazionata). La stessa review, attraverso l'analisi di 20 studi e di oltre 31.000 pazienti, indicava il rischio basale (in assenza quindi di profilassi farmacologica) di sanguinamento intracranico post-craniotomia come del 1.1% circa.

Più recentemente, le Linee guida dell'American College of Chest Physicians del 2012 analizzano le percentuali di TEV relazionandole al tipo di intervento e di chirurgia, classificando i pazienti da sottoporre a craniotomia per patologia non maligna come ad alto rischio per TEV (~5%) e quelli con patologia maligna come ad altissimo rischio (>10%). Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a craniotomia per patologie non maligne (es. patologie vascolari) esistono al momento scarse evidenze a favore della profilassi meccanica (preferibilmente con CPI) rispetto a quella farmacologica.

Per i pazienti ad altissimo rischio, come quelli con neoplasia cerebrale, le Linee guida Internazionali per la gestione della profilassi della TEV nei pazienti tumorali di Farge et al. del 2012, sottolineano la necessità di combinare la profilassi meccanica (con CPI) e quella farmacologica con EBPM o basse dosi di ENF. Una questione molto complessa riguarda quindi la tempistica di introduzione della terapia farmacologica profilattica nei pazienti ad altissimo rischio.

Le Linee guida ACCP del 2012 suggeriscono di attendere che l'emostasi si sia stabilizzata e che il rischio di sanguinamento sia ridotto prima di aggiungere, in accordo con il neurochirurgo, la profilassi farmacologica a quella meccanica, senza determinare un aumento del rischio di sanguinamento.

Ugualmente la gestione dei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia spinale richiede un'attenta valutazione del rischio trombotico e di quello emorragico. Un'analisi retrospettiva di Schulte et al. del 2013 indica un'incidenza di TEV del 1.1% (TVP 0.7%; EP 0.4%) in 1485 pazienti sottoposti a chirurgia spinale elettiva. Fattori di rischio di TEV

risultano essere: patologia maligna, precedente TVP e EP, terapia sostitutiva con estrogeni, necessità di cure riabilitative, ipertensione, depressione maggiore, patologia renale, scompenso cardiaco congestizio ed iperplasia prostatica benigna. Il rischio di TEV è ulteriormente aumentato a causa della prolungata immobilità (come nel caso di interventi di chirurgia spinale maggiore) e nel caso in cui sia necessario un approccio chirurgico anteriore.

Le Linee guida ACCP classificano la chirurgia spinale elettiva come a rischio basso di TEV per i pazienti con patologia non maligna e a rischio moderato quelli con patologia maligna. Viene quindi suggerito l'utilizzo di profilassi meccanica per i pazienti da sottoporre a chirurgia spinale, e di combinarla con una profilassi farmacologica nei pazienti con rischio aumentato. A causa delle conseguenze potenzialmente severe legate ad un sanguinamento nel sito chirurgico, è necessario attendere che il livello di emostasi sia adeguato e il rischio di sanguinamento ridotto prima di introdurre, in accordo con il neurochirurgo, la terapia farmacologica con eparina a basso peso molecolare o basse dosi di eparina non frazionata.

Nei pazienti traumatizzati la decisione riguardo la tromboprofilassi è estremamente complessa. Questi pazienti presentano un alto rischio di TEV ma le conseguenze di un sanguinamento a livello spinale o cerebrale vanno attentamente soppesate. Godat et al. hanno pubblicato nel 2015 un'analisi retrospettiva su 267,743 pazienti traumatizzati con fratture pelviche, fratture vertebrali e lesioni midollari. La percentuale di pazienti con TEV risulta essere del 3.97%; i pazienti con lesioni mieliche, ed in particolare con lesioni cervicali e toraciche, risultano essere quelli maggiormente a rischio. Il rischio di TEV tende ad aumentare nei primi tre mesi dopo il trauma, raggiungendo un'incidenza del 10.3%, per poi calare drasticamente nei mesi successivi e raggiungere un'incidenza di 0.2% ad un anno dall'evento traumatico. In particolare nei pazienti con lesioni mieliche il rischio di TEV è addirittura del 34.23% nei primi tre mesi. Le Linee guida ACCP, visto l'elevato rischio di TEV in questi pazienti, consigliano di combinare la profilassi meccanica, se non controindicata, e quella farmacologica. Viene inoltre consigliato di proseguire la profilassi del TEV per tre mesi. Sia dalle Linee guida ACCP del 2012 che dalla review di De Muro et al del 2013, l'inserimento profilattico di un filtro cavale in questa categoria di pazienti, non è consigliato. Dhall et al. suggeriscono di prendere in considerazione questo presidio nei pazienti con lesioni mieliche che abbiano presentato episodi di TEV nonostante il trattamento anticoagulante e in quelli con controindicazioni all'applicazione della profilassi meccanica e/o farmacologica.

Nei pazienti con fratture vertebrali amieliche, i rischi di TVP e EP sono marcatamente inferiori ma collegati alla immobilità, che rendono necessaria una profilassi.

Per i pazienti con trauma cranico la review di De Muro del 2013 suggerisce di iniziare la profilassi meccanica con ICP sin dall'ammissione (se non controindicata) e, nei casi in cui al trauma si associ una emorragia intracranica, di effettuare un TC cranio a distanza di 24 ore e di attendere che non vi sia progressione dei focolai emorragici prima di iniziare la profilassi farmacologica.

Procedura	Profilassi raccomandata
Craniotomia (esclusi i tumori)	Meccanica con CPI+/- EBPM
Craniotomia per tumori cerebrali	CPI+EBPM quando l'emostasi si è stabilizzata e il rischio di sanguinamento ridotto
Interventi chirurgia spinale (esclusi i tumori)	Meccanica con CPI o mobilizzazione precoce
Chirurgia spinale per tumori	CPI+EBPM quando l'emostasi si è stabilizzata e il rischio di sanguinamento ridotto
Trauma (lesione vertebrale, mielica o cranica)	CPI dall'ingresso (se non controindicato) +EBPM quando l'emostasi si è stabilizzata e il rischio di sanguinamento ridotto Nelle lesioni mieliche continuare la profilassi per tre mesi Considerare filtro cavale se profilassi meccanica e/o farmacologica controindicata

Raccomandazioni

- Nei pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la profilassi meccanica (**prova II C**).
- Nei pazienti a rischio aumentato (score 0,5-2,5): si raccomanda, una volta che l'emostasi si sia stabilizzata, di integrare la profilassi meccanica con quella farmacologica (**prova II C**).
- Nei pazienti ad altissimo rischio (score ≥ 3): si raccomanda, in assenza di controindicazioni, di associare la profilassi meccanica e quella farmacologica (**prova II C**).

Bibliografia

- Danish SF et al. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. *Neurosurgery*. 2005; 56: 1286-1292.
- De Muro JP et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in trauma patients: a review *J Blood Disorders Transf* 2013; 4: 151.
- Dhall SS et al. Deep Venous Thrombosis and Thromboembolism in Patients With Cervical Spinal Cord Injuries. *Neurosurgery online* 72 (3) 2013 SUPPLEMENT.
- Douketis JD et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (12 Suppl). e 326-350S.
- El Ahmadi TY et al. New-generation oral anticoagulants for the prevention of stroke: Implications for neurosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience* 2013; 20: 1350–1356.
- Farge D et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11:56-70.
- Fugate JE et al. Dabigatran: A Primer for Neurosurgeons. *World Neurosurgery* 2013; 79: 154-158.
- Godat LN et al. Can we ever stop worrying about venous thromboembolism after trauma? *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 78: 475-80.
- Gould MK et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practise Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl). e227S-77S.
- Rolston JD et al. What clinical factors predict the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgical patients? *Journal of Neurosurgery*. 2014; 121: 908-918.
- Schulte LM et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism after spine surgery: incidence and patient risk factors. *Am J Orthop* 2013; 42: 267-70.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in cardiocirurgia

Il rischio di TEV esiste anche nei pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia. Shammass (2000) ha analizzato in modo complessivo 8 studi che hanno arruolato complessivamente 18.000 pazienti e ha riportato un'incidenza di TVP del 22%, di cui un 15% di TVP prossimali, quando i pazienti erano sottoposti routinariamente a esame ultrasonografico o a venografia. Solo il 2% delle TVP era stato diagnosticato in base alla clinica e sempre nell'arto non sottoposto a safenectomia.

L'incidenza di embolia polmonare risultava pari allo 0,8%, con un 0,16% di embolia polmonare fatale. Ambrosetti (2004) ha riportato un'incidenza di TVP del 17%, di cui il 2,6% prossimali, in 270 pazienti sottoposti a intervento cardiocirurgico che eseguivano 3 diversi programmi di riabilitazione.

Metà delle TVP si realizzavano nell'arto non sottoposto a safenectomia. In questo studio la profilassi eparinica non si è dimostrata efficace nel controllare le TVP.

A parte uno studio retrospettivo di confronto fra eparina sottocutanea (5.000 UI ogni 12 ore) ed eparina più elastocompressione, che ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di embolia polmonare dal 4 all'1,5% nel secondo gruppo, non ci sono dati in letteratura sulla efficacia dell'eparina nel ridurre l'incidenza di TVP nei pazienti cardiocirurgici, che avrebbe un'incidenza del tutto sovrapponibile a quella mostrata in studi condotti in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore ad alto rischio di TVP (Close 2006, Geerts 2001).

Il National Institute of Health and Clinical Excellence (Hill 2007) raccomanda che tutti i pazienti che si sottopongono a un intervento di cardiocirurgia eseguano profilassi meccanica con elastocompressione; se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, quali età >60 anni, scompenso cardiaco, catetere venoso centrale in sede, BMI >30, infarto miocardico recente e recente immobilità, all'elastocompressione deve essere associata la profilassi farmacologica con eparine a basso peso molecolare.

L'elastocompressione va applicata all'ammissione e mantenuta fino a quando il paziente non riacquista una normale mobilità.

Gli interventi cardiocirurgici, secondo la letteratura internazionale, sono considerati di per sé a moderato rischio di TEV (salvo gli interventi di bypass aortocoronarico "a cuore battente" - OPCABG - off-pump coronary artery by-pass graft- che presentano un rischio elevato) e ad alto rischio di sanguinamento.

Tuttavia, la combinazione con alcune caratteristiche individuali del paziente o del suo decorso postoperatorio comporta una condizione di alto rischio di TEV.

Per tale motivo, l'utilizzo degli algoritmi regionali messi a punto per le altre branche chirurgiche non sono utili in Cardiocirurgia, ove, anche sulla scorta delle Linee guida proposte dall'ACCP (2012) e dal NICE (2010) sulla prevenzione del TEV nel paziente cardiocirurgico, è ragionevole proporre un protocollo semplificato. Nella formulazione delle raccomandazioni il gruppo di studio ha considerato il protocollo in atto presso la cardiocirurgia della AOU Careggi.

Raccomandazioni

- Tutti i pazienti provenienti dalla sala operatoria, dall'arrivo in Terapia Intensiva al momento dell'inizio dell'eparina, e comunque per almeno 24 ore, devono essere sottoposti a profilassi meccanica, inizialmente con compressione pneumatica intermittente (CPI) e successivamente con calze a compressione graduata (CCG) fino alla dimissione dall'Ospedale o all'iniziale mobilizzazione attiva (**prova VI A**).
- I pazienti sottoposti ad intervento di bypass aorto-coronarico isolato o associato a sostituzione valvolare con safenectomia e tutti i pazienti operati e sottoposti a posizionamenti di IABP (contropulsatore aortico), condizioni che rendono poco opportuno l'uso della CPI, devono utilizzare, se possibile, la CCG con le modalità su esposte (**prova VI A**).
- I pazienti arteriopatici in III e/o IV stadio Fontaine non devono utilizzare mezzi meccanici ma profilassi farmacologica (**prova VI A**).
- I pazienti che presentano importante sanguinamento postoperatorio tale da controindicare l'utilizzo di terapia eparinica proseguiranno con la profilassi meccanica fino al recupero di una normale emostasi e poi inizieranno l'eparina con le modalità sotto esposte.
- Tutti gli altri pazienti dal 1° giorno postoperatorio inizieranno eparina calcica al dosaggio di 5000 U sc x 2 o 5000 U sc x 3 o eparina a basso peso molecolare alla dose profilattica alta o bassa. Le dosi profilattiche alte devono essere utilizzate in presenza di uno o più di alcuni fattori noti per aumentare il rischio trombo embolico in Cardiochirurgia.
 - 1 Età (> 65 anni)
 - 2 BMI > 30
 - 3 IMA recente
 - 4 Scompenso cardiaco
 - 5 Prolungata immobilità preoperatoria e prolungato ricovero post-operatorio
 - 6 Interventi di bypass aortocoronarico "a cuore battente"
 - 7 Complicanze post-operatorie quali patologie infettive ed insufficienza renale acuta
 - 8 Neoplasia associata

In accordo a quanto indicato nelle Linee guida NICE 2015 si raccomanda di continuare la profilassi meccanica e/o farmacologica fino a quando non è ripresa una adeguata mobilità, in genere recuperata in 7-10 giorni.

Bibliografia

- Ambrosetti M et al. Deep vein thrombosis among patients entering cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004; 125:191-196.
- Close V et al. Should patients post-cardiac surgery be given low molecular weight heparin for deep vein thrombosis prophylaxis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 624-9.
- Dunning J et al. EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *European Journal of Cardio-thoracic surgery* 2008; 34:73-92.
- Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119:132-175.
- Hill J et al. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007; 334: 1053-54.
- Shammas NW Pulmonary embolus after coronary artery bypass surgery: a review of the literature. *Clin Cardiol* 2000; 23:637-44.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso nella chirurgia oncologica maggiore del distretto testa-collo

La chirurgia otorinolaringoiatrica presenta un tasso di tromboembolismo venoso significativamente più basso delle chirurgie di altri distretti e l'opportunità di ricorrere ad una chemioprophilassi è argomento ancora controverso fra i ricercatori.

Studi precedenti su casistiche di interventi di otorinolaringoiatria generale riportano tassi di TEV < 1% (Garritano, Lee, Moreano). Un ampio studio retrospettivo su 90.000 pazienti dimessi dopo chirurgia testa-collo riporta invece un'incidenza di TEV del 2% (Hennessey 2012). Shuman (2012) usando retrospettivamente il Caprini score per stratificare il rischio nei pazienti, ha trovato tassi di TEV ben più alti (>18%) nei pazienti a maggior rischio, quasi tutti operati per patologia oncologica. In questo studio nessun paziente era stato sottoposto a chemioprophilassi antitromboembolica. Al contrario Gavriel (2013) analizzando retrospettivamente 1018 pazienti operati per neoplasie testa-collo non ha trovato casi di TVE anche senza profilassi antitromboembolica e conclude che essa non ha alcun beneficio in questa chirurgia e che anzi aumenta il sanguinamento postoperatorio.

Per definire meglio le dimensioni del problema ed il reale impatto clinico Clayburgh et Al. (2013) hanno condotto uno studio prospettico su 100 pazienti consecutivi operati per neoplasia maligna del distretto testa-collo analizzando l'incidenza di TEV, TVP e TE nel postoperatorio senza effettuare chemioprophilassi antitromboembolica. Gli Autori hanno trovato un tasso di trombo embolie venose totali del 13% e di TE clinicamente significative dell'8%. Gli stessi Autori hanno trovato un tasso di TEV maggiore per pazienti a maggior rischio secondo il Caprini score (>8 =33%) ma tassi significativi (9%) anche nei pazienti con score <8. Concludono quindi che di per sé i pazienti candidati a chirurgia maggiore per neoplasie del distretto testa-collo sono comunque a rischio per TEV a prescindere dallo score risultante dalla stratificazione del rischio. Segnalano anche, altresì, un rischio di sanguinamento maggiore dopo profilassi.

Molto recentemente Ali Nas (2015) ha pubblicato la sua esperienza su 413 casi di chirurgia testa-collo, operati sotto chemioprophilassi antitromboembolica, che documenta un'incidenza di EP del 2,17%, tutti episodi occorsi in pazienti operati per chirurgia oncologica maggiore con ricostruzione. Nelle Linee guida internazionali (NICE 2010) e nazionali (Regione toscana 2011), finora pubblicate, l'Otorinolaringoiatria o la Chirurgia Testa Collo non sono inserite tra le chirurgie a rischio significativo di fenomeni di tromboembolismo venoso, considerata soprattutto la precoce mobilitazione dei pazienti; i protocolli di profilassi antitromboembolica finora seguiti sono stati dedotti da quelli in uso per la chirurgia generale.

Tuttavia la complessità raggiunta dalla chirurgia maggiore oncologica cervico-facciale, l'età sempre più avanzata dei pazienti trattati e le gravi comorbidità spesso associate alla malattia neoplastica nonché alcuni eventi avversi che periodicamente si ripresentano nel postoperatorio di questi pazienti oltre ai suggerimenti della letteratura più recente, ci hanno indotto ad elaborare uno specifico protocollo di profilassi per questa chirurgia.

Per far ciò abbiamo seguito i criteri usati dalla British Association of

Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery e dal Royal College of Surgeons of England che, nel 2011, hanno stilato le “Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines”. Queste, nell'affrontare il problema specifico della profilassi del TEV, usano come discriminare la durata dell'intervento escludendo dalla profilassi gli interventi di durata inferiore ai 90 minuti, a meno che non coesistano altri fattori di rischio, ritenendo sufficiente in questi casi un'adeguata idratazione del paziente e la sua precoce mobilitazione in seconda giornata.

Raccomandano invece (con una raccomandazione di basso grado) la profilassi negli interventi di durata prevista superiore ai 90 minuti. Specificano anche che l'inizio pre o post-intervento non incide né sul tasso di TEV né sulla perdita ematica intra o perioperatoria.

Noi ci sentiamo di aggiungere che, in caso di ricostruzioni con lembi rivascolarizzati (alcuni dei quali prelevati dagli arti inferiori e comprendenti porzioni di osso), i tempi chirurgici si prolungano enormemente arrivando a 8/10 ore di durata totale ed abbiamo considerato quindi quest'ultima evenienza come una condizione sicuramente a particolare rischio di TEV.

Altro criterio da considerare è la tempistica della mobilitazione perché nei pazienti molto anziani o con comorbidità o in caso di ricovero in TI, può non essere precoce come avviene di solito.

Stratificazione del rischio tromboembolico

Si escludono dalla stratificazione del rischio tutti i casi sottoposti a procedura chirurgica inferiore ai 90 minuti (compresa l'anestesia) e mobilizzabili in seconda giornata.

Rischio individuale

In relazione ai fattori di rischio medico dovranno essere valutati:

- i fattori di rischio tromboembolico, utilizzando l'algoritmo per la definizione del rischio riportato in allegato
- l'assunzione di farmaci che agiscono sull'emostasi:
 - a) Antiaggreganti
 - b) Anticoagulanti antagonisti della Vitamina K (Coumadin, Sintrom) e anticoagulanti orali diretti
 - c) Eparine e Fondaparinux
- i fattori di rischio emorragico
- altri fattori legati al paziente

Rischio relativo alla procedura chirurgica

Per quanto attiene il rischio tromboembolico correlato alla procedura chirurgica, dovranno essere valutati:

- durata complessiva dell'intervento (le procedure superiori a 90 minuti presentano sempre un rischio aumentato e tale rischio aumenta progressivamente insieme alla durata dell'intervento)
- organo bersaglio (ad es. le ricostruzioni mediante microanastomosi prevedono di inter-

venire su organi lontani dal collo, come arti superiori ed inferiori, talvolta con il prelievo di lembi osteo-fascio-cutanei)

- tempistica della mobilizzazione in base alla procedura effettuata e/o alle condizioni generali del paziente.

Non è stato formulato uno score per il rischio emorragico ma sono state fornite solo indicazioni generali sui pazienti a maggior rischio. Si ritiene che il giudizio clinico dell'operatore e la sua rivalutazione almeno giornaliera debbano essere alla base della scelta se usare o meno la profilassi farmacologica. Tale giudizio deve però essere formalizzato nella cartella clinica.

La stratificazione del rischio legata alla chirurgia si baserà su 3 categorie di rischio in relazione alla durata dell'intervento, alla tempistica di mobilizzazione e alla eventuale ricostruzione con lembo rivascolarizzato (ALLEGATO 1).

- Rischio basso (0): procedura chirurgica < 90 minuti in paziente NON mobilizzabile in seconda giornata
- Rischio medio (1): procedura chirurgica > 90 minuti
- Rischio alto (2): procedura chirurgica > 90 minuti + ricostruzione con lembo rivascolarizzato.

Protocollo di profilassi

La scelta della profilassi si basa sull'inquadramento del paziente in quattro categorie di rischio tromboembolico secondo i profili ricavati dall'algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in allegato:

- **pazienti a basso rischio** (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce
- **pazienti a rischio moderato** (score 0,5-1): si raccomanda l'impiego di EBPM a basso dosaggio profilattico
- **pazienti ad alto rischio** (score 1,5-2,5): si raccomanda EBPM ad alto dosaggio profilattico
- **pazienti ad altissimo rischio** (fattori di rischio aggiuntivi, score ≥ 3): si raccomanda che alla profilassi farmacologica (EBPM) si associno calze a compressione graduata (CCG) e/o compressione pneumatica intermitte (CPI)

Qualora vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica si raccomanda l'utilizzo di dispositivi meccanici (preferibilmente CPI se rischio trombo embolico alto/altissimo). La CPI è controindicata nei pazienti con arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori III – IV stadio Fontane.

FARMACO	RISCHIO MODERATO	RISCHIO ALTO E ALTISSIMO
EBPM	<3400 U sc ogni 24 ore	>3400 U sc ogni 24 ore

La profilassi eparinica verrà iniziata nel periodo postoperatorio, in accordo con le Linee guida italiane e regionali (sebbene le schede tecniche di molte EBPM indichino l'inizio nel preoperatorio), rispettando i seguenti orari:

- Qualora l'intervento termini entro le ore 16.00 si raccomanda la somministrazione non prima delle ore 22.00
- Qualora l'intervento termini dopo le ore 16.00 si raccomanda la somministrazione alle ore 6.00 del giorno successivo
- Nei pazienti con pregressa TVP e EP prescrivere in preospedalizzazione EBPM per almeno 7 giorni prima dell'intervento ed ultima somministrazione la sera prima dell'intervento.

Raccomandazioni

- Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce.
- Pazienti a rischio moderato (score 0,5-1): si raccomanda l'impiego di profilassi con EBPM a basso dosaggio profilattico.
- Pazienti ad alto rischio (score 1,5-2,5): si raccomanda profilassi con EBPM ad alto dosaggio profilattico.
- Pazienti ad altissimo rischio (score ≥ 3): nei pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli) si raccomanda che la profilassi farmacologica ad alto dosaggio sia associata a CCG e/o a CPI.
- In chirurgia oncologica la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita per circa un mese dopo la dimissione (**Prova I A**).

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia testa-collo

Nome _____ Cognome _____ Et  < 40 **0** $40-59$ **0,5**
 Motivo dell'intervento _____ $60-74$ **1** ≥ 75 **1,5**

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso **0**

Procedura chirurgica < 90 minuti
in paziente NON mobilizzabile
in seconda giornata

Chirurgia a rischio medio **1**

Procedura chirurgica > 90 minuti

Chirurgia a rischio elevato **2**

Procedura chirurgica > 90 minuti
+ ricostruzione con lembo rivascularizzato

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

1 1 punto per item

- ☐ Malattia infiammatoria intestinale cronica
- ☐ Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- ☐ Infarto miocardico acuto
- ☐ Obesit  (BMI > 30)
- ☐ Pillola contraccettiva (entro 1 mese) o terapia sostitutiva post-menopausa
- ☐ Trombofilia congenita eterozigote*
- ☐ Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- ☐ Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- ☐ Presenza di CVC
- ☐ Sindrome nefrosica
- ☐ Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma
- ☐ Malattia infettiva acuta
- ☐ Apparecchio gessato arti inferiori

1,5 1,5 punti per item

- ☐ Immobilit  (> 3 giorni)

2 2 punti per item

- ☐ Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- ☐ Cancro in fase attiva
- ☐ Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- ☐ Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- ☐ Scompenso cardiaco III IV classe NYHA
- ☐ Storia personale di tromboembolia venosa
- ☐ Trombofilia congenita maggiore**
- ☐ Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- ☐ Sindrome mieloproliferativa
- ☐ Sepsis
- ☐ Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

3 3 punti per item

- ☐ Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)

Rischio globale =
 TOTALE

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

SI **NO**

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione del TEV di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
0,5-1	Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose <3400 U/die <u>1° dose:</u> • Qualora l'intervento termini entro le ore 16.00 si raccomanda la somministrazione non prima delle ore 22.00 • Qualora l'intervento termini dopo le ore 16.00 si raccomanda la somministrazione alle ore 6.00 del giorno successivo	Di norma: 30 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente
RISCHIO MEDIO			
1,5-2,5	Eparina a basso peso molecolare	EBPM: dose >3400 U/die <u>1° dose:</u> • Qualora l'intervento termini entro le ore 16.00 si raccomanda la somministrazione non prima delle ore 22.00 • Qualora l'intervento termini dopo le ore 16.00 si raccomanda la somministrazione alle ore 6.00 del giorno successivo	Di norma: 30 giorni
RISCHIO ELEVATO			
3**	Eparina a basso peso molecolare + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente)	EBPM: dose >3400 U/die <u>1° dose:</u> • Qualora l'intervento termini entro le ore 16.00 si raccomanda la somministrazione non prima delle ore 22.00 • Qualora l'intervento termini dopo le ore 16.00 si raccomanda la somministrazione alle ore 6.00 del giorno successivo Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione	Di norma: 30 giorni
RISCHIO ELEVATISSIMO			

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Bibliografia

- Ali NS, Nawaz A, Junaid M, Kazi M, Akhtar S. Venous Thromboembolism-Incidence of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Patients with Head and Neck Cancer: A Tertiary Care Experience in Pakistan. *Int Arch Otorhino Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 19: 200-4.
- British Association of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, The Royal College of Surgeons of England: Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines. 4th Edit. 2011
- Clayburgh DR, Stott W, Cordiero T, Park R, Detwiller K, Buniel M, Flint P, Schindler J, Andersen P, Wax MK, Gross N. Prospective Study of Venous Thromboembolism in Patients With Head and Neck Cancer After Surgery *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 139: 1143-50.
- Consiglio Sanitario Regionale - Regione Toscana. Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati (2011).
- Garritano FG1, Lehman EB, Andrews GA. Incidence of venous thromboembolism in otolaryngology-head and neck surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 139: 21-7
- Gavriel H, Thompson E, Kleid S, Chan S, Sizeland A. Safety of thromboprophylaxis after oncologic head and neck surgery. Study of 1018 patients. *Head Neck*. 2013; 35: 1410-4.
- Hennessey P, Semenov YR, Gourin CG. The effect of deep venous thrombosis on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery. *Laryngoscope*. 2012; 122: 2199-204.
- Lee J The Sunnybrook experience: review of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in otolaryngology. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37:547-51.
- Moreano EH Incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 118: 777-84.
- Nice clinical guideline 2010 – Venous thromboembolism: reducing the risk.
- Shuman AG, Hu HM, Pannucci CJ, Jackson CR, Bradford CR, Bahl V. Stratifying the Risk of Venous Thromboembolism in Otolaryngology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 146: 719-24.

Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in Unità di Terapia Intensiva

Le principali Linee guida disponibili sulla profilassi del TEV sottolineano che la popolazione della Unità di Terapia Intensiva (UTI) è una popolazione ad alto rischio di TEV, ma estremamente eterogenea per la quale è arduo stratificarne individuale e nella quale è necessario ripetere una valutazione quotidiana del rischio trombotico e del rischio emorragico, influenzati non solo dalla patologia del paziente, ma anche dalle procedure e terapie attuate durante il ricovero. Nonostante gli sforzi di questi ultimi anni, la prevalenza di TEV è per i pazienti UTI ancora elevata, dal 9 al 15%, e si associa ad un aumento di morbidità e mortalità sia nel periodo di degenza in UTI, sia nel periodo complessivo di degenza ospedaliera (Cook 2010). Come per gli altri pazienti ospedalizzati, anche per i pazienti delle UTI è ancora troppo frequente l'errore di omissione nell'applicazione della profilassi per il TEV. Gli studi disponibili sono in numero scarso e viene sottolineato dagli esperti come la profilassi del TEV in terapia intensiva rappresenti l'ultima frontiera della profilassi (Crowther 2010, Cook 2010).

Si riportano qui di seguito alcune tabelle che sintetizzano le indicazioni dell'American College of Chest Physicians (ACCP) (Gould 2012) e quelle delle Linee guida della Intensive Care Society 2008, che sono le più aggiornate e seguite Linee guida internazionali sull'argomento.

Dalle Linee guida ACCP critical care section (Gould 2012)

- Per i pazienti ammessi in una UTI, si raccomanda che la tromboprofilassi sia iniziata come routine in tutti i pazienti che non presentano controindicazioni.
- Per i pazienti che sono a rischio moderato (come i pazienti medici o pazienti sottoposti a intervento di chirurgia generale), si raccomanda l'uso di eparine a basso peso molecolare o eparina non frazionata.
- Per i pazienti ad alto rischio di TEV (come i pazienti sottoposti a intervento chirurgico maggiore od ortopedici) si raccomanda l'uso di eparine a basso peso molecolare.
- Per i pazienti ad alto rischio di sanguinamento si raccomanda l'ottimizzazione dell'uso della profilassi meccanica, mediante l'applicazione di calze a elastocompressione e/o applicazione di manicotti pneumatici. Quando il rischio emorragico è stato controllato, si raccomanda l'inizio della tromboprofilassi farmacologica da associare alla profilassi meccanica.

Dalle Linee guida della Intensive Care Society 2008

- Screening per trombosi in UTI.
- Tromboprofilassi farmacologica e/o meccanica da rivalutare giornalmente durante la degenza in UTI.
- Nei pazienti nei quali la profilassi farmacologica è controindicata, dovrebbe essere usata la profilassi meccanica.
- Nei pazienti a rischio molto alto di TEV (come i pazienti sottoposti a intervento chirurgico ortopedico maggiore) la profilassi meccanica dovrebbe essere usata in aggiunta alla profilassi farmacologica.

- L'aspirina non dovrebbe essere utilizzata per la profilassi del TEV in UTI (prova A).
- L'eparina non frazionata può essere utilizzata nella tromboprofilassi in UTI, ma i suoi profili di efficacia e sicurezza consigliano di utilizzarla solo quando le eparine a basso peso molecolare sono controindicate (prova C). Quando è utilizzata, meglio usare 5.000 UI ogni 8 h che ogni 12 h. L'eparina non frazionata è controindicata in tutti i pazienti che hanno avuto piastrinopenia negli ultimi 6 mesi (prova A).
- Le eparine a basso peso molecolare dovrebbero essere utilizzate in tutti i pazienti in UTI a meno di controindicazioni specifiche (prova A) (vedi parte generale), in particolare, per i pazienti che hanno avuto piastrinopenia negli ultimi 6 mesi (prova A).
- Il dosaggio dell'attività anti-fattore Xa per il monitoraggio non è consigliato nei pazienti trattati con eparine a basso peso molecolare (prova E). Compare in aggiunta una nota che segna la come nei pazienti con insufficienza renale la dalteparina possa essere somministrata a 5.000 UI/dì anche quando la clearance della creatinina è <30 ml/min (Crowther 2007, Cook 2008): NB Si segnala un recentissimo studio nel quale l'eparina a basso peso molecolare non si è dimostrata superiore alla eparina non frazionata nel migliorare la profilassi del tromboembolismo venoso (PROTECT Investigators 2011).
- L'uso del warfarin non è consigliato per la tromboprofilassi in UTI (prova E).
- L'uso del fondaparinux è consigliato nei pazienti nei quali non possono essere utilizzate eparine a basso peso molecolare per una precedente trombocitopenia da eparina. Poiché non esistono studi di confronto fra fondaparinux ed eparine a basso peso molecolare nella prevenzione del TEV in UTI, l'uso routinario del fondaparinux non è raccomandato.

Difficoltà specifiche

Prime fra tutte la già ricordata eterogeneità della popolazione delle UTI che può essere medica, chirurgica o con trauma. In queste diverse classi di pazienti, i rischi trombotico ed emorragico si combinano in modo variabile e per ogni paziente va valutata quotidianamente la profilassi antitrombotica ottimale: solo meccanica o farmacologica e meccanica. Per esempio, in un paziente con recente emorragia chirurgica e/o traumatica, la somministrazione di emoderivati e di farmaci come le amine fa sbilanciare l'equilibrio trombotico/emorragico in senso pro-trombotico (Cook 2005). La difficoltà della diagnosi di TVP e/o embolia polmonare: la maggior parte (>90%) delle TVP e più del 50% delle embolie polmonari sono asintomatiche; la diagnosi non può essere dunque clinica, ma è basata sulla valutazione dell'asse venoso periferico e/o polmonare mediante tecniche di immagine.

Per l'asse venoso periferico la tecnica attualmente considerata di riferimento è l'ecocolordoppler perché non invasiva, ripetibile ed eseguibile a letto del malato. Le Linee guida ACCP del 2012 non affrontano il tema, limitandosi a descrivere in modo generale limiti e vantaggi della metodica per la diagnosi di TVP, mentre quelle di Intensive Care sottolineano come il Doppler non possa essere considerato un mezzo di profilassi.

Al momento bisogna quindi far riferimento agli studi disponibili in letteratura (Ibrahim 2002, Attia 2002, Cook 2005 e 2008, Boddi 2010).

Per quanto riguarda la modalità di esecuzione dell'esame si suggerisce di utilizzare modelli di risposta in cui i tratti dell'asse venoso da esplorare siano predefiniti (vena femorale comune, femorale superficiale in sede prossimale, media e distale e poplitea) e di descrivere, sede per sede, il tipo di ostruzione come occlusiva, sub occlusiva (specificando lo spessore del materiale residuo in millimetri) e pervio.

In tal modo la variabilità esame intra e inter operatore è ridotta.

Come possibile modello si suggerisce quello descritto nella letteratura recente (Cook 2005, Crowther 2007 e Cook 2008, Cosmi 2010).

Per la tempistica di esecuzione dell'esame, gli studi attualmente disponibili sono concordi nell'indicare:

- un primo esame da eseguire entro 48 h dall'ammissione in UTI che permette di definire la prevalenza, ovvero la percentuale di pazienti che arrivano in UTI con TVP o che la sviluppano nelle primissime ore di degenza. Valori riportati in letteratura oscillano fra 2 e 10% (Cook 2005 e 2008, Boddi 2009);
- esami successivi, da eseguire 1 o 2 volte la settimana, durante la degenza in UTI fino alla dimissione. In tal modo si può calcolare la incidenza di TVP ovvero quanti pazienti sviluppano TVP durante la permanenza in UTI.

Valori riportati in letteratura oscillano fra 5 e 20% (Ibrahim 2002, Attia 2002, Cook 2005 e 2008, Boddi 2009).

Studi diversi suggeriscono che il diretto coinvolgimento dei medici di UTI nella esecuzione di esami di primo livello ha un effetto positivo nel migliorare la gestione della TVP in UTI (Kucher 2005, Boddi 2009).

Stratificazione del rischio

Le Linee guida affrontano in modo parziale il problema della stratificazione del rischio di TEV nei pazienti in terapia intensiva, ma emerge con sempre più forza dalla letteratura (Cook 2005, Boddi 2009, Boonyawat 2015) che la stratificazione del rischio TVP all'ammissione, che è codificata per i pazienti medici dagli score Wells e Padua, è di utilità limitata nel paziente della terapia intensiva. In questi pazienti il rischio TVP è soprattutto determinato dai fattori di rischio "iatrogeni" e non che si aggiungono durante il ricovero e che sono propri dei quadri patologici del paziente critico, delle terapie farmacologiche e delle procedure terapeutico-diagnostiche peculiari della terapia intensiva. Questo fa sì che:

- la stratificazione del rischio trombotico è da eseguire all'ammissione, ma da rivalutare in modo quotidiano e individuale in ogni paziente (Cook 2005, Boddi 2010 e 2014). Si parla dunque di stratificazione "dinamica";
- accanto ai fattori di rischio propri a tutti i pazienti medici, chirurgici e con trauma descritti nei paragrafi precedenti di queste Linee guida, si riconoscono in terapia intensiva fattori di rischio legati a patologie quali l'insufficienza renale acuta e iatrogeni, quali la ventilazione meccanica (il rischio aumenta con l'aumentare dei giorni e si fa più elevato quando si associa all'uso di bloccanti neuromuscolari), la somministrazione di amine e quella di trasfusioni, concentrati piastrinici e sacche di plasma, (Cook 2005, Boddi 2010). Anche la presenza di vie venose periferiche (in sede femorale o cateteri venosi ad accesso periferico) e/o centrali (CVC o cateteri per extracorporeal mechanical oxygenation ECMO) sono fattori di rischio indipendenti. Il rischio di TVP aumenta in rapporto all'uso di CVC con diametro molto vicino a quello del vaso venoso di inserzione (Burn 2008, Bonizzoli 2011). Nei pazienti con trauma, il rischio di TVP varia in rapporto alla sede e al numero dei segmenti ossei coinvolti (Ibrahim 2002).

In conclusione, in base alle caratteristiche della propria popolazione che può essere medico, chirurgica con trauma o mista, ogni terapia intensiva potrebbe costruire una tabella per la valutazione individuale dello score di rischio TVP da aggiornare in modo quotidiano. È dimostrato che la TVP può essere diagnosticata anche a 10-15 giorni dall'ammissione in terapia intensiva.

Come implementare la profilassi? Modelli procedurali suggeriti

In questa popolazione ad alto rischio, la profilassi del TEV è da iniziare in tutti i pazienti subito al momento dell'ammissione; lo stop alla profilassi è solo per i pazienti a rischio emorragico elevato (sanguinamento in atto e piastrinopenia $<25000/uL$). Il calcolo del rapporto rischio trombotico e rischio emorragico deve essere individuale e da ripetere quotidianamente; tale valutazione guida il dosaggio della profilassi farmacologica e l'opportunità di affiancare la profilassi meccanica a quella farmacologica più che la decisione di partire o no con la profilassi farmacologica che qui si dovrebbe attivare in tutti i pazienti di default.

Nei pazienti ad alto rischio quali i pazienti settici, neoplastici o con politrauma, la profilassi meccanica e farmacologica possono essere applicate insieme.

In un lavoro del 2010, condotto in una terapia intensiva con pazienti medici e chirurgici, ma anche con trauma maggiore, il contemporaneo utilizzo della profilassi farmacologica e meccanica in tutti i pazienti ammessi in terapia intensiva, indipendentemente dalla diagnosi di ammissione e dal livello di rischio, si è associata a una riduzione della incidenza di TVP dall'11% rilevato nell'analisi retrospettiva al 4,5% ottenuto con la variazione dell'applicazione della profilassi. Da sottolineare che la profilassi farmacologica era applicata in più del 90% dei pazienti sia nella fase retrospettiva che prospettica, mentre l'applicazione dell'elastocompressione è raddoppiata nella fase prospettica (Boddi et al 2009).

Riportiamo in sintesi i dati disponibili sull'uso dei manicotti pneumatici in terapia intensiva. Vignon e coll (2013) hanno randomizzato pazienti della terapia intensiva ad alto rischio emorragico a manicotti pneumatici più calze elastiche o solo calze elastiche e non hanno osservato differenza nella frequenza della trombosi venosa fra i due gruppi. Di recente due trial clinici randomizzati hanno analizzato l'efficacia della compressione meccanica nel ridurre il rischio trombotico in pazienti critici medico-chirurgici confrontata con un gruppo placebo: la compressione meccanica riduceva l'incidenza di TVP (3,8 vs 19,28%, $p<0,01$) e EP (0 vs 9,6%, $p<0,01$) nel primo studio e del tromboembolismo (4,8 vs 7,2 %) nel secondo studio.

In una recente revisione di Crowther pubblicata su Critical Care 2010, si sottolinea che il ruolo della profilassi meccanica con elastocompressione o manicotti pneumatici va ancora meglio definito mediante studi dedicati.

Per ottimizzare l'inizio della tromboprofilassi all'ammissione in UTI, viene suggerito un modello procedurale opt out nel quale la profilassi è attivata in modo automatico in tutti i pazienti, a meno che non vengano segnalate controindicazioni specifiche. In alcuni modelli procedurali utilizzati in terapia intensiva, la profilassi con eparine a basso peso molecolare entra di default nella terapia a meno che non venga cancellata in modo attivo. Analogamente, nella terapia dei pazienti a rischio più elevato la profilassi farmacologica e meccanica sono attivate in modo automatico.

L'altro modello procedurale opt in che prevede la valutazione individuale del rischio TVP in ogni paziente e la necessità di attivare in ognuno la profilassi come viene fatto per gli altri pazienti ospedalizzati, è meno efficace, considerato che tutti i pazienti sono da profilassare e che la percentuale di pazienti con controindicazione alla profilassi è molto bassa (McLeod 2011).

Importante il controllo della compliance all'esecuzione della profilassi attraverso controllo periodico durante il ricovero con Continuous ongoing audit with regular

feedback (Boddi 2014). Al momento della dimissione deve esistere uno spazio dedicato per segnalare quale tipo di profilassi per il TEV è stata applicata.

Raccomandazioni

- La profilassi farmacologica deve essere eseguita in tutti i pazienti ammessi in UTI dopo che in ogni paziente è stato individualmente valutato il rischio trombotico ed il rischio emorragico (**prova I A**).
- La profilassi farmacologica va eseguita con eparine a basso peso molecolare. La somministrazione di eparine a basso peso molecolare è sconsigliata solo nei pazienti con piastrinopenia eparina correlata e/o piastrinopenia negli ultimi 6 mesi (**prova I A**).
- Si consiglia di associare la profilassi meccanica mediante elastocompressione alla profilassi farmacologica, per tutti i pazienti ammessi in UTI, qualora non esistano condizioni locali che la controindichino (fissatori ortopedici, lesioni cutanee eccetera) (**prova III B**).
- Nei pazienti che all'ammissione in UTI hanno un rischio emorragico elevato e tale da rendere impossibile l'inizio della profilassi farmacologica, va iniziata immediatamente la profilassi meccanica mediante elastocompressione e/ o applicazione di manicotti pneumatici. In questi pazienti è indicata la valutazione quotidiana del rischio emorragico per iniziare la profilassi farmacologica non appena possibile (**prova I A**).
- Per monitorare la reale efficacia della profilassi farmacologica e/o meccanica applicata si consiglia di eseguire una valutazione ultrasonografica dell'asse venoso degli arti inferiori e delle sedi venose in cui sono stati posizionati cateteri centrali entro 48 ore dall'ammissione in UTI e almeno una volta alla settimana nelle settimane successive (**prova II B**).
- Al momento della dimissione, si consiglia di dedicare una nota alla descrizione del profilo del rischio trombotico e/o emorragico del paziente durante il ricovero in UTI, specificando il tipo di profilassi farmacologica e/o meccanica eseguita, in modo da consentire la corretta prosecuzione delle misure di profilassi nella struttura di accoglienza (**prova VI B**).

Bibliografia

- Arabi YM, Khedr M, Dara SI et al. Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity score analysis. *Chest* 2013; 144: 152-159.
- Attia J et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001;161:1268-1279.
- Boddi M et al. Reduction in deep vein thrombosis incidence in intensive care after a clinician education program. *J Thromb Haemost* 2010; 8:121-128.
- Boddi M, Cecchi A, Bonizzoli M, Barbani F, Franci A, Anichini V, Batacchi S, Parodo J, Gensini GF, Peris A. Follow-up after four-year quality improvement program to prevent inferior limb deep vein thrombosis in intensive care unit. *Thromb Res*. 2014;134:578-583.
- Bonizzoli M et al. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med* 2011; 37:284-289.
- Boonyawat K, Crowther MA. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:68-74.
- Burns KE et al. A critical review of thromboembolic complications associated with central venous catheters. *Can J Anaesth* 2008; 55:532-541.
- Cook D et al. Canadian Critical Care Trials Group. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care* 2008; 12:R32.
- Cook DJ et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005; 33:1565-1571.
- Cook DJ et al. Thromboprophylaxis in intensive care unit: focus in intensive care unit on medical- surgical patients. *Crit Care Med* 2010; 38:S72-82.
- Cosmi B et al. PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Anticoagulation Clinics). Residual venous obstruction, alone and in combination with D-dimer, as a risk factor for recurrence after anticoagulation with draw al following a first idiopathic deep vein thrombosis in the prolong study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:356-365.
- Crowther MA et al. Thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:520-3.
- Crowther MA et al. Deep venous thrombosis: Clinically silent in the intensive care unit. *J Crit Care* 2005; 20:334-340.
- Dentali F et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146:278-88.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians. Evidence-Based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:S381-453.
- Ibrahim EH et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med* 2002; 30:771-774.
- Kucher N et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352:969-977.
- McLeod AG, Geerts W. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Crit*

Care Clin. 2011;27(4):765-680.

PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Deltaparin versus unfractionated heparin in critical ill patients. *N Engl J Med* 2011; 3:1-10.

The Intensive Care Society. Guidelines for Venous Thromboprophylaxis in Critical Care. The Intensive Care Society Standards and Guidelines, 2008.

Vignon P, Dequin PF, Renault A et al. Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Group (CRICS Group). Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients at high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: the CIREA1 randomized trial. *Intensive Care Med* 2013 ;39:872-880.

Zhang C, Zeng W, Zhou H et al. The efficacy of intermittent pneumatic compression in the prevention of venous thromboembolism in medical critically ill patients. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2011; 23(9): 563-565.

La profilassi del tromboembolismo venoso nel Dipartimento di Emergenza Urgenza

I Dipartimenti di Emergenza Urgenza (DEU) negli ultimi anni hanno subito un profondo processo di riorganizzazione.

La risposta clinico organizzativa al cittadino che si presenta nei pronti soccorso (PS) ha superato il dualismo del “dimetti o ricovera” a favore di un modello articolato su più livelli.

La stabilizzazione clinica e la ricerca della appropriatezza di ammissione in Ospedale, trovano la loro espressione nei nuovi layout dei dipartimenti di emergenza:

- sale emergenza – box visite
- letti di osservazione breve
- letti di HDU - alta intensità di cura
- funzione di medicina di urgenza

Il contemporaneo incremento epidemiologico degli accessi in DEU (ogni anno in Toscana gli accessi sono circa 24.000.000, quindi 2.000.000 al mese, 67.000 al giorno, 2.800 all'ora, 45 al minuto, quasi uno ogni secondo), unitamente alla casistica eterogenea, ha reso necessario fornire al medico del DEU strumenti clinici che consentissero di rispettare criteri di sicurezza e appropriatezza clinico terapeutica, di setting, di timing e di staff.

In questo contesto il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta una delle patologie più sfidanti per il medico di emergenza: dover attuare la migliore strategia di profilassi del TEV in relazione ai quadri nosologici di presentazione al DEU, rappresenta uno dei gold standard ineludibili della propria mission.

Negli Stati Uniti, ogni anno, è stata stimata un'incidenza di 300.000, 600.000 casi di TEV. Il TEV è associato ad una sostanziale mortalità e morbidità, con una maggior incidenza nell'embolia polmonare (EP) rispetto alla TVP.

In Italia la stima è di 100 nuovi casi per anno/100.000. Approssimativamente il 30% dei pazienti con TEV possono avere una recidiva entro 10 anni.

Nei nostri Ospedali la maggior parte dei pazienti vengono ammessi attraverso il Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA), pertanto quest'ultimo rappresenta la piattaforma per identificare e istituire la tromboprofilassi nei pazienti ad alto rischio di TEV.

D'altro canto esistono una serie di patologie definibili “*minori*” per le quali il paziente può essere rapidamente dimesso: stratificare il rischio di questi pazienti garantisce una riduzione del rischio di TEV.

L'incidenza del TEV (TVP e EP) che si sviluppano nel corso della degenza dei pazienti nei Dipartimenti di Emergenza e Urgenza rimane difficile da definire data l'aspecificità della presentazione clinica.

Un'accurata stratificazione del rischio di TEV costituisce il primo *step* per la scelta dell'appropriata profilassi nel singolo paziente.

Nel campo della profilassi del TEV l'applicazione di un modello decisionale è certamente complicata dal fatto che idealmente bisognerebbe poter stratificare con accuratezza sia il rischio trombotico individuale del paziente che quello emorragico. Un sistema di punteggio ideale dovrebbe avere una serie di caratteristiche ben precise, quali la semplicità (pochi elementi da definire), la riproducibilità, la possibilità di essere eventualmente informatizzato e soprattutto l'essere stato vagliato da una procedura sperimentale di validazione formale della sua predittività.

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi sistemi a punteggio, score, ideati per stratificare il rischio trombo embolico. In generale il rischio di TEV è correlato a specifici fattori, già ampiamente descritti nella parte generale, ed è tanto maggiore quanto più numerosi essi

sono presenti nello stesso paziente.

Tra i modelli di assessment del rischio di TEV, nessuno di essi è stato validato nel paziente che accede e rimane degente al DEU. Tuttavia, è ragionevole ipotizzare, che non esista una differenza in termini di incidenza del TEV e stratificazione del rischio di TEV tra i pazienti che accedono al DEU e quindi vengono gestiti in questo setting e successivamente dimessi al domicilio e gestiti nell'ambito delle Cure Primarie o quelli che accedono al DEU e quindi vengono ricoverati nei Reparti di degenza chirurgici e non chirurgici. Ciò sulla base del principio che il rischio di TEV si associa alle condizioni ed ai fattori di rischio e non al setting allocativo in cui si trova il paziente.

Riteniamo pertanto di poter raccomandare, anche per il paziente in DEU e fin dal suo arrivo in questo contesto, l'applicazione della stima del rischio di TEV mediante il Padova score (Barbar 2010) per il paziente non chirurgico e gli algoritmi proposti nei singoli paragrafi riguardanti le specialità chirurgiche. Si suggerisce inoltre la stima del rischio emorragico mediante lo score IMPROVE (Decousus 2011).

Vengono di sotto date indicazioni su alcune condizioni cliniche di frequente riscontro al DEU che integrano i precedenti paragrafi o sessioni.

Trauma minore

Le Linee guida ACCP del 2012 non raccomandano, data l'assenza di chiari benefici nella riduzione del rischio di TEV, la profilassi generalizzata per le fratture isolate delle estremità distali al di sotto del ginocchio, per le rotture tendinee ed i traumi che comportano danno della cartilagine delle ginocchia e delle anche con immobilizzazione (grado 2C). Occorre tuttavia sottolineare che in presenza di fattori di ulteriori rischio (*come ad esempio obesità, cardiopatie, precedenti anamnestici per TVP, familiarità, scarsa attitudine alla deambulazione e così via*) la profilassi del TEV dovrebbe essere attentamente valutata (Falck-Ytter 2012).

Linee guida italiane recentemente pubblicate suggeriscono di effettuare profilassi farmacologica nelle fratture o nelle lesioni traumatiche delle estremità inferiori che comportano l'immobilizzazione. La profilassi dovrebbe essere continuata per tutta la durata dell'immobilizzazione (Della Rocca 2013).

Trauma maggiore

Fra i pazienti ospedalizzati, i traumatizzati hanno il rischio più elevato per TEV: oltre il 50% tra i pazienti con politrauma. L'embolia polmonare fatale è per frequenza al terzo posto fra le cause di morte fra i pazienti sopravvissuti al primo giorno.

Nonostante la tromboprofilassi il rischio di TVP, e in particolare di TVP prossimale, rimane al 27% e 7% rispettivamente.

Fattori indipendenti predittivi del rischio sono traumi del midollo, frattura della pelvi o degli arti inferiori, necessità di intervento chirurgico, età, presenza di catetere venoso femorale, sutura di una vena maggiore, età avanzata, immobilità prolungata, ritardo nell'inizio della tromboprofilassi.

Il rischio di TVP aumenta con l'età, ma non è questa una ragione sufficiente per non considerare una eventuale indicazione alla tromboprofilassi nei giovani.

Negli ultimi anni sono stati sperimentati metodi di tromboprofilassi meccanica, particolarmente appetibili perché non aumentano il rischio emorragico.

Per tutti si raccomanda uso routinario di tromboprofilassi, se possibile (grado 1A Linee guida ACCP 2012).

In assenza di controindicazioni maggiori si raccomanda l'uso di EBPM iniziando appena le

condizioni cliniche del paziente lo consentano in termini di sicurezza (grado 1A Linee guida ACCP 2012). Nei pazienti con trauma maggiore con controindicazione alla profilassi con EBPM per sanguinamento attivo o per alto rischio emorragico, si raccomanda di utilizzare tromboprofilassi meccanica.

La combinazione di EBPM associate a tromboprofilassi meccanica dovrebbe essere utilizzata nei pazienti ad altissimo rischio di TEV (grado 1B).

Ustioni

Nei pazienti ustionati si verifica un'estesa attivazione del sistema dell'emostasi con ipercoagulabilità che determina un aumento del rischio di TEV, associandosi ad un allettamento prolungato, alla necessità di procedure chirurgiche ripetute, alla presenza di catetere venoso femorale e a sepsi.

Il TEV si verifica nel 2.4-7% di tutti i pazienti ustionati, percentuale che sale al 6-27% qualora venga ricercata la diagnosi mediante ecocolordoppler.

I fattori di rischio potenziali aggiuntivi sono: età avanzata, obesità grave e ustioni estese e/o degli arti inferiori, trauma concomitante degli arti inferiori, presenza di CVC, infezione delle lesioni e allettamento.

Non esistono studi clinici randomizzati pubblicati su questo argomento, pertanto non può essere formulata una indicazione formale; tuttavia, la frequenza di TEV giustifica l'indicazione alla profilassi in pazienti ustionati con uno o più fattori di rischio addizionali.

Pazienti ustionati con uno o più fattori di rischio addizionali per tromboembolismo quali età avanzata, obesità grave, ustioni estese o degli arti inferiori, trauma arti inferiori, presenza di CVC e/o allettamento prolungato devono ricevere, se possibile, tromboprofilassi (grado 1 A Linee guida ACCP 2012) (Khan 2012).

In assenza di controindicazioni, si raccomanda l'uso di EBPM od eparina non frazionata a basse dosi il più precocemente possibile e in condizioni di sicurezza (grado 1C Linee guida ACCP 2012) (Khan 2012).

Raccomandazioni

- Nel paziente che arriva in DEU si raccomanda la stima del rischio tromboembolico venoso ed emorragico allo stesso modo suggerito per il paziente non chirurgico ricoverato in Medicina Interna mediante il PADOVA score e lo score IMPROVE (**prova VI B**).
- Nel paziente che arriva in DEU si raccomanda la stima del rischio tromboembolico venoso ed emorragico allo stesso modo suggerito per il paziente chirurgico mediante gli algoritmi proposti per le singole specialità (**prova VI B**).
- Nel paziente che arriva in DEU la scelta del tipo di profilassi, farmacologica o meccanica, dovrebbe essere valutata sulla base del rischio tromboembolico venoso ed emorragico allo stesso modo delle indicazioni suggerite per il paziente ricoverato in Medicina Interna o nei Reparti chirurgici.
- Nel paziente gestito in DEU e dimesso al domicilio, si suggerisce di dare indicazioni su tipo e durata della profilassi nella lettera di dimissione indirizzata al Medico delle Cure Primarie (**prova VI B**).

Bibliografia

- Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450-7.
- Decousus H et al for the IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients. *Chest* 2011; 139: 69-79.
- Della Rocca G et al. Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis; Italian Society of Orthopedics and Traumatology; Association of Orthopedic Traumatology of Italian Hospitals; Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care; Italian Society of General Medicine. II Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopedics and traumatology. *Minerva Anestesiol* 2013; 79: 778-92
- Falck-Ytter Y e coll. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl II): e278–325.
- Kahn SR et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2)(Suppl): e195S–e226S.

La profilassi del tromboembolismo venoso nel contesto delle cure primarie

Il TEV rimane un importante problema di salute pubblica a causa della sua elevata incidenza, morbidità e consumi di risorse sanitarie. La profilassi è la parola chiave di questo problema, che può interessare sia i pazienti ricoverati che quelli ambulatoriali.

C'è un grande interesse per ottimizzare la profilassi contro il tromboembolismo venoso in ambiente ospedaliero. Tuttavia, i dati di alcuni studi suggeriscono che la maggior parte degli eventi di TEV si verificano nel contesto delle cure primarie. Infatti, secondo uno studio pubblicato da Spencer nel 2007 condotto su circa 1900 pazienti, il 73.7% degli episodi di TEV si verificava al di fuori dell'ospedale; di questi pazienti il 60% era stato ricoverato nei precedenti tre mesi per una patologia non chirurgica acuta o per intervento chirurgico (Spencer 2007).

Una controversia aperta è rappresentata se considerare il paziente cronicamente allettato come a rischio, di per sé, di TEV. Studi clinici indicano che l'immobilità prolungata rappresenta un fattore di rischio di TEV nei primi trenta giorni di immobilità e poi il suo peso in termini di rischio si riduce in assenza di fattori di rischio intercorrenti quali una patologia non chirurgica acuta (sepsi, BPCO riacutizzata, scompenso cardiaco, stroke ecc) (Gatt 2004). Pertanto, in assenza di fattori di rischio intercorrenti che si sovrappongono, l'immobilità prolungata oltre i trenta giorni non dovrebbe essere considerato, di per sé, un fattore di rischio di TEV.

L'individuazione del paziente non chirurgico che necessita di una profilassi, al fine di ridurre il rischio di TEV, pone problematiche diverse tra paziente ospedalizzato e paziente domiciliare, complice anche una letteratura di qualità variabile ed una scarsa produzione di raccomandazioni facilmente applicabili nell'ambito dell'Assistenza Primaria. I tentativi di adattare al singolo paziente le raccomandazioni fornite dalle Linee guida hanno reso inevitabile la codifica di numerosi modelli di risk assessment che, attraverso punteggi, tentano di rendere quantificabile il rischio individuale e le strategie necessarie per ridurlo.

Nel contesto dell'assistenza Primaria però sussistono alcune difficoltà operative, perché se da un lato non esiste motivo per pensare che la gestione domiciliare di "problematiche mediche acute" associate ad ipo-immobilità, sia associata ad un rischio di TEV minore rispetto al paziente ospedalizzato come del resto dimostrato dallo studio ETAPE condotto in Francia (Bosson 2006) e che i fattori di rischio per TEV siano differenti rispetto al paziente ospedalizzato (Bosson 2006, Hass 2007), dall'altro lato le varie scale utilizzate sono state validate, ad oggi, solo in ambito ospedaliero. È incerta quindi la loro efficacia nella traslazione ad un setting assistenziale diverso da quello studiato. Del resto però anche il Territorio ha necessità di strumenti validati per decidere la migliore strategia terapeutica. Il Padova score rappresenta uno strumento di assessment del rischio di TEV validato nel paziente con patologia medica acuta ricoverato in Ospedale ed ampiamente utilizzato (Barbar 2010). È ipotizzabile che il Padova score possa essere uno strumento efficace per la stima del rischio di TEV anche nei pazienti assistiti in domicilio o nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA) e pertanto il Gruppo di studio ne consiglia l'utilizzo in questi contesti.

Nessuno studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza della profilassi del TEV, sia farmacologica che meccanica, nel paziente non chirurgico con problematiche acute assistito a domicilio. Il principale studio nell'ambito della profilassi del TEV nel paziente non chirurgico gestito a domicilio è lo studio ETAPE (Bosson 2006), prospettico non randomizzato, che aveva come obiettivo la stima dell'incidenza del TEV nei pazienti con

patologia medica acuta non ospedalizzata. Il rischio di TEV veniva codificato in maggiore, intermedio e minore a seconda della presenza di determinati fattori di rischio di differente peso. L'incidenza cumulativa di TEV in questi pazienti è stata 1%. Il 35% di circa di 16.500 pazienti ha ricevuto enoxaparina 4000 UI/die sulla base della stima del rischio di TEV (Bosson 2006).

Rimane incerta la durata della profilassi farmacologica del TEV. Nel già citato studio di Spencer tra i pazienti con un recente ricovero che successivamente avevano sviluppato un episodio di TEV, meno del 50% aveva continuato la profilassi anticoagulante per TEV dopo la dimissione ospedaliera. Ciò nonostante, in assenza di un rapporto rischio/beneficio favorevole della profilassi farmacologica prolungata derivante dagli studi clinici EXCLAIM, ADOPT e MAGELLAN, le Linee guida ACCP del 2012 raccomandano di non proseguire la tromboprofilassi oltre il periodo di immobilizzazione o di ricovero ospedaliero acuto del paziente. Come già ribadito nella parte riguardante la profilassi in Medicina Interna, esistono sottogruppi di pazienti che potrebbero beneficiare di una profilassi farmacologica del TEV prolungata. Nello studio ETAPE (Bosson 2006), la durata mediana della profilassi farmacologica è stata di 10 giorni.

Raccomandazioni

Il Padova Score dovrebbe essere utilizzato come strumento di *assessment* del rischio di TEV nel paziente con patologia non chirurgica acuta gestito a domicilio (**prova VI B**).

La durata della profilassi del TEV nel paziente a domicilio dovrebbe essere di 10-14 giorni (prova I A), salvo casi individuali ad alto rischio di TEV e basso rischio di sanguinamento in cui il prolungamento oltre i 10-14 giorni potrebbe essere giustificato (**prova VI A**).

Inoltre facendo proprie alcune raccomandazioni derivanti da linee guida internazionali:

la profilassi della TEV nel paziente assistito a domicilio **non è raccomandata**:

- quando l'età è l'unico fattore di rischio
- quando l'immobilità prolungata è l'unico fattore di rischio in assenza di patologie mediche acute
- quando l'assunzione di contraccettivi orale o la terapia ormonale sostitutiva è l'unico fattore di rischio
- quando la BPCO è stabile in assenza di altri fattori di rischio
- nei pazienti con iperomocisteinemia in assenza di altri fattori di rischio
- nei pazienti con insufficienza renale cronica in assenza di altri fattori di rischio
- nei pazienti con trombofilia in assenza di storia di tromboembolismo e in assenza di altri fattori di rischio
- nei pazienti con varici venose in assenza di altri fattori di rischio
- nei pazienti portatori di catetere venoso centrale in assenza di altri fattori di rischio
- nel periodo successivo all'impianto di un pace-maker in assenza di altri fattori di rischio

la profilassi della TEV nel paziente assistito a domicilio **è raccomandata**:

- per almeno 10-14 giorni in pazienti con età maggiore di 50 anni costretti a letto per più di quattro giorni da condizioni mediche acute (sepsi, scompenso cardiaco, BPCO riacutizzata ecc)
- per viaggi in aereo della durata superiore a 6 ore se concorrono altri fattori di rischio individuali per TEV
- nei pazienti con ictus ischemico, deficit motorio e basso rischio di trasformazione emorragica
- nei pazienti con infezione acuta grave non costretti a letto se coesistono altri fattori di rischio di TEV
- nei pazienti con sindrome nefrosica se associata con altri fattori di rischio come il ricovero ospedaliero o l'allettamento nei pazienti con trombofilia con storia di tromboembolismo o in presenza di altri fattori di rischio

Bibliografia

- Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450-7.
- Bosson JL, Pouchain D, Bergmann JF; ETAPE Study Group. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med*. 2006; 260: 168-76.
- Cohen AT et al. MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 513-23.
- Gatt ME et al. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical cohort study. *Thromb Haemost*. 2004; 91: 538-43.
- Haas SK, Hach-Wunderle V, Mader FH, Ruster K, Paar WD. An evaluation of venous thromboembolic risk in acutely ill medical patients immobilized at home: the AT-HOME Study. *Clin Appl Thromb Hemos*. 2007; 13: 7-13.
- Hull RD et al. EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8-1.
- Kahn SR et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e195S-226S.
- Goldhaber SZ et al. ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2167-77.
- Sharma A et al. Extended thromboprophylaxis for medically ill patients with decreased mobility: does it improve outcomes? *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2053-6.
- Spencer FA. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1471-1475.