

COPIA



REGIONE CALABRIA  
GIUNTA REGIONALE

N. 614 del registro  
delle deliberazioni

Estratto del processo verbale della seduta del 20 SET. 2010

OGGETTO: Approvazione protocolli regionali per la prevenzione del tromboembolismo venoso in medicina e in ortopedia e traumatologia.

Inviata al Dipartimento  
Sanità  
il 03 GEN. 2011

Alla trattazione dell'argomento in oggetto partecipano:

Inviata al  
Consiglio Regionale  
il \_\_\_\_\_

Inviata alla  
Corte dei Conti  
il \_\_\_\_\_

	Presente	Assente
1. Giuseppe SCOPELLITI Presidente	X	
2. Antonella STASI Vice Presidente	X	
3. Pietro AIELLO	X	
4. Mario CALIGIURI	X	
5. Antonio Stefano CARIDI	X	
6. Giuseppe GENTILE	X	
7. Giacomo MANCINI	X	
8. Francesco PUGLIANO	X	
9. Francescoantonio STILLITANI	X	
10. Domenico TALLINI	X	
11. Michele TREMATERRA	X	
12. Fabrizio CAPUA	X	

l'Assessore

DIRIGENTE GENERALE FRANCESCO ZOCCHI

Assiste il Segretario Consigliere dr.

Delibera N. \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_  
Cap. \_\_\_\_\_ Bilancio \_\_\_\_\_

IL DIRIGENTE GENERALE VICARIO  
Dott. Giuseppe SCAFFIDI

STANZIAMENTO  
VARIAZIONI + O -  
TOTALE  
IMPEGNI ASSUNTI  
DISPONIBILITÀ  
IMPORTO PRESENTE IMPEGNO  
IMPEGNO N. \_\_\_\_\_ DEL \_\_\_\_\_

Euro \_\_\_\_\_  
Euro \_\_\_\_\_  
Euro \_\_\_\_\_  
Euro \_\_\_\_\_  
Euro \_\_\_\_\_  
Euro \_\_\_\_\_

Il Dirigente di Settore

IL DIRIGENTE DI SETTORE  
Dott.ssa Rosalba Barone

Il Dirigente di Servizio

IL DIRETTORE DI RAGIONERIA  
Dr.ssa

## LA GIUNTA REGIONALE

**PREMESSO CHE** il Decreto Legislativo 502/92 e s.m.i., indirizza le azioni del SSN verso il rispetto del principio di appropriatezza e l'individuazione di percorsi diagnostici terapeutici e linee guida;

**CHE** il DPCM 29 novembre 2001 "Definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza" indica la necessità di individuare percorsi diagnostici terapeutici, sia per il livello di cura ospedaliera, sia per quello ambulatoriale;

**RITENUTO** che il trattamento anticoagulante costituisce un trattamento di crescente importanza per la cura e la prevenzione delle malattie tromboemboliche e delle patologie vascolari;

**CONSIDERATO** che l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 29 aprile 2010 ha approvato le "Linee di indirizzo per il miglioramento della qualità e la sicurezza dei pazienti in terapia antitrombotica";

**CHE** nel predetto accordo, tra l'altro, è prevista la promozione e l'adozione di soluzioni e percorsi diagnostico-assistenziali per i pazienti affetti da patologie croniche in trattamento con terapia anticoagulante, basati su consolidate evidenze scientifiche, orientati in modo da garantire la qualità, l'appropriatezza, l'equità, l'efficacia e l'efficienza delle prestazioni erogate, nonché la sicurezza dei pazienti;

**ACQUISITI** i protocolli regionali per la prevenzione del tromboembolismo venoso in medicina e in ortopedia e traumatologia elaborate dai Centri per le patologie trombotiche ed emorragiche delle Aziende Ospedaliere della Regione Calabria e condivise con le società scientifiche Siset e FADOI;

**RITENUTO** dover provvedere all'approvazione dei protocolli come strumento di tutela del diritto alla salute per i cittadini e di garanzia di buona prassi per gli operatori;

**SU PROPOSTA** del Presidente della Giunta Regionale, formulata alla stregua dell'istruttoria compiuta dalle strutture interessate, nonché dall'espressa dichiarazione di regolarità dell'atto resa dal Dirigente preposto al competente Settore;

**A VOTI UNANIMI**

### DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa e che si intendono integralmente riportate:

- di approvare i protocolli regionali per la prevenzione del tromboembolismo venoso in medicina e in ortopedia e traumatologia, allegati quali parte integrante alla presente deliberazione;

- di disporre che i predetti protocolli dovranno essere aggiornati e modificati in funzione di nuove disposizioni e provvedimenti nazionali e regionali e degli standard dei livelli di qualità dei servizi;

- di far obbligo ai Direttori Generali delle Aziende Ospedaliere e Sanitarie di divulgare i protocolli tra tutti gli operatori interessati e di vigilare sul rispetto di quanto in essi contenuto.

- di pubblicare la presente delibera sul Bollettino Ufficiale della Regione Calabria.

IL SEGRETARIO

IL PRESIDENTE

Del che si è redatto processo verbale che viene sottoscritto come appresso:

Il Presidente: f.to SCOPELLITI

Il Segretario: f.to *Zoccali*

Copia conforme per uso amministrativo

Li 03 GEN 2011

IL SEGRETARIO



**PROTOCOLLO REGIONALE PER LA PREVENZIONE**

**DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

**IN ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA**

# PROTOCOLLO REGIONALE PER LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

A cura dei Centri di riferimento regionale per l'emorragia e la trombosi di Catanzaro, Reggio Calabria e Cosenza.

## Indice degli argomenti:

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>2</b>
<b>FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOEMBOLIA VENOSA RELATIVI AL PAZIENTE</b>	<b>7</b>
<b>CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE</b>	<b>9</b>
A) PROTESI ELETTIVA D'ANCA	9
B) PROTESI ELETTIVA DI GINOCCHIO	12
C) FRATTURA D'ANCA	13
<b>CHIRURGIA ARTROSCOPICA DEL GINOCCHIO</b>	<b>17</b>
<b>ALTRE FRATTURE E ALTRI INTERVENTI ELETTIVI SULL'ARTO INFERIORE</b>	<b>18</b>
<b>FRATTURE VERTEBRALI MIELICHE</b>	<b>20</b>
<b>FRATTURE VERTEBRALI AMIELICHE</b>	<b>21</b>
<b>FRATTURE DELLA PELVI</b>	<b>22</b>
<b>CHIRURGIA DELL'ARTO SUPERIORE</b>	<b>23</b>
<b>PROFILASSI TROMBOEMBOLICA IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A BLOCCHI CENTRALI</b>	<b>24</b>
<b>MOBILIZZAZIONE: ASPETTI FISIATRICI E PROFILASSI DELLE TVP</b>	<b>26</b>
<i>MEZZI FISICI DI PROFILASSI</i>	26
<i>GLOSSARIO</i>	26
<b>PAZIENTI IN ETA' PEDIATRICA</b>	<b>28</b>
<b>DOSAGGI DEI FARMACI ANTITROMBOTICI</b>	<b>28</b>
A) MODALITÀ DI PREVENZIONE DEL TEV IN CHIRURGIA ORTOPEDICA AD ALTO E ALTISSIMO RISCHIO CON EBPM, FONDAPARINUX, DABIGATRAN E RIVAROXABAN	28
MODALITÀ DI PREVENZIONE DEL TEV IN CHIRURGIA ORTOPEDICA A RISCHIO MEDIO CON EBPM	29
PAZIENTI SOVRAPPESO	29
PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE	29
TROMBOCITOPENIA DA EPARINA (HIT)	30
<b>BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE</b>	<b>32</b>
<b>SITI INTERNET DI INTERESSE</b>	<b>37</b>

## INTRODUZIONE

Questo materiale rappresenta il prodotto di un progetto di sviluppo di strumenti di prevenzione del tromboembolismo venoso nell'ambito della Gestione del Rischio Clinico in Ortopedia, elaborato dai tre Centri Emofilia, Emostasi e Trombosi della Regione Calabria, individuati dalla stessa Regione come Centri Regionali di Riferimento per le Patologie Trombotiche ed Emorragiche.

Un gruppo tecnico di specialisti composto da ematologi, referenti per la Regione Calabria della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET), provenienti dalle tre Aziende Ospedaliere Regionali, ha condotto il progetto ed elaborato il presente documento.

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 dalla 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, in particolare si è fatto riferimento al Protocollo per la prevenzione del tromboembolismo venoso della Regione Toscana
- 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; per tale motivo l' iniziale bozza del progetto, la cui stesura era stata curata dal gruppo degli ematologi, è stata portata all'attenzione degli ortopedici delle principali UO della Regione e quindi dagli stessi approvata.

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 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 adesione ai principi della medicina basata sulle prove di efficacia.

La scheda allegata è costituita da 3 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.

Il gruppo di lavoro ha concordato, dopo la recente introduzione in Italia di due nuovi farmaci orali ad attività anticoagulante, il dabigatran, inibitore diretto della trombina, e il rivaroxaban, inibitore del FXa, entrambi con l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso, di inserire detti farmaci tra quelli a disposizione del clinico per l'utilizzo in questo particolare setting di pazienti.

## Stratificazione del rischio

La scheda individuale di definizione del rischio trae lo 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, ribadite poi dal protocollo regionale della regione toscana per la prevenzione del tromboembolismo venoso in ortopedia e traumatologia. Essa rappresenta un'interpretazione e visualizzazione grafica della stratificazione proposta dalla Consensus Conference ACCP del 2008 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 <40 anni e di 1 per soggetti di età ≥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 mobilizzazione 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.

Anche per il *dabigatran*, infine, 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.

Infine un'efficacia superiore e statisticamente significativa nei confronti dell'enoxaparina è stata dimostrata, in chirurgia ortopedica maggiore, con l'utilizzo del *rivaroxaban*, con profilo di sicurezza sovrapponibile.

**Elenco delle abbreviazioni:**

**BMI: body mass index (indice di massa corporea)**

**COM : chirurgia ortopedica maggiore**

**CPI : compressione pneumatica intermittente**

**ENF : eparina non frazionata**

**EBPM : eparine a basso peso molecolare**

**EP: embolia polmonare**

**RRR: riduzione del rischio relativo**

**SAP: Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi**

**s.c.: sottocute**

**TEV: malattia tromboembolica venosa**

**TAO: terapia anticoagulante orale**

**TEV: tromboembolismo venoso**

**TVP: trombosi venosa profonda**

## 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'appropriate profilassi della malattia tromboembolica venosa (TEV). Per i fattori di rischio e l'attribuzione del relativo punteggio si è fatto riferimento al Protocollo Regionale della Regione Toscana per la prevenzione del tromboembolismo venoso in ortopedia e traumatologia, con qualche modifica che il gruppo di lavoro ha ritenuto di apportare.

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 TEV 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
- uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi
- disordini mieloproliferativi e altre emopatie a rischio trombotico
- diatesi trombofilica conosciuta\* (Fattore V Leiden in eterozigosi, polimorfismo G20210A del gene della protrombina in eterozigosi)
- 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, fattore V Leiden in omozigosi, polimorfismo G20210A del gene della protrombina in omozigosi, doppia eterozigosi F V Leiden + mutazione del gene della Protrombina)
- 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)
- Deficit grave di antitrombina, presenza persistente - confermata dopo 12 settimane-di anticorpi antifosfolipidi definiti come presenza di Lupus Anticoagulant o positività di anticorpi anticardiolipina di tipo IgG a medio-alto titolo o positività degli anticorpi antibeta2glicoproteina I a medio o alto titolo)

\*Non è indicato alcuno screening trombofilico preoperatorio di routine

**CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE**

Il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) nella chirurgia ortopedica maggiore in assenza di una profilassi antitrombotica è molto elevato: circa il 50-60% 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).

## **A) 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 documentate sono la bemiparina e la parnaparina

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 etc). E' 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.

In entrambi gli studi il fondaparinux mostrava un incremento non significativo in termini di rischio emorragico rispetto all'enoxaparina.

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.

Il rivaroxaban è un inibitore orale, diretto, del FXa registrato in Italia per la prevenzione del TEV in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore elettiva. Il rivaroxaban è stato valutato per la profilassi antitrombotica in ortopedia in un esteso programma di fase III che comprendeva quattro studi clinici (RECORD 1-4). Gli studi RECORD 1 e RECORD2 hanno confrontato il rivaroxaban 10 mg al giorno per os con enoxaparina 40 mg s.c. un volta al giorno in pazienti sottoposti ad artroprotesi d'anca elettiva. Nello studio RECORD 1 i pazienti di ciascun gruppo ricevevano tromboprolifassi prolungata per 5 settimane; lo studio RECORD 2 era disegnato per confrontare una profilassi a breve termine con enoxaparina (per 2 settimane) con una profilassi prolungata con rivaroxaban (per 5 settimane). Entrambi i trials dimostravano un'efficacia superiore del rivaroxaban nell'incidenza degli end-point primari di efficacia (TEV totale, ogni TVP, EP fatale e non fatale, tutte le cause di mortalità); in particolare vi era una riduzione del rischio relativo del 70% per quanto riguarda il TEV totale nel RECORD 1 e del 79% nel RECORD 2 e una RRR del TEV maggiore dell'88% in entrambi gli studi. In termini di sicurezza, infine, l'incidenza di emorragie maggiori risultava sovrapponibile.

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 mobilitazione raggiunto dal paziente.

## **B) 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 postoperatorio. 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 comprendente EBPM eventualmente combinata con mezzi fisici.

L'uso degli anticoagulanti orali in profilassi, anche se ritenuto accettabile dalle linee guida internazionali, non viene raccomandato dal gruppo di lavoro come impiego routinario, nonostante le evidenze di letteratura, per la sua minore efficacia e per le difficoltà di gestione. 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.

Questi pazienti possono essere 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).

E' 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'enoaparina. 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.

Recentemente è stato registrato in Italia, per la profilassi antitrombotica in questo setting di pazienti, il rivaroxaban. Lo studio RECORD 3 ha messo a confronto il rivaroxaban 10 mg al giorno con il regime europeo di enoaparina 840 mg s.c. una volta al giorno) mentre nello studio RECORD 4 il confronto era con il dosaggio di enoaparina utilizzato in Nord America (30 mg ogni 12ore). La profilassi veniva somministrata per 10-14 giorni. In entrambi gli studi il rivaroxaban si dimostrava superiore all'enoaparina nella riduzione degli eventi rappresentati da TEV e morte, con simile incidenza di emorragie. Anche l'incidenza di eventi cardiovascolari, incluso infarto, stroke ischemico e morte cardiovascolare, era simile nei pazienti trattati con rivaroxaban o con enoaparina.

### **C) 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 questi pazienti possono essere 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 né il rivaroxaban che dunque non sono indicati in questi pazienti.

In conclusione, in COM, 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. E' anche accettabile, secondo le linee guida internazionali, l'uso degli anticoagulanti orali che peraltro il gruppo di lavoro sconsiglia come approccio routinario.

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'enoxaparina, 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).

Infine, sia il dabigatran etexilato che il rivaroxaban, antitrombotici diretti assunti per os, hanno efficacia e sicurezza almeno paragonabili a quelle delle EBPM nei pazienti operati in elezione di protesi d'anca o di ginocchio e possono essere usati 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 e finchè il rischio persiste vanno utilizzati mezzi fisici, in particolare CPI. La terapia anticoagulante andrà iniziata o ripresa non appena possibile. Solo 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.

## Raccomandazioni

- In pazienti sottoposti ad artroprotesi elettiva d'anca, si raccomanda l'impiego di EBPM a dosi relativamente elevate. In alternativa, si raccomanda l'impiego di fondaparinux 2.5 mg s.c. ogni 24 ore, iniziando tra le 6 ore e le 24 ore dopo l'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 o a dose ridotta in particolari condizioni secondo la scheda tecnica.

Di efficacia anche superiore alle EBPM si è dimostrato il rivaroxaban da somministrare alla dose di 10 mg una volta al giorno per via orale, iniziando 6-10 ore dopo l'intervento, a condizione che sia stata ottenuta l'emostasi.

L'uso routinario di anticoagulanti orali non è raccomandato.

La profilassi farmacologica dovrebbe essere prolungata fino alla completa mobilizzazione e comunque per almeno 5 settimane dall'intervento.

- 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 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 del dabigatran etexilato o del rivaroxaban non ha, al momento, indicazione in questi pazienti. L'uso routinario di anticoagulanti orali non è raccomandato.

- In tutti i pazienti sottoposti a COM, ad alto rischio emorragico, si raccomanda l'uso ottimale della profilassi meccanica con CPI o con Pompa pneumatica venosa. Quando il rischio emorragico si riduce si raccomanda di sostituire o aggiungere alla profilassi meccanica la tromboprofilassi farmacologica.

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

- Si ricorda che l'utilizzo del fondaparinux è controindicato prima della chirurgia e nelle prime 6 ore immediatamente dopo la chirurgia.

---

## **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. E' ignota l'efficacia relativa di ENF e EBPM e l'efficacia di mezzi non farmacologici.

Una profilassi con EBPM secondo lo schema 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'enoxaparina in ortopedia viene comunque raccomandato un unico dosaggio di 4000 UI/die.

## **Raccomandazioni**

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.

E' 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.

## **ALTRE FRATTURE E ALTRI INTERVENTI ELETTIVI SULL'ARTO INFERIORE**

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. E' 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.

## **Raccomandazioni**

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.

## **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, una volta assicurata l'emostasi, 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.

### **Raccomandazioni**

In pazienti con fratture vertebrali mieliche va iniziato il trattamento con EBPM appena possibile dopo il ricovero o non appena raggiunta l'emostasi, insieme all'uso a permanenza di calze elastiche antitrombo –1° classe di compressione.  
Si consiglia valutazione individuale per la scelta e la durata della profilassi

## **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.

## **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) 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.

### **Raccomandazioni**

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).  
Il trattamento deve essere prolungato fino alla completa mobilizzazione.

---

## **CHIRURGIA DELL' ARTO SUPERIORE**

Il rischio di TEV nella chirurgia dell'arto superiore in assenza di una profilassi antitrombotica 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 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 incruentamente 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.

### **Raccomandazioni**

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.

---

## **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 fra 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 dell'applicazione di 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 end-point 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.

### **Raccomandazioni**

- 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 12 ore dopo la puntura in presenza soprattutto di catetere peridurale.
- 3) Va evitata la somministrazione di dicumarolici (in pazienti in TAO la terapia va sospesa documentando la normalizzazione dell'INR che deve essere mantenuta al momento della rimozione del catetere epidurale).
- 4) L'equipe medica deve prestare particolare attenzione all'eliminazione delle associazioni pericolose: eparina (o fondaparinux o altri antitrombotici) con anti-aggreganti piastrinici o altri farmaci che inibiscono 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) Se si utilizza rivaroxaban, dopo aver valutato il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio di ematoma epidurale o spinale, si raccomanda di non rimuovere il catetere prima di 18 ore dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban; il farmaco potrà essere ripreso non prima di 6 ore dopo la rimozione del catetere stesso.
- 9) L'esame neurologico di questi pazienti deve essere minuzioso nell'arco delle 24 ore successive al blocco neurassiale.

\* I farmaci ad attività anti-aggregante piastrinica devono essere sospesi almeno 7-10 giorni prima della manovra.

---

## **MOBILIZZAZIONE: ASPETTI FISIATRICI E PROFILASSI DELLE TVP**

Come è noto il ritardo della mobilizzazione aumenta ulteriormente il rischio del TEV. 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. E' necessario pertanto mettere in atto metodiche di profilassi fisica che hanno come obiettivo la rimozione meccanica della stasi.

### **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 (tibio-tarsica).
  - Mobilizzazione attiva in 1°- 2° 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.

## **GLOSSARIO**

### ***Mobilizzazione passiva:***

consiste nella attuazione di quelle manovre idonee al mantenimento di uno stato anatomico e funzionale tale da evitare possibili rigidità e deformità. E' 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.

## **Raccomandazioni**

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

## PAZIENTI IN ETA' 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 di lavoro suggerisce di applicare nei pazienti pediatrici in età postpuberale 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.

Le dosi di EBPM richieste nei pazienti pediatrici non risultano sovrapponibili a quelle utilizzate nei pazienti adulti, rendendo necessario un monitoraggio di routine dei livelli di anti FXa nei bambini e nei neonati. Bambini di età inferiore a 2-3 mesi o con peso inferiore ai 5 kg hanno una maggiore richiesta di EBPM per Kg di peso corporeo, dovuta a un maggiore volume di distribuzione del farmaco.

L'uso di fondaparinux, dabigatran e rivaroxaban non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati su sicurezza ed efficacia.

## DOSAGGI DEI FARMACI ANTITROMBOTICI

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

- Dalteparina 5000 U sc 12 h prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- Enoxaparina 4000 U sc 12 h prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- Nadroparina 2850 UI (0,3 ml) sc 12 h prima dell'intervento, e poi 12 h dopo l'intervento aumentando a 3800 UI (0,4 ml) sc e proseguendo una volta al dì;
- Reviparina 4200 U sc 12 h prima dell'intervento, 12 h dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- Fondaparinux 2.5 mg sc 6 ore dopo l'intervento e poi una volta al dì;
- Dabigatran, 110 mg per os 1-4 ore dopo l'intervento e poi 220 mg per os una volta al dì;
- Rivaroxaban 10 mg per os 6-10 ore dopo l'intervento e poi 10 mg una volta al dì.

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

- Dalteparina 2500 U sc 12 h prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
- Enoxaparina 4000 U sc una volta al dì iniziando 12 h prima dell'intervento\*;
- Nadroparina 2850 U (0,3 ml) sc 12 h prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;
- Reviparina 1750 U sc 12h prima dell'intervento e una volta al dì dopo l'intervento;

## 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.

## 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.

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. Uno studio, che ha valutato dalteparina 5000 U/die per la profilassi della TVP in pazienti affetti da grave insufficienza renale, non ha mostrato associazione con un eccessivo effetto anticoagulante da attribuire ad accumulo di farmaco. 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, basata anche sul dosaggio dell'anti FXa e che deve tener conto anche della durata del trattamento.

L'uso di Fondaparinux, dabigatran e rivaroxaban è controindicato per Clearance della creatinina rispettivamente < 20 , < 30 e < a 15 ml/min. Nei pazienti con Clearance fra 20 e 50 ml/min l'uso del Fondaparinux a dosaggi profilattici è consigliato alla 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 tra 15 e 50 ml/min la scheda tecnica di rivaroxaban suggerisce cautela, soprattutto nei pazienti trattati contemporaneamente con medicinali 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.

## **PAZIENTI CON INSUFFICIENZA EPATICA**

Dabigatran e Rivaroxaban sono controindicati nei pazienti con insufficienza epatica poiché i livelli plasmatici degli stessi potrebbero risultarne significativamente aumentati, con conseguente possibile aumento del rischio emorragico.

Si raccomanda inoltre di porre attenzione alle eventuali interazioni con altri medicinali quando somministrati in concomitanza a Dabigatran o Rivaroxaban (vedi scheda tecnica).

## **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 piastrinopenia, 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 tipo II), 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) di trattamento della HIT con fondaparinux e sono state oggetto di una recente revisione. Per il rivaroxaban e il dabigatran, 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 o il fondaparinux.

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 basale, effettuando un attento monitoraggio dal 5° al 15° giorno dall'inizio della terapia eparinica.

L'esame emocromocitometrico va monitorato già dal 1° giorno di trattamento nei pazienti precedentemente trattati con ENF e/o EBPM.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

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.

Douketis J, Cook D, Meade M et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008 168(16):1805-12

Eighth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy . *Chest* 2008; 133 (Suppl); 6: 340S-453S.

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, 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.

Eriksson BI, Borris LC, et al. Record 1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765-2775

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 AK, Brenner B et al. Record 2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty, a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:31-39

Kearon C. Duration of Venous Thromboembolism Prophylaxis After Surgery. *Chest* 2003;124: 386S-392S.

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, Agno W et al. Record 3 Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776-2785

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.

Protocollo Regionale per la Prevenzione del Tromboembolismo venoso in Ortopedia e Traumatologia della Regione Toscana 2009.

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](http://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](http://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 AG, Lassen MR et al. Record 4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (Record 4): a randomised trial. Lancet 2009; 373: 1673-1680  
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.

#### **SITI INTERNET DI INTERESSE**

American College of Phlebology ([www.phlebology.org](http://www.phlebology.org))

National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov))

American College of Chest Physician ([www.chestnet.org](http://www.chestnet.org))

Evidence-based Medicine ([www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com))

Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi ([www.siset.org](http://www.siset.org))

Scottish Intercollegiate Guidelines Network ( [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk))

National Institute for Health and Clinical Excellence ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

# Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia ortopedica

Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_ Et   < 40  
 ≥ 40

0

1

## CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

Chirurgia a rischio basso  0 Chirurgia a rischio medio  1 Chirurgia a rischio elevato  3

+

### ARTO INF. E RACHIDE

### ARTO INFERIORE

### ARTO INFERIORE E BACINO

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

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

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

### ARTO SUPERIORE

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

### ARTO SUPERIORE

- Spalla e gomito
- Ricostruttiva parti molli e osso

### RACHIDE

- Scheletrica rachide
- Frattura vertebrale somatica

## FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

+

1 1 punto per item

- Usi di estr/progestinici o inibitori ormonali (raloxifene, tamoxifene)#
- Prolungato allettamento (3gg)
- Presenza CVC
- Infezioni gravi

2 2 punti per item

- Pregressa TVP e/o embolia polmonare
- Gravidanza e puerperio (<6 settimane dal parto)
- Paralisi di uno o pi  arti

3 3 punti per item

- Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)
- Grave deficit di antitrombina SAP

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non si applica profilassi farmacologia a causa di:

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Firma del medico \_\_\_\_\_

### Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio*	Strategie	Somministrazione	Durata
<b>0</b>	<b>Mobilizzazione precoce</b>		
<b>1</b>	<b>Eparina a basso peso molecolare</b>	1° dose: Anestesia generale: 12 h prima (alla preanestesia) Anestesia spinale/epidurale: 12 h prima  Dosi successive: ogni 24 h, iniziando 12 h dopo l'intervento  In caso di anestesia spinale/ epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2 h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7 giorni  In caso di immobilità prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso
<b>RISCHIO MEDIO</b>			
<b>2</b>	<b>Eparina a basso peso molecolare</b>	1° dose: Anestesia generale o anestesia spinale/epidurale: 12 h prima  Dosi successive: ogni 24 h, iniziando 12 h dopo l'intervento  In caso di anestesia spinale/ epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2 h dopo la rimozione dell'ago/catetere	Di norma: 7-14 giorni  In caso di immobilità prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso
<b>RISCHIO ELEVATO</b>			

**\*\* Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux o dabigatran\*\*\* o rivaroxaban\*\*\***

+ eventualmente

Mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente, foot pump)

1° dose:  
Anestesia generale o anest. spinale/epidurale:  
12 h prima (eparina)\*\*\*\*

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

Di norma:  
7-14 giorni

Si deve considerare l'opportunità di prolungare la profilassi fino a 4-5 settimane nella chirurgia protesica dell'anca e anche più a lungo in tutte le condizioni di immobilità prolungata o quando non è utilizzata la pompa muscolare del polpaccio. Altre situazioni cliniche particolari vanno valutate caso per caso

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

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

\*\*\* Dabigatran e Rivaroxaban sono registrati solo per interventi di sostituzione protesica elettiva di anca e ginocchio

\*\*\*\* Per la rimozione di catetere epidurale in corso di EBPM, Fondaparinux, Dabigatran e Rivaroxaban vedi testo

**In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica ogni 2-3 giorni fino al 15° giorno dall'inizio della terapia**

## Dosaggio dei farmaci antitrombotici per la prevenzione del TEV in ortopedia (rischio elevato ed elevatissimo)

Farmaci	Dose Pre-operatoria	Timing pre-operatorio	Dose post-operatoria	Timing post-operatorio
Dalteparina	5000 U	12 h	5000 U	12h, poi 1/die
Enoxaparina	4000 U	12 h	4000 U	12h, poi 1/die
Nadroparina	2850 U (0,3 ml*)	12 h	2850 U(0,3ml*) 3800 U(0,4ml <sup>§</sup> )	12 h 1/die dal 2° dì
Reviparina	4200 U	12 h	4200 U	12h, poi 1/die
Fondaparinux	No	No	2,5 mg	6h, poi 1/die
Dabigatran	No	No	110 mg <sup>°</sup>	1-4h,poi 1/die <sup>°°</sup>
Rivaroxaban	No	No	10 mg	6-10h,poi 1/die

Nota: per Dalteparina, Enoxaparina e Reviparina in caso di BMI>30 aumentare la dose del 25%

(\*) Peso corporeo >90 Kg: 0,4 ml

(<sup>§</sup>) Peso corporeo >90 Kg: 0,6 ml

(\*) Peso corporeo <50 Kg: 0,2 ml

(<sup>§</sup>) Peso corporeo <50 Kg: 0,3 ml

(<sup>°</sup>) 75 mg sopra 75 aa

(<sup>°°</sup>) 220 mg a partire dalla seconda dose (150mg sopra 75aa)

## Dosaggio dei farmaci antitrombotici per

## la prevenzione del TEV in ortopedia (rischio medio)

Farmaci	Dose Pre-operatoria	Timing pre-operatorio**	Dose post-operatoria	Timing post-operatorio
Dalteparina	2500 U	12 h	2500 U	12h, poi 1/die
Enoxaparina	4000 U	12 h	4000 U	12h, poi 1/die
Nadroparina	2850 U (0,3 ml*)	12 h	3800 U(0,4ml <sup>§</sup> )	12h, poi 1/die
Reviparina	1750 U	12 h	1750 U	12h, poi 1/die

Nota: per tutti i farmaci (eccetto nadroparina<sup>9</sup> in caso di BMI>30 aumentare la dose del 25%

(\* ) Peso corporeo >90 Kg: 0,4 ml

(\* ) Peso corporeo <50 Kg: 0,2 ml

(\*\* ) Se anestesia spinale sempre almeno 12 h prima

**PROTOCOLLO REGIONALE PER LA PREVENZIONE**

**DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

**IN MEDICINA**

# **PROTOCOLLO REGIONALE PER LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN MEDICINA**

A cura dei Centri di riferimento regionale per l'emorragia e la trombosi di Catanzaro e Reggio Calabria.

## **Indice degli argomenti:**

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>2</b>
<b>STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO.....</b>	<b>4</b>
<b>TIPOLOGIA E DURATA DELLA PROFILASSI.....</b>	<b>5</b>
<b>RISCHIO EMORRAGICO.....</b>	<b>6</b>
<b>ELENCO ABBREVIAZIONI.....</b>	<b>7</b>
<b>FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOEMBOLIA VENOSA RELATIVI AL PAZIENTE.....</b>	<b>8</b>
<b>FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOEMBOLIA VENOSA RELATIVI ALL'EVENTO ACUTO.....</b>	<b>9</b>
<b>IL TEV IN MEDICINA GENERALE.....</b>	<b>10</b>
a) <b>Pazienti con cancro.....</b>	<b>13</b>
b) <b>Pazienti di età inferiore ai 40 anni.....</b>	<b>15</b>
c) <b>Pazienti in età pediatrica.....</b>	<b>16</b>
d) <b>Pazienti in sovrappeso.....</b>	<b>17</b>
e) <b>Pazienti con insufficienza renale.....</b>	<b>18</b>
<b>DOSAGGIO DEI FARMACI ANTITROMBOTICI.....</b>	<b>19</b>
<b>TROMBOCITOPENIA DA EPARINA (HIT).....</b>	<b>20</b>
<b>PROFILASSI MECCANICA E RELATIVE CONTROINDICAZIONI.....</b>	<b>22</b>
<b>BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE .....</b>	<b>23</b>
<b>SITI INTERNET DI INTERESSE .....</b>	<b>25</b>

## INTRODUZIONE

Il presente lavoro estende alla Gestione del Rischio Clinico nei Pazienti Medici il progetto di sviluppo di strumenti di prevenzione del tromboembolismo venoso, già iniziato nell'ambito chirurgico con la stesura del Protocollo Regionale per la Prevenzione del Tromboembolismo Venoso in Ortopedia e Traumatologia.

Il progetto è stato ideato ed elaborato da medici specialisti dei Centri Regionali di Riferimento per le Patologie Trombotiche ed Emorragiche, referenti per la Regione Calabria della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (**SISSET**). Il protocollo è stato valutato e condiviso dalla Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (**FADOI-Calabria**).

Lo scopo è quello di migliorare la pratica clinica della profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti internistici; pratica poco utilizzata in ambito ospedaliero, e ancor meno a domicilio e, soprattutto, con modalità spesso disomogenee non solo fra diverse Strutture Operative, ma anche all'interno della stessa S.O.

Metodologicamente si è stabilito di:

- analizzare le linee guida pubblicate dalla 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
- 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 progetto è costituito da due parti. La prima definisce nel dettaglio le attuali conoscenze sul rischio tromboembolico in medicina, 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 è una scheda di valutazione semplificata del rischio tromboembolico del paziente.

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 internistico
  - razionalizzare e standardizzare i protocolli di profilassi
  - indicare i dosaggi dei farmaci antitrombotici disponibili
- il tutto in adesione ai principi della medicina basata sulle prove di efficacia.

La scheda allegata è costituita da 3 pagine:

Nella prima e nella seconda pagina si propone di assegnare un punteggio che consente la **stratificazione del rischio trombotico** .

Nella terza si propone una valutazione per la **definizione del rischio emorragico** e quindi per l'eventuale esclusione del paziente dalla profilassi antitrombotica.

Va precisato che l'ambito di applicazione di questa scheda è limitato ai soli pazienti ricoverati.

Il gruppo di lavoro ha concordato, dopo la recente introduzione in Italia di due nuovi farmaci orali ad attività anticoagulante, il dabigatran, inibitore diretto della trombina, e il rivaroxaban, inibitore del FXa, entrambi con l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso in COM, di non inserire detti farmaci tra quelli a disposizione del clinico per l'utilizzo in questo particolare setting di pazienti, per la mancanza al momento di dati clinici pubblicati.

## STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO (Tab. 1, Tab.2)

La scheda individuale di definizione del rischio (scheda n.1) rappresenta un'interpretazione e visualizzazione grafica della stratificazione proposta dalla Consensus Conference ACCP del 2008 e dei tre maggiori studi clinici, per numerosità e rappresentatività del campione, di profilassi antitrombotica nei pazienti affetti da patologie internistiche. La scheda suddivide i pazienti in diversi livelli di rischio, identificati in base a fattori legati all'evento acuto e alle caratteristiche del paziente.

Per quanto riguarda il primo aspetto, gli eventi sono classificati come a basso rischio (punteggio=0,5-1), a rischio medio-alto (punteggio=2) e a rischio elevato (punteggio = 2,5). Agli elementi intrinseci all'evento acuto 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 0,5 a 2. L'età è stata individuata come fattore di rischio a se stante, attribuendo punteggio=0,5 per i soggetti di età  $\geq 40$  e  $< 60$  anni, 1 per soggetti di età  $\geq 60$  e  $< 75$  anni, e infine punteggio 1,5 per pazienti di età  $\geq 75$  anni.

La scheda n.3 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 1<sup>a</sup> pagina della scheda, individua tre livelli di rischio, a cui corrispondono diverse strategie preventive. Queste sono riportate sulla seconda pagina, nella quale per rischio globale  $\leq 3$  non si consiglia alcuna profilassi, mentre per rischio progressivamente maggiore è consigliata la profilassi farmacologica e/o meccanica. I dosaggi della profilassi farmacologica corrispondenti per le diverse molecole in commercio sono riportati analiticamente nella scheda n.4.

**Tab. 1**

### FATTORI DI RISCHIO PER TEV

- Cancro attivo o in trattamento
- Età avanzata
- Trombofilia conosciuta
- Disidratazione
- Ricovero in terapia intensiva
- Obesità (BMI  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>)
- Anamnesi personale o familiare di TEV
- Terapia contraccettiva estro-progestinica
- Terapia sostitutiva ormonale
- Vene varicose e/o insufficienza venosa
- Concomitante presenza di : scompenso cardiaco; patologie metaboliche, endocrine, respiratorie; malattie acute infettive; condizioni infiammatorie.

## Tipologia e durata della profilassi

Le indicazioni sulle 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.

Per quanto riguarda quest'ultimo punto lo studio EXCLAIM ( 4 ) ha dimostrato per la prima volta l'utilità di proseguire la profilassi con Enoxaparina dopo la dimissione, per un totale di 4 settimane, in pazienti internistici con ipomobilità protratta associata ad altri fattori di rischio per TEV. D'altra parte il rischio di emorragia è risultato maggiore in questi pazienti, nonostante gli eventi siano stati rari e non si sia riscontrata una differenza di mortalità per tutte le cause a distanza di sei mesi. Per queste ragioni, al momento, l'eventuale prosecuzione della terapia antitrombotica dopo la dimissione dovrà essere attentamente valutata e consigliata solo in un sottogruppo di pazienti selezionati.

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 e la brevità della profilassi in questo setting di pazienti.

Come meglio specificato in seguito, studi clinici hanno testato, con ampie evidenze cliniche di efficacia, le *EBPM* nella profilassi antitrombotica nel paziente medico, valutandone anche l'efficacia con differenti dosaggi.

Anche per il *fondaparinux* si sono riconosciute in un ampio studio internazionale le evidenze di efficacia per l'uso in medicina interna, ed il farmaco è stato pertanto incluso nelle strategie di profilassi.

Per il *dabigatran* e per il *rivaroxaban*, infine, non vi sono ancora evidenze riconosciute sulla loro efficacia nella profilassi antitrombotica nel paziente medico.

## Rischio emorragico

Prima di iniziare una profilassi antitrombotica deve essere effettuata un'attenta valutazione del rischio emorragico (Tab. 2). In presenza di rischio emorragico la profilassi farmacologica non deve essere praticata a meno che il rischio trombotico non sia superiore al rischio emorragico. Sia il rischio trombotico che quello emorragico devono essere rivalutati nell'eventualità di un cambiamento della situazione clinica.

Tab. 2

### FATTORI DI RISCHIO PER EMORRAGIA

- Emorragia attiva
- Disordini emorragici acquisiti (es. insufficienza epatica acuta)
- Concomitante uso di farmaci anticoagulanti
- Anestesia con puntura lombare/spinale/epidurale prevista nelle ore immediatamente successive
- Anestesia con puntura lombare/spinale/epidurale nelle precedenti 4-6 ore
- Stroke acuto
- Trombocitopenia (PLT <50.000/mmc)
- Ipertensione sistolica non controllata (230/120 mmHg o più alta)
- Disordini emorragici ereditari non trattati (es. Emofilia, Malattia di von Willebrand ecc...)

## **ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI:**

**ACCP:** American College of Chest Physicians  
**BMI:** body mass index (indice di massa corporea)  
**CC:** Clearance della Creatinina  
**COM:** Chirurgia Ortopedica Maggiore  
**CPI :** compressione pneumatica intermittente  
**CVC:** Catetere Venoso Centrale  
**ENF :** eparina non frazionata  
**EBPM :** eparina/e a basso peso molecolare  
**EP:** embolia polmonare  
**FVL:** Fattore V Leiden  
**FXa:** Fattore X attivato  
**NICE:** National Institute for health and Clinical Excellence  
**NYHA:** New York Heart Association  
**RR:** rischio relativo  
**RRR:** riduzione del rischio relativo  
**SAP:** Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi  
**s.c.:** sottocute  
**TEV:** malattia tromboembolica venosa  
**TAO:** terapia anticoagulante orale  
**TEV:** tromboembolismo venoso  
**TVP:** trombosi venosa profonda

## FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOEMBOLIA VENOSA RELATIVI AL PAZIENTE

La conoscenza di specifici fattori di rischio in pazienti ospedalizzati per patologie internistiche costituisce la base per un'adeguata profilassi della malattia tromboembolica venosa (TEV). Per i fattori di rischio e l'attribuzione del relativo punteggio si è fatto riferimento alle Linee Guida Internazionali dell'ACCP (VIII<sup>a</sup> ed. 2008) e alle caratteristiche dei pazienti inseriti nei tre maggiori studi internazionali (5, 6, 7) sulla profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti medici, con qualche modifica che il gruppo di lavoro ha ritenuto di apportare.

Il fattore di rischio comune a tutte le classi di punteggio sotto riportate è rappresentato dall'età; sono state individuate tre classi di età con rischio man mano crescente:  $\geq 40$  e  $< 60$  anni,  $\geq 60$  e  $< 75$  anni e infine  $\geq 75$  anni.

La presenza di una trombofilia, congenita e/o acquisita, se conosciuta, è stata considerata un fattore di rischio ma con un peso differenziato a seconda dei fattori interessati. La presenza (persistente e confermata, dopo 12 settimane) di anticorpi antifosfolipidi definiti come presenza di Lupus Anticoagulant o positività di anticorpi anticardiolipina di tipo IgG a medio-alto titolo o positività degli anticorpi antibeta2glicoproteina I a medio o alto titolo, in presenza o meno di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi conclamata, è un fattore di rischio importante, così come una carenza di Antitrombina, una omozigosi per la mutazione del Fattore V Leiden o della Protrombina, o la contemporanea presenza di un doppio difetto (es: doppia eterozigosi FVL e Protrombina, contemporanea presenza di una mutazione eterozigote con un deficit di proteina C, ecc...).

La presenza di una mutazione trombofilica in eterozigosi è stata considerata un fattore di rischio moderato.

Un fattore di rischio è l'allettamento o l'ipomobilità (bagno-poltrona), se di durata superiore ai tre giorni.

Tra i fattori di rischio legati al paziente devono anche essere presi in considerazione la presenza di varici o l'insufficienza venosa cronica, l'obesità con un BMI  $\geq 30$  nei maschi e  $\geq 28$  nelle femmine, l'eventuale uso di estro-progestinici (entro 1 mese), di terapia sostitutiva post-menopausa, di inibitori ormonali (raloxifene, tamoxifene), e infine l'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi.

## **FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOEMBOLIA VENOSA RELATIVI ALL'EVENTO ACUTO.**

Sono stati poi presi in considerazione una serie di fattori di rischio legati all'evento acuto: in particolare, lo scompenso cardiaco acuto (NYHA classe III-IV), l'insufficienza respiratoria acuta che non richiede un supporto ventilatorio e il cancro attivo o la presenza di disordini mieloproliferativi o altre emopatie a rischio trombotico, soprattutto se in trattamento chemio/radio/ormonoterapico, sono tra le condizioni considerate a maggiore rischio trombotico. Altre condizioni sono lo stroke con paralisi degli arti inferiori o più in generale la patologia neurologica acuta, la storia di scompenso cardiaco cronico, l'insufficienza respiratoria cronica, la sepsi, la patologia infiammatoria intestinale e i disordini reumatologici acuti.

## II TEV IN MEDICINA GENERALE

Il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) in tutti i reparti ospedalieri esiste ed è concreto; è una delle maggiori cause di morbilità e di mortalità nei pazienti ospedalizzati, inclusi quelli con patologie mediche acute.

A tutt'oggi il reparto ospedaliero con maggiore incidenza di Trombosi ed Embolia Polmonare (EP) risulta essere la Medicina Interna (8, 9), con una incidenza che da sola equivale a quella di tutti i reparti di Chirurgia (43%). Rilievi autoptici su casistiche storiche hanno dimostrato che circa il 75% dei decessi per embolia polmonare avviene tra i soggetti non chirurgici con patologia acuta (10). E' sorprendente poi che mentre nei pazienti chirurgici deceduti per EP vi è il sospetto clinico della malattia tromboembolica, in ambito internistico spesso il clinico non percepisce nemmeno il rischio e la possibilità che il paziente sia deceduto per tale evento.

In studi più recenti si è dimostrata una riduzione significativa di oltre il 70% degli eventi embolici fatali in ambito chirurgico che contrasta con una riduzione molto meno importante (18%) degli eventi fatali in ambito internistico, verosimilmente legata ad un utilizzo differente, e sicuramente molto più esteso, della profilassi antitrombotica in ambito chirurgico (11, 12).

Da notare ancora che, anche quando viene eseguita una tromboprofilassi, i dosaggi terapeutici adottati per la prevenzione del rischio non sono sempre adeguati.

La profilassi antitrombotica nei pazienti internistici non è universalmente accettata o adottata persino tra quei pazienti medici ad alto rischio di tromboembolismo venoso. L'uso profilattico dell'eparina è raccomandato in alcuni gruppi di pazienti, come quelli con stroke paralitico o infarto del miocardio, in cui l'incidenza di tromboembolismo venoso senza un'adeguata profilassi va dal 30 al 75%. Per altri gruppi di pazienti, ospedalizzati in reparti di Medicina Generale, la situazione è meno chiara; in genere sono considerati a rischio basso-moderato per l'insorgenza di TEV, con un'incidenza di TVP asintomatica variabile tra il 5 e il 15%, in relazione al test di screening utilizzato (eco-doppler/ flebografia). Allo stesso modo, il TEV sintomatico è poco comune nella popolazione medica ospedalizzata non selezionata. Per esempio, in una revisione retrospettiva di 6332 pazienti medici (13) sono stati evidenziati solo 39 casi (0,6%) di TEV sintomatico diagnosticato in ospedale.

In uno studio prospettico di coorte (14) tra 297 pazienti con patologia internistica acuta ospedalizzati cui veniva somministrata EBPM, seguiti per 41 giorni, è stato diagnosticato solo un singolo caso di TEV sintomatico.

In un altro studio (15) è stata osservata un'incidenza del 6% di TVP asintomatica tra 234 pazienti che erano stati sottoposti ad eco-doppler al momento del ricovero in una struttura di medicina generale. Non è chiara l'importanza clinica di questi dati poiché il 90% dei trombi era limitata al polpaccio. In questo studio la TVP era diagnosticata nel 18% dei pazienti di età > a 80 anni e in nessuno di quelli con età < a 55 anni. Durante la degenza un ulteriore 2% di pazienti ha presentato una TVP di nuova insorgenza e in tutti i casi, i pazienti avevano un'età > a 70 anni.

E' evidente quindi che anche nei pazienti medici il rischio di tromboembolismo può variare in presenza di fattori di rischio intrinseci al paziente stesso.

L'eterogeneità degli studi clinici e la non omogeneità dei pazienti inclusi negli studi hanno precluso in passato sia la corretta valutazione della frequenza del tromboembolismo venoso nei pazienti medici ospedalizzati sia la valutazione dell'efficacia della profilassi di routine.

Qualche anno fa Samama et al. (5) hanno condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo vs EBPM, per determinare la frequenza della TVP e/o dell'EP e per valutare altresì l'efficacia e la sicurezza di due differenti dosaggi di eparina a basso peso molecolare per la prevenzione del TEV. In questo studio sono stati inclusi pazienti medici di età superiore ai 40 anni, per i quali era previsto un periodo di ospedalizzazione superiore a 6 giorni, e che non erano stati immobilizzati per più di 3 giorni prima dell'inclusione nello studio. Per essere eleggibili i pazienti dovevano presentare uno scompenso cardiaco congestizio (NYHA 3 – 4), uno scompenso respiratorio acuto che non richiedeva supporto ventilatorio, o una delle seguenti condizioni mediche associata con almeno un fattore di rischio aggiuntivo per tromboembolismo venoso: infezione acuta senza shock settico, disturbi reumatici acuti, compreso il dolore lombare acuto o sciatalgia o compressione vertebrale (causata da osteoporosi o tumore), episodio acuto di artrite reumatoide o di malattia infiammatoria intestinale. Fattori di rischio aggiuntivi erano un'età superiore a 75 anni, cancro, anamnesi di precedente TEV, obesità con BMI  $\geq 30$  nel maschio e  $\geq 28,6$  nella femmina, presenza di vene varicose, terapia ormonale, scompenso cardiaco o respiratorio cronico.

I pazienti (1102 complessivamente), randomizzati per ricevere enoxaparina 40 mg, enoxaparina 20 mg o placebo per via sottocutanea, una volta al giorno, per 6-14 giorni, sono stati seguiti fino al 110° giorno. La somministrazione giornaliera di 40 mg di enoxaparina ha significativamente ridotto l'incidenza di TEV nei pazienti medici ricoverati per un evento acuto, con una riduzione del RR del 63%, senza incrementarne il rischio emorragico. Al contrario, non è stata evidenziata nessuna riduzione nell'incidenza del TEV con l'utilizzo di enoxaparina al dosaggio di 20 mg al giorno, rispetto al placebo. La durata della profilassi per un periodo compreso tra 6 e 14 giorni rifletteva la durata dell'ospedalizzazione. Nella pratica, la decisione di prolungare la durata della profilassi oltre il periodo indicato nello studio deve essere fatta su base individuale.

Un altro studio (6) ha randomizzato 3706 pazienti per ricevere 5000 U di dalteparina o placebo per via sottocutanea per 14 giorni; i pazienti venivano seguiti complessivamente per 90 giorni. Il campione era rappresentato da pazienti con un'età  $\geq 40$  anni e un evento medico acuto che richiedeva un periodo di ospedalizzazione superiore a quattro giorni ma con un precedente periodo di immobilizzazione  $\leq$  a tre giorni. I criteri di inclusione erano:

scompenso cardiaco congestizio acuto , scompenso respiratorio acuto che non necessitava di supporto ventilatorio, infezioni senza shock settico,disordini reumatici acuti, malattia infiammatoria dell'intestino. Eccetto per lo scompenso cardiaco o respiratorio acuto i pazienti potevano presentare più di un fattore di rischio addizionale per tromboembolismo venoso: età  $\leq$  a 75 anni, cancro, precedente TEV , obesità, presenza di vene varicose e/o insufficienza venosa cronica, terapia ormonale , anamnesi di scompenso cardiaco o respiratorio cronico, sindromi mieloproliferative .L'end point primario era il tromboembolismo venoso definito come una combinazione di trombosi venosa profonda sintomatica , embolia polmonare sintomatica, e trombosi venosa profonda prossimale asintomatica , diagnosticata tramite ecodoppler con compressione . Lo studio ha dimostrato una riduzione del rischio relativo del 45% senza un significativo aumento di emorragie maggiori rispetto al gruppo placebo.

Un ulteriore studio (7) ha determinato l'efficacia e la sicurezza dell'anticoagulante fondaparinux in pazienti medici acuti anziani, ospedalizzati, a rischio moderato/alto di tromboembolismo venoso. I pazienti (849 di età  $\geq$  a 60 anni), ospedalizzati per scompenso cardiaco congestizio, malattie respiratorie acute in presenza di malattia polmonare cronica, infezioni acute , malattie infiammatorie e con una previsione di ricovero di almeno 4 giorni, sono stati randomizzati a ricevere 2,5 mg di fondaparinux o placebo , una volta al giorno per via sottocutanea, per un periodo variabile tra sei e quattordici giorni. Anche in questo caso è stata dimostrata una riduzione del rischio relativo di tromboembolismo venoso del 46,7 % . Lo studio ha dimostrato che il fondaparinux è efficace nella prevenzione degli eventi tromboembolici venosi asintomatici e sintomatici nei pazienti medici più anziani con evento acuto senza nessun incremento della frequenza di emorragie maggiori.

*I pazienti adulti, ricoverati per malattie internistiche intercorrenti,che hanno (o con previsione di avere) periodi di immobilità o di ipomobilità superiore a 3 giorni, ad alto rischio trombotico, devono ricevere, se non controindicata, una profilassi antitrombotica come successivamente specificata.*

*Per l'alto rischio trombotico, la particolare complessità e le caratteristiche dei pazienti affetti da Stroke e/o Infarto acuto del Miocardio si demanda alle Linee Guida delle relative Società Scientifiche.*

## PAZIENTI CON CANCRO

La trombosi è una comune complicazione nei pazienti con cancro e rappresenta un'importante e costosa causa di mortalità e di morbidità. Inoltre la presenza di un evento tromboembolico nei pazienti con cancro risulta spesso essere associata con una prognosi severa: rappresenta infatti la seconda causa di morte nei pazienti neoplastici (16). Studi autoptici hanno evidenziato un'incidenza insospettabilmente elevata di patologia tromboembolica in pazienti deceduti per cancro, in particolare in quelli deceduti per adenocarcinomi mucinosi del pancreas, del polmone e del tratto gastroenterico, soprattutto se in stadio avanzato di malattia (17).

Uno ogni sette pazienti ospedalizzati per cancro e deceduti muoiono per embolia polmonare: di questi il 60% ha una neoplasia localizzata oppure in uno stadio non particolarmente avanzato, il che fa presumere la possibilità di una ragionevole maggiore sopravvivenza in assenza dell'evento tromboembolico (18).

In alcuni studi la stima annuale di incidenza di TEV nella popolazione affetta da cancro è dello 0.5% rispetto allo 0.1% della popolazione generale (19). Altri dati hanno sottolineato che i pazienti con cancro presentano un rischio di TEV aumentato di almeno sei volte quando comparato ai pazienti senza cancro e un cancro attivo è presente in almeno il 20% di tutti i nuovi casi di TEV occorrenti in una popolazione (20). Attualmente, inoltre, il rischio di TEV nei pazienti con cancro sembra essere in aumento; nuove terapie anticancro, in particolare agenti anti-angiogenetici, sono stati associati con un rischio elevato sia di tromboembolismo arterioso che venoso (21, 22, 23). Sebbene i pazienti con cancro presentino un aumentato rischio di TEV, il rischio non è uguale per tutti né è costante nel tempo. La popolazione dei pazienti neoplastici costituisce un gruppo eterogeneo che comprende pazienti con nuova diagnosi di malattia, pazienti che praticano chemioterapia, pazienti ospedalizzati, pazienti sopravvissuti, e pazienti con malattia terminale. Il rischio di TEV è marcatamente differente in ciascuno di questi sottogruppi. Ancora, un singolo paziente può, in tempi diversi, transitare da un sottogruppo all'altro durante la storia naturale della malattia. La valutazione del rischio tromboembolico è quindi in questi pazienti un processo dinamico.

Tra le condizioni che pongono i pazienti con cancro a maggior rischio di sviluppare un evento tromboembolico ci sono gli interventi chirurgici, l'immobilizzazione prolungata, la chemio-radioterapia, l'ormonoterapia, il posizionamento di CVC.

I pazienti con cancro con una malattia medica acuta, allettati, devono ricevere una profilassi antitrombotica con le medesime raccomandazioni usate nei pazienti medici.

Nello stesso tempo il gruppo di lavoro non ritiene che i pazienti con cancro ambulatoriali debbano ricevere profilassi antitrombotica di routine, così come i pazienti ambulatoriali, portatori di CVC, a meno che non abbiano aumentato rischio trombotico per la concomitante presenza di ulteriori fattori di rischio.

## PAZIENTI IN ETA' INFERIORE AI 40 ANNI

Un punto di discussione per il gruppo di lavoro è stato il comportamento in termini di profilassi farmacologica da attuare in pazienti adulti che non abbiano ancora compiuto i 40 anni.

Sebbene alcune linee guida facciano riferimento genericamente a pazienti adulti, considerato che la maggior parte degli studi clinici è stata condotta su pazienti di età superiore ai 40 anni, si suggerisce di valutare su base individuale l'indicazione alla profilassi per i pazienti con età inferiore ai 40 anni riservandola prevalentemente a quelli con elevato rischio trombotico.

*Si suggerisce di valutare su base individuale l'indicazione alla profilassi per i pazienti con età inferiore ai 40 anni riservandola prevalentemente a quelli con elevato rischio trombotico.*

## PAZIENTI IN ETA' PEDIATRICA

L'utilizzo della profilassi antitrombotica in *età pediatrica* è un settore ancora più 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.

Vu et al (24) hanno determinato l'incidenza e i fattori di rischio per trombosi venosa profonda degli arti inferiori tra pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni ricoverati per almeno 4 giorni. L'analisi rivelava che i pazienti a più alto rischio erano quelli di età compresa tra 15 e 17 anni e che presentavano comorbidità, obesità, malattie infiammatorie dell'intestino, tumori ematologici. Gli autori concludevano che i pazienti pediatrici, in età post-puberale, con disordini sottostanti erano a rischio maggiore di TEV.

In un ulteriore studio Sandoval ( 25 ) ha valutato l'incidenza, i fattori di rischio e il regime di trattamento in pazienti di età < a 17 anni, ospedalizzati, che presentavano i seguenti fattori di rischio: precedente episodio di TEV o condizioni trombofiliche, catetere venoso centrale, tumori, insufficienza respiratoria severa, malattie infettive e/o richiedevano cure intensive prolungate nel tempo . I pazienti erano trattati con ENF o con EBPM. Gli autori concludevano che i bambini con condizioni mediche severe che necessitavano di un periodo di ricovero prolungato in unità intensive e che erano portatori di CVC devono essere candidati a una profilassi antitrombotica.

Il gruppo di lavoro non suggerisce la profilassi farmacologica nei pazienti in età pediatrica, salvo casi particolari (soprattutto se in età post-puberale) 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), ai tumori, alla presenza di un CVC o di malattie croniche.

Le dosi di EBPM richieste nei pazienti pediatrici non risultano sovrapponibili a quelle utilizzate nei pazienti adulti, rendendo necessario, ove possibile, un monitoraggio di routine dei livelli di anti FXa nei bambini e nei neonati. Bambini di età inferiore a 2-3 mesi o con peso inferiore ai 5 kg hanno una maggiore richiesta di EBPM per Kg di peso corporeo, dovuta a un maggiore volume di distribuzione del farmaco.

L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati su sicurezza ed efficacia.

*Non si suggerisce la profilassi farmacologica nei pazienti in età pediatrica, salvo casi particolari (soprattutto se in età post-puberale) ritenuti dal curante a particolare rischio tromboembolico.*

*Le dosi di EBPM richieste nei pazienti pediatrici non risultano sovrapponibili a quelle utilizzate nei pazienti adulti.*

*L'uso di fondaparinux non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati su sicurezza ed efficacia.*

Pochi sono gli studi sull'utilizzo della profilassi antitrombotica con EBPM nei soggetti obesi (26, 27, 28, 29, 30 ). Ci sono alcune evidenze a supporto della utilità di adeguare il dosaggio in base al peso corporeo; tuttavia la sicurezza e l'efficacia di questo approccio posologico non sono state dimostrate in maniera inequivocabile. Non è chiaro inoltre se il dosaggio dell'attività anti-Xa nel paziente obeso sia effettivamente in grado di orientare la posologia ottimale della tromboprofilassi. I risultati riportati in letteratura infatti non sono univoci, vi è una correlazione discutibile tra livelli di anti-Xa ed efficacia e tra tra gli stessi livelli e sicurezza. Infine i test anti-Xa non sono sempre disponibili nella pratica clinica.

In assenza di dati chiari, sembra prudente considerare un 25% di aumento della dose di EBPM nei soggetti con obesità grave.

Si suggerisce un incremento delle dosi fisse di EBPM di circa il 25% nei pazienti con BMI > 30. Non vi sono al momento evidenze per applicare tale suggerimento a fondaparinux.

Nei pazienti con BMI > 30 si suggerisce un incremento delle dosi fisse di EBPM di circa il 25%.

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 creatinemia è meno affidabile della clearance della creatinina per stabilire il grado di insufficienza renale.

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 hanno valutato pazienti con tempi di trattamento dell'ordine di 7 giorni mentre poco è noto circa trattamenti prolungati.

Uno studio, che ha valutato dalteparina 5000 U/die per la profilassi della TVP in pazienti affetti da grave insufficienza renale ( 31 ), non ha mostrato associazione con un eccessivo effetto anticoagulante da attribuire ad accumulo di farmaco. L'uso di EBPM non è controindicato nei pazienti ospedalizzati per evento medico acuto con Clearance della creatinina < 30 ml/min, anche perché la durata prevista della profilassi è solitamente breve; è ragionevole però un'attenta sorveglianza clinica ed eventualmente un adattamento posologico con una scelta su base individuale, basata anche sul dosaggio dell'anti FXa, soprattutto per profilassi più prolungate nel tempo.

L'uso di Fondaparinux è controindicato per Clearance della creatinina < 20 ml/min. Nei pazienti con Clearance fra 20 e 50 ml/min l'uso del Fondaparinux a dosaggi profilattici è consigliato alla dose di 1,5 mg/die.

*L'uso di EBPM a dosaggi profilattici, per periodi di durata inferiore ai 5-7 giorni, non è controindicato nei pazienti ospedalizzati per evento medico acuto con Clearance della creatinina < 30 ml/min, ma è comunque consigliata la sorveglianza clinica.*

*L'uso di Fondaparinux è controindicato per Clearance della creatinina < 20 ml/min. Nei pazienti con Clearance fra 20 e 50 ml/min l'uso del Fondaparinux a dosaggi profilattici è consigliato alla dose di 1,5 mg/die.*

*I pazienti con insufficienza renale richiedono comunque una valutazione su base individuale.*

## DOSAGGI DEI FARMACI ANTITROMBOTICI

- Enoxaparina 4000 U sc al giorno
- Dalteparina 5000 U sc \*
- Fondaparinux 2.5 mg sc al giorno

\* Pur in presenza di studi clinici in Italia non vi è indicazione in scheda tecnica all'utilizzo della dalteparina in profilassi nel paziente medico

## TROMBOCITOPENIA DA EPARINA (HIT)

La trombocitopenia è una rara e potenzialmente grave complicanza del trattamento con eparine . Mentre nel 10-30% dei pazienti può comparire precocemente una lieve piastrinopenia, 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 tipo II), 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 poiché vi può essere cross-reattività degli anticorpi della HIT e tutte le eparine.

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 può essere 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) di trattamento della HIT con fondaparinux che sono state oggetto di una recente revisione.

*In pazienti con storia di HIT pregressa che devono praticare profilassi antitrombotica per patologie internistiche è consigliabile utilizzare fondaparinux come agente antitrombotico. Nella HIT conclamata va invece usata la lepirudina o il fondaparinux. 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 basale, effettuando un attento monitoraggio dal 5° al 15° giorno dall'inizio della terapia eparinica. L'esame emocromocitometrico va monitorato già dal 1° giorno di trattamento nei pazienti precedentemente trattati con ENF e/o EBPM.*

## PROFILASSI MECCANICA E RELATIVE CONTROINDICAZIONI

La scelta sul tipo di profilassi antitrombotica meccanica da utilizzare dovrà essere basata sulle condizioni cliniche del paziente, sulla sua preferenza individuale e sulla disponibilità delle relative apparecchiature.

La profilassi meccanica può essere praticata con uno o più dei seguenti dispositivi:

- Calze antitrombo (con lunghezza al ginocchio o all'anca)
- Pompa venosa (FID)
- Compressione pneumatica intermittente (IPC)

Si consiglia di non utilizzare le calze antitrombo in caso di:

- Arteriopatia periferica
- Bypass arterioso periferico
- Neuropatia periferica o altre cause di danno sensoriale
- Altre condizioni locali in cui le calze antitrombo possono essere dannose (es. dermatiti, gangrena ecc..)
- Allergia conosciuta ai materiali utilizzati nella produzione delle calze
- Scompenso cardiaco
- Edema severo degli arti inferiori o edema polmonare per scompenso cardiaco congestizio
- Deformità degli arti inferiori o forma e taglia inusuali

Si raccomanda cautela nell'utilizzo delle calze antitrombo su ulcere venose o ferite.

Si consiglia di non utilizzare la pompa venosa o la compressione pneumatica intermittente in pazienti con allergia conosciuta ai materiali di produzione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Eighth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy . Chest 2008; 133 (Suppl); 6: 340S-453S.
2. Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2008;133(Suppl):381S-453S.
3. 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.
4. Hull RD et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. J Thromb Thrombolysis 2006;22(1):31-38
5. Samama MM et al. A comparison of Enoxaparin with Placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. NEJM 1999; 341:793-800
6. Leizorovicz A. et al. Randomized, placebo-controlled trial of Dalteparin for the Prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 2004; 110:874-879
7. Cohen AT et al. Efficacy and safety of Fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; 332(7537):325-329
8. Goldhaber SZ et al. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. Chest 2000; 118:1680-1684
9. Siddiqui M et al. Enoxaparin: a review of its use as thromboprophylaxis in acutely ill, non surgical patients. Drugs 2005; 65(7):1025-1036
10. Goldhaber SZ et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. Am J Med 1983;74(6):1023-1028
11. Cohen AT et al. The changing pattern of venous thromboembolic disease. Haemostasis 1996; 26(2):65-71
12. Cohen AT et al. Abstract presented at ISTH 2005
13. Schuurman B et al. Thrombosis prophylaxis in hospitalised medical patients: does prophylaxis in all patients make sense? Neth J Med 2000; 56:171-176
14. Miras-Parras F et al. Utilisation and safety of bempiparin, a low molecular-weight heparin, in medical patients: a prospective, uncontrolled cohort study. Clin Drug Invest 2005; 25:463-472
15. Oger E et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients: the TADEUS Project. Thromb Haemost 2002; 88:592-597
16. Leitan N et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999; 78:285-291

17. Sproul E. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am J Cancer* 1938; 34:566
18. Shen VS et al. Fatal pulmonary embolism in cancer embolism: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980; 73:841-843
19. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl.1) 17-21
20. Prandoni P et al. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; 84:437-445
21. Cavo M et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002; 100(6):2272-2273
22. Kuenen BC et al. Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol* 2003; 21(11):2192-2198
23. Kabbinavar F et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1):60-65
24. Vu LT et al. Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Pediatr Surg* 2008; 43(6):1095-1099
25. Sandoval JA et al. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. *J Vasc Surg* 2008; 47(4):837-843
26. Wilson SJ et al. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis* 2001; 31:42-48
27. Al-Yaseen E et al. The safety of dosing dalteparin based on actual body weight for the treatment of acute venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3(1):100-102
28. Spinler SA et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI11B studies. *Am Heart J* 2003; 146:33-41
29. Kucher N et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 2005; 165:341-345
30. Hirsh J et al. Heparin and low-molecular weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:188S-203S
31. Douketis J et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008; 168(16):1805-1812

## SITI INTERNET DI INTERESSE

American College of Phlebology ([www.phlebology.org](http://www.phlebology.org))

National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov))

American College of Chest Physician ([www.chestnet.org](http://www.chestnet.org))

Evidence-based Medicine ([www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com))

Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi ([www.siset.org](http://www.siset.org))

Scottish Intercollegiate Guidelines Network ( [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk))

National Institute for Health and Clinical Excellence ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))

## Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in MEDICINA

Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_ Età ≥40 <60

0.5

1.0

Reparto \_\_\_\_\_

≥60 <75  
≥75

1.5

### FATTORI PREDISPONENTI

[ Storia personale di TEV	2	[	
	Storia familiare di TEV		1
[ Sindrome da Anticorpi antifosfolipidi	2	[	
	Trombofilia grave *		2
	Trombofilia eterozigote		1
[ Allettamento	1.5	[	
	Ipomobilità (bagno-poltrona)		1
[ Pillola contraccettiva (entro 1 mese)	1	[	
			o terapia sostitutiva post-menopausa
Obesità (BMI ≥30 M; ≥28 F)	1	[	
Varici o insufficienza venosa cronica	1	[	

### FATTORI LEGATI ALL'EVENTO

Scopenso cardiaco III-IV NYHA	2.5	+ 0.5 se chemio/radio/ ormonoterapia	[
Insufficienza respiratoria acuta	2.5		
Cancro in fase attiva o emopatia	2		
Emi/paraplegia da danno neurologico	2		
Sepsi	2		
Malattia infiammatoria cronica	1		
BPCO	1		

TOTALE SCORE INDIVIDUALE \_\_\_\_\_

\*\*Non si applica profilassi farmacologia a causa di:

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_ Firma del medico \_\_\_\_\_

\* Deficit di Antitrombina, Proteina C, Proteina S, Omozigosi Fattore V Leiden, Omozigosi mutazione 20210A della Protrombina, Contemporanea presenza di più di una alterazione trombofilica.

\*\*Compilare scheda di valutazione per il rischio emorragico allegata

#### **STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E PROFILASSI CONSIGLIABILE**

**≤ 3 = BASSO RISCHIO: Nessuna profilassi**

**> 3 = ALTO RISCHIO: EBPM\* o FONDAPARINUX**

**≥ 4 = considerare l'aggiunta di MEZZI FISICI ( calze antitrombo)**

**DURATA PROFILASSI:** durante tutto il periodo di ricovero ed anche oltre se permane ipomobilità a domicilio (associata ad altri fattori di rischio) fino ad un massimo di 28 giorni.

**PROFILASSI A DOMICILIO    SI    NO**

\* vedi scheda 3

Scheda di valutazione per la definizione  
del rischio emorragico

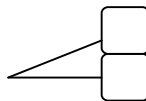
Diagnosi conosciuta di patologia emocoagulativa  NO  
 SI\*

\*Contattare lo specialista che ha in cura il paziente

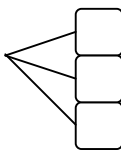
Anamnesi diatesi emorragica:

negativa

positiva



familiare  
personale



spontanea  
traumatica  
post-chirurgica

Esami di laboratorio

Emocromo: Emoglobina (Hb) \_\_\_\_\_ g/dl  
Piastrine \_\_\_\_\_ x 10<sup>3</sup>  
Coagulazione: aPTT \_\_\_\_\_ sec; \_\_\_\_\_ Ratio  
PT INR \_\_\_\_\_  
Fibrinogeno \_\_\_\_\_ mg/dl

## FUNZIONE RENALE

**Valutazione della funzione renale, nei casi a rischio, con la clearance della creatinina.**

Per le EBPM le dosi della profilassi in genere non danno accumulo significativo per trattamenti inferiori ai 7 giorni. Nel caso di trattamenti protratti: per clearance della creatinina <50 ml/min le dosi vanno ridotte del 30 – 50% e particolare cautela va usata nell'uso di eparine se la clearance è < 30.

Il fondaparinux non va utilizzato per CC<20 ml/min; va posta particolare cautela per CC tra 20 e 50 ml/min.

## FARMACI IN TERAPIA

- FANS
- Coxib
- Acido acetilsalicilico
- Ticlopidina
- Clopidogrel
- Eparinoidi

## Dosaggio dei farmaci antitrombotici per la prevenzione del TEV in medicina (rischio elevato ed elevatissimo)

Farmaci	Dose	Timing
Enoxaparina	4000 U	24 h
Dalteparina	5000 U	24 h per 7-14 giorni o fino a dimissione*
Fondaparinux	2,5 mg	24 h

\*Valutare eventuale prosecuzione a domicilio.