



Protocollo regionale per la prevenzione del tromboembolismo venoso in ortopedia e traumatologia





Protocollo regionale per la prevenzione del tromboembolismo venoso in ortopedia e traumatologia



Il testo è aggiornato al 2/7/2009.

Il Protocollo regionale per la prevenzione del tromboembolismo venoso in ortopedia e traumatologia è stato realizzato nell'ambito delle attività del laboratorio per la gestione del rischio clinico in ortopedia, istituito dal 2006 presso il Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza dei Pazienti della Regione Toscana. Il lavoro è il frutto della collaborazione tra il Centro GRC, il Centro Regionale di Riferimento per la Trombosi dell'AOU Careggi e l'associazione Ortopedici Traumatologi Ospedalieri d'Italia sezione Toscana.

Redazione a cura di:

Tommaso Bellandi, Francesco Ranzani

Testi a cura di:

Domenico Prisco, Daniela Poli, Mario Spinelli, Gianni Negretti, Gianni Lioci, Patrizio Caldora, Riccardo De Felice, Guglielmo Forgeschi, Tommaso Bellandi, Riccardo Tartaglia

Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza del Paziente - GRC

Responsabile: **Riccardo Tartaglia**

Direzione Generale del Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà

Regione Toscana

Via Taddeo Alderotti, 26/N

50139 Firenze

Tel: 055 438.3325 Fax: 055 438.3232

e-mail: rischio.clinico@regiona.toscana.it

Indice degli argomenti

5	1. Introduzione
9	2. Fattori di rischio per tromboembolia venosa relativi al paziente
11	3. Chirurgia ortopedica maggiore
11	3.1 Protesi elettiva d'anca
17	3.2 Protesi elettiva di ginocchio
21	3.3 Frattura d'anca
25	4. Chirurgia artroscopica del ginocchio
27	5. Altre fratture e altri interventi elettivi sull'arto inferiore
29	6. Fratture vertebrali mieliche
31	7. Fratture vertebrali amieliche
33	8. Fratture della pelvi
35	9. Chirurgia dell'arto superiore
37	10. Profilassi tromboembolica in pazienti sottoposti a blocchi centrali
39	11. Mobilizzazione: aspetti fisiatrici e profilassi delle tvp
39	11.1 Mezzi fisici di profilassi
41	12. Pazienti in età pediatrica
43	13. Pazienti con insufficienza renale
45	14. Pazienti sovrappeso
47	15. Dosaggi dei farmaci antitrombotici
49	16. Trombocitopenia da eparina (hit)
51	17. Bibliografia essenziale
56	18. Siti internet di interesse
57	19. Appendice

1. Introduzione

Questo materiale rappresenta il prodotto di un progetto di sviluppo di strumenti di prevenzione del tromboembolismo venoso nell'ambito del laboratorio di gestione del rischio clinico in ortopedia, istituito dal Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza del Paziente della Regione Toscana nel biennio 2006-2007.

Un gruppo tecnico di specialisti composto da ortopedici provenienti da aziende delle tre aree vaste, medici del Centro Regionale di Riferimento per la Trombosi dell'AOUC ed ergonomi del Centro GRC ha condotto il progetto ed elaborato il presente documento. Il percorso del progetto e gli strumenti operativi sono già stati oggetto di presentazione nell'ambito del congresso della sezione regionale dell'Associazione Ortopedici Traumatologi Ospedalieri d'Italia, tenutosi nel novembre 2007 a Montecatini Terme.

La necessità che sta alla base di questo progetto è quella di migliorare la pratica clinica della profilassi del tromboembolismo venoso in ortopedia, pratica ampiamente utilizzata in ambito ospedaliero, ma con modalità spesso disomogenee non solo fra diverse unità operative, ma anche all'interno della stessa U.O.

La decisione del gruppo di lavoro è stata quella di:

- analizzare le linee guida pubblicate dalle società scientifiche nazionali e internazionali;
- individuare per le singole indicazioni i livelli di evidenza più elevati, mantenendo il grading utilizzato dalla linea guida di riferimento; in tale modo non si è resa necessaria una ulteriore definizione del livello di evidenza in questo documento;
- privilegiare l'acquisizione di documenti italiani purché di qualità elevata e sufficientemente strutturati;
- implementare le raccomandazioni adattandole alla realtà locale, pur nella omogeneità dei principi di fondo e della metodologia.

Si è inoltre ritenuta essenziale la semplicità di applicazione e la condivisione delle raccomandazioni stilate.

Il materiale elaborato 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 evidenze scientifiche e dà indicazioni sulle aree nelle quali le evidenze sono meno consistenti. La seconda, che rappresenta l'elemento di maggior rilievo e novità di questo lavoro, è una scheda di valutazione semplificata del rischio tromboembolico del paziente, che nasce dall'esperienza rivisitata di altre realtà sanitarie italiane.

La scheda che viene proposta si pone come strumento di semplice

utilizzo per migliorare la pratica clinica quotidiana rispondendo ad alcune esigenze:

- identificare il rischio tromboembolico del paziente ortopedico;
- razionalizzare e standardizzare i protocolli di profilassi;
- aiutare il medico nella identificazione dei dosaggi dei farmaci antitrombotici disponibili in commercio in rapporto alla stratificazione del rischio del singolo paziente; il tutto in aderenza ai principi della medicina basata sulle prove di efficacia.

La scheda allegata è costituita da tre pagine:

nella prima pagina si propone di assegnare un punteggio che consente la stratificazione del rischio;

nella seconda viene proposta la tipologia e durata dello schema di profilassi; nella terza infine sono riportati i diversi farmaci antitrombotici disponibili in commercio al fine di rendere rapida la scelta del loro dosaggio e timing di somministrazione.

Va precisato che l'ambito di applicazione di questa scheda è limitato ai soli pazienti ricoverati in regime di ricovero ordinario, Day Hospital o Day Surgery.

Nel corso del 2008 e del 2009 si sono presentate due novità significative nel settore:

- 1) la pubblicazione delle nuove linee guida ACCP;
- 2) l'introduzione in Italia di due nuovi farmaci anticoagulanti orali, il dabigatran, inibitore diretto della trombina, e rivaroxaban, inibitore diretto del fattore X attivato, entrambi con l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso dopo intervento di protesi elettiva di anca e di ginocchio.

Per questo motivo viene presentata questa edizione revisionata.

Stratificazione del rischio

La scheda individuale di definizione del rischio trae spunto da analoghe esperienze proposte dal Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna, dall'Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino e dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena. Essa rappresenta un'interpretazione e visualizzazione grafica della stratificazione proposta dalla Consensus Conference ACCP del 2004 che suddivide i pazienti in diversi livelli di rischio, identificati in base a fattori legati al tipo di intervento e alle caratteristiche del paziente. Per quanto riguarda il primo aspetto, gli interventi sono classificati come a basso rischio (punteggio = 0), a rischio medio (punteggio = 1) e a rischio elevato (punteggio = 3). Agli elementi intrinseci all'atto chirurgico si associano fattori di rischio individuali per il TEV, che la scheda ricerca in modo sistematico ed esplicito e ai quali sono stati assegnati punteggi variabili da 1 a 3. L'età è stata individuata come fattore di rischio a se stante, attribuendo punteggio = 0 per i soggetti di età inferiore ai 40 anni e di 1 per soggetti di età superiore ai 40 anni (scheda n.1). La scheda prevede infine l'esplicitazione della ragione della eventuale scelta di non applicare la profilassi farmacologica (ad esempio per rischio emorragico elevato). La scheda quindi deve essere datata e firmata dal medico responsabile.

La somma del punteggio attribuito a ciascun item, facilmente ottenibile

seguendo l'algoritmo riportato sulla scheda n.1, individua quattro livelli di rischio, a cui corrispondono diverse strategie preventive. Queste sono riportate sulla scheda n.2, nella quale per rischio globale = 0 si consiglia solo la mobilitazione precoce, mentre per rischio progressivamente maggiore è consigliata la profilassi farmacologica e meccanica corrispondente. La profilassi farmacologica è stratificata per livelli di rischio e i dosaggi corrispondenti per le diverse molecole in commercio sono riportati analiticamente nella scheda n.3.

Tipologia e durata della profilassi

Le indicazioni sulla modalità pratiche di profilassi sono la trasposizione in semplici regole di comportamento, facilmente applicabili nella pratica clinica quotidiana, delle raccomandazioni fornite dalla letteratura. Si è scelto di suggerire, accanto alle opzioni ritenute equivalenti sulla base dei dati disponibili, anche le indicazioni pratiche sui dosaggi dei farmaci e (ove possibile) sulla durata indicativa della profilassi.

Fra i metodi di profilassi sono stati inseriti anche i mezzi fisici (compressione pneumatica intermittente e compressione elastica) in considerazione delle indicazioni della Consensus Conference ACCP e delle linee guida NICE.

Per quanto riguarda l'uso dell'aspirina in profilassi, in questo ambito si è ritenuto di non raccomandarne l'impiego in alternativa agli altri mezzi farmacologici, in quanto non supportato da lavori scientifici di sufficiente qualità metodologica.

Per quanto riguarda l'uso del warfarin, il gruppo di lavoro pur riconoscendone la provata efficacia per la profilassi del tromboembolismo venoso ha ritenuto di non raccomandarne l'impiego routinario stanti i problemi logistici connessi al suo monitoraggio.

Per il fondaparinux, si sono riconosciute le evidenze di efficacia per la chirurgia ortopedica maggiore di femore e ginocchio e per la frattura d'anca, ed il farmaco è stato pertanto incluso nelle strategie di profilassi con maggiori livelli di evidenza.

Per dabigatran si sono riconosciute le evidenze di efficacia paragonabile a quella delle eparine a basso peso molecolare per la chirurgia ortopedica maggiore elettiva di femore e ginocchio, ed esso è stato pertanto incluso nelle strategie di profilassi.

Per rivaroxaban è stata dimostrata una efficacia superiore nella protezione dagli eventi tromboembolici venosi rispetto ad Enoxaparina nella chirurgia ortopedica maggiore elettiva di femore e ginocchio, pertanto è stato incluso tra le terapie raccomandate nelle strategie di tromboprofilassi.

Elenco delle abbreviazioni

BMI: body mass index (indice di massa corporea)

ENF : eparina non frazionata

EBPM : eparine a basso peso molecolare

EP: embolia polmonare

MTEV: malattia tromboembolica venosa

TAO: terapia anticoagulante orale

TEV: tromboembolismo venoso

TVP: trombosi venosa profonda

2. Fattori di rischio per tromboembolia venosa relativi al paziente

La conoscenza di specifici fattori di rischio in pazienti da sottoporre a procedure diagnostiche e terapeutiche di natura ortopedica costituisce la base per un'adeguata profilassi della malattia tromboembolica venosa (MTEV). Nell'identificazione dei fattori di rischio e nell'attribuzione del punteggio il gruppo di lavoro si è riferito al documento dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena con modificazioni.

Il fattore di rischio comune a tutte le classi di punteggio sotto riportate è rappresentato dall'età $< o >$ di 40 anni, che è riportata nella prima sezione dell'algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico.

Per quanto concerne le tipologie di intervento, riportate nella seconda sezione dell'algoritmo stesso, si rimanda all'ampia descrizione contenuta nei paragrafi successivi.

I fattori di rischio in grado di aumentare significativamente la probabilità di MTEV in pazienti ortopedici sono riportati nella terza sezione dell'algoritmo e comprendono:

A: punteggio 1

- uso di estro-progestinici o di inibitori ormonali (raloxifene, tamoxifene) < 30 gg
- prolungato allettamento (> 3 gg)
- presenza di catetere venoso centrale
- infezioni gravi
- insufficienza respiratoria o cardiaca cronica
- malattia infiammatoria cronica dell'intestino
- obesità grave (BMI: F > 28 , M > 30)
- sindrome nefrosica
- vene varicose

B: punteggio 2

- pregressa TVP o fenomeno tromboembolico
- diatesi trombofilica conosciuta* (deficit di antitrombina, proteina C e proteina S, resistenza alla PC attivata/fattore V Leiden in etero o omozigosi, polimorfismo G20210A del gene della protrombina in etero o omozigosi, presenza persistente - confermata dopo 12 settimane - di anticorpi antifosfolipidi definiti come presenza di Lupus Anticoagulant o positività di anticorpi anticardiolipina a medio-alto titolo o positività degli anticorpi antibeta2glicoproteina I a medio o alto titolo)
- gravidanza e puerperio (<6 settimane dal parto)
- paralisi di uno o più arti
- neoplasie in fase attiva

C: punteggio 3

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

* Non è indicato alcuno screening trombofilico preoperatorio di routine

3. Chirurgia ortopedica maggiore

Il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) nella chirurgia ortopedica maggiore in assenza di una profilassi antitrombotica è molto elevato: circa il 50% negli interventi per artroprotesi d'anca o di ginocchio e per frattura del terzo prossimale del femore.

La maggior parte delle TVP diagnosticate flebograficamente sono asintomatiche, tuttavia le TVP asintomatiche non sono esenti da complicanze (EP, sindrome post trombotica).

3.1 Protesi elettiva d'anca

Senza profilassi l'incidenza di TVP è pari al 50%, (circa il 18% prossimali), mentre quella di embolie polmonari fatali è intorno al 2%. Numerosi studi sono disponibili in letteratura sulla profilassi del TEV. L'eparina non frazionata (ENF) a basse dosi conferisce una protezione inadeguata, riducendo la frequenza di TVP al 30% circa. Meno efficaci l'ASA e le calze elastiche da sole; discreta l'efficacia della compressione pneumatica intermittente (CPI), con qualche dubbio sulla sua capacità di prevenire le TVP prossimali. L'ENF a dosi aggiustate per provocare un modesto 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 lievemente superiore a quella degli anticoagulanti orali. Le EBPM sono più maneggevoli e altrettanto efficaci dell'ENF a dosi aggiustate. Quest'ultima modalità di profilassi è troppo indaginosa e nonostante la sua efficacia in piccoli studi non viene in pratica utilizzata. 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 (4000 UI) una volta al dì iniziando la sera prima dell'intervento; in Nord-America 30 mg (3000 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 il maggior numero di studi realizzati su un maggior numero di pazienti. Scarsamente documentata ma probabilmente con efficacia analoga alle precedenti è la bemiparina.

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 cost-effective. L'associazione con calze elastiche potrebbe ulteriormente ridurre l'incidenza di TVP senza aumentare il rischio emorragico. Le calze elastiche da sole sono invece insufficienti, anche nei pazienti che ricevono anestesia spinale.

L'uso degli anticoagulanti orali, ancora molto diffuso in Nord-America, è comunque considerato accettabile dalle linee guida internazionali come profilassi in questo intervento purché monitorizzato adeguatamente (INR da raggiungere 2-3). Il gruppo di lavoro, nonostante le evidenze di letteratura, non ne raccomanda comunque l'impiego routinario per la sua minore efficacia e per le difficoltà di gestione.

Nonostante singole segnalazioni di efficacia dei mezzi fisici, in particolare la CPI, le linee guida internazionali più recenti non considerano questi adatti ad essere impiegati da soli, per la scarsa efficacia nella prevenzione delle trombosi prossimali e per problemi di compliance del paziente.

La CPI è efficace nei pazienti sottoposti a sostituzione totale d'anca e riduce la TVP dal 43,6% nei gruppi controllo al 21% nei gruppi CPI. Essa offre 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 un recente 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 LMWH più calze elastiche (incidenza di TVP 0% contro 28%) (vedi linee guida IUA 2006).

Il database Cochrane e una precedente meta-analisi hanno dimostrato che le calze elastiche sono efficaci nel ridurre la TVP nei pazienti ospedalizzati, ma vi sono pochi studi robusti 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.

La CPI rappresenta dunque la modalità di scelta per i pazienti a rischio emorragico particolarmente elevato nei quali la profilassi farmacologica sia inizialmente controindicata. Oltre alla CPI sono disponibili altri mezzi fisici attivi di profilassi (foot pump ecc). È opinione del gruppo di studio che, se i mezzi fisici attivi sono più efficaci della compressione elastica, non è possibile stabilire nel loro ambito una relativa superiorità dell'uno rispetto all'altro anche in considerazione delle caratteristiche del paziente, del tipo di intervento e della disponibilità in reparto.

Per quanto riguarda fondaparinux per l'artroprotesi elettiva d'anca, una superiore efficacia è risultata statisticamente significativa nei confronti dell'enoxaparina somministrata secondo l'uso europeo (enoxaparina 4000 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 3000 U ogni 12 ore iniziando il giorno dopo l'intervento. La profilassi con fondaparinux veniva cominciata invece sempre a partire dalla sesta ora dalla fine dell'intervento chirurgico. In base ad 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 2008 raccomandano una finestra di 6-24 ore per l'inizio della profilassi con questo farmaco. Il gruppo di lavoro ritiene comunque che laddove 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.

Nell'artroprotesi elettiva d'anca, dabigatran somministrato per os dopo l'intervento è risultato di efficacia equivalente nei confronti dell'enoxaparina somministrata secondo l'uso europeo (enoxaparina 4000 U ogni 24 ore iniziando la sera prima dell'intervento), mentre è risultato meno efficace nei confronti della modalità utilizzata in Nord-America, cioè 3000 U ogni 12 ore iniziando il giorno dopo l'intervento. Nello studio RENOVATE (Eriksson 2007a), sono stati randomizzati 3494 pazienti sottoposti ad artroprotesi totale d'anca, al trattamento per 28-35 giorni con dabigatran etexilato 220 mg (n = 1157) o 150 mg (1174) una volta al giorno, iniziando con una mezza dose 1-4 ore dopo l'intervento, oppure a enoxaparina sottocute 40 mg una volta al giorno (1162), iniziando la sera prima dell'intervento. Per determinare l'efficacia del trattamento, l'outcome primario era costituito da tromboembolie venose totali (valutate mediante venografia o sintomatiche) e mortalità per tutte le cause durante trattamento. Sulla base della differenza assoluta delle incidenze di tromboembolie venose con enoxaparina versus placebo, il margine di non inferiorità per la differenza delle incidenze è stato predefinito al 7,7%. Le analisi di efficacia sono state eseguite con il metodo dell'intention-to-treat modificato. La durata mediana del trattamento è stata di 33 giorni. Sono risultati disponibili per l'analisi dell'outcome primario di efficacia 880 pazienti del gruppo dabigatran etexilato 220 mg, 874 nel gruppo dabigatran etexilato 150 mg e 897 nel gruppo enoxaparina; le ragioni principali di esclusione in tutti e tre i gruppi erano costituite dalla mancanza di dati venografici adeguati. L'outcome primario è stato osservato in 60/897 pazienti (6,7%) del gruppo enoxaparina, in 53/880 pazienti (6,0%) del gruppo dabigatran etexilato 220 mg (differenza assoluta -0,7%, intervallo di confidenza [IC] al 95% da -2,9% a 1,6%) e in 75/874 pazienti (8,6%) del gruppo 150 mg (1,9%, da -0,6% al 4,4%). Pertanto entrambi i dosaggi sono risultati non inferiori rispetto a enoxaparina. Non vi sono state differenze significative circa le incidenze di sanguinamenti maggiori nei due gruppi dabigatran versus enoxaparina (p = 0,44 per 220 mg e p = 0,60 per 150 mg). L'incidenza di incrementi delle concentrazioni degli enzimi epatici e quella di eventi coronarici acuti non è stata significativamente differente nei tre gruppi durante lo studio.

Il farmaco è stato registrato in Italia dopo l'approvazione EMEA.

Nell'artroprotesi elettiva d'anca, rivaroxaban, somministrato per os dopo l'intervento, ha dimostrato una efficacia superiore nei confronti di enoxaparina, somministrata secondo il protocollo di utilizzo europeo (enoxaparina 4000 U ogni 24 ore iniziando la sera prima dell'intervento).

Gli studi di fase III per rivaroxaban in artroprotesi elettiva di anca hanno coinvolto 7.050 pazienti (studi RECORD 1 e RECORD 2).

In entrambi gli studi RECORD, rivaroxaban ha ridotto in misura significativa la frequenza di TEV totali (qualsiasi TVP rilevata tramite venografia o sintomatica, EP non fatale e decesso per qualsiasi causa) che rappresentano gli endpoint primari di efficacia. Anche l'endpoint secondario TEV maggiore (TVP prossimale, EP non fatale e decesso correlato a TEV) è risultato ridotto in misura statisticamente significativa. L'incidenza dell'endpoint primario di sicurezza, il sanguinamento maggiore, è risultato paragonabile nei pazienti trattati con rivaroxaban 10 mg e nei pazienti trattati con enoxaparina 4000 U.

Nello studio RECORD 1 (Eriksson 2008), randomizzato, in doppio cieco, 4541 pazienti sottoposti a sostituzione totale dell'anca sono stati assegnati a ricevere rivaroxaban orale 10 mg/die ($n=2266$), iniziando dopo la chirurgia, o enoxaparina 4000 U/die per via sottocutanea ($n=2275$), iniziando la sera precedente l'operazione. In seguito, i due trattamenti sono stati somministrati ogni 24 ore (range, da 22 a 26 ore) fino a 35 giorni (range, da 31 a 39 giorni). I pazienti hanno ricevuto anche compresse o iniezioni di placebo.

Le analisi di efficacia sono state eseguite con il metodo della per-protocol population, in cui è stata dimostrata la non-inferiorità di rivaroxaban rispetto a enoxaparina e con il metodo dell'intention-to-treat modificato, in cui è stata dimostrata la superiorità di rivaroxaban rispetto a enoxaparina.

Per determinare l'efficacia del trattamento, l'outcome primario era costituito dall'incidenza di tromboembolie venose totali (valutate mediante venografia o sintomatiche) e mortalità per tutte le cause durante il trattamento.

L'outcome di efficacia primario nella popolazione per-protocol si è verificato in 13 su 1537 pazienti (0,8%) nel gruppo trattato con rivaroxaban e, in 50 su 1492 pazienti (3,4%) nel gruppo trattato con enoxaparina (riduzione del rischio assoluto nel braccio rivaroxaban, 2,5%; IC 95% 1,5-3,6). Pertanto rivaroxaban ha dimostrato la non-inferiorità rispetto a enoxaparina.

L'outcome di efficacia primario nella popolazione intention-to-treat modificata si è verificato in 18 su 1595 pazienti (1,1%) nel gruppo trattato con rivaroxaban e in 58 su 1558 pazienti (3,7%) nel gruppo trattato con enoxaparina (riduzione rischio relativo, 70%; IC 95% 49-82; $p<0,001$). Pertanto rivaroxaban ha dimostrato la superiorità rispetto a enoxaparina.

Non vi sono state differenze statisticamente significative circa le incidenze di sanguinamenti maggiori nei due gruppi, rivaroxaban versus enoxaparina (0,3% per rivaroxaban e 0,1% per enoxaparina, $p = 0,18$). L'incidenza di incrementi delle concentrazioni degli enzimi epatici e quella di eventi coronarici acuti non è stata significativamente differente nei due gruppi di trattamento durante lo studio e nel periodo di follow-up (30-35 giorni dopo l'ultima dose di farmaco sperimentale).

Nello studio RECORD 2 (Kakkar 2008), randomizzato, in doppio cieco, 2509 pazienti sottoposti a sostituzione totale dell'anca sono stati assegnati a ricevere rivaroxaban 10 mg/die in somministrazione orale ($n=1252$), post-chirurgia per 31-39 giorni (con iniezioni di placebo per 31-39 giorni), o enoxaparina 4000 U/die per via sottocutanea ($n=1257$), iniziando la sera precedente l'operazione e per 10-14 giorni

(con compresse di placebo per 10-14 giorni). Lo studio aveva l'obiettivo di confrontare la tromboprofilassi estesa con rivaroxaban con la tromboprofilassi a breve termine con enoxaparina.

Le analisi di efficacia sono state eseguite con il metodo dell'intention-to-treat modificato, l'outcome di efficacia primario era costituito dall'incidenza di trombosi venose totali (valutate mediante venografia o sintomatiche), embolie polmonari non fatali e mortalità per tutte le cause fino al giorno 30-42.

L'outcome primario di efficacia nella popolazione intention-to-treat modificata si è verificato in 17 su 864 pazienti (2,0%) nel gruppo trattato con rivaroxaban e, in 81 su 869 pazienti (9,3%) nel gruppo trattato con enoxaparina (riduzione rischio assoluto, 7,3%; IC 95% 5,2-9,4; $p < 0,0001$).

L'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata sovrapponibile nei due gruppi, rivaroxaban versus enoxaparina ($< 0,1\%$ per rivaroxaban e $< 0,1\%$ per enoxaparina). L'incidenza di incrementi delle concentrazioni degli enzimi epatici e quella di eventi coronarici acuti non è stata significativamente differente nei due gruppi di trattamento durante lo studio e nel periodo di follow-up (30-35 giorni dopo l'ultima dose di farmaco sperimentale).

Il farmaco è stato registrato in Italia dopo l'approvazione EMEA.

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 ad un trattamento prolungato per 4-5 settimane con EBPM rispetto ai controlli che avevano ricevuto la profilassi antitrombotica solo fino alla dimissione. Viene pertanto confermata l'importanza della persistente attivazione della coagulazione associata a prolungata riduzione del flusso sanguigno nei pazienti sottoposti a questo tipo di intervento. La necessità di proseguire la profilassi antitrombotica a domicilio per questi pazienti 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 insorta a domicilio in pazienti che avevano subito un intervento di chirurgia ortopedica maggiore dovrebbero, se possibile, essere prevenuti, anche per i problemi medico-legali che tali eventi potrebbero comportare: infatti, vari studi hanno dimostrato sia l'elevata frequenza di TVP tardive, sia l'efficacia delle EBPM nel prevenirle, ed è logico pensare che qualcuna di queste TVP possa causare un'EP poiché fino al 20% delle trombosi distali possono avere una progressione prossimale.

Nella scelta della durata della profilassi farmacologica assume un ruolo importante il grado di mobilizzazione raggiunto dal paziente.

3.2 Protesi elettiva di ginocchio

L'intervento per artroprotesi elettiva di ginocchio è associato ad 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 sovrappoplitea 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.

L'incidenza di TVP resta a livelli insoddisfacenti con la profilassi farmacologica. 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 problematico, dovendosi avviare precocemente nel periodo post-operatorio. Da preferire dispositivi alternativi (tipo foot pump etc). 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.

Sulla base dei risultati ottenuti nei vari studi sembra raccomandabile per l'artroprotesi totale di ginocchio una profilassi combinata comprendente EBPM + mezzi fisici. L'uso degli anticoagulanti orali, ancora molto diffuso in Nord-America, è comunque considerato accettabile dalle linee guida internazionali come profilassi in questo intervento purché monitorizzato adeguatamente (INR da raggiungere 2-3). Il gruppo di lavoro, nonostante le evidenze di letteratura, non ne raccomanda comunque l'impiego routinario per la sua minore efficacia e per le difficoltà di gestione.

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 LMWH per 30-42 giorni dopo l'ospedalizzazione sulla TVP sintomatica in pazienti sottoposti a sostituzione totale di ginocchio è inferiore (OR 0,74; 95% CI 0,26-2,15; $P > 0,05$) a quanto osservato nei pazienti sottoposti a sostituzione totale d'anca (OR 0,33; 95% CI 0,19-0,56; $P < 0,05$), come indicato da una revisione sistematica (vedi linee guida IUA 2006).

Nella scelta della durata della profilassi farmacologica assume un ruolo importante il grado di mobilitazione raggiunto dal paziente. Le recenti linee guida ACCP del 2008 suggeriscono una profilassi prolungata come dopo l'intervento sull'anca.

I complessivamente insoddisfacenti risultati 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. Il TEV (definito come TVP diagnosticata con venografia, TVP sintomatica o TEP sintomatica) si è ridotto dal 27,8% nel gruppo enoxaparina al 12,5% nel gruppo fondaparinux (RR 0,45; 95% CI 0,32-0,62). Tuttavia, i sanguinamenti maggiori sono stati più frequenti con il fondaparinux (2,1% contro 0,2% $P=0,006$).

Recentemente è stato registrato in Italia per questa indicazione anche dabigatran. Nello studio RE-MODEL (Eriksson 2007b) 2076 pazienti sottoposti ad intervento per protesi totale del ginocchio hanno assunto dabigatran etexilato 150 mg o 220 mg una volta al dì, iniziando con metà della dose da 1 a 4 ore dopo l'intervento, o enoxaparina 40 mg, una volta al dì iniziando la sera prima dell'intervento, per 6-10 giorni. Il follow-up è stato di tre mesi. L'outcome primario di efficacia era rappresentato da qualunque tipo di episodio di tromboembolismo venoso (sintomatico o flebografico) o morte durante il trattamento; outcome primario di sicurezza era l'incidenza di sanguinamenti. In base ai criteri prefissati di non inferiorità, entrambe le dosi di dabigatran sono risultate non inferiori all'enoxaparina. Nessuna differenza neppure nei sanguinamenti fra i tre gruppi. Inoltre non sono state osservate differenze per quanto riguarda aumento degli enzimi epatici e per insorgenza di eventi coronarici acuti.

Anche rivaroxaban è stato registrato in questa indicazione dimostrando nei due studi di fase III (RECORD 3 e 4) una superiorità statisticamente significativa nella riduzione degli eventi tromboembolici rispetto ad enoxaparina.

Nello studio RECORD 3 (Lassen 2008) randomizzato, in doppio cieco, 2531 pazienti sottoposti a sostituzione totale del ginocchio sono stati assegnati a ricevere rivaroxaban 10 mg/die in somministrazione orale ($n=1254$), 6-8 ore dopo la chirurgia, o enoxaparina 4000 U/die per via sottocutanea ($n=1277$), iniziando la sera precedente l'operazione. I due trattamenti sono stati poi somministrati ogni 24 ore per due settimane (range, da 10 a 14 giorni). I pazienti hanno ricevuto anche compresse o iniezioni di placebo.

Lo studio comprendeva una valutazione iniziale di non-inferiorità per l'outcome primario di efficacia (composito di TVP di qualsiasi tipo, EP non-fatale e mortalità per qualsiasi causa a 13-17 giorni dopo la chirurgia). L'outcome secondario di efficacia comprendeva il TEV maggiore (TVP prossimale, EP non-fatale e morte correlata al TEV). L'outcome primario di efficacia si è verificato in 79 su 824 pazienti (9,6%) nel gruppo trattato con rivaroxaban e, in 166 su 878 (18,9%) nel gruppo trattato con enoxaparina (riduzione del rischio relativo 49%; IC 95% 35-61; $p<0,001$).

Il TEV maggiore si è verificato in 9 su 908 pazienti (1,0%) nel gruppo trattato con rivaroxaban e, in 24 su 925 (2,6%) nel gruppo trattato con enoxaparina (riduzione del rischio relativo 62%; IC 95% 18-82; $p=0,02$). L'incidenza di eventi tromboembolici venosi sintomatici è stata inferiore, in modo significativo, nel gruppo trattato con rivaroxaban, 8 su 1201 pazienti (0,7%) rispetto al gruppo trattato con enoxaparina, 24 su 1217 pazienti (0,2%), (riduzione del rischio relativo 66%; IC 95% 25-85; $p=0,008$).

Lo studio RECORD 3 è il primo studio che ha dimostrato che la tromboprofilassi con un anticoagulante determina riduzioni clinicamente significative del TEV sintomatico in pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico elettivo di sostituzione di ginocchio.

La superiorità di rivaroxaban rispetto a enoxaparina è risultata associata ad un profilo di tollerabilità sovrapponibile ad enoxaparina per tutti i tipi di sanguinamento e per incidenza di eventi avversi, inclusi gli eventi cardiovascolari o le alterazioni della funzione epatica.

Nello studio RECORD 4, in doppio cieco, randomizzato, 3148 pazienti sottoposti a sostituzione totale del ginocchio sono stati assegnati a ricevere rivaroxaban orale 10 mg/die (n=1584), 6-8 ore dopo la chirurgia, o enoxaparina 3000 U x 2 per via sottocutanea (n=1564), in accordo al regime di somministrazione americano. La terapia con rivaroxaban è stata iniziata 6-8 ore dopo la chiusura della ferita ed è stata praticata ogni 22-26 ore per 10-14 giorni. Enoxaparina è stata iniziata 12-24 ore dopo la chiusura della ferita e poi ogni 10-14 ore per 10-14 giorni. Per tutti i pazienti è stata eseguita una venografia bilaterale obbligatoria il giorno dopo la somministrazione dell'ultima dose del farmaco in studio (giorno 11-15) e un follow-up è stato praticato fino a 30-35 giorni dall'ultima dose del farmaco in studio. Lo studio comprendeva una valutazione iniziale di non-inferiorità per l'outcome primario di efficacia (composito di trombosi venosa profonda di qualsiasi tipo, embolia polmonare non-fatale e mortalità per qualsiasi causa fino a 17 giorni dopo la chirurgia) nella popolazione per-protocol (limite assoluto di non-inferiorità del 4%), seguita dalla valutazione di superiorità nella popolazione intent-to-treat modificata.

L'outcome primario di efficacia si è verificato in 67 su 965 pazienti (6,9%) nel gruppo trattato con rivaroxaban e in 97 su 959 pazienti (10,1%) nel gruppo trattato con enoxaparina (riduzione del rischio assoluto 3,19%; IC 95% 0,71 – 5,67; p=0,0118). Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative nell'incidenza di eventi di sanguinamento maggiore né sono state osservate differenze significative per quanto riguarda l'aumento degli enzimi epatici e per insorgenza di eventi cardiovascolari.

3.3 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 di anca con un rischio complessivo di morte a 90 giorni del 13% (vedi linee guida IUA 2006).

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'eparina a basse dosi, con cui ci si può attendere una riduzione delle TVP 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).

Le indicazioni per la prevenzione del TEV in pazienti con frattura del terzo prossimale del femore ricalcano dunque quelle delle chirurgie ortopediche maggiori. D'altra parte un ritardo dell'ospedalizzazione o nell'intervento chirurgico per le fratture di anca si associa ad un'aumentata incidenza di TVP pre-chirurgica. L'incidenza di TVP preoperatoria diagnosticata mediante venografia può raggiungere il 62% per tutte le TVP e il 14% per la TVP prossimale, quando il ritardo è uguale o superiore alle 48 ore. Pertanto, è fortemente raccomandato che, se si prevede un ritardo nell'intervento, la profilassi con eparina sia incominciata il più precocemente possibile dopo la frattura. La profilassi dovrebbe essere ricominciata quando sia stata raggiunta un'emostasi postoperatoria.

Le EBPM sono i farmaci di prima scelta, da iniziare precocemente, possibilmente prima dell'intervento. Non esistendo studi sulla durata del trattamento appare ragionevole regolarsi come nella protesi elettiva d'anca.

Il gruppo di lavoro, nonostante le evidenze 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 e abbandonato negli altri interventi di chirurgia ortopedica maggiore.

Anche per questi pazienti i complessivamente insoddisfacenti risultati ottenuti con i farmaci antitrombotici classici rendono questi pazienti eligibili per la profilassi con fondaparinux. 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 nella efficacia relativa (- 96% di riduzione del rischio relativo con la profilassi prolungata).

Nella frattura d'anca nessuno studio ha valutato il dabigatran che dunque non è indicato in questi pazienti.

Rivaroxaban non è stato valutato in studi clinici in pazienti sottoposti a interventi chirurgici per frattura di anca. Perciò, rivaroxaban non è raccomandato in questi pazienti.

In conclusione, l'ENF a basse dosi (5000 UI x 2 o 5000 UI x 3) offre una protezione inadeguata nei confronti del TEV nella maggior parte dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore. Risultati migliori possono essere ottenuti con l'ENF a dosi aggiustate, che però rappresenta un metodo difficilmente praticabile per la sua complessità. Decisamente da preferire sono le EBPM per la loro efficacia, sicurezza e praticità. Nonostante il loro maggior costo una serie di studi negli ultimi anni ha dimostrato un favorevole rapporto costo-efficacia. È anche accettabile, secondo le linee guida internazionali, l'uso degli anticoagulanti orali che peraltro il gruppo di lavoro sconsiglia come approccio routinario. La persistenza tuttavia di percentuali significative di pazienti con TEV postoperatorio, seppur spesso clinicamente non evidente, nonostante un corretto uso dei farmaci antitrombotici classici, pone il problema di impiegare almeno nelle condizioni e nei pazienti a maggior rischio il fondaparinux nella profilassi in chirurgia ortopedica maggiore. Quattro grandi studi controllati effettuati in pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi d'anca, di ginocchio e per frattura di femore hanno dimostrato che il fondaparinux è in grado di ridurre significativamente ($RRR^* = 55.2\%$) l'incidenza di TEV a 11 giorni dall'intervento nei confronti dell'enoaparina, aumentando solo lievemente (differenza non significativa dal punto di vista statistico e di scarsa rilevanza clinica) le complicanze emorragiche (risultati della metanalisi dei quattro studi).

Rivaroxaban per la prevenzione del TEV in pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico elettivo di sostituzione di anca e di ginocchio ha la comodità di una terapia orale in monosomministrazione e, non richiede alcun aggiustamento della dose per l'età, il sesso, l'etnia o il peso corporeo e nessun monitoraggio di routine della coagulazione.

Tutti i quattro studi RECORD hanno arruolato un'ampia popolazione di pazienti di entrambi i sessi comprendente pazienti non bianchi e pazienti che ricevevano farmaci concomitanti; i risultati di questi studi possono essere, pertanto, applicati ad un'ampia popolazione di pazienti che rispecchia la pratica clinica attuale.

Infine, il dabigatran etexilato, antitrombinico diretto orale, ha efficacia e sicurezza paragonabili a quelle delle EBPM nei pazienti operati in elezione di protesi d'anca o di ginocchio e può essere usato in alternativa ad esse sfruttando i vantaggi della somministrazione orale senza necessità, rispetto ai dicumarolici, del monitoraggio di laboratorio. Tale caratteristica potrebbe essere utile in particolare nei trattamenti prolungati dopo protesi d'anca.

Nei pazienti ad elevato rischio emorragico vanno utilizzati mezzi fisici, in particolare CPI. In casi particolari, e con scelta su base individuale, può essere considerato l'impiego di filtri cavali temporanei per il periodo perioperatorio essenzialmente in pazienti con emorragia in atto.

Raccomandazione

- In pazienti sottoposti ad artroprotesi elettiva d'anca, si raccomanda l'impiego di EBPM a dosi relativamente elevate (secondo lo schema per la chirurgia ad alto rischio tromboembolico e seguendo la scheda tecnica). In alternativa, specialmente in pazienti che per le loro caratteristiche siano considerati a rischio particolarmente elevato, si raccomanda l'impiego di fondaparinux 2,5 mg s.c. ogni 24 ore, iniziando non prima di 6 ore e non oltre 24 ore dopo l'intervento. La profilassi farmacologica dovrebbe essere prolungata fino alla completa mobilizzazione e comunque per almeno 5 settimane dall'intervento. Equivalente alle EBPM è il dabigatran etexilato da iniziare 1-4 ore dopo la fine dell'intervento alla dose di 110 mg per os e da proseguire dal giorno seguente alla dose di 220 mg per 4-5 settimane o a dose ridotta in particolari condizioni secondo la scheda tecnica. Superiore alle EBPM è rivaroxaban da iniziare 6-10 ore dopo l'intervento, a condizione che sia stata ottenuta l'emostasi. La dose raccomandata è di 10 mg di rivaroxaban una volta al giorno per via orale. L'uso routinario di anticoagulanti orali (warfarin 5-10 mg per portare l'INR fra 2,0 e 3,0 iniziando la sera prima o quella dopo l'intervento) non è raccomandato.

- In pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio, si raccomanda l'impiego di EBPM o fondaparinux o dabigatran o rivaroxaban (dosi come sopra). La compressione pneumatica intermittente è raccomandata come misura aggiuntiva alla profilassi farmacologica in pazienti ad alto rischio con una scelta su base individuale. La durata ottimale della profilassi farmacologica dovrebbe essere di almeno 7-10 giorni ma è ragionevolmente da prolungarsi fino alla completa mobilizzazione. In casi selezionati considerati ad alto rischio la profilassi può essere prolungata a 5 settimane. L'uso routinario di anticoagulanti orali (warfarin 5-10 mg per portare l'INR fra 2,0 e 3,0 iniziando la sera prima o quella dopo l'intervento) non è raccomandato.

- Nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'anca per frattura di femore, si raccomanda l'impiego di fondaparinux o EBPM (dosi come per l'artroprotesi dell'anca). In attesa dell'intervento, la profilassi va immediatamente iniziata con EBPM ai dosaggi impiegati nella chirurgia ad alto rischio. La durata della profilassi dovrebbe essere analoga a quanto raccomandato per la protesi elettiva d'anca. L'uso routinario di anticoagulanti orali (warfarin 5-10 mg per portare l'INR fra 2,0 e 3,0 iniziando la sera prima o quella dopo l'intervento) non è raccomandato.

- Nella chirurgia ortopedica ad alto rischio, l'impiego di filtri cavali per la prevenzione primaria del tromboembolismo venoso deve essere limitato ai casi di emorragia in atto controindicante la somministrazione di anticoagulanti a dose profilattica con una scelta su base individuale.

4. Chirurgia artroscopica del ginocchio

Gli interventi eseguiti in artroscopia di ginocchio stanno diventando sempre più frequenti. Per questo motivo la problematica relativa alla possibile insorgenza di complicazioni tromboemboliche post-artroscopia ha ricevuto notevole attenzione negli ultimi anni. Esistono dati provenienti da studi flebografici che riportano un'incidenza di TVP dopo questa procedura 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 del rischio medio di 1750 UI/die) per una media di 8 giorni, si accompagnava ad una riduzione dal 4.1% allo 0.85% delle TVP. In un altro studio è stata utilizzata dalteparina 2500UI o 5000 UI/die (a seconda che il peso del paziente fosse < o > di 70 kg) per 4 settimane. La frequenza di TVP passava del 15.6% al 1.5%. Entrambi questi studi utilizzavano un end-point ecografico. È ignota l'efficacia relativa di ENF e EBPM e l'efficacia di mezzi non farmacologici.

Una profilassi con EBPM a dosaggio per il rischio medio può essere probabilmente raccomandata in fase peri-operatoria con durata breve (5-7 giorni) dopo la procedura, nei casi di immediata mobilizzazione e rapida dimissione dopo l'artroscopia (ad esempio meniscectomia). Negli altri casi (ad esempio ricostruzione ligamentosa) la durata dovrebbe essere prolungata fino a completa mobilizzazione 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 di tali interventi utilizzando dosi di eparina più basse: ad esempio dalteparina 2500 UI/die, nadroparina 2850 UI/die, reviparina 1750 UI/die, mentre per l'enoaparina in ortopedia viene comunque raccomandato un unico dosaggio di 4000 UI/die.

Raccomandazione

La chirurgia artroscopica di ginocchio comporta un rischio non trascurabile di TVP. Le misure preventive dovrebbero essere sempre prese in considerazione anche in questa procedura pur in assenza di chiare indicazioni derivanti da studi clinici. Nei casi considerati a basso rischio si raccomanda l'uso di EBPM circa 2000-3000 UI (salvo enoxaparina 4000 UI) sc una volta al dì iniziando la sera prima dell'intervento. È probabile che la durata della profilassi possa essere breve (5-7 giorni) se vi è una rapida mobilizzazione del paziente ma va prolungata in caso di incompleta mobilizzazione o complicazioni o nei pazienti con caratteristiche intrinseche di alto rischio nei quali anche i dosaggi di EBPM devono essere adeguati.

5. Altre fratture e altri interventi elettivi sull'arto superiore

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 voluminose neoformazioni parti molli ed osso e relativa ricostruzione), la chirurgia elettiva e traumatologica "minore" dell'arto inferiore (correzione di alluce valgo ecc, sintesi di fratture metatarsali ecc...) e la chirurgia oncologica a basso rischio (biopsie delle parti molli ed osso con ago o incisionali, asportazione di piccole neoformazioni delle parti molli ed osso). Va detto subito che anche in assenza di studi specifici, la chirurgia oncologica maggiore, per le caratteristiche individuali del paziente, va sempre considerata ad alto rischio e dunque è indicata la profilassi con EBPM alla dose dell'alto rischio. Analogo atteggiamento va riservato alla chirurgia oncologica minore salvo procedure che non comportino immobilizzazione e 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 ad una frequenza complessiva di TVP compresa fra il 6% ed il 45%, con il 4-8% di TVP prossimali. Le lesioni delle parti molli (ad es. 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 3000 UI x 2/die per 14 giorni era 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 1750 unità anti-Xa /die). L'incidenza di TVP flebografica (prevalentemente in sede distale) era 19% nel gruppo placebo e 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 sulla importanza della mobilizzazione e carico precoci quali accorgimenti preventivi efficaci. È ragionevole ritenere peraltro che in pazienti con fattori di rischio personali e/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.

Raccomandazione

Nella chirurgia oncologica maggiore dell'arto inferiore si raccomanda la profilassi con EBPM alla dose dell'alto rischio. Nelle procedure oncologiche minori che non comportino immobilizzazione non è raccomandata alcuna profilassi.

Nelle fratture di femore non prossimale e di gamba si raccomanda la profilassi con EBPM alle dosi per il rischio medio se il paziente non presenta altre caratteristiche che conferiscano un rischio elevato.

Nell'artroscopia di caviglia e negli interventi chirurgici e nelle fratture di piede e caviglia con applicazione di apparecchio gessato è raccomandata una profilassi farmacologica del TEV. Negli altri interventi che comportino mobilizzazione precoce non è raccomandata la profilassi farmacologica ma, laddove altre caratteristiche del paziente conferiscano un rischio di TEV, si raccomanda la profilassi con EBPM alle dosi per il rischio medio o elevato a seconda di tali caratteristiche.

6. Fratture vertebrali mieliche

L'incidenza di TVP in letteratura varia molto ma oscilla ragionevolmente tra il 10% ed il 30% nei pazienti con lesione spinale. Le linee guida dell'ACCP raccomandano la profilassi con EBPM nei pazienti con lesione midollare acuta mentre non sono raccomandate come misura isolata l'eparina non frazionata, le calze elastiche e la compressione pneumatica intermittente. I mezzi fisici di profilassi trovano un'indicazione o in associazione con l'EBPM o in caso che questa sia controindicata. Nella fase di riabilitazione l'ACCP raccomanda la continuazione della terapia o la conversione ad anticoagulanti orali (INR 2-3). Tutte queste raccomandazioni sono peraltro basate su studi di bassa potenza o su consenso di esperti.

In assenza di studi conclusivi sull'argomento si ritiene di dover basare le raccomandazioni sull'esperienza di un protocollo condotto negli ultimi anni al CTO di Firenze.

Raccomandazione

In pazienti con fratture vertebrali mieliche va iniziato il trattamento con EBPM (Nadroparina 3800 UI - 0,4 ml - una volta al giorno) appena possibile dopo il ricovero o non appena raggiunta l'emostasi, insieme all'uso a permanenza di calze elastiche antitrombo – 1° classe di compressione.

Entro 24-48 dall'ammissione in pronto soccorso va eseguito ecocolordoppler degli arti inferiori e della pelvi. Un nuovo controllo verrà eseguito dopo 45-60 giorni.

In caso di negatività dell'esame ecocolordoppler – cioè assenza di TVP in atto – va iniziato trattamento con compressione pneumatica esterna sequenziale (2 sedute giornaliere di 3 ore ciascuna per una durata di 30 giorni dal trauma). Tale trattamento va eseguito per almeno 30 giorni dal trauma spinale proseguendo poi la EBPM fino alla dimissione (4-6 mesi) e l'uso di calze elastiche sine die.

È ragionevole considerare alternative alla nadroparina altre EBPM purché usate ai dosaggi per l'alto rischio tromboembolico. È accettabile anche prendere in considerazione, in alcuni pazienti, il passaggio a TAO (INR 2-3).

7. Fratture vertebrali amieliche

Nelle fratture vertebrali amieliche, in assenza di danno neurologico, i rischi di TVP e di EP sono marcatamente inferiori rispetto alle forme mieliche. Tuttavia in soggetti con trauma importante e, in caso di decubito obbligato a letto, persistono i rischi di TEV relativi all'immobilità che rendono necessaria per questi pazienti una profilassi.

In letteratura non esistono dati specifici relativi alle fratture vertebrali amieliche; queste infatti vengono considerate insieme ad altre fratture nell'ambito dei pazienti con trauma, in particolare fratture del bacino e talvolta degli arti. Anche in questo ambito, cioè del paziente allettato con trauma efficiente, la letteratura riporta pochi studi che evidenziano i fattori di rischio ed il tipo di profilassi migliore (se meccanica o farmacologica, ed in questo secondo caso quale tipo di farmaco).

Una meta-analisi di studi condotti su pazienti affetti da trauma, che si proponeva di valutare il metodo di profilassi, i metodi di screening, i fattori di rischio ed il ruolo eventuale del posizionamento di un filtro cavale, ha evidenziato una grande varietà e una completa inconsistenza di dati sulla profilassi ed, in particolare, non ha dimostrato che un metodo di profilassi sia chiaramente superiore ad un altro. Tuttavia negli ultimi anni il metodo più diffuso di profilassi è divenuta l'EBPM, che ha dimostrato anche un buon rapporto costo-efficacia.

Alla luce di questi dati, le fratture vertebrali amieliche possono essere raggruppate insieme alle altre patologie traumatiche che richiedono un allettamento, come ad esempio le fratture di bacino cui si rimanda per le raccomandazioni.

8. 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 ipercoagulabilità 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 morbosità 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 compressione pneumatica intermittente al polpaccio e la compressione elastica con calze antitrombo e EBPM (alle dosi per il rischio elevato) laddove non altrimenti controindicata.

Nei pazienti sottoposti ad 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 a rischio trombotico elevato la sorveglianza clinica deve essere continua.

Importante la valutazione del bilancio tra perdita ematica e parametri ematici coagulativi.

Raccomandazione

In pazienti con fratture della pelvi, in assenza di controindicazioni e di rischio emorragico, si raccomanda di instaurare prontamente la profilassi con EBPM ai dosaggi per il rischio elevato associata a compressione pneumatica intermittente al polpaccio e calze elastiche a compressione graduata. In caso di controindicazioni (anche se solo transitorie) si raccomanda l'inizio della profilassi con mezzi fisici.

In caso di intervento chirurgico la profilassi va eseguita associando mezzi fisici e farmacologici (EBPM a dosaggi per il rischio elevato o warfarin iniziando con 5 mg la sera prima o la sera dopo l'intervento e aggiustando successivamente il dosaggio per raggiungere un INR fra 2 e 3).

Il trattamento deve essere prolungato fino alla completa mobilizzazione.

9. 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 a questo distretto. In realtà, la non trascurabile frequenza di EP a partenza da una TVP dell'arto superiore induce a non scartare a priori la possibilità di una profilassi antitrombotica anche per questo settore seppur in casi selezionati. Esistono quindi alcune situazioni in cui può essere presa in considerazione l'opportunità di una profilassi antitrombotica con eparina. Queste 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 incrumentemente anche temporaneamente) e alla chirurgia maggiore (es. protesi di spalla) o artroscopica (a livello della spalla), quanto dalle caratteristiche del paziente (anamnesi di TEV, soggetti anziani con limitazione della deambulazione etc).

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.

Raccomandazione

In pazienti sottoposti a trattamento con apparecchio gessato per fratture dell'omero o a trattamento chirurgico di omero, con coesistenti fattori di rischio tromboembolico, si raccomanda l'impiego di una profilassi farmacologica con EBPM secondo lo schema per la chirurgia ad alto o a moderato rischio, a seconda delle caratteristiche individuali del paziente. Nella chirurgia protesica di spalla e di gomito una profilassi farmacologica andrebbe sempre eseguita.

Non sono necessarie misure specifiche di profilassi nei pazienti senza caratteristiche di rischio che vengano prontamente mobilizzati dopo l'intervento.

10. Profilassi tromboembolica in pazienti sottoposti a blocchi centrali

I blocchi centrali sono sempre più impiegati in chirurgia ortopedica, oncologica e traumatologica rispetto all'anestesia generale in virtù dei benefici sull'analgesia post-operatoria, per la riduzione del sanguinamento peri-operatorio, delle complicanze tromboemboliche, dei tempi di degenza e, in definitiva, dei costi. Tuttavia negli ultimi anni è sorta una crescente preoccupazione a causa di vari report sulla comparsa di lesioni neurologiche permanenti causate da ematomi perimidollari provocati da punture spinali o peridurali in soggetti in trattamento con anticoagulanti. Sebbene importanti rassegne cliniche abbiano dimostrato come sia percentualmente irrilevante l'evenienza di tali complicazioni (1 caso ogni 150.000 peridurali e 1 caso ogni 220.000 spinali), tuttavia nel singolo paziente a rischio rimane quotidianamente il dilemma se attuare o meno un blocco centrale durante profilassi antitrombotica farmacologica. Per ridurre i rischi vanno seguite alcune raccomandazioni (basate sulla Consensus Conference dell'American Society of Regional Anesthesia riprese da altri organismi far cui l'ACCP). Per fondaparinux la più lunga emivita rispetto alle EBPM rende necessari tempi di attesa più lunghi fra la somministrazione del farmaco e la rimozione del catetere. Per l'anestesia spinale senza mantenimento di catetere non vi sono invece problemi in quanto il farmaco si inizia 6 ore dopo l'intervento. Lo studio EXPERT ha valutato la sicurezza e l'efficacia di applicare una finestra terapeutica di 48 ore in pazienti trattati con fondaparinux e portatori di catetere neurassiale o periferico profondo. Nel periodo postoperatorio una dose giornaliera di fondaparinux è stata omessa e la rimozione del catetere è avvenuta 36 ore dopo la precedente dose e 12 ore prima della successiva. Non si osservava nessuna differenza significativa per gli endpoint di efficacia e di sicurezza fra i pazienti con catetere che ricevevano questo schema e gli altri pazienti che avevano avuto anestesia spinale "single shot" (Singelyn 2007). La scheda tecnica di dabigatran raccomanda la rimozione di cateteri neurassiali almeno 2 ore prima dell'inizio del farmaco.

Un catetere epidurale non deve essere rimosso prima di 18 ore dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban. La dose successiva di rivaroxaban deve essere somministrata non prima di 6 ore dopo la rimozione del catetere. In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore.

Raccomandazione

- 1) Nessuna somministrazione di eparina (in particolare le EBPM) durante le 12 ore che precedono l'anestesia.
- 2) La ripresa dell'anticoagulazione con eparine deve essere ritardata di almeno 2 ore dopo la puntura in presenza soprattutto di catetere peridurale.
- 3) Va evitata la somministrazione di dicumarolici la sera prima dell'intervento*.
- 4) L'equipe medica deve prestare particolare attenzione all'eliminazione delle associazioni pericolose: eparina (o fondaparinux) con anti-aggreganti piastrinici o altri farmaci che inibiscano l'emostasi.
- 5) La rimozione del catetere peridurale deve avvenire almeno 12 ore dopo la precedente somministrazione di EBPM. Si devono attendere almeno 2-4 ore per la somministrazione successiva.
- 6) Se si utilizza fondaparinux la rimozione del catetere peridurale deve avvenire 36 ore dopo la precedente somministrazione e 12 ore prima della successiva. Questo comporta la sospensione di una dose giornaliera di fondaparinux.
- 7) Se si utilizza dabigatran non va eseguita anestesia neurassiale con mantenimento del catetere peridurale. Il catetere va rimosso almeno 2 ore prima dell'inizio della terapia con dabigatran.
- 8) L'esame neurologico di questi pazienti deve essere minuzioso nell'arco delle 24 ore successive al blocco neurassiale.

* L'indicazione deriva dalla opportunità di mantenere al momento della rimozione del catetere peridurale (circa 48 ore dopo l'intervento) un INR < 1,5.

11. Mobilizzazione: aspetti fisiatrici e profilassi delle TVP

Come è noto il ritardo della mobilizzazione aumenta ulteriormente il rischio della MTEV. Tale rischio è particolarmente elevato nelle protesi d'anca e di ginocchio poiché il paziente presenta spesso già una stasi circolatoria preoperatoria dovuta ad una mancata o alterata deambulazione. Ciò comporta un deficit della pompa muscolare del polpaccio. È necessario pertanto mettere in atto metodiche di profilassi fisica che hanno come obiettivo la rimozione meccanica della stasi.

11.1 Mezzi fisici di profilassi

- Ginnastica pre-operatoria nei pazienti elettivi
- Ginnastica post-operatoria precoce:
 - *Mobilizzazione passiva*: tutte le articolazioni devono essere mobilizzate per tutta l'ampiezza del movimento, soprattutto per quanto riguarda gli arti inferiori (fibio-tarsica).
 - *Mobilizzazione attiva in 1^a- 2^a giornata*: tale mobilizzazione è indispensabile in quanto attraverso la contrazione muscolare degli arti inferiori favorisce il circolo di ritorno. Gli esercizi comprendono:
 - 1) flesso-estensione delle dita del piede
 - 2) flessione plantare e dorsale dell'articolazione tibio-tarsica
 - 3) flessione della gamba sulla coscia e della coscia sul bacino
 - 4) flessione della coscia a gamba tesa
 - *Alzata precoce e ripresa della deambulazione* (appena le condizioni cliniche lo permettono).
- Contenzione elastica dell'arto (con calza antitrombo)
- Compressione meccanica esterna intermittente su polpaccio
- Esercizi respiratori.

Mobilizzazione passiva:

consiste nella attuazione di quelle manovre idonee al mantenimento di uno stato anatomico e funzionale tale da evitare possibili rigidità e deformità. È quindi eseguita dal fisioterapista o può avvalersi di appositi apparecchi (es.KineTec).

Mobilizzazione attiva:

si intende l'insieme di movimenti che compie il paziente utilizzando la contrazione volontaria muscolare.

Deambulazione:

è efficace ai fini della prevenzione delle TVP quando le forze muscolari del piede esercitano la loro forza propulsiva sia durante la fase di spinta prodotta dall'avampiede che in fase di arresto. In tal caso viene ad essere attivata la pompa muscolare del polpaccio. Pertanto una deambulazione ad arto rigido "robotizzata" o con carico sfiorante è inefficace ai fini della profilassi tromboembolica.

Mobilizzazione completa:

quando si ha una contrazione muscolare volontaria attiva tale da produrre una deambulazione efficace.

Raccomandazione

La mobilizzazione attiva precoce, laddove ritenuta possibile in relazione alle condizioni del paziente, è sempre raccomandata in chirurgia ortopedica. L'associazione di mezzi fisici (calze elastiche o compressione pneumatica intermittente) alla profilassi farmacologica del TEV è raccomandata particolarmente nella chirurgia ad alto rischio.

12. Pazienti in età pediatrica

Un punto di discussione per il gruppo di lavoro è stato il comportamento in termini di profilassi farmacologica da attuare in età pediatrica. Tale settore è povero di evidenze in letteratura.

Il bambino infatti ha un basso rischio trombotico ma questo può essere incrementato in presenza di fattori di rischio aggiuntivi. Dovendo dare indicazioni di massima clinicamente applicabili il gruppo ha tenuto in considerazione recenti dati relativi ad un registro di traumi dello Stone Brook University Hospital di New York. In oltre 1000 pazienti di età inferiore a 13 anni che non ricevevano profilassi del TEV non era osservato alcun evento di TEV. In oltre 1000 pazienti di età fra 13 e 17 anni in cui la profilassi veniva decisa dal chirurgo in base ad una scelta individuale venivano segnalati due episodi in due pazienti con trauma grave e controindicazione alla profilassi.

Il gruppo ha deciso che le linee guida siano da applicare in tutti i pazienti adulti mentre per i pazienti pediatrici in età postpuberale viene suggerita la profilassi con una scelta peraltro su base individuale.

Nei pazienti 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 all'obesità, alla familiarità per TEV in età giovanile (< 50aa) e alla presenza di malattie croniche.

13. Pazienti con insufficienza renale

Le eparine e il fondaparinux sono eliminati soprattutto per via renale ed esiste un pericolo di accumulo nei pazienti con insufficienza renale trattati con tali farmaci con un conseguente aumento del rischio emorragico. Il problema è rilevante soprattutto per le dosi terapeutiche mentre per i dosaggi profilattici il rischio è minore. Nei reparti di nefrologia e dialisi infatti le EBPM vengono usate abitualmente a scopo profilattico senza particolari problemi.

La creatininemia è meno affidabile della clearance della creatinina per stabilire il grado di insufficienza renale. Esistono formule per calcolare la clearance dalla creatininemia considerando l'età, il peso ed il sesso del paziente. Una di queste è la formula di Cockcroft e Gault (vedi <http://www.kidney.org/kls/professionals/>)

$$\frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso}}{72 \times \text{creatininemia (mg/dl)}} \times 0,85 \text{ (se donna)}$$

Tradizionalmente va riservata attenzione ai pazienti con insufficienza renale moderata (Clearance 30-50 ml/min) mentre le decisioni sui pazienti con insufficienza renale grave (Clearance < 30 ml/min) devono essere prese su base individuale.

Con le EBPM a dosi profilattiche non è stata rilevata una differenza nel picco di attività anti-Xa in pazienti con diversi gradi di insufficienza renale. Esiste una blanda correlazione dell'attività anti-Xa con la clearance ma non con il rischio emorragico. La maggior parte degli studi che hanno dato questi risultati relativamente rassicuranti però hanno 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 gg (o forse 30) di profilassi possono essere utilizzati gli schemi usuali.

L'uso di EBPM non è controindicato per Clearance della creatinina < 30 ml/min ma è ragionevole un adattamento posologico e/o un'attenta sorveglianza clinica con una 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 controindicato per Clearance della creatinina rispettivamente < 20 e < 30 ml/min in base alla scheda tecnica. Nei pazienti con Clearance fra 20 e 50 ml/min la scheda tecnica di Fondaparinux consiglia di utilizzare la dose di 1,5 mg/die. Nei pazienti con Clearance della creatinina fra 30 e 50 ml/min la scheda tecnica di dabigatran suggerisce la dose di 150 mg/die.

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. La scheda tecnica sconsiglia l'uso di rivaroxaban in pazienti con clearance della creatinina <15 ml/min mentre suggerisce un uso con cautela 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 rivaroxaban.

I pazienti con insufficienza renale da sottoporre a chirurgia ortopedica richiedono sempre una valutazione su base individuale dei pro e contro dell'uso dei diversi farmaci. La disponibilità nell'ospedale di un Servizio di Emostasi e Trombosi in grado di misurare l'attività anti Xa è un elemento determinante nelle scelte terapeutiche.

14. Pazienti sovrappeso

Si suggerisce un incremento delle dosi fisse di EBPM (salvo nadroparina quando usata secondo lo schema in base al peso corporeo) di circa il 25% nei pazienti con BMI > 30. Tale suggerimento non si applica a fondaparinux, dabigatran e rivaroxaban.

15. Dosaggi dei farmaci antitrombotici

Modalità di prevenzione del TEV in chirurgia ortopedica ad alto e altissimo rischio con EBPM, fondaparinux, dabigatran e rivaroxaban:

- Dalteparina 5000 U sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- Enoxaparina 4000 U sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- Nadroparina 2850 UI (0,3 ml) sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento, e una volta al dì nei 3 giorni dopo l'intervento, aumentando dal IV° giorno a 3800 UI (0,4 ml) sc una volta al dì;
- Parnaparina 4250 U (0,4 ml) sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- Reviparina 4200 U sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- Bemiparina 3500 U sc 6 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- Fondaparinux 2,5 mg sc 6-24 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- Dabigatran, 110 mg po 1-4 ore dopo l'intervento e poi 220 mg po una volta al dì;
- Rivaroxaban, 10 mg po 6-10 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì.

Modalità di prevenzione del TEV in chirurgia ortopedica a rischio medio con EBPM:

- Dalteparina 2500 U sc 1-2 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
- Enoxaparina 4000 U sc una volta al dì iniziando 12 ore prima dell'intervento*;
- Nadroparina 2850 U (0,3 ml) sc 2-4 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
- Parnaparina 3200 U (0,3 ml) sc 2 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
- Reviparina 1750 U sc 2 ore prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
- Bemiparina 2500 U sc 6 ore dopo l'intervento e una volta al dì dopo l'intervento.

** Enoxaparina viene utilizzata alla dose di 40 mg una volta al dì in ogni tipo di intervento ortopedico e in medicina generale indipendentemente dal livello di rischio. Tuttavia per situazioni a basso rischio in chirurgia generale il dosaggio raccomandato è 20 mg.*

16. Trombocitopenia da eparina (HIT)

La trombocitopenia è una non rara e potenzialmente grave (specie se si associa a trombosi) complicanza del trattamento con eparine. Mentre nel 10-30% dei pazienti può comparire precocemente una lieve, che può restare stabile ma per lo più regredisce, anche se la somministrazione di eparina è continuata (trombocitopenia da eparina di tipo I), in alcuni casi si può invece determinare una forma più grave (trombocitopenia da eparina di II tipo), immunomediata caratterizzata dalla formazione di anticorpi contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4 (PF4). Tale forma può comparire per lo più da 5 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, ma anche prima in caso di precedente esposizione all'eparina. In questi pazienti si possono sviluppare nuovi trombi associati con trombocitopenia, derivanti dall'attivazione piastrinica e coagulativa. Tale processo può portare a gravi complicazioni tromboemboliche come necrosi cutanea, embolia arteriosa delle estremità, infarto miocardico, embolia polmonare, stroke e a volte morte (fino al 20-30% se la HIT non viene trattata correttamente).

La HIT si verifica nell'1-5% dei pazienti trattati, a dosi profilattiche o terapeutiche, con eparina non frazionata e in particolare con eparina bovina ad alte dosi. Solo più recentemente si è dimostrato che anche il trattamento con le eparine a basso peso molecolare può accompagnarsi non infrequentemente a HIT. A tal riguardo va sottolineato che esiste frequentemente cross-reattività degli anticorpi della HIT e tutte le eparine, fatto che già da anni aveva comunque sconsigliato l'uso di EBPM in luogo dell'eparina non frazionata nei pazienti con HIT.

Le complicanze trombotiche (arteriose e venose) sono relativamente frequenti nella HIT e possono essere gravi. L'eparina deve essere sospesa in ogni paziente che diventa trombocitopenico. Per questo motivo è spesso necessario, dopo il riconoscimento di una HIT, un trattamento anticoagulante alternativo. Diversi sono i farmaci anticoagulanti registrati nel mondo per l'uso nella HIT ma fra questi solo la lepirudina è disponibile in Italia.

Per i pazienti con storia di HIT che devono eseguire una profilassi antitromboembolica vanno utilizzate strade diverse. In Italia è disponibile il dermatansolfato, una miscela di glicosaminoglicani, che è stato utilizzato con buoni risultati in un piccolo studio. D'altra parte il farmaco non è approvato per questa indicazione ed ha una probabilità bassa ma concreta di reattività crociata con gli anticorpi anti-PF4-eparina. Il trattamento con fondaparinux non si è mai accompagnato a HIT negli studi di fase II e III che hanno portato alla sua registrazione e il farmaco non cross-reagisce con gli anticorpi associati alla HIT. L'assenza di HIT è stata confermata negli anni successivi dal monitoraggio dell'uso clinico del farmaco. Esistono già alcune segnalazioni (case reports e piccole serie di pazienti) di trattamento della HIT con fondaparinux e sono state oggetto di una recente revisione. Per dabigatran e per rivaroxaban, considerato il meccanismo d'azione, non si pone il problema della HIT. In pazienti con storia di HIT pregressa che devono subire interventi

ortopedici è così consigliabile utilizzare fondaparinux come agente antitrombotico. Nella HIT conclamata va invece usata la lepirudina. Il sospetto diagnostico di HIT si basa sulla diminuzione della conta piastrinica in un paziente trattato con eparine. A tal fine è importante eseguire un esame emocromocitometrico a giorni alterni nella prima settimana e successivamente dopo 15 giorni dall'intervento se prosegue il trattamento eparinico.

17. Bibliografia essenziale

Agnelli G, Cimminiello C. Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in ortopedia e traumatologia. Pacini editore, Pisa, 2001.

Aito S, Pieri A, D'Andrea M et al. Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 2002; 40: 300-303.

Anderson FA et al. Temporal Trends in Prevention of Venous Thromboembolism Following Primary Total Hip or Knee Arthroplasty 1996–2001: Findings From the Hip and Knee Registry. *Chest* 2003; 124: 349S-356S.

Azu MC, McCormack JE, Scriven RJ et al. Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients : is prophylaxis necessary. *J Trauma* 2005; 59: 1345-1349.

Barrellier MT, Bosson JL, Vignon C et al. Echo-Doppler for early diagnosis of deep venous thrombosis in orthopedic surgery and traumatology. A retrospective study of 1,647 patients. *J Mal Vasc.* 1994;19:298-307.

Bauer KA. New Pentasaccharides for Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis: Pharmacology *Chest* 2003; 124: 364S-370S.

Colwell CW Jr, Kwong LM, Turpie AG et al. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2006; 21:36–45.

Davidson BL et al. The Economics of Venous Thromboembolism Prophylaxis: A Primer for Clinicians. *Chest* 2003;124: 393S-396S.

Demers C, Marcoux S, Ginsberg GS et al. Incidence of venographically proven deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 47-50.

Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 9-15

Eriksson BI et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304.

Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty, *N Engl J Med* 2008;358:2765-75

Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement : randomized, double-blind, noninferiority trial. *Lancet* 2007a; 370: 949-56.

- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007b; 5: 2178-85.
- Fishmann AJ, Greeno RA, Brooks LR et al. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in acetabular and pelvic fracture surgery. *Clin Orthop* 1994; 305:133-137.
- Geerts WH, Code HJ, Roy RM et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-1606.
- Geerts WH, Jay RM, Code KI. A comparison of low dose heparin with low-molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N. Engl J Med* 1996;335:701-707.
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001 ;119(1 Suppl):132S-175S .
- Geerts WH, Selby R. Prevention of Venous Thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003:124; 357S-363S.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2008; 133(Suppl):381S-453S.
- Gruppo di lavoro ad hoc dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena. Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia. 2006.
- Gruppo di lavoro per le linee guida sul tromboembolismo venoso della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (coordinatore Prisco D). Linee guida per la diagnosi, la profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso. *Haematologica* 2003;88 (suppl n.18): 1-61.
- Hooker LA, Lachiewicz PF, Kelley SS. Efficacy of prophylaxis against thromboembolism with intermittent pneumatic compression after primary and revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81 : 690-6.
- Horlocker TT. Low molecular weight heparin and neuraxial anesthesia. *Thromb Res* 2001; 101: 141-154.
- Jorgensen PS, Warming T, Hansen K et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast. A venographic controlled study. *Thromb Res* 2002; 105: 477-480.
- Kakkar A. K., Brenner B., Dahl O.E. et al. 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: 386S-392S.

Lassen MR, Ageno W, Borris RC, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty, *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.

Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med.* 2002;347:726-730.

Lassen MR, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715–20.

Le Tornel E, Joudet R. Fracture of acetabulum. Berlin Springer- Verlag 1993.

Linee Guida Aziendali per la Profilassi della Malattia Tromboembolica Venosa - A.S.O. S. Giovanni Battista di Torino "Molinette" aprile 2001.

Michot M, Conen D, Holtz D et al. Prevention of deep vein thrombosis in ambulatorial knee surgery: a randomized trial of prophylaxis with low molecular weight heparin. *Arthroscopy* 2002; 18: 257-263.

Mizel MS, Temple HT, Michelson JD et al. Thromboembolism after foot and ankle surgery. *Clinical Orthopaedics and related research* 1998;348:180-185.

Morgan SJ, Jeray KJ, Phieffer LS et al. Attitude of Orthopaedic Trauma Surgeons regarding current controversies in the management of pelvic and acetabular fractures. *J Orthop Trauma.* 2001;15:526-532.

National Institute of Health Consensus Development. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986; 256: 744-749.

Nicolaidis AN. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 1997; 16: 3-38.

Pieri A et al. Profilassi della malattia tromboembolica in ortopedia. *Bollettino medico dell'Ospedale di Careggi*, N.4, 1995.

Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 2006; 25:1001-161.

Prisco D, Violi F. Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore: cosa pensa la Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi. *Haematologica* 2002;87 (suppl n.4): 11-13.

Raskob GE, and Hirsh J. Controversies in Timing of the First Dose of Anticoagulant Prophylaxis Against Venous Thromboembolism After Major Orthopedic Surgery. *Chest* 2003;124: 379S-385S.

Recommandations pour la pratique clinique. Prophylaxie de la maladie thromboembolique post-operaire. Janvier 1995. Assistance Publique Hopitaux de Paris.

Samama CM et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anesth* 2006; 23: 95-116
Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prophylaxis of venous thromboembolism. October 2002. www.sign.ac.uk.

Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 338S-400S.

SIAPAV; Siset; SIDV – GIUV; CIF. Linee guida per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda. *Minerva Cardioangiologica* 2000; 48: 197-275.

Siset. Linee guida per diagnosi, profilassi e terapia del tromboembolismo venoso. *Haematologica suppl* 18, 2003. www.siset.org.

Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovella F, et al. The safety and efficacy of extended prophylaxis with fondaparinux after major orthopaedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT study. *Anesth Analg*. 2007;105:1540-7.

Solis G, Saxby T. Incidence of DVT following surgery of the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 2002; 23:411-414.

Strebel N et al. Preoperative or Postoperative Start of Prophylaxis for Venous Thromboembolism With Low-Molecular-Weight Heparin in Elective Hip Surgery? *Arch Intern Med*. 2002;162:1451-1456.

Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) consensus Group. Risk of and prophylaxis for VTE in hospital patients. *BMJ* 1992;304:567-574.

Turpie AGG, et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359: 1721–26.

Turpie AGG et al. Fondaparinux versus Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. *Arch Intern Med* 2002;162:1833-1840.

Turpie AGG et al. New Pentasaccharides for the Prophylaxis of Venous Thromboembolism: Clinical Studies. *Chest* 2003; 124: 371S-378S.

Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*, 2009; 373: 1673-80.

Velmahos GC et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report--part II: analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. *J Trauma*. 2000; 49: 140-144.

Velmahos GC, Oh Y, McCombs J, Oder D. An evidence-based cost-effectiveness model on methods of prevention of posttraumatic venous thromboembolism. *J Trauma* 2000;49:1059-1064.

Waegerle JD. Regional anesthesia and issues of coagulation status. *CRNA* 2000;11:66-71.

Wirth T, Schneider B, Misselwitz F et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low molecular weight heparin (reviparin): results of a randomised controlled trial. *Arthroscopy* 2001; 17: 393-399.

Gruppo di lavoro ad hoc dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena. Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia. 2006.

18. Siti internet di interesse

www.phlebology.org - American College of Phlebology

www.guideline.gov - National Guideline Clearinghouse

www.chestnet.org - American College of Chest Physician

www.ebm-guidelines.com - Evidence-based Medicine

www.siset.org - Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi

www.sign.ac.uk - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

www.nice.org.uk - National Institute for Health and Clinical Excellence

19. Appendice

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia ortopedica



Nome _____ Cognome _____ Età < 40 0
 Motivo dell'intervento _____ ≥ 40 1

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

- | | | |
|---|--|---|
| <p>Chirurgia a rischio basso <input type="checkbox"/> 0</p> <p>ARTO INF. E RACHIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Piede <input type="checkbox"/> Ernia del disco <input type="checkbox"/> Dinamizzazione <input type="checkbox"/> Artroscopia ginocchio <p>ARTO SUPERIORE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tendini e nervi, mano, biopsie <input type="checkbox"/> Osteosintesi per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Osteotomie correttive <input type="checkbox"/> Artroscopia <input type="checkbox"/> Artrodesi <input type="checkbox"/> Applicazione fissatore esterno <input type="checkbox"/> Rimozione/dinamizzazione mezzi di sintesi <input type="checkbox"/> Chirurgia su parti molli <input type="checkbox"/> Spalla (non protesica) | <p>Chirurgia a rischio medio <input type="checkbox"/> 1</p> <p>ARTO INFERIORE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tendini e nervi periferici, biopsie <input type="checkbox"/> Osteosintesi piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Artrodesi piccoli segmenti <input type="checkbox"/> Applicazione fissatore esterno <input type="checkbox"/> Rimozione mezzi di sintesi interni <input type="checkbox"/> Artroscopia caviglia <input type="checkbox"/> Chirurgia su Parti molli <input type="checkbox"/> Ginocchio (non protesica) <p>ARTO SUPERIORE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Spalla e gomito (protesica) <input type="checkbox"/> Ricostruttiva parti molli e osso <p>RACHIDE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Scheletrica rachide <input type="checkbox"/> Frattura vertebrale somatica | <p>Chirurgia a rischio elevato <input type="checkbox"/> 3</p> <p>ARTO INFERIORE e BACINO</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Osteotomie correttive <input type="checkbox"/> Osteosintesi (cielo aperto) grossi segmenti per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Artrodesi grossi segmenti <input type="checkbox"/> Osteosintesi per frattura di cotile/bacino o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Oncologica su sede ossea e parti molli <input type="checkbox"/> Ginocchio/anca (protesica) <input type="checkbox"/> Ricostruttiva parti molli e osso |
|---|--|---|

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

- | | | |
|--|--|---|
| <p><input type="checkbox"/> 1 punto per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uso di estro/progestinici o inibitori ormonali (raloxifene, tamoxifene) # <input type="checkbox"/> Prolungato allettamento (3 gg) <input type="checkbox"/> Presenza CVC <input type="checkbox"/> Infezioni gravi <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria o cardiaca cronica <input type="checkbox"/> Malattia infiammatoria cronica dell'intestino <input type="checkbox"/> Obesità grave (indice di massa corporea = peso/altezza² [m]: F > 28, M > 30) <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Vene varicose <input type="checkbox"/> Apparecchio gessato arti inferiori <input type="checkbox"/> Laccio arti inferiori per <60 min <input type="checkbox"/> Familiare I° grado con TEV < 50 anni <input type="checkbox"/> Diatesi trombolica conosciuta | <p><input type="checkbox"/> 2 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Pregressa TVP e/o embolia polmonare <input type="checkbox"/> Gravidanza e puerperio (< 6 settimane dal parto) <input type="checkbox"/> Paralisi di uno o più arti <input type="checkbox"/> Neoplasie in fase attiva <input type="checkbox"/> Laccio arti inferiori per >60 min | <p><input type="checkbox"/> 3 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori) |
|--|--|---|

il rischio si annulla dopo un mese dalla sospensione del trattamento con estrogeni o progesterone ad alta dose

Rischio globale =
TOTALE

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia



Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
0	Mobilizzazione precoce		
1 RISCHIO MEDIO	Eparina a basso peso molecolare	1° dose: Anestesia generale: 1-2 h prima (alla preanestesia) Anestesia spinale/epidurale: 12 h prima	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso
		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	
2 RISCHIO ELEVATO	Eparina a basso peso molecolare	1° dose: Anestesia generale o anestesia spinale/epidurale: 12 h prima	Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso
		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	
3 RISCHIO ELEVATISSIMO	Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux o dabigatran*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente, foot pump)	1° dose: Anestesia generale o anest. spinale/epidurale: 12 h prima (eparina) 6-24 ore dopo (fondaparinux)**** 1-4 ore dopo (dabigatran)****	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.
		Dosi successive: ogni 24 h iniziando 12 h dopo l'intervento 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. In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2 h dopo la rimozione dell'ago/catetere spinale	

* 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 del fondaparinux

*** Dabigatran è registrato solo per interventi di sostituzione protesica elettiva di anca e ginocchio

**** Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux vedi testo; 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.

Note

Il protocollo regionale per la prevenzione del tromboembolismo venoso in ortopedia e traumatologia fa parte della collana relativa alle campagne per la sicurezza del paziente del Servizio Sanitario Toscano.

I quaderni sono strumenti operativi per la diffusione a tutti gli operatori sanitari del Servizio Sanitario Toscano delle buone pratiche sviluppate in ciascuna campagna promossa dal Centro regionale per la Gestione del Rischio Clinico in collaborazione con le Aziende sanitarie e le società scientifiche interessate.

Le campagne per la sicurezza del paziente rappresentano una delle attività principali promosse dal Centro regionale. Seguendo un approccio multidisciplinare, le campagne coinvolgono le diverse professioni sanitarie presenti in ciascuna azienda, per affrontare problemi specifici che impattano sul livello di sicurezza dei pazienti ed identificare soluzioni ad hoc da diffondere a tutte le Aziende sanitarie con l'obiettivo di migliorare e rendere più sicura l'assistenza.



www.salute.toscana.it