

haematologica

b

ISSN 1592-8721
educational edition

Volume 88
Supplement no. 18
December 2003

Published by the
Ferrata-Storti
Foundation,
Pavia, Italy

18

Linee Guida per la Diagnosi, la Profilassi e la Terapia del Tromboembolismo Venoso

GRUPPO DI LAVORO PER LE LINEE GUIDA
SUL TROMBOEMBOLISMO VENOSO
DELLA SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO
DELL'EMOSTASI E DELLA TROMBOSI

Coordinatore
Domenico Prisco



editorial board

editor-in-chief
Mario Cazzola (Pavia)

deputy editors
Carlo Brugnara (Boston), Francesco Lo Coco (Roma), Paolo Rebulla (Milano), Gilles Salles (Lyon),
Jordi Sierra Gil (Barcelona), Vicente Vicente Garcia (Murcia)

assistant editor
Luca Malcovati (Pavia)

scientific societies committee
Michele Baccarani (Bologna, Italian Society of Hematology), Maria Benedetta Donati (Campobasso, Italian Society of Hemostasis and Thrombosis), Gianluca Gaidano (Novara, Italian Society of Experimental Hematology), Momcilo Jankovic (Monza, Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology), Fernando Martínez Brotons (Barcelona, Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis), Ciril Rozman (Barcelona, Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)

consulting editors
Adriano Aguzzi (Zürich), Claudio Anasetti (Seattle), Justo Aznar Lucea (Valencia), Carlo L. Balduini (Pavia), Yves Beguin (Liège), Javier Batlle Fonrodona (A Coruña), Marie Christine Béné (Vandoeuvre Les Nancy), Dina Ben-Yehuda (Jerusalem),
Mario Boccardo (Torino), David T. Bowen (Dundee), Juan A. Bueren (Madrid), Dario Campana (Memphis), Marco Cattaneo (Milano), Michele Cavo (Bologna), Thérèse L. Coetzer (Johannesburg), Francesco Dazzi (London), Valerio De Stefano (Roma), Judith Dierlamm (Hamburg), Ginés Escolar Albadalejo (Barcelona), Elihu H. Estey (Houston), J.H. Frederik Falkenburg (Leiden), Lourdes Florensa (Barcelona), Jordi Fontcuberta Boj (Barcelona), Renzo Galanello (Cagliari), Paul L. Giangrande (Oxford), Paolo G. Gobbi (Pavia), Lawrence T. Goodnough (St. Louis), Rosangela Invernizzi (Pavia), Sakari Knuutila (Helsinki), Mario Lazzarino (Pavia), Ihor R. Lemischka (Princeton), Franco Locatelli (Pavia), Gabriel Márquez (Madrid),
Estella Matutes (London), Cristina Mecucci (Perugia), Charlotte Niemeyer (Freiburg), Ulrike Nowak-Göttl (Münster), Alberto Orfao (Salamanca), Antonio Páramo (Pamplona), Stefano A. Pileri (Bologna), Giovanni Pizzolo (Verona), Susana Raimondi (Memphis), Alessandro Rambaldi (Bergamo), Vanderson Rocha (Paris), Guillermo F. Sanz (Valencia),
Jerry L. Spivak (Baltimore), Alvaro Urbano-Ispizua (Barcelona), Elliott P. Vichinsky (Oakland), Giuseppe Visani (Pesaro),
Neal S. Young (Bethesda)

editorial office
Luca Arcaini, Gaetano Bergamaschi, Igor Ebuli Poletti, Paolo Marchetto, Michele Moscato, Lorella Ripari, Vittorio Rosti, Rachel Stenner

official organ of

AEHH (Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)
AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology)
SETH (Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis)
SIE (Italian Society of Hematology)



Associated with USPI, Unione Stampa Periodica Italiana.
Premiato per l'alto valore culturale dal Ministero dei Beni Culturali ed Ambientali

Haematologica is sponsored by educational grants from the following institutions and companies



IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy



University of Pavia, Italy

José Carreras International Leukemia Foundation

La pubblicazione di questo supplemento è stata realizzata
grazie al contributo di Sanofi-Synthelabo (Milano)



information for authors, readers and subscribers

Haematologica (print edition, ISSN 0390-6078) publishes peer-reviewed papers across all areas of experimental and clinical hematology. The journal is owned by a non-profit organization, the Ferrata Storti Foundation, and the way it serves the scientific community is detailed online: <http://www.haematologica.org/main.htm> (journal's policy).

Papers should be submitted online: <http://www.haematologica.org/submission>. For the time being the journal considers also papers submitted via surface mail (Editorial Office, Haematologica, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy) or as attachments to email messages (office@haematologica.org). However, these submission modalities are discouraged and will be abolished shortly.

Haematologica publishes editorials, research papers, decision making & problem solving papers, review articles and scientific letters. Manuscripts should be prepared according to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and fully available online (<http://www.icmje.org>). Additional information is available online: <http://www.haematologica.org/instructions.htm> (instructions to authors).

Additional papers may be considered for the purely online journal (Haematologica on Internet, ISSN 1592-8721). Because there are no space constraints online, Haematologica on Internet will publish several items deemed by peer review to be scientifically sound and mainly useful as educational papers. These will include case reports, irreplaceable images, educational material from scientific meetings, meeting abstracts, and letters to the Editor.

Galley Proofs and Reprints. Galley proofs should be corrected and returned by email, fax or express delivery within 72 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will require editorial re-evaluation and will be possibly charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. Preprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the Publisher.

Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers. Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.

Haematologica is published in two printed editions: International (worldwide except Spain, Portugal and Latin Americas) and Spanish (in Spain, Portugal and Latin Americas). Detailed information about subscriptions is available online: <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> (subscriptions). While access to the online journal is free, online access to additional items of the website <http://www.haematologica.org/> will require either institutional or personal subscription. Rates of the International edition for the year 2004 are as following:

	Institutional	Personal
Print edition and full access to the online journal plus additional items of haematologica.org	Euro 350	Euro 150
Full access to the online journal plus additional items of haematologica.org	Euro 350	Euro 75

To subscribe to the International edition, please visit our web site <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> or contact: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail office@haematologica.org). To subscribe to the Spanish print edition, please contact: Ediciones Doyma SA, Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona, Spain (phone +34.3.4145706, fax +34.3.414-4911, E-mail: doyma@doyma.es).

Advertisements. Contact the Advertising Manager, Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail: mikimos@haematologica.org).

Disclaimer. Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles or advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publisher, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

Haematologica (ISSN 1592-8721) is an educational journal of hematology that publishes several items, including educational material from scientific meetings and meeting abstracts. The reader is advised that these items are peer reviewed by the meeting organizers and not by the journal's editorial staff. Accordingly, the guest editors and scientific committees concerned are entirely responsible for the quality of peer review. Although Haematologica (ISSN 1592-8721) is primarily an online journal, educational material from scientific meetings and meeting abstracts may also appear in print supplements.

Linee Guida per la Diagnosi, la Profilassi e la Terapia del Tromboembolismo Venoso

GRUPPO DI LAVORO PER LE LINEE GUIDA
SUL TROMBOEMBOLISMO VENOSO
DELLA SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO
DELL'EMOSTASI E DELLA TROMBOSI

Coordinatore
Domenico Prisco

2003; vol. 88; supplement no. 18 - December 2003
(indexed by Current Contents/Life Sciences and in Faxon Finder and Faxon XPRESS, also available on diskette with abstracts)
<http://www.haematologica.org/>

Premessa	1
Metodologia di lavoro del gruppo di studio e gradi di raccomandazione per gli agenti antitrombotici	2
Diagnosi di trombosi venosa	3
Diagnosi di embolia polmonare	2 0
Lo studio della trombofilia	2 7
Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia	2 8
Profilassi del tromboembolismo venoso in gravidanza	4 7
Profilassi del tromboembolismo venoso in medicina	5 0
Terapia del tromboembolismo venoso	5 3

GRUPPO DI LAVORO PER LE LINEE GUIDA SUL
TROMBOEMBOLISMO VENOSO DELLA SISET

Raffaele Landolfi
Istituto di Medicina Interna e Geriatria,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Marco Moia
Centro Emofilia e Trombosi A. Bianchi Bonomi,
IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Gualtiero Palareti
Divisione di Angiologia e Malattie della Coagulazione,
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Mario Pini
U.O. di Medicina Interna II, Ospedale di Fidenza, AUSL di Parma

Paolo Prandoni
Clinica Medica II, Università di Padova

Domenico Prisco
Dipartimento di Area Critica Medico-chirurgica, Centro Trombosi,
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi Firenze
(Coordinatore)

Paolo Simioni
Clinica Medica II, Università di Padova

COMITATO EDITORIALE DELLA SISET

Maria Benedetta Donati (Campobasso), Presidente
Marco Cattaneo (Milano), Vice Presidente
Francesco Violi (Roma), Past-president
Anna Falanga (Bergamo)
Cristina Legnani (Bologna)
Maurizio Margaglione (Foggia)
Paolo Simioni (Padova)
Domenico Prisco (Firenze), Segretario

Premessa

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta la Cenerentola delle malattie cardiovascolari, rispetto alle ben più note forme di trombosi arteriosa che danno più regolarmente luogo a manifestazioni cliniche (es. infarto miocardico, ictus cerebrale, arteriopatie periferiche). Infatti, sia la trombosi venosa profonda che la sua più temibile complicanza — l'embolia polmonare — possono essere scarsamente evidenti dal punto di vista clinico e domandano pertanto un iter diagnostico appropriato e, prima ancora, una valutazione adeguata del contesto epidemiologico (es. fattori di rischio) in cui il paziente si situa. Queste considerazioni valgono soprattutto per il paziente in medicina, dal momento che il rischio di TEV del paziente chirurgico è più delimitato in termini di tempo e meglio definito, sia per quanto concerne la profilassi che le procedure diagnostiche.

Particolarmente benvenute, pertanto, queste Linee Guida per la Diagnosi, la Pro-

filassi e la Terapia del Tromboembolismo Venoso, preparate dalla Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET).

Desidero ringraziare per l'impegno dedicato a questo difficile compito il Gruppo di Lavoro — coordinato con competenza ed entusiasmo dal Prof. Domenico Prisco — ed il Comitato Editoriale della SISSET, entrambi coadiuvati dalla Segreteria Organizzativa (N.L. Congressi s.r.l. di Roma).

La collaborazione sempre efficace della redazione di Haematologica ha infine permesso alla nostra Società di dare visibilità a tale realizzazione attraverso questo elegante supplemento.

A tutti i lettori l'augurio di trarre da queste righe utile sostegno al lavoro quotidiano.

Maria Benedetta Donati
Presidente SISSET

Linee Guida Siset per la Diagnosi, la Profilassi e la Terapia del Tromboembolismo Venoso

METODOLOGIA DI LAVORO DEL GRUPPO DI STUDIO E GRADI DI RACCOMANDAZIONE PER GLI AGENTI ANTITROMBOTICI

Queste linee guida cercano di fornire un utile strumento di consultazione per il medico. Nelle intenzioni del Gruppo di studio che le ha elaborate esse dovrebbero essere caratterizzate da:

- fondamento sull'evidenza;
- apertura alle acquisizioni più recenti;
- propositività;
- applicabilità nella realtà italiana;

La metodologia impiegata nella preparazione dei gradi di raccomandazione si è ispirata sostanzialmente a quella utilizzata dalla Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians (ACCP) del 2001¹ (Tabella 1.1). La forza metodologica degli studi è stata graduata in tre categorie: 1) trial randomizzati, idealmente riassunti in una metanalisi, che mostrino risultati concordanti; 2) trial randomizzati con risultati discordanti; 3) studi osservazionali.

La classificazione convenzionale dell'evidenza si fonda su criteri matematico-statistici, assegnando la "forza" dell'evidenza, nell'ordine, a: metanalisi, studi sperimentali randomizzati controllati, analisi retrospettive, follow-up prospettico, studi trasversali di popolazione, reviews, evidenza aneddotica. Ciò è corretto per quanto riguarda gli studi di natura rigorosamente clinica, soprattutto se focalizzati su valutazioni obiettive di esito, in particolare per gli studi di tipo terapeutico.

Il Gruppo di studio ha considerato i lavori pubblicati sull'argomento utilizzando fondamentalmente la ricerca MEDLINE. Sono stati considerati peraltro anche studi non ancora pubblicati ma solo comunicati a Convegni Internazionali laddove introducessero novità significative e fossero giudicati di qualità adeguata.

I membri del Gruppo di studio coinvolti nella preparazione di queste linee guida si sono posti come obiettivo che esse fossero propositive, cioè capaci di suggerire interventi nell'interesse presumibilmente del maggior numero di soggetti, secondo scenari concreti, proporzionati al rapporto fra le risorse necessarie e quelle rese disponibili dalla collettività per la tutela di ciascun soggetto.

L'algoritmo di formazione delle linee guida è stato composto di principio dai seguenti momenti: identificazione del problema; analisi e parcellizzazione del problema per aree omogenee; identificazione degli esperti per ciascuna area di lavoro; identificazione degli scenari, degli elementi e degli obiettivi per ciascuna area di lavoro; definizione delle modalità operative e dei tempi di elaborazione; stesura della prima bozza con verifica di validità scientifica, rilevanza clinica, analisi della letteratura; consenso sugli elementi fondamentali; stesura della seconda bozza; commenti, verifiche e revisioni da riferimenti esterni; stesura della bozza finale delle linee guida; diffusione.

Ciascun esperto aveva accesso in prima fase esclusivamente alla propria area di

Tabella 1.1. Gradi di raccomandazione secondo la Consensus Conference dell'ACCP del 2001.

<i>Grado di Raccomandazione</i>	<i>Chiarezza del rapporto rischio/beneficio</i>	<i>Forza metodologica dell'evidenza</i>	<i>Implicazioni</i>
1A	Chiara	Trial randomizzati senza importanti limitazioni	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze senza riserva
1B	Chiara	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici)	Raccomandazione forte; probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti
1C+	Chiara	Non trial clinici randomizzati ma risultati che possono essere estrapolati senza equivoci o evidenza abbondante da studi osservazionali	Raccomandazione forte, probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze
1C	Chiara	Studi osservazionali	Raccomandazione di forza intermedia; può essere cambiata nel caso che si renda disponibile un'evidenza più forte
2A	Incerta	Trial randomizzati senza importanti limitazioni	Raccomandazione di forza intermedia; la migliore azione può essere diversa a seconda delle circostanze o dei valori del paziente o della società
2B	Incerta	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici)	Raccomandazione debole; approcci alternativi probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze
2C	Incerta	Studi osservazionali	Raccomandazione molto debole; altre alternative possono essere ugualmente ragionevoli

lavoro. Successivamente tutti i documenti venivano messi a disposizione di tutti gli esperti e di alcuni revisori esterni.

I commenti sono stati esaminati dal coordinatore che, in caso di discordanze, ha posto in discussione i punti in oggetto con tutto il gruppo onde arrivare ad una versione finale condivisa. Nelle comunicazioni telematiche con i membri del gruppo e con i revisori è invalsa la regola del silenzio-assenso.

Le diverse bozze, i commenti e le revisioni sono state raccolte centralmente presso la segreteria organizzativa della SISET e presso il coordinatore che ha poi curato la diffusione dei documenti a tutto il gruppo.

L'elaborazione della versione finale ha coinvolto in veste di Comitato Editoriale tutto il Comitato Esecutivo della Società.

Bibliografia

1. Guyatt G, Schunemann H, Cook D, Jaeschke R, Pauker S, Bucher H. Grades of recommendations for antithrombotic agents. *Chest* 2001; 119:3S-7S.

DIAGNOSI DI TROMBOSI VENOSA

TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP) DEGLI ARTI INFERIORI

La TVP localizzata agli arti inferiori è la forma più comune di trombosi venosa. Essa viene definita distale quando interessa esclusivamente le vene del polpaccio e/o la parte di vena poplitea posta al di sotto della rima articolare del ginocchio, prossimale nelle forme che si estendono al di sopra di tale rima. La distinzione tra TVP prossimale e distale ha grande importanza

clinica in quanto è noto che le complicanze emboliche di rilevanza clinica sono sostenute nella grande maggioranza dei casi da TVP prossimali e solo raramente da quelle distali. Queste ultime possono diventare fonte di emboli quando risalgono fino ad interessare la poplitea. Studi relativi alla storia naturale delle TVP distali hanno dimostrato che una estensione prossimale si verifica nel 20-25% dei casi non trattati con eparina, mentre questa proporzione scende al 10% nei casi trattati, ed in genere avviene entro 7 giorni dalla comparsa dei primi sintomi. Per questi motivi l'immediata anticoagulazione è da considerare indispensabile nelle TVP prossimali, ma non in quelle distali, per le quali il comportamento consigliato è quello di riesaminare dopo qualche giorno (in genere 5-7) quei pazienti in cui sia stato possibile escludere una TVP prossimale ma non una TVP distale. La rivalutazione a 7 giorni ha quindi lo scopo di diagnosticare tempestivamente l'eventuale estensione del trombo permettendo quindi di iniziare il trattamento anticoagulante solo in questi casi.¹

Alcuni aspetti sono clinicamente rilevanti nel guidare l'iter diagnostico. La TVP costituisce una malattia seria e potenzialmente fatale. In assenza di un tempestivo trattamento anticoagulante e adeguato per intensità e durata, la embolia polmonare (EP) può verificarsi anche nel 50% dei casi nell'arco di 3 mesi. Si ha un'elevata tendenza alla recidiva di TVP, con ulteriore rischio di EP e accentuazione dei disturbi a distanza.^{2,3} Inoltre, superata la fase acuta compare con estrema frequenza la cosiddetta "sindrome post-trombotica", affezione talvolta altamente invalidante, caratterizzata da dolore, edema cronico, distrofia e discromia cutanea e dalla frequente insorgenza di ulcere trofiche croniche.

NOTE EPIDEMIOLOGICHE E INAFFIDABILITÀ DELLA DIAGNOSI CLINICA

Sono numerosi i soggetti che sviluppano segni e sintomi ascrivibili alla presenza di una TVP: l'incidenza annuale nella popolazione generale è stimata intorno al 1-2 per 1000 abitanti. I segni/sintomi clinici della TVP degli arti inferiori sono molteplici (dolore spontaneo o provocato dallo stira-

mento dei muscoli, rossore, cianosi, aumento della temperatura cutanea, crampi, aumento delle dimensioni dell'arto, edema franco, sviluppo di circoli collaterali, phlegmasia alba dolens). Bisogna però sottolineare che la grande maggioranza di coloro che presentano tali sintomi e segni non ha una TVP ma è affetta da alterazioni muscolo-scheletriche o cutanee i cui sintomi sono simili a quelli della TVP. I pazienti con sintomi analoghi a quelli di una TVP e negativi al controllo strumentale di conferma possono essere affetti da:

- Patologie muscolari ed articolari (ginocchio)
- Rottura di cisti di Baker
- Ematomi
- Linfangiti e celluliti
- Reflusso venoso
- Trombosi venosa superficiale
- Sindrome post-trombotica

La sintomatologia della TVP è, tuttavia, incostante e, quando presente, è quanto mai aspecifica e variabile. Ai fini della diagnosi è importante tenere presente che:

1) il 70-75% dei soggetti ambulatoriali con segni e sintomi clinici indicativi di TVP risulta essere negativo ad un successivo controllo strumentale di conferma⁴ mentre, per contro, almeno il 30-50% delle TVP risulta avere un decorso asintomatico. La percentuale dei soggetti con TVP asintomatica è peraltro notevolmente più alta nella popolazione ospedaliera ed altissima nella popolazione chirurgica (il 90-95% delle TVP post-operatorie sono asintomatiche);

2) la gravità della sintomatologia non è sempre correlabile con la estensione della trombosi: estese TVP possono decorrere in modo del tutto asintomatico o con sintomatologia localizzata al solo polpaccio; TVP poplitee possono associarsi ad una sintomatologia interessante tutto l'arto.

Da quanto detto sopra si evince chiaramente che per una conferma della presenza di TVP, o per una sua esclusione, non ci si può basare solo su una diagnosi clinica, ma occorre ottenere il riscontro obiettivo di un esame strumentale. Solo una procedura diagnostica standardizzata, che utiliz-

Tabella 2.1. Valutazione della probabilità clinica per la diagnosi di TVP.⁵

Caratteristiche cliniche (Se entrambi gli arti sono sintomatici valutare quello più accentuato)	Punteggio
Cancro in atto (terapia in corso, o nei precedenti 6 mesi, o palliativa)	[1]
Paralisi, paresi o recente immobilizzazione di un arto inferiore	[1]
Recente allettamento > 3 gg o chirurgia maggiore (entro 4 settimane)	[1]
Dolorabilità localizzata lungo il decorso del sistema venoso profondo	[1]
Edema di tutto l'arto	[1]
Gonfiore del polpaccio, 3 cm > controlaterale (10 cm sotto la tuberosità tibiale)	[1]
Edema improntabile (più accentuato nell'arto sintomatico)	[1]
Circolo collaterale superficiale (non vene varicose)	[1]
Diagnosi alternativa (verosimile almeno quanto quella di TVP)	[- 2]

Punteggio totale**Valutazione conclusiva**

Alta probabilità	(punteggio = 3 o >3)	atteso il 75% di TVP
Media probabilità	(punteggio = 1 o 2)	atteso il 17% di TVP
Bassa probabilità	(punteggio = 0 o neg.)	atteso il 3% di TVP

zi metodi obiettivi e sensibili, consente di confermare o escludere la presenza di TVP.¹

LA PROBABILITA' CLINICA

Sebbene la diagnosi solo su base clinica sia del tutto insufficiente, i dati clinici contribuiscono significativamente a determinare la probabilità che un paziente con sintomi o segni sospetti per TVP sia realmente affetto da tale patologia. La determinazione della probabilità clinica è dunque fondamentale per un'adeguata gestione del paziente con sospetta TVP e deve essere effettuata prima di eseguire qualsiasi test diagnostico. È stato dimostrato che la valutazione standardizzata di una serie di caratteristiche cliniche del paziente ambulatoriale con sospetta TVP, e conseguente calcolo di un punteggio (vedi Tabella 2.1), consente di classificare i pazienti in tre categorie con diversa probabilità di avere effettivamente una TVP: 75%, 17% e 3% di TVP rispettivamente nelle categorie ad alto, intermedio e basso rischio.⁵ L'attribuzione ad una di queste categorie consente di adottare iter diagnostici diversi a seconda del grado di probabilità clinica. Altri autori⁶ hanno dimostrato che la valutazio-

ne della probabilità clinica può essere fatta anche su base empirica, invece che mediante un punteggio, seguendo comunque una lista di caratteristiche cliniche predefinite. Secondo questi autori, questi due diversi metodi danno risultati comparabili e consentono una simile accuratezza nella valutazione del grado di probabilità.

DIAGNOSI STRUMENTALE DI TVP (ARTI INFERIORI)

I dati clinici, anche se indicativi di TVP altamente probabile, non possono essere sufficienti per la diagnosi che, in ogni caso, deve essere accertata mediante uno o più dei seguenti tests:

- Flebografia con mezzo di contrasto
- Ecografia B-mode e Eco-Doppler
- Pletismografia ad impedenza
- Risonanza magnetica

Flebografia

La flebografia è considerata ancora oggi l'esame di riferimento sebbene sia solo raramente effettuata nella pratica clinica quotidiana. Si esegue mediante iniezione di mezzo di contrasto in una vena superficiale del dorso del piede. Radiografie seriate dell'arto inferiore e della pelvi permettono di seguire la diluizione del mezzo di

contrasto nell'albero venoso, consentendo una visualizzazione diretta della trombosi ed una valutazione dell'estensione prossimale della stessa.⁷ Il trombo si evidenzia come un difetto di riempimento visibile in almeno due immagini consecutive. Nonostante la sua accuratezza e la relativa sicurezza dei mezzi di contrasto attualmente impiegati, la flebografia non è tuttavia un test diagnostico di prima linea essendo, oltre che invasivo, relativamente costoso e di non sempre agevole e rapida esecuzione ed interpretazione. Considerati i diversi aspetti limitativi della metodica e gli avanzamenti della diagnostica ultrasonografica, oggi la flebografia ha un ruolo di seconda scelta nei pazienti sintomatici, mentre mantiene un ruolo di prima scelta nello screening post-operatorio nei pazienti asintomatici valutati nel corso di trial clinici controllati. Si ritiene comunemente che l'indagine flebografica non sia realizzabile o dia risultati inadeguati (non valutabili) nel 7% dei casi.⁸

Costituiscono controindicazioni relative ad eseguire la flebografia le seguenti condizioni cliniche: a) precedenti reazioni da mezzo di contrasto gravi (necessaria premedicazione); b) gravidanza (eseguire preferenzialmente test non invasivi: se francamente negativi, la flebografia non è necessaria); c) pazienti anziani con condizioni cardiopolmonari molto compromesse; eseguire preferenzialmente test non invasivi:

Ecotomografia (Ultrasonografia per compressione - CUS)

L'ultrasonografia (ecografia B-mode, duplex scanning, eco-color-doppler) è la metodica non invasiva di prima scelta per la diagnosi di TVP prossimale degli arti inferiori (per definizione, trombosi estesa dalla vena poplitea ai segmenti iliaco-femorali). Infatti essa gode di una elevata accuratezza diagnostica, praticità e semplicità d'uso, economicità, innocuità, e può essere ripetuta senza restrizioni. L'uso del semplice apparecchio Doppler ad onda continua (Doppler CW) è stato praticamente abbandonato, a causa della sua scarsa accuratezza diagnostica.

L'ecografia offre un'immagine bidimensionale del circolo venoso e la possibilità di

testare, mediante il test di compressione, la pervietà dei grossi vasi venosi. L'esplorazione viene condotta a partire dalla vena femorale comune all'inguine e proseguita in senso distale. Il criterio più accurato per la diagnosi di TVP è basato sulla non compressibilità (totale o parziale) del lume venoso per effetto di una moderata pressione della sonda.⁹

La sensibilità del test di compressione per la diagnosi delle trombosi prossimali è del 97% (95% IC: 96-98%) e la sua specificità è del 98% (95% IC: 97-99%).¹⁰ La sensibilità cala molto ed è comunque notevolmente dipendente dall'operatore in caso di TVP distali isolate. In queste, una sensibilità più elevata (60%) sembra poter essere raggiunta, secondo alcuni autori, con l'impiego dell'eco-color-doppler; tuttavia queste conclusioni non appaiono supportate da adeguati studi clinici. L'uso di questi strumenti, più costosi, non sembra offrire particolari vantaggi nella diagnosi di TVP prossimali.

Molto recentemente due studi hanno riportato un buon risultato diagnostico-clinico mediante una completa indagine ultrasonografica dell'albero venoso della gamba, estesa alle vene del polpaccio e basata sia sulla compressione che sull'impiego del Doppler.^{11,12} Molto adottata tuttavia nella pratica clinica è la modalità semplificata di esecuzione dell'indagine ultrasonografica che si basa sulla sola comprimibilità del vaso e che prevede di esaminare il solo tratto prossimale venoso, e cioè la vena femorale comune all'inguine, la femorale superficiale alla coscia e la poplitea alla fossa poplitea scendendo fino alla sua triforcazione (CUS). L'indagine, in caso di normalità iniziale, va ripetuta in caso di peggioramento dei sintomi e comunque dopo 5-7 giorni. L'indagine così concepita sembra sicura ed efficace, ma implicherebbe la ripetizione dell'esame in un numero eccessivo di casi (circa il 70%); per questo motivo sono state definite strategie diagnostiche che includono altri strumenti diagnostici al fine di limitare ai casi davvero necessari la ripetizione dell'esame.

Si ritiene che in circa il 3% dei casi l'indagine ultrasonografica non sia tecnicamente eseguibile in modo da ottenere risul-

tati affidabili e pertanto questi casi vanno indirizzati ad indagini diverse.

Pletismografia ad impedenza

La pletismografia ad impedenza permette di studiare l'efficienza del deflusso venoso attraverso le variazioni dell'impedenza elettrica dell'arto. Non invasiva e di facile impiego, la pletismografia ad impedenza ha però due principali limiti: 1) non evidenzia le TVP non ostruttive ed è perciò poco utile nei pazienti con sintomi clinici assenti o modesti (questi pazienti hanno frequentemente una TVP non-occlusiva); 2) non è utile nella TVP distale. L'impiego di questo esame deve essere quindi limitato ai soggetti sintomatici con TVP prossimale. Anche in questi pazienti, tuttavia, questo esame ha una sensibilità che risulta essere insoddisfacente.¹³ Per questi motivi non viene oggi raccomandata nello screening dei pazienti con sospetta TVP.

Alcuni recenti lavori hanno confermato un possibile ruolo della pletismografia strain gauge^{14,15} o ad impedenza¹⁶ qualora sia associata ad altro test diagnostico (CUS, probabilità clinica, D-dimeri), ma mai se impiegata isolatamente.

Tomografia computerizzata spirale (TC) e risonanza magnetica (RM)

La TC è attualmente largamente impiegata nella diagnosi di embolia polmonare.¹⁷ Diversi studi recenti hanno dimostrato che l'indagine può essere estesa con successo alla diagnostica di TVP situate a livello della cava, delle vene iliache e del cavo pelvico (tratti dove lo studio sonografico dà risultati sicuramente più incerti)¹⁸ ed anche a livello del tratto femoro-popliteo.¹⁹⁻²¹

Anche la RM permette di evidenziare trombosi venose profonde prossimali con buona accuratezza e consente di valutare l'eventuale estensione ilio-cavale della trombosi.²² Essa, al pari della TC, è inoltre molto utile per la valutazione del mediastino (estensione da trombosi venosa dell'arto superiore). L'esecuzione di quest'esame, in alternativa alla flebografia, è indicata nei pazienti con allergia o controindicazioni al mezzo di contrasto e/o con insufficienza renale.

Lavori recenti²³ hanno confermato ottimi

livelli di sensibilità (94-96%) e specificità (90-92%) della RM per la diagnosi di TVP nel paziente sintomatico, con valori solo modicamente più bassi per le TVP isolate del polpaccio (sensibilità 83-92%) ed il vantaggio di una bassa variabilità inter-osservatore (k 0,89-0,98).

Come per la TC, un ruolo importante della RM deriva dalla sua capacità di esaminare le vene pelviche (non investigabili con la CUS) nei casi di EP e CUS negativa.²⁴ La RM diventa quindi il metodo di scelta nei casi di sospette trombosi pelviche, condizione che risulta tutt'altro che infrequente (il 20,4% di tutte le trombosi venose diagnosticate con la RM erano limitate alle vene pelviche).²⁵

La RM, viceversa, non ha dimostrato una soddisfacente accuratezza diagnostica in soggetti ad alto rischio per TVP, ma asintomatici.²⁶

I D-DIMERI NELLA DIAGNOSTICA DELLA TVP

I D-dimeri sono prodotti di degradazione della fibrina stabilizzata e possono trovarsi in circolo per molte cause, un trombo venoso essendo solo una delle loro possibili fonti. Applicati alla diagnostica delle tromboembolie venose i metodi per il dosaggio plasmatico dei D-dimeri hanno un'elevata sensibilità, ma bassa specificità e vengono utilizzati per il loro alto valore predittivo negativo; cioè servono solo per escludere (in caso di risultato normale), ma non per confermare una diagnosi di TVP (in caso di risultato alterato). Il dosaggio dei D-dimeri eseguito in associazione alla CUS ha lo scopo di selezionare quei casi con CUS negativa ma D-dimeri alterati, nei quali non è possibile escludere una TVP distale e che pertanto devono essere ricontrollati con CUS dopo qualche giorno (5-7 giorni), in modo da diagnosticare tempestivamente la estensione prossimale di una possibile TVP distale. Questa procedura diagnostica è stata dimostrata valida da numerosi studi clinici di gestione di pazienti con sospetta TVP.²⁷ Recentemente si sono rese disponibili metodiche di laboratorio rapide, semplici, adatte per il dosaggio di campioni singoli e ad elevata accuratezza diagnostica (con un valore predittivo negativo pari o superiore al 97%); que-

sti metodi appaiono quindi particolarmente idonei ad essere usati in situazioni di emergenza.²⁸

Il riscontro di normali livelli di D-dimeri pur in presenza di un processo trombotico è un fenomeno che può verificarsi in un numero limitato di casi. Ciò può essere dovuto a diversi motivi: a) utilizzazione di metodi poco sensibili; b) sintomi clinici comparsi da oltre 7-10 giorni; c) trattamenti anticoagulanti già in atto da giorni; d) erronea definizione del livello di cut-off o limite di anormalità (tale limite deve essere validato in pazienti con TVP e non può essere derivato dal limite di normalità dichiarato dal produttore).

L'impiego di questo test nei pazienti asintomatici ad alto rischio, o in pazienti sintomatici ospedalizzati può essere discutibile non essendo disponibili valori di cut-off validati per queste specifiche situazioni.

STRATEGIE DIAGNOSTICHE PER LA TVP

Pazienti con sintomi di TVP di un arto inferiore e con storia negativa per precedente TVP allo stesso arto

L'ecografia con test di compressione (CUS) è l'esame diagnostico di scelta in questi pazienti. Sebbene due recenti studi abbiano riportato che una completa indagine ultrasonografica, estesa fino alle vene del polpaccio, consentisse di escludere con sicurezza (mediante una valutazione a tre mesi) tutte le TVP, sia prossimali che distali isolate,^{11,12} tuttavia in caso di negatività di un primo esame ultrasonografico non appare sufficientemente sicuro, sulla base di solo questo esame, escludere una TVP, specie se distale e ovviamente a maggior ragione se l'indagine viene eseguita con la sola modalità semplificata, limitata cioè al tratto venoso prossimale.

Sono state quindi proposte diverse strategie diagnostiche. Una strategia basata unicamente sulla CUS prevede una ripetizione del test dopo 5-7 giorni, al fine di diagnosticare l'eventuale prossimalizzazione di una TVP in precedenza localizzata solo al polpaccio. Questa procedura è efficace ma costringe ad un esorbitante numero di ripetuti controlli ecografici. Analoga efficacia ma con minori costi è stata dimostrata per

un approccio combinato che prevede la valutazione della probabilità clinica pretest e l'esecuzione della CUS. Tale approccio è stato validato in pazienti ambulatoriali, in pazienti afferenti ad un pronto soccorso e in pazienti ricoverati,^{5,29,30} e prevede l'esecuzione della flebografia in caso di discordanza tra probabilità clinica alta e CUS negativa, mentre limita la ripetizione dell'ecografia (dopo una settimana) ai casi di probabilità clinica intermedia con ecografia negativa.³¹

L'utilizzo dei D-dimeri può essere cost-effective nella diagnostica di questi pazienti. Infatti, in caso di ecografia negativa in presenza di una probabilità clinica di TVP moderata o bassa, D-dimeri negativi escludono una TVP senza necessità di ripetizione dell'ecografia dopo una settimana;³¹ in caso però di probabilità clinica alta D-dimeri negativi non consentono di escludere una TVP e sono necessari ulteriori accertamenti. Va detto che l'utilità di eseguire il test dei D-dimeri è sicuramente minore nei pazienti ospedalizzati che in quelli ambulatoriali in quanto nei primi il test risulta molto spesso alterato per motivi specifici, legati alla patologia di base, e piuttosto raramente si ottiene un risultato negativo che possa essere utilizzato per il suo alto valore predittivo negativo.

Estrapolando dai dati della letteratura e combinando insieme l'uso dei tre criteri fondamentali (clinica, ecografia, D-dimeri) è possibile proporre alcuni differenti approcci diagnostici che sono sembrati ragionevoli ai componenti di questo gruppo di studio.

Va sottolineato che le diverse strategie riportate negli Allegati 1 e 2 possono portare a decisioni diverse in una piccola percentuale di pazienti. Tuttavia non vi è attualmente motivo per preferirne una.

La diagnosi di recidiva di TVP

Se un paziente sviluppa sintomi riferibili a TVP nell'arto controlaterale rispetto a quello in cui ha sofferto in passato di una TVP può essere applicata la stessa strategia diagnostica raccomandata nei pazienti con storia negativa. In pazienti invece che hanno sintomi nello stesso arto di una pregressa TVP la conferma o esclusione di un episodio trombotico è molto più difficile

ed ha tuttora ampi margini d'incertezza. Poiché infatti il trombo venoso tende a permanere a lungo e l'esame CUS risulta anormale in circa metà dei pazienti a distanza di un anno, la diagnosi di recidiva mediante CUS risulta problematica. La positività della CUS in assenza di un controllo precedente non può essere interpretata in maniera univoca.³² Anche la flebografia, in assenza di esami precedenti, è relativamente poco affidabile poiché non sempre consente di distinguere con sicurezza tra trombi vecchi e recenti. In presenza di precedente adeguata documentazione ecografica è possibile utilizzare alcuni criteri. Il riscontro di incomprimibilità alla CUS di un segmento venoso in precedenza dimostratosi libero e completamente comprimibile è da considerarsi diagnostico, ma questa condizione non è frequente. Uno studio³³ ha dimostrato che l'aumento di 2 mm di diametro di un residuo trombotico - rispetto ad un precedente esame - a carico di una vena femorale o poplitea interessate da una precedente TVP è diagnostico (sensibilità e specificità del 100%); ma successivi studi hanno confermato solo parzialmente questi risultati. Molto recentemente Prandoni e coll.³⁴ hanno confermato con uno studio prospettico, effettuato in soggetti con sospetta recidiva omolaterale, che è una procedura sicura evitare l'anticoagulazione quando la CUS dimostri diametri residui del trombo stabili o migliorati.

In caso di negatività del test dei D-dimeri associata a una CUS negativa, è possibile escludere la diagnosi di recidiva di TVP, mentre, in caso di positività, occorre procedere con ulteriori, opportune indagini diagnostiche. Il valore della determinazione dei D-dimeri è comunque da considerare in relazione alla tempestività del controllo rispetto all'insorgenza dei sintomi, all'esito della CUS e in particolare alla stabilità o all'aumento del diametro residuo del trombo alla compressione rispetto al controllo precedente.

La strategia diagnostica attualmente più raccomandabile in pazienti con sospetta recidiva omolaterale è riportata nell'Allegato 3.

Pazienti asintomatici ad alto rischio

Lo screening dei pazienti asintomatici si pone generalmente nelle condizioni di più alto rischio quali ad esempio nei soggetti sottoposti ad interventi ortopedici maggiori sull'anca o sull'arto inferiore. In questi pazienti la trombosi è spesso piccola e non-occlusiva e ciò rende la pletismografia ad impedenza del tutto poco sensibile. L'eco-colorDoppler può dare risultati migliori; tuttavia l'accuratezza di questa indagine in tale situazione clinica rimane da stabilire. D'altra parte, lo screening con flebografia non è proponibile routinariamente.

Deve però essere precisato che il procedere ad effettuare indagini per dimostrare od escludere una eventuale trombosi venosa in pazienti asintomatici ad alto rischio è giustificato esclusivamente per eseguire studi clinici controllati al fine di verificare l'incidenza di TVP nelle varie condizioni e l'efficacia delle misure profilattiche applicate. L'approccio validato e utilizzato finora è quello di escludere o confermare la TVP (sia prossimale che distale) unicamente sulla base della flebografia bilaterale a tempi stabiliti in base all'andamento del rischio e della profilassi effettuata. La necessità di ricorrere alla flebografia si basa sul fatto che in queste condizioni cliniche la probabilità di una CUS falsamente negativa è troppo elevata per essere accettabile ed inoltre il test dei D-dimeri è così spesso alterato da risultare praticamente non utilizzabile per escludere la TVP.

Donne in gravidanza con sospetta trombosi venosa

L'unico approccio diagnostico valutato rigorosamente in questa condizione clinica è la pletismografia a impedenza condotta in maniera seriale (esami ripetuti nel corso di giorni successivi).³⁵ Tuttavia si tratta di un esame sostanzialmente obsoleto. L'ultrasonografia è stata applicata in una larga serie di donne in gravidanza (sintomatiche e non), ma senza controlli e una validazione diagnostica.³⁶ L'ecotomografia venosa seriale, condotta con strumentazione appropriata (sonde idonee alla esplorazione delle vene iliache e della cava nell'addome), è plausibilmente altrettanto valida, e resta l'unico esame raccomandato.³⁷

Tabella 2.2. Costi riportati nel Tariffario Paganti del Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, attivo al Febbraio 2003

Test	Euro
Esami preliminari per flebografia (totale)	61,46
Azotemia	1,81
Es. Urine	3,10
Creatinina	1,81
Elettroforesi delle proteine	6,71
Bilirubina	3,10
Gamma-GT	1,81
Emocromo	5,68
T3	12,91
T4	12,91
ECG	11,62
Flebografia	361,52
Visita angiologica	16,53
Ecotomografia venosa CUS	43,90
D-dimeri	20,66

Va sottolineato il carattere di linee-guida degli algoritmi proposti (non di protocolli rigidi), che richiedono di essere riconsiderati criticamente di volta in volta, tenendo conto delle condizioni locali (accessibilità e affidabilità delle singole diagnostiche), e dei fattori individuali legati alle pazienti. **VALUTAZIONE DEI COSTI DELLE DIVERSE STRATEGIE PER LA DIAGNOSI DELLA TVP DEGLI ARTI INFERIORI IN PAZIENTI AMBULATORIALI SINTOMATICI**

Ai fini della presente trattazione sono considerati esclusivamente i costi strettamente legati alle procedure diagnostiche. Non sono esaminati end-point diversi, quali i costi di eventuali terapie prescritte durante le fasi diagnostiche, quelli relativi al trattamento della TVP dopo la diagnosi o di sue complicanze o di altri effetti collaterali. Non sono inoltre considerati i costi prevedibili dovuti alle patologie indotte da mancata, o non tempestiva o errata diagnosi di TVP (quali ad esempio l'EP e le sue conseguenze anche fatali, le recidive di TVP e la sindrome post-trombotica).

Costo-efficacia

Il calcolo del costo delle diverse procedure diagnostiche è stato realizzato utilizzando il Tariffario Paganti del Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna in vigore nel febbraio 2003 (vedi Tabella 2.2). Si è rite-

Tabella 2.3.

Test	Durata (min.)
Flebografia	90
CUS	15
Visita Angiologica mirata	10
Esecuzione prelievo ematico per D-dimeri	5

Tabella 2.4. Flebografia: costi e tempi.

	Costo Euro	Tempi (min.)
Esami preliminari × 100	6145,84	0
Visita Angiologica × 100	1652,66	1000
Flebografia × 100	36151,98	9000
non valida in 7 casi (CUS)	307,29	105
Totale	44257,77	10105

Efficacia: identificati 35 pazienti con TVP = 25 prossimali e 10 distali; di questi ultimi prevedibilmente solo 2 sarebbero diventati prossimali. Rapporto costo/efficacia = 44257,77 Euro/27 TVP prossimali. Costo per 1 diagnosi corretta = 1639,18 Euro. Tempo totale impiegato per 100 pazienti = 10105 min.

Tabella 2.5. CUS e pazienti negativi al 1° controllo: costi e tempi.

	Costo Euro	Tempi (min.)
1° Visita angiologica × 100	1652,66	1000
1° CUS × 100	4389,88	1500
2° Visita angiologica × 72	1189,92	720
2° CUS × 72	3160,72	1080
Flebografia × 3	1084,56	270
Esami preliminari × 3	184,37	0
Totale	11662,11	4570

Efficacia: identificati 27 pazienti con TVP prossimali. Rapporto costo/efficacia = 11662,11 Euro/27 TVP prossimali. Costo per 1 diagnosi corretta = 431,93 Euro. Tempo totale impiegato per 100 pazienti = 4570 min.

nuto che le tariffe paganti siano comprensive di tutti i costi che possono concorrere al costo globale (personale, apparecchiature, laboratorio, materiale di consumo, ecc.). Come criterio di valutazione dell'efficacia delle varie procedure è stata presa in considerazione la corretta identificazione di una TVP delle vene prossimali senza prendere in considerazione la presenza o meno di una trombosi limitata alle vene distali del polpaccio.⁸

Sia i costi che l'efficacia sono stati calcolati rispetto ad un campione ipotetico di 100 pazienti con sospetta TVP di un arto

Tabella 2.6. CUS ed esecuzione dei D-dimeri: costi e tempi.

	Costo Euro	Tempi (min.)
Costo Euro		Tempi (min.)
1° Visita angiologica × 100	1652,66	1000
1° CUS × 100	4389,88	1500
Flebografia × 3	1084,56	270
Esami preliminari × 3	184,37	0
Test D-dimeri × 72	1487,40	0
Tempo per prelievo	0	360
2° Visita angiologica × 20	330,53	200
2° CUS × 20	877,98	300
Totale	10007,38	3630

Efficacia: identificati 27 pazienti con TVP prossimali.

Rapporto costo/efficacia = 10007,38 Euro / 27 TVP prossimali

Costo per 1 diagnosi corretta = 370,64 Euro.

Tempo totale impiegato per 100 pazienti = 3630 min.

Tabella 2.7. CUS e pazienti ad alta probabilità: costi e tempi.

	Costo Euro	Tempi (min.)
1° Visita angiologica × 100	1652,66	1000
1° CUS × 100	4389,88	1500
Flebografia × 3	1084,56	270
Esami preliminari × 3	184,37	0
2° Visita angiologica × 25	413,17	250
2° CUS × 25	1097,47	375
Totale	8822,11	3395

Efficacia: identificati 27 pazienti con TVP prossimali.

Rapporto costo/efficacia = 8822,11 Euro / 27 TVP prossimali.

Costo per 1 diagnosi corretta = 326,74 Euro.

Tempo totale impiegato per 100 pazienti = 3395 min.

inferiore, tra i quali 25 risultano affetti da TVP prossimale⁴ e 10 da TVP distale³⁸ di cui solo 2 risalgono entro 7 giorni diventando prossimali.

In considerazione del numero potenzialmente elevato di persone da esaminare e del conseguente carico di lavoro per le strutture sanitarie si è anche voluto dare una valutazione dei tempi parziali e globali medi necessari per la realizzazione delle diverse procedure diagnostiche. I tempi medi adottati sono stati ricavati analizzando l'esperienza dell'Ambulatorio per le Urgenze Vascolari della Divisione di Angiologia e Coagulazione del Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna e sono riportati nella Tabella 2.3.

I tempi includono la preparazione del paziente e la refertazione dei risultati.

Costo delle strategie diagnostiche per pazienti ambulatoriali sintomatici

Flebografia. Sebbene improponibile come test di screening, specie considerando che prevedibilmente due terzi dei pazienti esaminati non risulterebbero affetti da TVP, si riportano i calcoli a scopo indicativo nella Tabella 2.4.

CUS e controllo dopo 7 giorni dei soggetti risultati negativi al primo controllo. Si prevede di diagnosticare tutti i 25 casi di TVP prossimale al 1° esame (ciò per semplicità in quanto su 100 pazienti sintomatici si può calcolare che sfugga 1/3 di caso) ed inoltre i 2 casi di prossimalizzazione al 2° esame; in 3 casi la CUS non sarebbe tecnicamente valida e per questi si ipotizza di eseguire una flebografia e che l'esito sia normale (Tabella 2.5).

CUS ed esecuzione dei D-dimeri nei pazienti con CUS negativa; ripetizione della CUS dopo 7 giorni nei pazienti con D-dimeri alterati al 1° esame. L'efficacia diagnostica della CUS al 1° e al 2° esame è come per la strategia 2; differiscono i criteri per la selezione dei pazienti da riesaminare dopo 7 giorni. I risultati di questa strategia variano a seconda della sensibilità e specificità del metodo impiegato per misurare i D-dimeri (Tabella 2.6).

Utilizzando i dati disponibili in letteratura circa la positività dei D-dimeri nei pazienti sospetti^{27,39} si può prevedere che i D-dimeri risulterebbero positivi in un numero di casi variabile tra 13 e 26 (per il calcolo consideriamo un valore medio di 20).

CUS e valutazione della probabilità clinica; ripetizione della CUS dopo 7 giorni nei pazienti a intermedia e alta probabilità al 1° esame. L'efficacia diagnostica della CUS al 1° e al 2° esame è come per la strategia 2; differiscono i criteri per la selezione dei pazienti da riesaminare dopo 7 gior-

ni (Tabella 2.7). Dai dati disponibili nella letteratura e con i criteri sopra menzionati⁵ si può ritenere che circa il 55% dei pazienti rientrano nella categoria a bassa probabilità e i rimanenti 45% nelle categorie ad intermedia o alta probabilità. Poiché la CUS al 1° esame viene eseguita su tutti i pazienti, si può presumere che molti dei 25 che risultano immediatamente CUS positivi appartengano alla categoria a intermedia/alta probabilità. Calcolando in un numero di 20 questi casi, rimangono da riesaminare 25 pazienti, in quanto aventi CUS negativa ma con intermedia/alta probabilità clinica.

TVP DEGLI ARTI SUPERIORI

La trombosi dell'arto superiore (TVAS) rappresenta circa il 2-5% di tutte le trombosi. Coinvolge di regola la vena ascellare e la vena succlavia fino al suo ingresso nel torace, con varia estensione delle vene più distali dell'arto superiore e delle vene superficiali. L'incidenza maggiore si osserva nei portatori di cateteri venosi centrali (fino al 28% dei casi).⁴⁰ Tra le cause di TVAS spontanee è da segnalare la compressione a livello costo-clavicolare, uno degli elementi che costituiscono lo stretto toracico superiore, e che non raramente è sede di anomalie anatomiche. Alcuni casi di TVAS insorgono in rapporto a sforzi fisici, e queste trombosi da sforzo colpiscono prevalentemente l'arto dominante in soggetti giovani (70% della totalità dei casi). Tipicamente, in questo tipo di soggetti i movimenti di abduzione del braccio provocano (o accentuano) la compressione della vena succlavia (ma anche dell'arteria e del plesso nervoso) al passaggio costo-clavicolare, lesionandone le pareti; in occasione di attività fisica particolarmente intensa questa situazione può sfociare in una trombosi. Tuttavia, non sempre è riconoscibile questa sequenza di eventi, e la trombosi può insorgere in maniera apparentemente del tutto spontanea.

La TVAS viene generalmente considerata benigna, ma in realtà si complica frequentemente con EP e con sequele persistenti all'arto superiore (edema cronico).⁴¹ L'incidenza di EP sintomatiche riportata in letteratura oscilla fra 4 e 12%, e risulta più alta in casistiche di pazienti affetti da neoplasie e di portatori di cateteri. In molte casistiche le trombosi da catetere venoso centrale, pace-maker ed alimentazione parenterale totale sono le cause più frequenti di TVAS. Fra le cause note vi sono infine le compressioni linfonodali e le infiltrazioni neoplastiche.

Il riconoscimento clinico della TVAS è generalmente più agevole di quello della TVP degli arti inferiori: edema e cianosi del braccio, affaticamento e senso di pesantezza dell'arto dopo un breve esercizio fisico, comparsa di un reticolo venoso nella regione della spalla (collaterali compensatorie), talora riscontro di una vena ascellare turgi-

da e incomprimibile, orientano decisamente verso la diagnosi di TVAS. Nondimeno, anche in questo caso il sospetto clinico deve sempre essere confermato da una indagine strumentale, prima di iniziare un trattamento. Va inoltre considerato che alcuni pazienti con TVAS permangono asintomatici, e ciò in rapporto al rapido instaurarsi di circoli collaterali. Anche la presenza di una sottostante condizione di sindrome dello stretto toracico richiede una conferma strumentale, che tuttavia può essere eseguita solo a trombosi risolta.

Uno studio recente⁴² ha confermato che l'ultrasonografia (nella modalità CUS e eco-color-Doppler) costituisce l'esame di prima scelta. Diversi studi hanno evidenziato elevati valori di sensibilità e specificità della metodica (sensibilità 96-100%, specificità del 93-96%). Il criterio diagnostico principale è dato dall'incomprimibilità della vena esaminata; tale manovra può però risultare difficoltosa nel tratto distale delle vene succlavie; risultano allora preziosi segni indiretti come la visualizzazione del trombo e l'assenza di segnale Doppler spontaneo e provocato da manovre di compressione.

La flebografia ha ruolo di conferma diagnostica in caso di reperti dubbi forniti dai test non invasivi e quando si documenta una trombosi della vena anonima o della vena cava superiore, per necessità di dettaglio anatomico finalizzato ad un planning chirurgico.

Come per gli arti inferiori, anche in questo distretto molto promettenti sono la angio-TC spirale e la angio-RM, in grado anche di determinare la presenza della eventuale patologia causale (neoplasie, stretto toracico); non disponiamo di studi di validazione. La flebografia è particolarmente indicata nelle rare situazioni trattate con terapia trombolitica, per monitorare l'effetto e la completa risoluzione del quadro.

TROMBOSI CAVALE

La trombosi della vena cava inferiore può costituire il risultato dell'estensione prossimale di trombi inizialmente localizzati lungo gli assi venosi profondi degli arti inferiori o delle vene pelviche, oppure essere un evento autoctono, isolato, in molti casi associato a patologia neoplastica (tumori retro-

peritoneali, in particolare di origine renale).

Sebbene talvolta l'esame clinico possa risultare fuorviante ai fini diagnostici, a causa della non infrequente asintomaticità o paucisintomaticità della trombosi, il quadro clinico è spesso molto suggestivo e caratterizzato, nelle forme conclamate, dalla presenza di edema massivo bilaterale degli arti inferiori, talora accompagnato da edema dei genitali esterni ed ascite, dolore addominale, disturbi di minzione e defecazione, contrattura dello psoas. Raramente la trombosi può estendersi cranialmente fino ad interessare l'atrio destro. Possibile, ma raro, il manifestarsi di una sindrome di Budd-Chiari, ove risulti interessato il segmento cavale in corrispondenza dello sbocco delle vene sovraepatiche. Frequente, invece, l'esordio clinico direttamente con i segni ed i sintomi di una EP.

La diagnostica strumentale può avvalersi, in prima istanza, della metodica eco-color-Doppler, anche se alcuni Autori, hanno sottolineato una sottostima delle alterazioni cavali da parte degli esami ultrasonografici. Criteri fondamentali di diagnosi ultrasonografica per la TVP cavale sono i seguenti:

1. materiale iperecogeno che occupa interamente il lume vasale;
2. aumento delle dimensioni e deformazione del profilo longitudinale e trasversale del vaso;
3. assenza o riduzione delle velocimetrie venose;
4. assenza della mobilità spontanea delle pareti vasali.

Nella maggior parte dei pazienti non è possibile esercitare una compressione della vena cava mediante sonda, per cui la non-comprimibilità del vaso non rappresenta un criterio diagnostico.

Non vi sono, a tutt'oggi, dati sufficienti a sostegno della validazione della metodica eco-color-Doppler, come mezzo di diagnosi definitiva.

La cavografia superiore ed inferiore presentano anche le fasi finali delle flebografie degli arti: se condotte con sufficiente quantità di mezzo di contrasto, queste consentono una buona opacizzazione della vena cava superiore ed inferiore.

La TC spirale con mezzo di contrasto

(angio-TC) permette uno studio adeguato dell'asse iliaco-cavale, e si pone pertanto come valida alternativa alla cavografia. Questa metodica consente di visualizzare contestualmente gli organi endoaddominali. Per questo, in caso di malattia neoplastica, la angio-TC va considerata esame di prima scelta.

I recenti sviluppi della RM hanno reso questa metodica una valida alternativa rispetto alla cavografia tradizionale, specie in presenza di trombosi neoplastiche, o quando sia necessario avere informazioni sulla fase evolutiva della trombosi.

TROMBOSI VENOSA CEREBRALE

La trombosi localizzata alle vene cerebrali è un evento raro, ma dalle conseguenze cliniche rilevanti. La sintomatologia include cefalea, disturbi motori e/o sensitivi, disfagia, perdita di conoscenza o disturbi dello stato di coscienza. In circa il 70% dei casi insorge in concomitanza con un evento scatenante (infezioni, traumi, tumori, malattie autoimmuni) e spesso colpisce pazienti trombofilici.⁴³ Vi è inoltre un aumento del rischio nelle donne in gravidanza ed in quelle che assumono contraccettivi orali. La prognosi può essere severa, con una mortalità stimata tra il 5 ed il 30%. Pur in assenza di studi controllati circa la terapia ottimale, è opinione degli esperti che una pronta diagnosi ed un'adeguata terapia anticoagulante siano in grado di influenzare favorevolmente la prognosi in modo rilevante.

La diagnosi può risultare complessa. Gli strumenti idonei a confermare un sospetto clinico sono: TC, angiografia, angiografia digitalizzata per via endovenosa, RM ed angio-RM. Pur in assenza di studi diretti di confronto sull'accuratezza dei sopra citati strumenti diagnostici, la RM è probabilmente lo strumento diagnostico più accurato che presenta anche il vantaggio della non invasività.⁴⁴

TROMBOSI PORTALE

La trombosi portale o delle vene sovraepatiche è responsabile del 5-10% dei casi di ipertensione portale nell'adulto. La storia naturale è poco conosciuta. Nella larga maggioranza dei pazienti la trombosi por-

tale avviene come complicanza della cirrosi. Nei pazienti non tumorali e non cirrotici, la trombosi portale è spesso associata a sindrome mieloproliferativa.⁴⁵ Recentemente sono stati descritti numerosi casi di trombosi portale o delle vene sovraepatiche in pazienti con stati trombofilici congeniti (carenze di antitrombina, proteina C ed S, fattore V Leiden, mutazione della protrombina) o acquisiti (s. da anticorpi antifosfolipidi, iperomocisteinemia).

L'eco-color-Doppler costituisce l'indagine diagnostica più semplice ed economica per lo studio del sistema venoso portale e sovraepatico, ma richiede elevata esperienza dell'operatore. Se l'indagine risulta poco attendibile o inconclusiva, il completamento diagnostico si può valere della TC con mezzo di contrasto o dell'angiografia del sistema portale.

Raccomandazioni

I Medici Curanti e le Istituzioni sanitarie devono essere sensibilizzati alla necessità che i soggetti che sviluppano sintomi compatibili con una TVP siano avviati con urgenza ad un iter diagnostico adeguato al fine di accertare la presenza o meno di tale patologia. Questo è il presupposto indispensabile perché sia possibile instaurare tempestivamente una terapia anticoagulante efficace e capace di ridurre la morbosità e la mortalità associate all'evento trombotico acuto, l'incidenza di recidive e le sequele a distanza.

Anche se la diagnosi clinica di TVP degli arti inferiori è di per sé inaffidabile, la valutazione della probabilità clinica secondo criteri standardizzati (vedi Tabella 2.1) è raccomandata al fine di programmare il successivo iter diagnostico.

L'ultrasonografia va considerata la metodica diagnostica di prima scelta per la diagnosi della TVP prossimale nel paziente sintomatico. Il criterio diagnostico è la incomprimibilità delle

vene (CUS).

L'esplorazione estensiva delle vene (a includere le vene iliache nell'addome e le vene sottopoplitee), di per sé sempre raccomandabile, non è sempre necessaria e può essere sostituita da una modalità semplificata, che tuttavia richiede, in caso di primo esame negativo, la integrazione con informazioni aggiuntive.

Prima di escludere una diagnosi di TVP prossimale è comunque necessario ricorrere a indagini aggiuntive.

Di fronte al sospetto clinico e alla impossibilità di escludere una TVP distale è necessario ripetere l'esame ultrasonografico a distanza di 5-7 giorni, per diagnosticare tempestivamente una sua eventuale progressione prossimale.

In caso di esami dubbi o discordanti, bisogna prendere in considerazione metodiche diagnostiche alternative.

L'ultrasonografia non è accurata nei pazienti asintomatici, anche se ad alto rischio.

La flebografia resta l'esame di riferimento, ma per i diversi problemi connessi con la sua esecuzione è da eseguire solo in particolari situazioni, in assenza di alternative ragionevoli, e in base ad un rapporto rischi/benefici accettabile.

Indicazioni elettive alla flebografia sono:

- necessità di discriminare risultati dubbi o discordanti;
- diagnosi di recidiva in casi selezionati;
- situazioni di particolare complessità clinica (quadri malformativi, compressioni vasali ab estrinseci, monitoraggio trombolisi).

Sia la TC che la RM rappresentano una valida alternativa alla

ultrasonografia per tutte le TVP (sia prossimali che distali) e costituiscono le indagini di elezione in caso di sospette trombosi isolate delle vene pelviche.

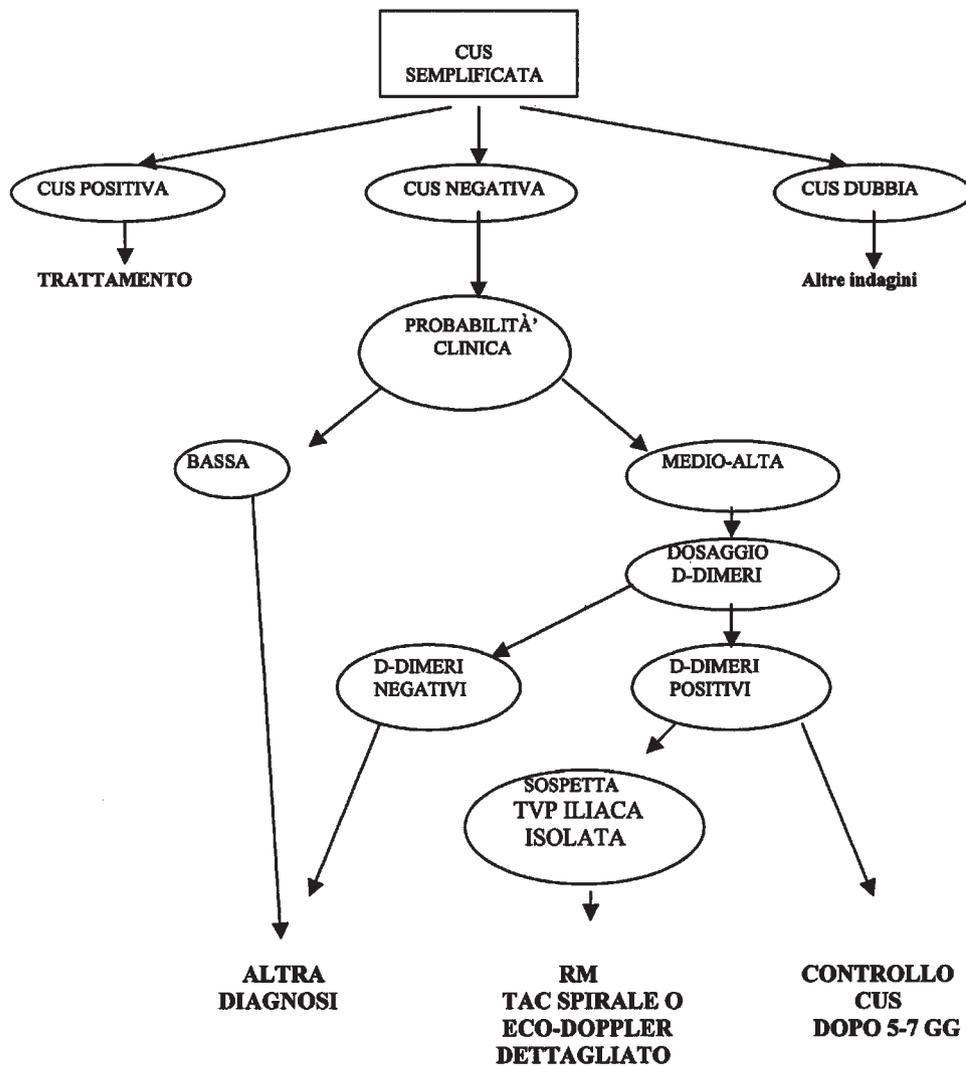
Per un'ottimale utilizzazione del dosaggio dei D-dimeri nell'iter diagnostico della TVP il test deve essere applicato con i seguenti criteri:

- utilizzare metodi sensibili e per i quali siano disponibili valori di cut-off specificatamente determinati in studi clinici su pazienti ambulatoriali con sospetto di TVP;
- esaminare pazienti ambulatoriali che già presentino sintomi riferibili a TVP e nei quali sia già stato attentamente valutato il grado di sospetto clinico;
- eseguire il test in associazione con un metodo di indagine vascolare non invasiva;
- non dare peso ad un risultato negativo quando la probabilità clinica sia di grado elevato o quando l'intervallo di tempo tra insorgenza dei sintomi e controllo di laboratorio sia superiore a 7-10 giorni o trattamenti anticoagulanti siano già stati avviati da giorni.

La diagnosi di TVP non può essere esclusa sulla base della sola assenza di segni e/o sintomi pertinenti.

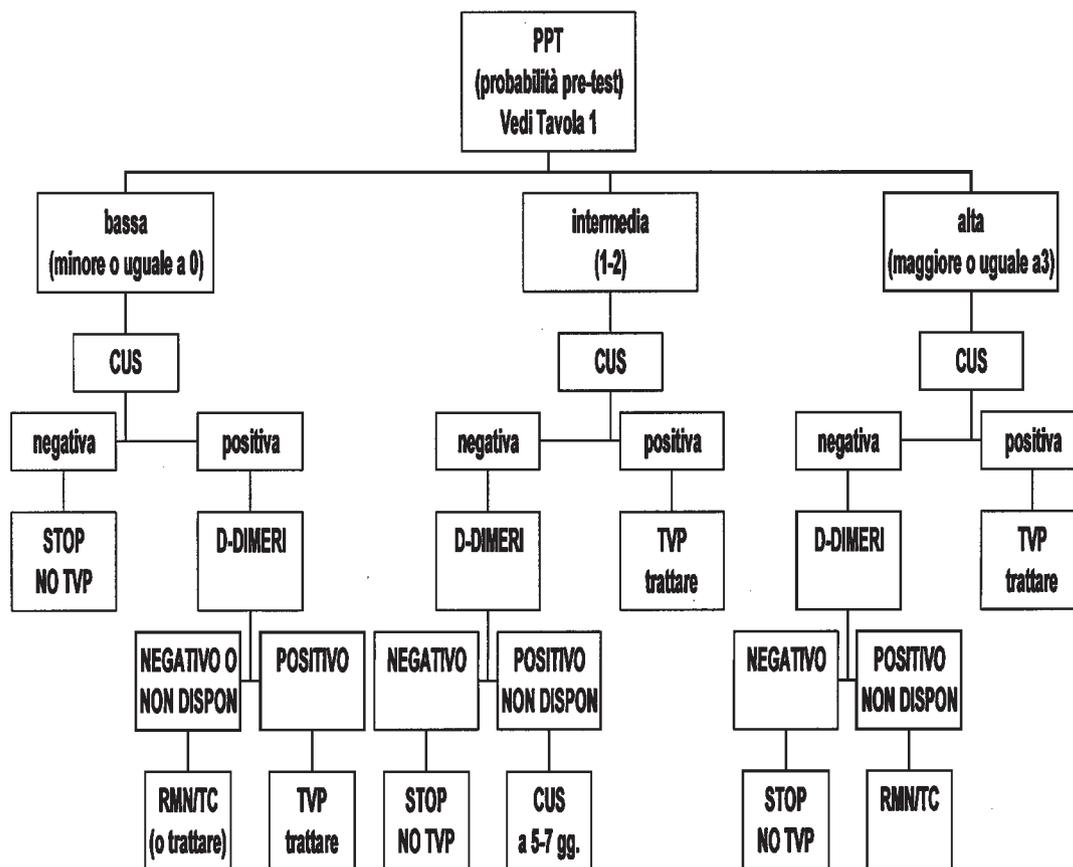
Nel raccogliere e riportare i dati relativi ai pazienti con diagnosi di TVP presunta o accertata va esplicitata la presenza di una serie di condizioni al fine di rendere possibile la definizione del rischio di malattia. Nella quantificazione del rischio trombotico al fine di esprimere la probabilità clinica di TVP vanno adottati criteri standardizzati (Tabella 2.1).

La diagnosi di TVP deve essere sempre confermata da un

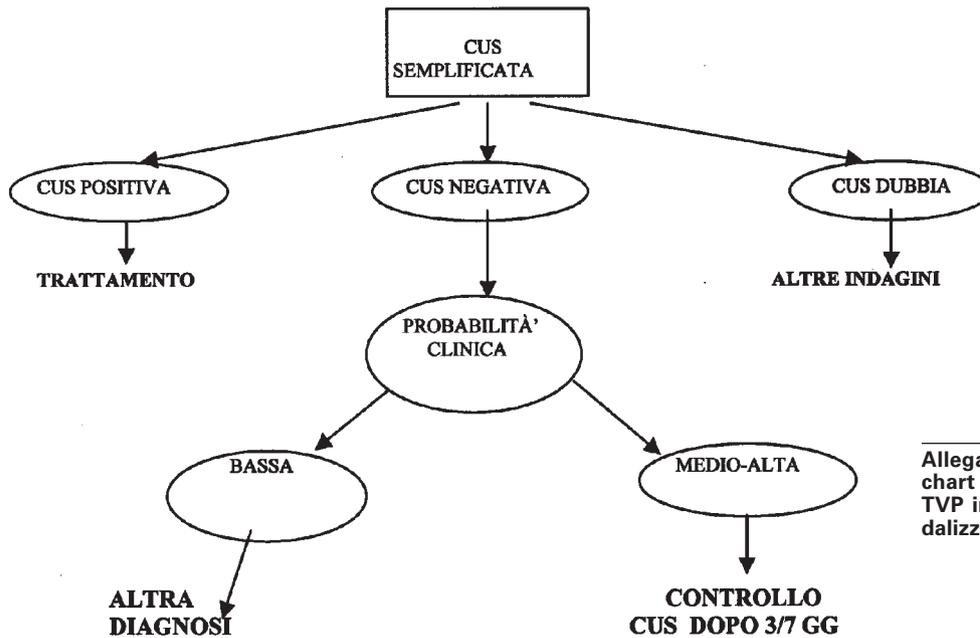


*Flebografia se disponibile o altre indagini disponibili incluso un controllo eco-Doppler; °tale sospetto si basa su: arto gonfio, dolore alla regione del fianco e/o glutea, gravidanza in corso.

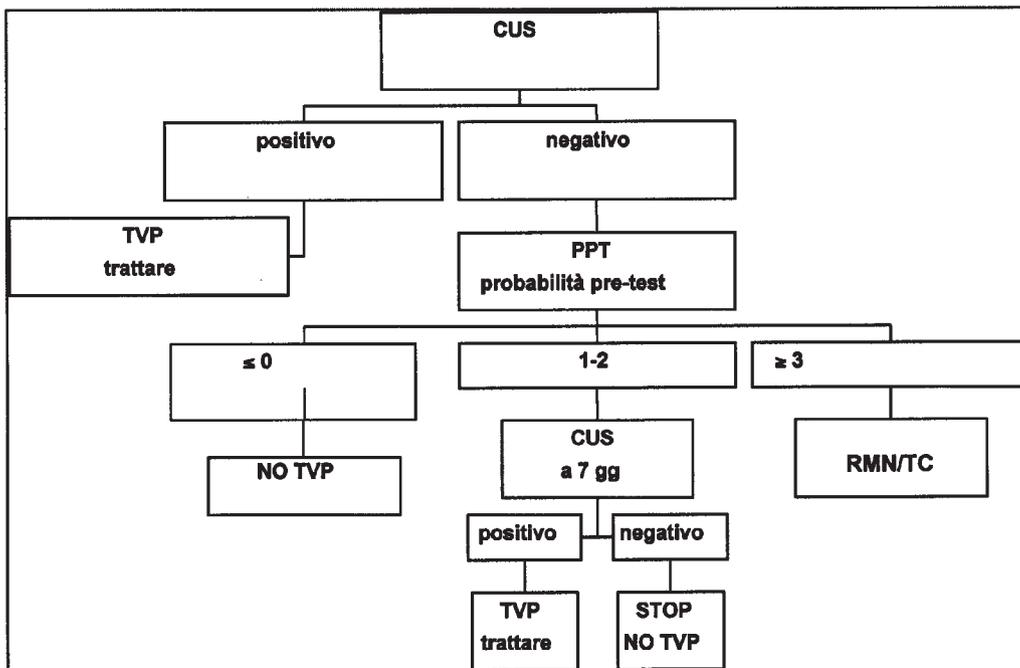
Allegato 1. 1° Flow-chart per la diagnosi di TVP in pazienti ambulatoriali sintomatici.



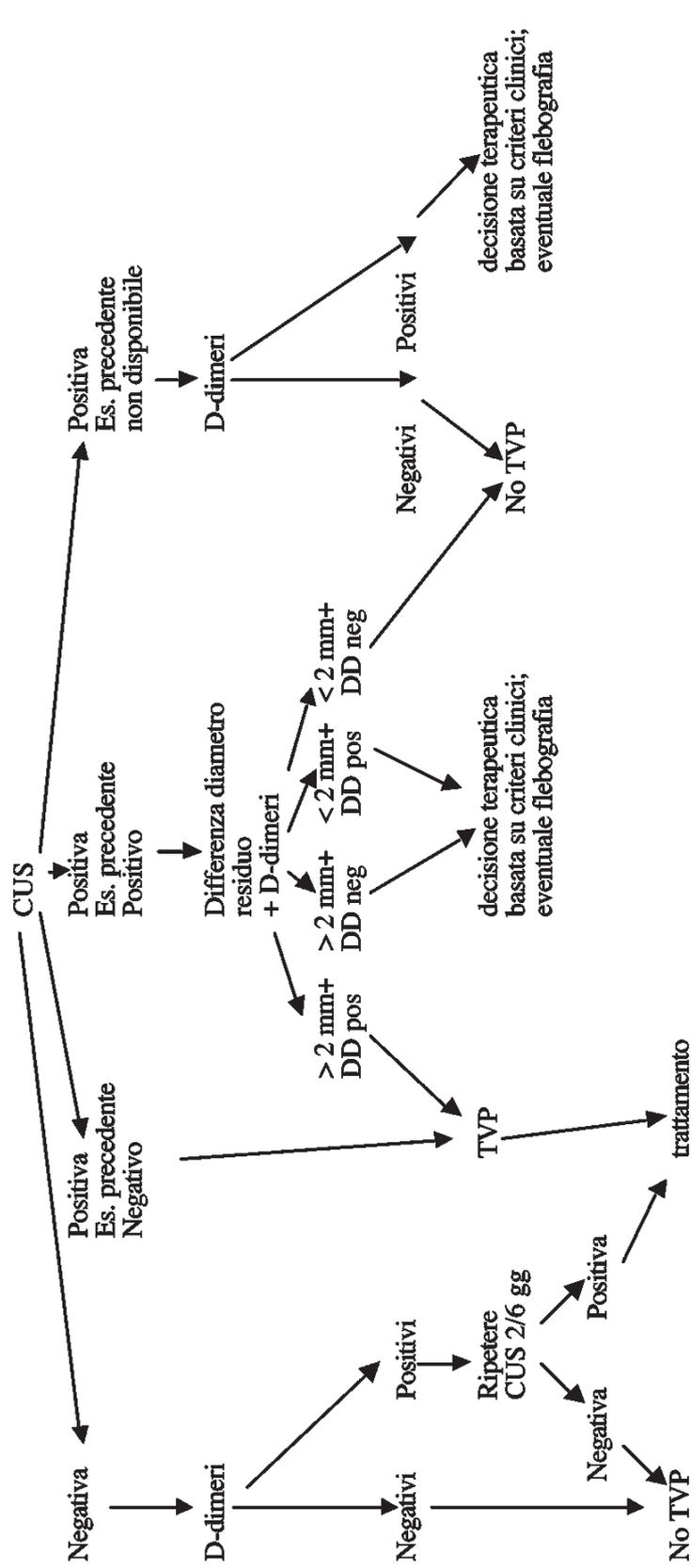
Allegato 1. 2° Flow-chart per la diagnosi di TVP in pazienti ambulatoriali sintomatici. Caratteristica di questo approccio è di riservare l'approfondimento di indagini solo ai casi nei quali probabilità pre-test, CUS e D-dimeri sono in qualche modo discordanti (con decisione comunque individualizzata), eccettuati i pazienti con probabilità pre-test intermedia, nei quali la discordanza viene risolta ripetendo la CUS dopo 5-7 giorni. Nei casi di probabilità pre-test bassa e CUS negativa, e probabilità pre-test alta o intermedia e CUS positiva, la determinazione dei D-dimeri risulta superflua.



Allegato 2. 1° Flow-chart per diagnosi di TVP in pazienti ospedalizzati sintomatici.



Allegato 2. 2°Flow-chart per diagnosi di TVP in pazienti ospedalizzati sintomatici. Va precisato che nei pazienti ospedalizzati, sia sintomatici che ad alto rischio di TVP, la determinazione dei D-dimeri è spesso di utilità limitata, in quanto in questi pazienti il test risulta molto spesso alterato (il più delle volte per motivi aspecifici) e solo raramente si ottiene un valore normale. In quest'ultimo caso il test è utilizzabile per il suo valore predittivo negativo, in particolare se associato ad una bassa probabilità clinica.



Allegato 3. Flow-chart per la diagnosi nei casi di sospetta recidiva omolaterale è sicuramente la più difficoltosa, e spesso permane l'incertezza. Non esistono dati precisi circa la migliore procedura da seguire. È certamente fondamentale avere disponibile il riscontro di una precedente ecotomografia (per valutare le differenze rispetto al quadro attuale).

esame strumentale (in prima battuta l'ecografia).

La combinazione di probabilità clinica, US e D-dimeri è raccomandata nell'approccio diagnostico alla TVP (vedi allegati 1,2,3).

L'ecografia rappresenta l'esame di prima scelta per la diagnosi di trombosi venosa dell'arto superiore. La flebografia può trovare indicazione nei casi dubbi.

La diagnosi definitiva di trombosi cavale si deve basare su angio-TC o RM, particolarmente indicate in presenza di malattia neoplastica.

L'eco-color-doppler può essere considerato utile quale primo esame, soprattutto in presenza di TVP degli arti inferiori, ma un esito normale non esclude la diagnosi, soprattutto in presenza di un forte sospetto clinico.

L'uso della cavografia dovrebbe essere limitata al planning chirurgico, in assenza di adeguata strumentazione TC o RM.

Pur in assenza di studi di confronto con altre metodiche, la RM è il test diagnostico raccomandato per la diagnosi di trombosi venosa cerebrale.

L'ecografia rappresenta il test di primo impiego per la diagnosi di trombosi portale. La TC e l'angiografia portale sono metodiche di approfondimento.

Bibliografia

1. Buller HR, Lensing AWA, Hirsh J, Tencate JW. Deep vein thrombosis - new non-invasive diagnostic tests. *Thromb Haemost* 1991;66:133-7.
2. Hirsh J. Antithrombotic Therapy in Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Am Heart J* 1992;123: 1115-22.
3. Kakkar VV. Venous thrombosis today. *Haemostasis* 1994;24:86-104.
4. Cogo A, Lensing AWA, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis - implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993;153:2777-80.
5. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
6. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H. Clinical assessment of suspected deep vein thrombosis: comparison between a score and empirical assessment. *J Intern Med* 2000;247:249-54.
7. Lensing AWA, Buller HR, Prandoni P, Batchelor D, Molenaar AHM, Cogo A, et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis - improvement in observer agreement. *Thromb Haemost* 1992;67:8-12.
8. Hull RD, Feldstein W, Pineo GF, Raskob GE. Cost effectiveness of diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients. *Thromb Haemost* 1995;74:189-96.
9. Lensing AWA, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989;320:342-5.
10. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Non-invasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster diagnostic imaging practice guidelines initiative. *Ann Intern Med* 1998;128:663-77.
11. Elias A, Mallard L, Elias M, Alquier C, Guidolin F, Gauthier B, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003;89:221-7.
12. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, Oettler W, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. A prospective clinical outcome study. *Thromb Haemost* 2003;89:228-34.
13. Ginsberg JS, Wells PS, Hirsh J, Panju AA, Patel MA, Malone DE, et al. Reevaluation of the sensitivity of impedance plethysmography for the detection of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1994;154:1930-3.
14. Robinson BJ, Kesteven P, Elliott ST. The role of strain gauge plethysmography in the assessment of patients with suspected deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 118:600-3.
15. Maskell NA, Cooke S, Jones DJM, Prior JG, Butland RJA. The use of automated strain gauge plethysmography in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Br J Radiol* 2002;75:648-51.
16. Kahn SR, Joseph L, Grover SA, Leclerc JR. A randomized management study of impedance plethysmography vs. contrast venography in patients with a first episode of clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2001;102:15-24.
17. Indik JH, Alpert JS. Detection of pulmonary embolism by D-Dimer assay, spiral computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42:261-72.
18. Loud PA, Katz DS, Klippenstein DL, Shah RD, Grossman ZD. Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected thromboembolic disease: Diagnostic accuracy for deep venous evaluation. *Am J Roentgenol* 2000;174:61-5.
19. Garg K, Kemp JL, Wojcik D, Hoehn S, Johnston RJ, Macey LC, et al. Thromboembolic disease: Comparison of combined CT pulmonary angiography and venography with bilateral leg sonography in 70 patients. *Am J Roentgenol* 2000;175:997-1001.
20. Maki DD, Kumar N, Nguyen B, Langer JE, Miller WT, Gefter WB. Distribution of thrombi in acute lower extremity deep venous thrombosis: Implications for sonography and CT and MR venography. *Am J*

- Roentgenol 2000;175:1299-301.
21. Yoshida S, Akiba H, Tamakawa M, Yama N, Takeda M, Hareyama M. Spiral CT venography of the lower extremities by injection via an arm vein in patients with leg swelling. *Br J Radiol* 2001;74:1013-6.
 22. Spritzer CE, Norconk JJ, Sostman HD, Coleman RE. Detection of deep venous thrombosis by magnetic resonance imaging. *Chest* 1993;104:54-60.
 23. Fraser DGW, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: A prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89-98.
 24. Stern JB, Abehsera M, Grenet D, Friard S, Couderc LJ, Scherrer A, et al. Detection of pelvic vein thrombosis by magnetic resonance angiography in patients with acute pulmonary embolism and normal lower limb compression ultrasonography. *Chest* 2002;122:115-21.
 25. Spritzer CE, Arata MA, Freed KS. Isolated pelvic deep venous thrombosis: Relative frequency as detected with MR imaging. *Radiology* 2001;219:521-5.
 26. Jensen AD, Borriss LC, Christiansen TM, Lundorf E. Accuracy of magnetic resonance imaging in the diagnosis of deep vein thrombosis in asymptomatic patients with injuries of the lower extremity a pilot study. *Thromb Res* 2001;101:423-6.
 27. Bernardi E, Prandoni P, Lensing AWA, Agnelli G, Guazzaloca G, Scannapieco G, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998;317:1037-40.
 28. Legnani C, Pancani C, Palareti G, Guazzaloca G, Fortunato G, Grauso F, et al. Comparison of new rapid methods for D-dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8: 296-302.
 29. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:493-7.
 30. Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, Robinson KS, Bormanis J, Mitchell M, Lewandowski B, Flowerdew G. Thrombosis in the emergency department. Use of a clinical diagnosis model to safely avoid the need for urgent radiological investigation. *Arch Intern Med* 1999;159:477-82.
 31. Lensing AWA, Prandoni P, Prins MH, Buller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999;353:479-85.
 32. Hull RD, Carter CJ, Jay RM, Ockelford PA, Hirsch J, Turpie AG, et al. The diagnosis of acute, recurrent, deep-vein thrombosis: a diagnostic challenge. *Circulation* 1983;67:901-6.
 33. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993;88:1730-5.
 34. Prandoni P, Lensing AWA, Bernardi E, Villalta S, Bagatella P, Girolami A. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2002;88: 402-6.
 35. Deboer K, Buller HR, Tencate JW, Levi M. Deep vein thrombosis in obstetric patients: diagnosis and risk factors. *Thromb Haemost* 1992;67:4-7.
 36. Polak JF, Wilkinson DL. Ultrasonographic diagnosis of symptomatic deep venous thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:625-9.
 37. Chan WS, Ginsberg JS. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res* 2002;107:85-91.
 38. Hillner BE, Philbrick JT, Becker DM. Optimal Management of Suspected Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis - An Evaluation with Cost Assessment of 24 Management Strategies. *Arch Intern Med* 1992;152:165-75.
 39. Legnani C, Pancani C, Palareti G, Guazzaloca G, Coccheri S. Performance of a new, fast D-dimer test (IL Test (TM) D-Dimer) for the management of outpatients with suspected deep vein thrombosis in emergency situations. *Fibrinolysis & Proteolysis* 1999;13:139-41.
 40. Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D, Taioli E, Mannucci PM. Risk factors for deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 1997;126:707-11.
 41. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Casara D, Verlato F, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and complication. *Arch Intern Med* 1997;157:57-62.
 42. Baarslag HJ, vanBeek EJR, Koopman MMW, Reekers JA. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 2002;136:865-72.
 43. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-7.
 44. Madan A, Sluzewski M, Vanrooij WJJ, Tijssen CC, Teepen JLJM. Thrombosis of the deep cerebral veins: CT and MRI findings with pathologic correlation. *Neuroradiology* 1997;39:777-80.
 45. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Sacerdoti D, Bianco S, Amodio P, et al. Long-term follow-up study of adult patients with non-cirrhotic obstruction of the portal system: comparison with cirrhotic patients. *J Hepatol* 1992; 15:299-303.

DIAGNOSI DI EMBOLIA POLMONARE

PREMESSA

L'embolia polmonare (EP) è la terza più importante causa di morte cardiovascolare nei paesi occidentali e la sua incidenza annua è stata stimata in 60-70 casi per 100.000 abitanti.¹ L'EP è particolarmente frequente nella popolazione ospedaliera. Nonostante la pronta disponibilità di presidi diagnostici e terapeutici, la mortalità in questo tipo di pazienti è notevole (17.5% a tre mesi) ed è direttamente causata dall'EP in circa il 50% dei casi.² Il precoce riconoscimento di questa patologia è essenziale per l'ottimizzazione del trattamento ed il miglioramento della prognosi.

ELEMENTI CLINICI

Elemento essenziale per la diagnosi di EP è il sospetto clinico. Questo deriva dalla sintomatologia presentata dal paziente e tiene conto del rischio di tromboembolismo venoso dello stesso. Le manifestazioni clini-

che più comuni dell'EP sono la dispnea, la tachipnea, la tachicardia, il dolore toracico, la tosse, l'ipotensione e l'emoftoe.

Lo shock, associato talvolta a perdita di coscienza, è comune nelle forme di embolia massiva (riduzione flusso polmonare >50%) mentre i sintomi dell'infarto polmonare (tosse, dolore pleurico, emoftoe) sono in genere associati ad emboli periferici di piccole dimensioni. L'esordio clinico più comune è costituito da dispnea, tachicardia ed aumento della frequenza respiratoria. Poiché nella grande maggioranza dei casi la EP insorge quale complicazione di una trombosi venosa profonda (TVP) localizzata agli arti inferiori, è importante ricercare gli eventuali segni di una TVP in quella sede. Questi tuttavia sono assenti in molti pazienti con EP sintomatica. Nella diagnosi differenziale della EP è opportuno considerare l'infarto del miocardio, lo scompenso cardiaco, le patologie infiammatorie di bronchi, polmoni e pleura, l'ipertensione polmonare primitiva, lo pneumotorace, l'edema polmonare acuto, le neoplasie endoteliali, le patologie muscolari e costali e le crisi di ansia.

La complessità della diagnosi differenziale e la mancanza di un test diagnostico semplice, non invasivo e sufficientemente accurato rendono indispensabile l'adozione di una strategia diagnostica sicura, accessibile alla maggior parte delle strutture ospedaliere e valida in termini di costo-efficacia.

Punto di partenza del percorso diagnostico è la valutazione della probabilità clinica di EP. Questa deve essere oggetto di attenta valutazione prima di ricorrere agli esami che consentono la visualizzazione diretta dell'embolo e quindi la diagnosi di certezza. La stima della probabilità clinica pre-test consente sia di limitare l'uso di esami complessi sia di migliorare l'interpretazione di questi. I quadri clinici possono essere riconosciuti ad alta, bassa e intermedia probabilità utilizzando sistemi semplificati a punteggio. Il più utilizzato è il metodo di Wells^{3,4} riportato nella Tabella 3.1.

Tabella 3.1 Valutazione della probabilità clinica per la diagnosi di EP.

Caratteristica clinica

Punteggio

Segni e/o sintomi di trombosi venosa profonda	3
Embolia polmonare più o ugualmente probabile rispetto ad altra diagnosi	3
Immobilizzazione per più di tre giorni o intervento chirurgico nelle precedenti 4 settimane	1.5
Precedente trombosi venosa o embolia polmonare	1.5
Frequenza cardiaca > 100/min	1.5
Emoftoe	1
Neoplasia attiva (in corso di trattamento o trattata negli ultimi 6 mesi o in trattamento palliativo)	1
<i>Valutazione conclusiva</i>	
Probabilità alta > punti 6;	
intermedia punti 2-6;	
bassa < 2 punti	

In un vasto studio eseguito in pazienti con sospetta EP la ripartizione dei soggetti nelle categorie di probabilità bassa, intermedia e alta era del 40, 53 e 7%, rispettivamente. La prevalenza di EP, nello stesso studio, risultava pari al 4, 21 e 67%.⁴

L'utilità della valutazione della probabilità clinica prima dell'esecuzione di ulteriori esami diagnostici è stata confermata da studi eseguiti utilizzando metodi diversi, alcuni dei quali basati, oltre che su dati clinici, anche su dati di laboratorio e strumentali.^{5,6} Valutazioni della probabilità clinica meno formali e affidate unicamente al globale giudizio clinico, se eseguite da medici esperti, possono dare risultati altrettanto soddisfacenti.⁷

ESAMI DIAGNOSTICI DI I LIVELLO

D-DIMERI

I D-dimeri sono prodotti di degradazione della fibrina già stabilizzata dall'attività enzimatica del fattore XIII. La loro presenza in circolo indica un'attivazione coagulativa localizzata (ad es. trombosi arteriosa o tromboembolismo venoso) o diffusa (ad es. coagulazione intravascolare associata a sepsi, neoplasie, traumi etc). Il principale ruolo del dosaggio dei D-dimeri nella diagnosi di EP è legato al loro alto valore predittivo negativo nei soggetti con probabilità clinica

bassa o intermedia.⁸⁹ Nei soggetti con probabilità clinica elevata il dosaggio dei D-dimeri non è consigliabile in quanto valori normali non consentono di escludere la diagnosi di EP.¹⁰ Le modalità di esecuzione del dosaggio dei D-dimeri e l'importanza di definire accuratamente un cut-off per ogni laboratorio sono discusse nel capitolo della trombosi venosa.

RADIOGRAFIA DEL TORACE

La radiografia del torace è un esame di grande utilità soprattutto perché permette di escludere alcune delle condizioni morbose con cui si pone la diagnosi differenziale. In un paziente con sintomi respiratori importanti la normalità del quadro radiologico del torace (che si osserva in circa il 50% dei pazienti con EP) rafforza il sospetto diagnostico. Più raramente l'esame radiologico è fortemente suggestivo dimostrando alterazioni regionali del flusso o la cosiddetta immagine da amputazione di un ramo dell'arteria polmonare creata da una dilatazione seguita da collassamento a valle dell'embolo. Frequenti, nei pazienti con ipertensione del piccolo circolo, la prominenza dell'ilo e la cardiomegalia. Talvolta può essere evidenziata la presenza di aree polmonari atelettasiche mentre le EP ad evoluzione infartuale si presentano come opacità a forma di cuneo adiacente al margine pleurico spesso associate a versamento pleurico e ad innalzamento dell'emidiaframma.

ELETTROCARDIOGRAMMA

L'esecuzione dell'elettrocardiogramma nei pazienti con sospetta EP è utile per escludere la presenza di un infarto del miocardio. Nei pazienti con EP, l'ECG è frequentemente normale o dimostra anomalie non specifiche del segmento ST o dell'onda T.¹² Nelle EP in cui la riduzione del flusso polmonare è maggiore del 30 % vi è in genere un'ipertensione del piccolo circolo e questa determina alterazioni elettrocardiografiche suggestive quali: blocco di branca dx parziale o completo, inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali, in III e aVF, Qs in III e aVF ma non in II, spostamento della zona di transizione in V5, asse elettrico > 90° o non determinabile, S in I e aVF. La clas-

sica associazione S1 Q3 T3 (onda S in D1, onda Q in D3 ed inversione dell'onda T in D3) è presente in circa la metà dei pazienti con embolia massiva. Circa il 75% dei pazienti con ipertensione polmonare presenta almeno tre dei segni di sovraccarico ventricolare destro sopra riportati.¹³ L'esecuzione dell'ECG è quindi utile anche per la rapida identificazione per i pazienti con sospetta ipertensione polmonare.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI PER LA VISUALIZZAZIONE DIRETTA DELL'EMBOLIA POLMONARE

ANGIOPNEUMOGRAFIA

L'angiografia polmonare è stata sino a qualche anno fa il gold standard nella diagnosi di EP così come la flebografia lo è stata per la diagnosi di trombosi venosa profonda. L'iniezione di mezzo di contrasto nell'arteria polmonare principale mediante cateterizzazione consente infatti la visualizzazione diretta dell'occlusione arteriosa responsabile delle manifestazioni cliniche. I segni tipici di embolia sono costituiti da una brusca terminazione di un ramo dell'albero polmonare e dalla presenza di difetti di riempimento. L'angiografia polmonare è un esame invasivo, costoso e non privo di rischi, soprattutto nei pazienti con ipertensione polmonare, scompenso cardiaco destro e/o insufficienza respiratoria. Per queste ragioni, dopo l'introduzione della tomografia computerizzata (TC) spirale e della risonanza magnetica (RM), l'angiografia polmonare trova indicazione quasi esclusivamente limitata ai pazienti candidati ad embolectomie strumentali o a trombolisi locale.

SCINTIGRAFIA POLMONARE

È stata per molti anni l'esame fondamentale per la diagnosi di EP.

La scintigrafia perfusoria viene eseguita mediante somministrazione endovenosa di macroaggregati marcati che, arrestandosi nel letto circolatorio polmonare, consentono di valutare mediante scansione esterna la distribuzione del flusso polmonare. I difetti di perfusione sono classificati come piccoli, medi o grandi a seconda che interessino rispettivamente meno del

25%, meno del 75% o più del 75% di un segmento polmonare. La scintigrafia ventilatoria, che si esegue mediante inalazione di gas marcato, consente di dimostrare la ventilazione delle aree non perfuse (cosiddetto *mismatch*). L'estensione del difetto di perfusione, insieme al risultato della radiografia del torace e della scintigrafia ventilatoria, è stata utilizzata per definire la probabilità diagnostica dei quadri scintigrafici nel modo seguente:

- i) esclusione di EP: assenza di difetti di perfusione.
- ii) probabilità molto bassa di EP: piccoli difetti di perfusione con radiografia del torace normale.
- iii) bassa probabilità (< 20%) di EP: Difetti multipli senza *mismatch* o con anomalie radiografiche più estese dei difetti, oppure più di 3 piccoli difetti con radiografia del torace normale.
- iv) probabilità intermedia (20-79%) di EP: Difetto di perfusione medio-grande con o senza *mismatch* con torace normale; difetto di perfusione di qualunque dimensione associato ad addensamento nei campi inferiori; *mismatch* in corrispondenza di versamento pleurico.
- v) alta probabilità (> 80%) di EP: due o più grandi difetti con *mismatch*.

Queste definizioni, di recente, sono state oggetto di ampia revisione e attualmente vi è una notevole discrepanza tra i criteri adottati dai diversi centri. D'altra parte, vi è da un lato un' indubbia necessità di standardizzazione di questo test e dall'altro una crescente perplessità sulla sua reale utilità. Pur essendo un esame di semplice esecuzione è relativamente lungo e difficilmente eseguibile in un paziente sofferente. Esso richiede inoltre attrezzature di cui non tutte le strutture ospedaliere dispongono. Il principale limite della scintigrafia polmonare consiste, tuttavia, nella sua insoddisfacente accuratezza diagnostica. Lo stesso contributo aggiuntivo della scintigrafia ventilatoria è stato riconsiderato criticamente essendo quasi nullo nello studio PIOPED.¹⁴ E' stato soprattutto ridimensionato il ruolo del cosiddetto *mismatch* perfusionale/ventilatorio quale cardine diagnostico della EP. Infatti circa il 30/40% dei

pazienti con un largo difetto di perfusione ed analogo difetto di ventilazione hanno comunque un'EP e, al contrario, alcuni soggetti con discordanza ventilazione-perfusione, soprattutto se questa è subsegmentale, non hanno un'EP.¹⁵ Attualmente la scintigrafia ventilatoria è eseguita sempre più raramente e la stessa scintigrafia perfusionale trova indicazioni abbastanza limitate dato che i quadri scintigrafici di alta probabilità diagnostica si riscontrano in meno del 50% dei pazienti con EP. Una significativa minoranza di questi pazienti non hanno un'EP. I quadri scintigrafici con probabilità intermedia o bassa, oltre che non consentire l'esclusione della diagnosi, si prestano a significative discordanze interpretative.

I limiti diagnostici della scintigrafia polmonare e soprattutto il diffondersi di alternative diagnostiche più valide e rapide quali la TC e la RM hanno progressivamente limitato l'uso della scintigrafia polmonare.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

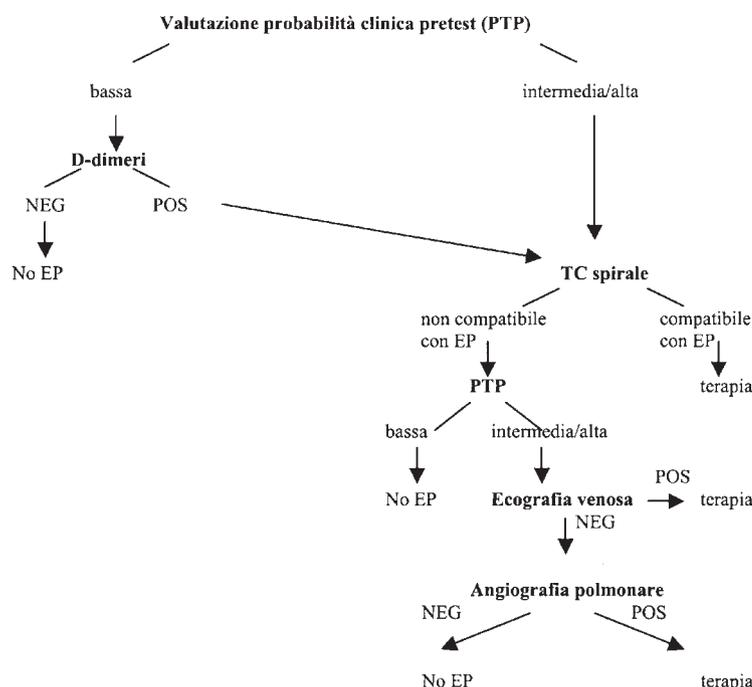
La tomografia computerizzata (TC) spirale, che ha ormai completamente sostituito l'apparecchiatura tradizionale, permette la visualizzazione diretta dell'embolo dopo iniezione di mezzo di contrasto. Le apparecchiature TC più moderne consentono l'acquisizione, in brevissimo tempo (0.4-0.5 sec), di più sezioni e minimizzano gli artefatti classici della TC generati dal movimento del paziente e dagli atti respiratori.¹⁶ Con queste apparecchiature l'esame è quindi eseguibile anche nel paziente sofferente ed intensamente dispnoico, è di breve durata ed ha una sensibilità e una specificità molto elevate. Con adeguata opacizzazione dei vasi polmonari possono essere evidenziati dei difetti di riempimento endoluminali anche parziali. Numerosi studi documentano il crescente impiego della TC e suggeriscono la possibilità che questa tecnica, in mani esperte, possa sostituire l'angiografia polmonare come gold standard diagnostico. In un recente studio Van Strjen e coll.¹⁷ utilizzando la TC come test di prima linea in 502 pazienti con sospetta EP, hanno osservato durante il follow-up, una sola EP non fatale tra i 248 pazienti in cui la TC era risultata negativa.

RISONANZA MAGNETICA

La Risonanza Magnetica (RM) permette la visualizzazione dell'embolo senza la necessità di iniettare mezzi di contrasto ionici o iodati. E' perciò indicata, in alternativa alla TC, nei pazienti in cui l'uso del contrasto è controindicato. A sua volta la RM non è eseguibile nei portatori di pacemaker. La RM è un esame relativamente lungo e spesso mal tollerato nei pazienti sofferenti. L'embolo appare, nelle immagini pesate in T1, come segnale iperintenso all'interno di strutture vascolari nere per vuoto da flusso.

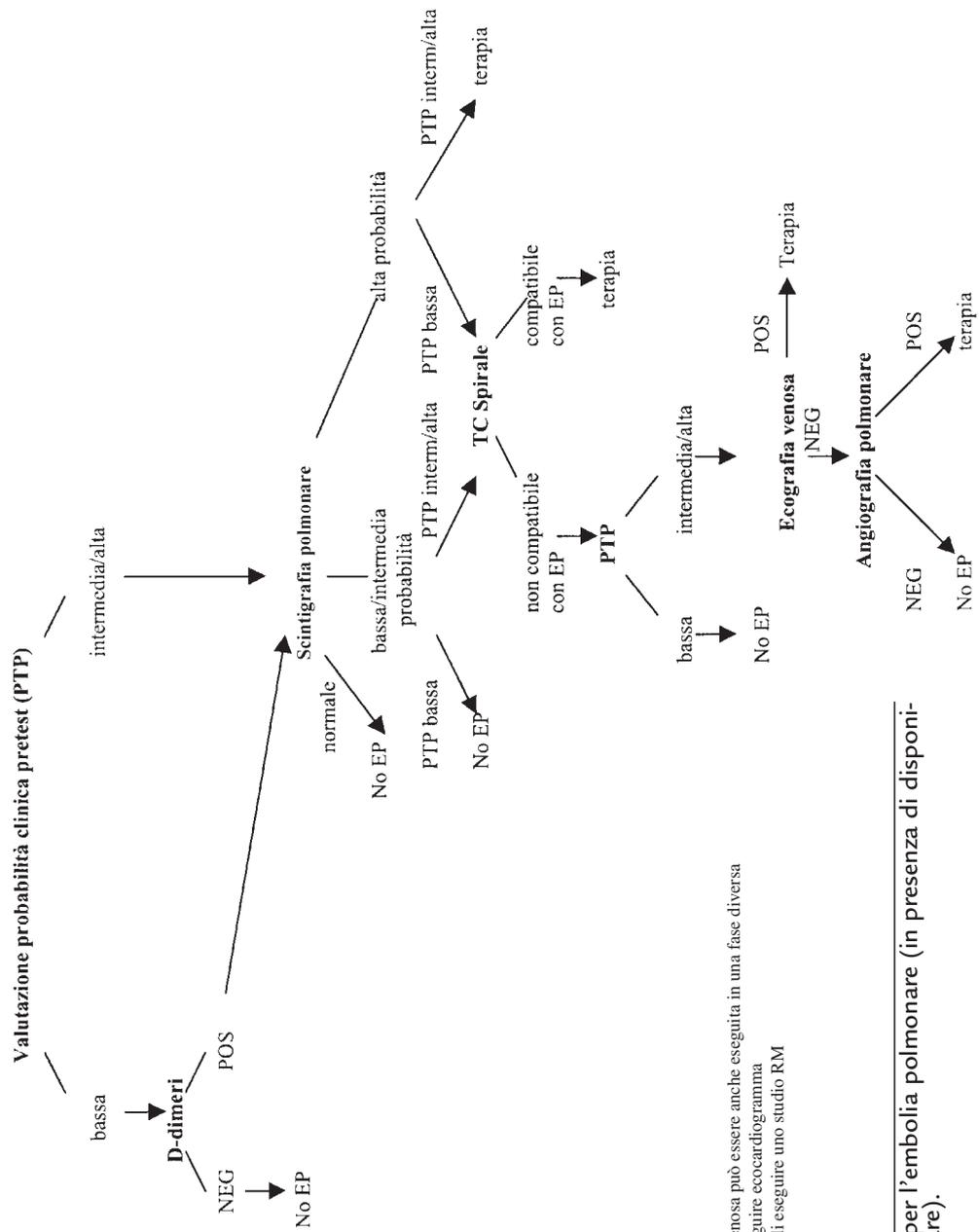
ALTRI ESAMI**ECOGRAFIA VENOSA DEGLI ARTI INFERIORI**

Poiché il 70% dei pazienti con EP accertata ha una TVP prossimale, l'ecografia venosa con test di compressione è stata largamente utilizzata soprattutto nei pazienti con quadro scintigrafico polmonare non diagnostico. Con la crescente utilizzazione della TC, il possibile contributo diagnostico della ecografia venosa è stato ridimensionato. Ciò anche in considerazione del fatto che in una percentuale relativamente elevata di pazienti con EP non vi è una trombosi venosa ecograficamente dimostrabile.¹⁸



Note: A seconda dell'organizzazione locale l'ecografia venosa può essere anche eseguita in una fase diversa
 In caso di sospetta disfunzione ventricolare dx eseguire ecocardiogramma
 Nei casi con TC dubbia considerare la possibilità di eseguire uno studio RM
 Prima di eseguire l'angiografia può essere deciso di sottoporre il paziente a scintigrafia polmonare
 (per le decisioni relative vedi allegato 2).

Allegato 1. 1° algoritmo diagnostico per l'embolia polmonare.



Note: A seconda dell'organizzazione locale l'ecografia venosa può essere anche eseguita in una fase diversa
 In caso di sospetta disfunzione ventricolare dx eseguire ecocardiogramma
 Nei casi con TC dubbia considerare la possibilità di eseguire uno studio RM

Allegato 2. 2° algoritmo diagnostico per l'embolia polmonare (in presenza di disponibilità immediata di Medicina Nucleare).

ECOCARDIOGRAMMA

È un esame che permette di valutare la funzione ventricolare dx e che raramente consente la visualizzazione diretta dell'embolo. Trova indicazione nei pazienti con segni elettrocardiografici suggestivi di ipertensione del piccolo circolo e soprattutto nei pazienti critici in cui ad una probabilità clinica elevata si associa un indice di shock (frequenza/pressione sistolica ≥ 1).¹⁹

I segni ecocardiografici di disfunzione ventricolare dx sono la dilatazione e/o l'ipocinesia ventricolare dx, l'insufficienza della tricuspide, la dilatazione dell'arteria polmonare, l'alterata motilità del setto e il mancato collabimento della vena cava inferiore durante l'inspirazione.

Il rapido riconoscimento dei pazienti con disfunzione ventricolare dx è utile per la possibile indicazione, in questo gruppo di pazienti, di una strategia terapeutica più aggressiva (v. terapia dell'embolia polmonare).

DOSAGGIO DELLA TROPONINA

Un aumento dei livelli plasmatici di Troponina I è stato riportato nei casi di EP massiva.²⁰ Questo dato può essere di ausilio diagnostico per orientare le scelte terapeutiche ed avere, inoltre, un possibile significato prognostico. Al momento, tuttavia, l'utilità clinica di questo dosaggio è ancora incerta.

GASEMOMETRIA ARTERIOSA

La gasemetria arteriosa è di frequente impiego ma di scarsa utilità reale poiché un'ipossiemia è abbastanza incostante nella EP e può, d'altra parte, essere presente in molte altre situazioni cliniche che possono simulare una EP.²¹ Solo negli episodi massivi la ipossiemia è presente e costantemente associata ad ipocapnia.

STRATEGIA DIAGNOSTICA RACCOMANDATA

La diagnosi di certezza di EP e l'esclusione di questa patologia possono essere, come abbiamo visto, accuratamente eseguite mediante utilizzazione della TC spirale.

Appare tuttavia irrealistico proporre l'esecuzione della TC in tutti i casi sospetti di EP mentre questa tecnica può essere razionalmente utilizzata in alternativa alla scintigrafia ed all'angiografia polmonare in una strategia che integri la diagnostica per immagini con il calcolo della probabilità clinica e il dosaggio dei D-dimeri. In recente studio è stato utilizzato un algoritmo diagnostico basato sulla valutazione della probabilità clinica e dei D-dimeri in 202 pazienti con sospetta EP.⁷ In 64 soggetti (32%) la diagnosi di EP poteva essere esclusa in base all'associazione di una probabilità clinica bassa o intermedia con la normalità dei D-dimeri mentre l'utilizzazione della scintigrafia perfusionale e, nei casi dubbi, dell'ecografia venosa e dell'angiografia polmonare consentiva la diagnosi di tromboembolismo venoso in 59 dei 138 pazienti con probabilità clinica elevata o con aumento dei D-dimeri. I centri in cui la TC può essere effettuata con apparecchiatura idonea possono dunque utilizzare un algoritmo diagnostico semplice basato sulla esecuzione della TC nei casi con probabilità clinica intermedia/elevata o con valori aumentati di D-dimeri secondo lo schema riportato nell'allegato 1. L'algoritmo prevede i) la valutazione della probabilità clinica; ii) l'esecuzione di esami di I livello, in particolare dei D-dimeri e iii) la dimostrazione diretta dell'embolia polmonare mediante TC o, in alternativa, RM solo nei casi dubbi. I centri che non dispongono di apparecchiature adeguate per l'esecuzione di questi esami possono eseguire la scintigrafia polmonare, ma si tratta di una evenienza sempre meno probabile.

Secondo alcuni membri del gruppo di studio, in Centri dotati di Medicina Nucleare è possibile comunque utilizzare un algoritmo diagnostico che impiega la scintigrafia polmonare perfusionale come primo test strumentale in luogo della TC spirale riservando quest'ultima ad una diagnostica di secondo livello in caso di risultato non conclusivo (allegato 2).

I pazienti critici e/o con segni elettrocardiografici di ipertensione polmonare devono eseguire rapidamente un valutazione ecocardiografica.

L'esecuzione dei D-dimeri non è neces-

saria e non è consigliata nei pazienti con probabilità clinica elevata.

Raccomandazioni

I dati clinico-anamnestici sono essenziali nella diagnosi di EP. Essi consentono di porre il sospetto clinico e di ottenere una valutazione attendibile della probabilità clinica di EP. Questa valutazione, fatta con sistemi semplificati a punteggio o, in mani esperte, sulla base del quadro clinico complessivo, consentono di ottimizzare la strategia diagnostica.

Quando si può escludere l'EP deve essere valutata attentamente la possibilità di patologie diverse.

Il dosaggio dei D-dimeri dei pazienti con sospetta EP, dovrebbe essere eseguito dopo valutazione della probabilità clinica. Nei casi con probabilità bassa valori normali di D-dimeri consentono di escludere la diagnosi di EP e di evitare l'esecuzione di test diagnostici complessi e costosi. Nei pazienti con alta o intermedia probabilità clinica il dosaggio dei D-dimeri non è di alcuna utilità pratica in quanto valori normali non consentono di escludere la diagnosi.

L'esecuzione di elettrocardiogramma ed esame radiologico del torace è necessaria soprattutto per escludere altre diagnosi. In una minoranza dei casi questi esami evidenziano alterazioni altamente suggestive per EP.

La TC spirale è attualmente l'esame raccomandato per la diagnosi di EP non massiva. Nei pazienti con esame TC negativo di buona qualità la diagnosi di EP può essere esclusa con sicurezza. Nei pazienti in cui la somministrazione di mezzo di contrasto è controindicata può

essere eseguita la RM.

L'uso integrato di dati elettrocardiografici ed ecocardiografici consente la diagnosi di EP con associata ipertensione del piccolo circolo nella maggior parte delle forme massive. L'esecuzione di questi esami è prioritaria nel paziente critico in cui la diagnosi di EP e la valutazione del grado di ipertensione del piccolo circolo e della funzione cardiaca dovrebbero essere ottenute entro un'ora dall'esordio clinico della sintomatologia.

Bibliografia

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community based-study in western France. *Thromb Haemost* 2000; 83:657-60.
2. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
3. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorise patients probability of pulmonary embolism: increasing the models' utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.
5. Vicky J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Int Med* 2001; 161:92-7.
6. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assesment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;159:864-71

Tabella 5.1. Fattori di rischio individuali di TEV, frequentemente associati con intervento chirurgico.

Anamnesi di TEV

Presenza di condizioni trombofiliche congenite o acquisite (p.e. sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, carenza di antitrombina, carenza di proteina C, di proteina S, resistenza alla proteina C attiva/mutazione Leiden del Fattore V, polimorfismo trombofilico della protrombina*)

Neoplasia

Obesità

Età avanzata

Terapia estrogenica

Sepsi

*Il ruolo delle condizioni trombofiliche congenite o acquisite nel potenziare il rischio di TEV associato con gli interventi chirurgici deve essere ancora completamente chiarito.

Tabella 5. 2. Classificazione del rischio tromboembolico postoperatorio.¹**A basso rischio**

Chirurgia generale e ginecologica maggiore in paziente di età < 40 anni senza altri fattori di rischio
Chirurgia generale e ginecologica minore, <60 anni, senza altri fattori di rischio

A moderato rischio

Chirurgia generale e ginecologica maggiore, età' 40-60 anni, in assenza di altri fattori di rischio
Chirurgia generale e ginecologica maggiore, età' <40 anni, in trattamento con estrogeni
Chirurgia generale e ginecologica minore, età' >60 anni
Chirurgia generale e ginecologica minore, età' <60 anni, in paziente oncologico o con storia di Tromboembolismo venoso o con stato trombofilico o in trattamento con estrogeni

Ad alto rischio

Chirurgia generale e ginecologica maggiore in paziente di età' > 60 anni
Chirurgia generale e ginecologica maggiore in paziente oncologico o con storia di tromboembolismo venoso stati trombofilici
Chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori

Tabella 5.3. Classificazione del rischio tromboembolico postoperatorio.²**Basso rischio**

Chirurgia minore in pazienti di età < 40 anni, senza altri fattori di rischio tromboembolico

Rischio moderato

Chirurgia maggiore in pazienti di età' <40 anni, senza fattori di rischio addizionali
Chirurgia minore in pazienti con fattori di rischio addizionali
Chirurgia non maggiore in pazienti di età 40-60 senza fattori di rischio addizionali

Rischio alto

Chirurgia non maggiore in pazienti di età > 60 anni, o con fattori di rischio addizionali
Chirurgia maggiore in pazienti di età > 40 anni, o con fattori di rischio addizionali

Rischio molto alto

Chirurgia maggiore in pazienti di età > 40 anni con neoplasia, o con pregresso TEV o con trombofilia; artroplastica dell'anca o del ginocchio; chirurgia per frattura di femore, gravi traumi

7. Kelly J, Hunt BJ. The utility of pretest probability assessment in patients with clinically suspected venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2003;1:1888-96.
8. Wells PS, Anderson D, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Int Med* 2001;135:98-107.
9. Leclercq MGL, Lutisan JG, van Marwijk Kooy, Kuipers BF, Oostdijk AHJ, van der Leur JJCM, et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism

Tabella 5.4. Probabilità di eventi tromboembolici in base alla classe di rischio, in assenza di profilassi.²

Livello di rischio	TVP distale	TVP prossimale	EP clinica	EP fatale
Basso rischio	2	0.4	0.2	0.002
Rischio moderato	10-20	2-4	1-2	0.1 - 0.4
Rischio alto	20-40	4-8	2-4	0.4 - 1
Rischio molto alto	40-80	10-20	4-10	0.2 - 5

Tabella 5. 5. Classi di rischio emorragico.

Rischio emorragico normale

Rischio emorragico elevato (storia di emorragie, epatopatia grave, assunzione di farmaci attivi sull'emostasi nei 4 giorni precedenti l'intervento, PTT oltre i limiti superiori della norma*, attività protrombinica < 60%, piastrine < 100.000).

*Salvo che l'allungamento del PTT sia dovuto a deficit dei fattori di contatto della coagulazione, o a presenza di Lupus Anticoagulant, nel qual caso il rischio emorragico è normale.

by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;89:97-103.

10. Ireland B. Negative ELISA D-dimer assay can miss pulmonary embolism. *J Fam Pract* 2003;52:99-103
11. De Monye W, Sanson BJ, MacGillavry MR, Pattynama PM, Buller HR, van den Berg-Huysmans AA, et al. ANTELOPE Study Group. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative d-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:345-8.
12. Szucs MM Jr, Brroks HL, Grossman W, Banas JS Jr, Meister G, Dexter L, et al. Diagnostic sensitivity of laboratory findings in acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1971;74:161-6.
13. Sreeram N, Cheriex EC, Smeets JL, Gorgels AP, Wellens HJ. Value of 12-lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994;73:298-303.
14. Stein PD, Terrin ML, Gottshalk A, Alavi A, Henry JW. Value of the ventilation/perfusion scan versus perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992;69:1239-41.
15. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996;93:2212-45.
16. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Medf* 2000;160:293-8.
17. Van Strijen MJ, De Monye W, Schiereck J, Kieft GJ, Prins MH, Huisman MV, et al. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med* 2003;138:307-14.
18. MacGillavry MR, Sanson BJ, Buller HR, Brandjes DP. ANTELOPE Study Group. Compression Ultrasonog-

- raphy of the leg veins in patients with clinically suspected pulmonary embolism: is a more extensive assessment of compressibility useful? *Thromb Haemost* 2000;84:973-6.
19. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24:366-76.
20. Dieter RS, Ernst E, Ende DJ et al Diagnostic utility of cardiac troponin-I levels in patients with suspected pulmonary embolism. *Angiology* 2002;53:583-5.
21. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assesment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:139-43.

LO STUDIO DELLA TROMBOFILIA

PAZIENTI DA ESAMINARE PER ALTERAZIONI TROMBOFILICHE

I pazienti affetti da tromboembolie venose, specie se in età giovane, dovrebbero essere il primario obiettivo di uno screening trombofilico.¹ Nell'Allegato 1 sono riportate le condizioni per le quali è consigliabile eseguire uno screening trombofilico. Va però precisato che la schematica lista riportata ha solo valore indicativo, e che la decisione di procedere o meno all'esecuzione di indagini deve essere influenzata dalla valutazione dell'utilità relativa dei risultati per il paziente stesso e per i familiari.

LINEE GUIDA PER L'ESECUZIONE DI TEST PER LA DIAGNOSI DI TROMBOFILIA

I test per la diagnosi di trombofilia vanno eseguiti sulla base di un protocollo standardizzato le cui linee fondamentali sono riportate negli Allegati 2 e 3. Va precisato che eseguire lo screening per trombofilia nelle condizioni riportate nella sezione A dell'Allegato 2 è da sconsigliare per diversi motivi. Innanzitutto eventuali risultati alterati non potrebbero essere ritenuti attendibili a causa della grande frequenza di alterazioni aspecifiche associate alle condizioni segnalate. Inoltre, l'eventuale riscontro di alterazioni, invece che facilitare la condotta terapeutica, potrebbe indurre facilmente ad errori diagnostici anche gravi (diagnosticare alterazioni ereditarie inesistenti). Infine, è da considerare che una tale procedura comporterebbe un aggravio di spesa del tutto inutile in quanto i test funzionali dovrebbero in ogni caso essere ripetuti. In caso di riscontro di alterazione trombofilica di tipo ereditaria è indicato esaminare i consanguinei del paziente (iniziando da entrambi i genitori). E' comunque consigliabile eseguire, oltre alla ricerca dell'alterazione presente nel soggetto probando, anche la ricerca della mutazione Fattore V Leiden e G20210A della protrombina, in ragione della possibile associazione casuale di tali polimorfismi con l'alterazione trombofilica presente nella famiglia

Raccomandazioni

I pazienti affetti da tromboembolie venose, specie se in età giovane, dovrebbero essere il primario obiettivo di uno screening trombofilico. La decisione di procedere o meno ad eseguire le indagini deve essere influenzata dalla valutazione dell'utilità relativa dei risultati per il paziente stesso e per i familiari (vedi allegato 1). I test per la diagnosi di trombofilia vanno eseguiti sulla base di un protocollo standardizzato (vedi allegati 2 e 3). In caso di riscontro di alterazione trombofilica di tipo ereditario è indicato esaminare i consanguinei del paziente (iniziando da entrambi i genitori).

E' comunque consigliabile eseguire, oltre alla ricerca dell'alterazione presente nel soggetto probando, anche la ricerca della mutazione Fattore V Leiden e G20210A della protrombina, in ragione della possibile associazione casuale di tali polimorfismi con l'alterazione trombofilica presente nella famiglia.

Bibliografia

1. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. Clin Chem 2001; 47: 1597-1606.

Allegato 1. Soggetti per i quali è indicato eseguire uno screening per trombofilia.

Soggetti sintomatici per tromboembolia venosa (TEV) in qualsiasi sede.

Soggetti sintomatici per uno o più episodi di trombosi venosa superficiale (TVS).

Soggetti asintomatici con storia familiare positiva per TEV o TVS. Familiari di primo grado di soggetti portatori di trombofilia ereditaria (limitatamente alla ricerca della alterazione presente nel soggetto probando più la ricerca della mutazione Fattore V Leiden e G20210A della protrombina, in ragione della possibile associazione casuale di tali polimorfismi con l'alterazione trombofilica presente nella famiglia).

Necrosi cutanea indotta da anticoagulanti orali.

Porpora fulminante neonatale.

Allegato 2. Linee guida per l'esecuzione di uno screening per trombofilia.

A) In linea generale lo screening per trombofilia non va eseguito

- *durante la fase acuta di un evento trombotico, sia venoso che arterioso*
- *durante la terapia anticoagulante (eparina, anticoagulanti orali)*
- *durante malattie intercorrenti acute che possono influenzare i risultati*
- *durante trattamento estrogeno-progestinico*
- *durante la gravidanza*
- *in caso di presenza di epatopatie gravi*
(le suddette controindicazioni non coinvolgono ovviamente i test di genetica molecolare, anche se è discutibile il vantaggio di eseguire tali indagini separatamente da uno screening più completo)

B) Si consiglia eseguire lo screening per trombofilia a distanza di almeno 3 mesi dall'evento tromboembolico venoso acuto e dopo la sospensione del trattamento anticoagulante da almeno 20-30 giorni.

Allegato 3. Test consigliabili per uno screening per trombofilia.*

Resistenza alla Proteina C attivata (e/o Fattore V Leiden)

Mutazione G20210A del gene della Protrombina

Antitrombina III

Proteina C

Proteina S (dosaggio immunologico della frazione libera)

Fibrinogeno

Omocisteinemia[#]

aPTT

Ricerca fenomeno Lupus Anticoagulante (LAC)

Anticorpi anticardiolipina

Anticorpi antiβ2 Glicoproteina I

Fattore VIII

(*) = è anche opportuno avere un criterio di funzionalità epatica, per cui è consigliabile eseguire anche un Tempo di Protrombina; (#) = non esiste accordo nel gruppo di studio circa l'opportunità di eseguire fin dall'inizio un test di sensibilizzazione con carico di metionina o soltanto nel caso che l'omocisteinemia di base sia normale; è opportuno uno studio del livello ematico di acido folico, vitamina B6 e vitamina B12 in caso il livello di omocisteina sia aumentato. Non è invece consigliata la ricerca del polimorfismo C677T del gene della MTHFR.

PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN CHIRURGIA

PREMESSA

I dati epidemiologici, che documentano la grande frequenza della patologia tromboembolica, e il fatto che questa patologia sia molto spesso asintomatica nelle fasi iniziali costituiscono la base razionale per l'impiego di misure di profilassi in pazienti a rischio. In effetti l'intervento chirurgico con le sue lesioni tissutali e la frequente immobilizzazione postoperatoria costituisce di per sé una condizione clinica caratterizzata da aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV), rischio che aumenta ulteriormente se sono presenti fattori di rischio individuali, quali quelli indicati nella Tabella 5.1.

L'entità del rischio tromboembolico prevedibile per il singolo paziente è il principale fattore di scelta tra le svariate misure di profilassi farmacologica e fisica che si sono dimostrate efficaci in studi controllati. Non bisogna tuttavia trascurare altri fattori, quali il rischio emorragico associato al trattamento, il costo, e gli inconvenienti per il paziente stesso. Per valutare il rischio di TVP postoperatoria sono state proposte varie classificazioni. Riportiamo qui le due più conosciute: la classificazione in 3 livelli di rischio proposta nel 1997 dall'European Consensus Conference¹ (Tabella 5.2) e quella in 4 livelli riportata nella 6a ACCP Consensus Conference sulla Terapia Antitrombotica² (Tabella 5.3).

Come si vede, si tratta di 2 classificazioni molto diverse, che conducono poi inevitabilmente a scelte differenti per quanto riguarda la profilassi. In attesa che si giunga ad una classificazione univoca, raccomandiamo che ogni ospedale valuti il problema e scelga la classificazione ritenuta più idonea. Per quanto riguarda la chirurgia generale si possono considerare maggiori tutti gli interventi laparotomici o gli interventi di chirurgia toracica effettuati in anestesia generale, di durata > 30 minuti. Si possono citare come esempi di chirurgia minore: quadrantectomia mammaria, ernioplastica secondo Lichtenstein, safe-nectomia. Anche per la chirurgia ginecologica sono da considerarsi maggiori gli

interventi laparotomici di durata > 30 minuti, mentre sono da considerarsi minori gli interventi per via vaginale o per via endoscopica su patologie benigne. Per la chirurgia urologica sono da considerarsi minori gli interventi in cistoscopia o la prostatectomia per via transuretrale.

Per quanto riguarda le raccomandazioni adotteremo in questa edizione la classificazione in 4 livelli di rischio.

Il rischio di eventi tromboembolici per le varie classi di rischio, determinato in base ai risultati dei numerosi studi condotti quando era considerato etico un gruppo di controllo non trattato, e riferentisi a diagnosi di TVP effettuata mediante captazione del fibrinogeno radiomarcato o flebografia bilaterale degli arti inferiori, è riportato nella Tabella 5.4.

Oltre alla valutazione del rischio tromboembolico individuale, prima dell'intervento è opportuno valutare anche il rischio emorragico del paziente, attraverso una adeguata anamnesi (in particolare informandosi se si siano verificate precedenti emorragie post-chirurgiche o post-estrattive dentarie, se sia presente una epatopatia oppure un'ulcera peptica in fase attiva, se il paziente sia in trattamento con farmaci attivi sull'emostasi, quali warfarin, acenocumarolo, aspirina, ticlopidina, clopidogrel), un accurato esame obiettivo, e un minimo screening della funzionalità emostatica comprendente conta delle piastrine, PT, e PTT. I dati raccolti permetteranno di classificare il paziente in due categorie rispettivamente a rischio emorragico normale o elevato (Tabella 5.5).

La profilassi antitrombotica peri-operatoria si avvale di mezzi farmacologici e di mezzi fisici.

MEZZI FARMACOLOGICI

I farmaci dimostratisi efficaci in studi randomizzati e attualmente in uso comprendono:

- Eparina a basse dosi (EBD: 5000 UI/12h; 5000 UI/8h)

- Eparine a basso peso molecolare (EBPM)
- Eparinoidi (Dermatansolfato, Danaparoid)
- Antitrombinici (Irudina, Melagatran)
- Fondaparinux
- Anticoagulanti orali

I farmaci antiaggreganti piastrinici e in particolare l'aspirina non sono raccomandati per la profilassi del TEV postoperatorio in quanto poco efficaci. Se si sceglie una profilassi farmacologica occorre considerare attentamente le controindicazioni e programmare gli opportuni esami di laboratorio se indicati.

Dato il rischio veramente esiguo di TEV, i bambini non necessitano di profilassi antitrombotica, se non in casi eccezionali.

EPARINA NON FRAZIONATA

L'eparina è un glicosaminoglicano estratto dalla mucosa intestinale suina, contenente una miscela eterogenea di polisaccaridi solforati con peso molecolare (p.m.) variante da 5.000 a 30.000 Daltons (p.m. medio pari a circa 15.000 Da). Il suo effetto anticoagulante è mediato dall'antitrombina e la sua somministrazione a basse dosi si è dimostrata da tempo efficace e sicura nella prevenzione del TEV.³⁻⁶ Gli schemi posologici più utilizzati sono 5000 U (0,2 mL nelle preparazioni concentrate di uso corrente) ogni 12 ore per via sottocutanea, oppure 5000 U ogni 8 ore, sempre per via s.c., iniziando in genere due-tre ore prima dell'intervento. Le 3 dosi quotidiane vengono preferite nella profilassi di pazienti a rischio tromboembolico relativamente elevato, anche se non esistono studi che dimostrino una maggiore efficacia di questo dosaggio. L'EBD si è dimostrata in grado di ridurre significativamente l'incidenza di TEV in chirurgia generale e in chirurgia ginecologica, mentre in chirurgia ortopedica maggiore si è dimostrata poco efficace, tanto che è stato proposto uno schema a dosi aggiustate,⁷ che non ha trovato vasta applicazione clinica per la complessità della procedura. In effetti in chirurgia ortopedica maggiore è senz'altro preferibile l'utilizzazione dell' EBPM, che oltre ad essere più efficace dell'eparina non frazionata,

risulta anche più vantaggiosa considerando il rapporto costo-benefici.⁸

La metanalisi di Collins *et al.*, che ha analizzato i risultati di più di 70 trials clinici randomizzati sulla profilassi antitrombotica post-operatoria, ha dimostrato che l'EBD aumentava del 50-70% il rischio di un eccessivo sanguinamento intraoperatorio o di ricevere emotrasfusioni, anche se il rischio assoluto restava assai basso (circa il 2%). Tuttavia negli studi che riguardavano interventi chirurgici ad alto rischio emorragico, l'aumento delle emorragie pari a circa il 66% riscontrato nei pazienti trattati significava un eccesso assoluto di complicanze emorragiche pari al 10% dei pazienti in profilassi eparinica. Un aumento paragonabile del rischio emorragico era riportato nei trials condotti in chirurgia generale e ortopedica, mentre aumenti maggiori erano riscontrati in chirurgia urologica. L'EBD viene somministrata abitualmente per 5-7 giorni nei pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia generale decorso senza particolari complicazioni, mentre in caso di allattamento prolungato è consigliabile proseguire per 2 o più settimane. Ogniquale volta venga prescritta eparina per periodi superiori a 5 giorni occorre considerare la possibilità di una piastrinopenia da eparina e monitorare opportunamente la conta piastrinica (vedi oltre).

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

Le EBPM sono glicosaminoglicani prodotti per degradazione chimica o enzimatica dell'eparina e le frazioni che sono state sviluppate commercialmente hanno un p.m. medio compreso tra 4000 e 6500 Daltons. Come l'eparina esercitano la loro azione antitrombotica indirettamente, mediante attivazione dell'antitrombina: tuttavia non tutte le molecole di eparina (frazionata o non) sono in grado di attivare l'antitrombina, ma soltanto quelle che contengono una specifica sequenza pentasaccaridica, presente in circa un terzo delle molecole di eparina e nel 15-25% delle molecole delle EBPM.⁹ Dopo interazione con il pentasaccaride, l'antitrombina va incontro ad una modificazione conformazionale della molecola che genera un incre-

mento di circa 1000 volte della sua attività anti-trombinica e anti-fattore Xa.¹⁰ Mentre per inibire una molecola di fattore Xa è sufficiente una molecola eparinica contenente la sequenza pentasaccaridica specifica, per inibire la trombina è necessario che oltre a contenere il pentasaccaride la molecola abbia una lunghezza sufficiente a legare sia la trombina che l'antitrombina, formando un complesso ternario.¹¹ Solo molecole contenenti almeno 18 unità saccaridiche sono in grado di inibire la trombina, e meno della metà delle molecole di EBPM hanno questa lunghezza.¹² Rispetto all'eparina, costituita in grandissima parte da molecole di lunghezza superiore a 18 unità saccaridiche, e avente quindi un'attività inibitoria equivalente sul fattore Xa e sulla trombina, le EBPM hanno una attività anti-trombinica inferiore all'attività anti-FXa.

Le EBPM hanno largamente soppiantato l'eparina non frazionata a basse dosi, in virtù della loro maggiore efficacia in alcune condizioni cliniche, della più lunga emivita (che consente la monosomministrazione giornaliera) e della minore incidenza di effetti collaterali (vedi piastrinopenia da eparina) dovuta alla minore interazione con le piastrine.¹³

Elenchiamo le EBPM in commercio in Italia, con le rispettive dosi delle confezioni fiala-siringa utilizzate per la profilassi anti-trombotica, espresse in U anti-FXa: Nadroparina 2850 U e 3800 U (Fraxiparina, Seleparina), Enoxaparina 2000 U e 4000 U (Clexane), Dalteparina 2500 U e 5000 U (Fragmin), Reviparina 1750 U e 4200 U (Clivarina), Parnaparina 3200 U e 4200 U (Fluxum). Le varie EBPM hanno molto in comune anche se le differenze molecolari possono certamente determinare differenze nell'efficacia e/o nella sicurezza. Sulla loro equivalenza a parità di dosaggio in unità anti-Fattore Xa si è molto discusso e non vi è un generale consenso. Un ulteriore problema riguarda il diverso dosaggio delle varie confezioni. In linea di massima è opportuno utilizzare per ogni specifica indicazione una EBPM che si è dimostrata efficace per quella indicazione in studi metodologicamente adeguati, rispettando il dosaggio utilizzato negli studi stessi.²

Oltre alle complicanze emorragiche, le

Tabella 5.6. Trattamenti impiegati per la profilassi del tromboembolismo venoso postoperatorio.

Trattamento	Descrizione
Eparina a basse dosi	5000 U di Ca o Na eparina s.c. ogni 12 o ogni 8 ore
Eparine a basso p.m.	Dosi variabili tra 1750 e 6000 U/die, s.c. in 1 o 2 somministrazioni
Fondaparinux	2.5 mg s.c. ogni 24 ore, iniziando almeno 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico
Danaparoid	750 U ogni 12 ore s.c.
Dermatansolfato	300 mg ogni 24 ore i.m., iniziando con 600 mg, 2 gg prima dell'intervento
Anticoagulanti orali	Warfarin 5 mg la sera prima dell'intervento o la sera dell'intervento, poi dose aggiustata per mantenere un INR tra 2,0 e 3,0
Irudina	15 mg x 2 s.c. iniziando subito prima dell'intervento
Compressione pneumatica intermittente	(Vari tipi di apparecchi)
Calze elastiche a compressione graduata	Da indossare durante l'intervento e nei giorni successivi
Filtri cavali	In casi con TVP acuta e controindicazioni assolute al trattamento anticoagulante

reazione avverse associate con l'impiego delle eparine includono la piastrinopenia immunologica, l'osteopenia e altre minori.

COMPLICANZE DEL TRATTAMENTO EPARINICO

Piastrinopenia da eparina

Si distinguono due tipi di piastrinopenia da eparina, il tipo I e il tipo II. Nel tipo I, la piastrinopenia è lieve-moderata, interviene nei primi 3 giorni dall'inizio del trattamento, è transitoria e non richiede l'interruzione del trattamento stesso. Nel tipo II la piastrinopenia è immunomediata, interviene in genere tra il 5° e il 15° giorno dall'inizio del trattamento, e richiede la sospensione immediata del trattamento stesso in quanto nel 50% dei casi si associa paradossalmente a gravi complicanze trombotiche, sia arteriose che venose. Una piastrinopenia di tipo II si verifica nell'1-2% dei casi trattati con eparina non frazionata a dosaggio terapeutico o profilattico per più di 10 giorni, mentre nel 10% dei casi

sono stati riscontrati anticorpi anti-eparina nel siero.¹⁴ La sua incidenza nei pazienti trattati con EBPM è molto inferiore. In caso di accertata o sospetta piastrinopenia da eparina tipo II, la somministrazione del farmaco deve essere immediatamente sospesa e deve essere iniziata una terapia anti-trombotica alternativa con Irudina o Danaparoid (meno documentato ma accettabile, in assenza dei due farmaci precedenti, l'uso di dermatansolfato). Deve essere inoltre verificato che non venga inavvertitamente somministrata eparina a piccole dosi nei cateteri venosi. Per diagnosticare precocemente una piastrinopenia da eparina è opportuno controllare la conta piastrinica durante la terapia eparinica, specie tra il 5° e il 15° giorno di trattamento.

Altre reazioni avverse

Una osteoporosi/osteopenia può intervenire dopo terapia prolungata (oltre 3 mesi) con eparina non frazionata, più raramente con EBPM. Altre reazioni avverse meno frequenti reazioni avverse comprendono reazioni flogistiche cutanee, aumento delle transaminasi, alopecia.

EPARINOIDI

Dermatansolfato

Il dermatansolfato è un glicosaminoglicano naturale estratto anch'esso dalla mucosa intestinale suina, che induce un effetto antitrombotico principalmente attraverso l'attivazione del cofattore II dell'eparina.¹⁵ La forma nativa di dermatansolfato ha un peso molecolare elevato (15.000-40.000 Da) e viene incompletamente e lentamente assorbita dopo iniezione sottocutanea o intramuscolare. Due studi italiani con endpoint flebografico hanno documentato l'efficacia clinica del dermatansolfato nella prevenzione delle TVP postoperatorie: alla dose di 300 mg ogni 12 ore per via intramuscolare si è dimostrato più efficace del placebo in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per frattura di femore,¹⁶ e alla dose di 600 mg i.m. somministrati 2 giorni prima dell'intervento + 300 mg i.m. una volta al dì nella fase postoperatoria è risultato più efficace dell'eparina standard 5000 U ogni 8 ore in pazienti neoplastici sottoposti a

Tabella 5.7. Intervalli consigliati nelle linee guida delle Società Medico-Scientifiche Tedesche (AWMF, 2003).

Farmaco	Ultima somministrazione prima dell'inserimento /rimozione del catetere	Dose successiva all'inserimento/rimozione del catetere
Eparina	4h	1h
EBPM	10-12h	2-4h
Fondaparinux	20-22h*	2-4h
Irudina	8-10h	2-4h

*36-42 ore con clearance della creatinina < 50ml/min.

vari interventi di chirurgia generale.¹⁷

Danaparoid

Il danaparoid è un eparinoide a basso p.m. contenente una miscela di eparansolfato (80-85%), dermatansolfato (10-14%) e condroitinsolfato (4-8%), estratto dalla mucosa intestinale suina, capace di interagire sia con l'antitrombina (il 5% circa del suo eparansolfato è in grado di legare l'antitrombina) che con il cofattore II dell'eparina (attraverso la sua quota di dermatansolfato) ed è in grado quindi di inibire la formazione di fibrina. E' stato valutato nella profilassi del TEV dopo interventi di chirurgia generale e ortopedica, nonché in pazienti con ictus cerebrale, con risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con eparina non frazionata. Il Danaparoid si è dimostrato particolarmente utile in corso di piastrinopenia da eparina, in quanto a differenza delle EBPM la percentuale di soggetti con reattività crociata è molto bassa.¹⁸ Non è in commercio in Italia.

FONDAPARINUX

Il Fondaparinux è un pentasaccaride sintetico (è stata sintetizzata chimicamente la frazione pentasaccaridica dell'eparina che interagisce con l'antitrombina) in grado di inibire selettivamente il Fattore Xa. Non possiede attività inibitoria sulla trombina, ma ne riduce significativamente la generazione bloccando la via intrinseca ed estrinseca della coagulazione.¹⁹ Alla dose di 2.5 mg s.c. somministrati almeno 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico, poi una volta al dì, si è dimostrato più efficace e ugual-

mente sicuro rispetto alle EBPM nella profilassi del TEV (riduzione del 50% circa delle TVP in confronto alle EBPM) dopo interventi di chirurgia ortopedica maggiore.²⁰⁻²³ Le reazioni avverse fino ad ora segnalate sono rare e includono aumento delle transaminasi e reazioni allergiche cutanee.

INIBITORI DELLA TROMBINA

Irudina

L'irudina è un farmaco ottenuto con tecnologia DNA ricombinante che riproduce la molecola ad azione anti-coagulante prodotta dalla sanguisuga (*Hirudo medicinalis*). Inibisce specificamente e stechiometricamente la trombina e alla dose di 15 mg × 2 al dì, s.c., si è dimostrata più efficace e ugualmente sicura rispetto all'eparina non frazionata e alle EBPM nella prevenzione del TEV dopo chirurgia ortopedica maggiore.²⁴⁻²⁶ E' stata usata con successo nei pazienti con piastrinopenia da eparina. Ha un costo elevato. Effetti collaterali: la somministrazione di irudina determina frequentemente lo sviluppo di anticorpi anti-irudina, che spesso prolungano l'emivita del farmaco. La riesposizione al farmaco raramente ha indotto reazioni allergiche tra le quali gravi forme di anafilassi. Altri rari effetti collaterali includono febbre, reazioni allergiche cutanee, nausea, ecc.

Melagatran, Ximelagatran

Tra le piccole molecole di sintesi in grado di inibire la trombina in modo non covalente, il melagatran²⁷ e la sua versione assorbibile per via orale, lo ximelagatran,²⁸ sono stati recentemente valutati in studi di fase II e III, anche nella profilassi del TEV post-operatorio.^{29,30} La loro efficacia appare essere sostanzialmente simile a quella delle EBPM, tuttavia il loro ruolo in questa specifica indicazione deve essere ancora definito.

ANTICOAGULANTI ORALI

Gli anticoagulanti orali, fra i quali il warfarin è quello più diffuso, sono stati impiegati nella profilassi del TEV dopo interventi chirurgici ad alto rischio, ma per la loro complessità di impiego, la latenza dell'effetto anticoagulante e il rischio di emorra-

gie non sono stati diffusamente utilizzati in Europa. In Nord-America vengono usati nella chirurgia ortopedica maggiore, iniziando con 5 mg di warfarin la sera prima dell'intervento o la sera dopo l'intervento, e aggiustando poi la dose in modo da mantenere un valore INR tra 2.0 e 3.0.

A parte il rischio emorragico, gli effetti collaterali dei cumarinici includono reazioni allergiche cutanee, alopecia, epatiti tossiche, osteopenia, e raramente necrosi cutanea. Per la loro teratogenicità sono controindicati in gravidanza.

MEZZI FISICI

Oltre alle misure farmacologiche, esistono mezzi fisici di profilassi antitrombotica, che agiscono essenzialmente (ma non esclusivamente) sulla stasi venosa. Hanno il vantaggio di non aumentare il rischio di emorragie postoperatorie e possono essere usati sia da soli che in associazione con mezzi farmacologici. Comprendono le calze elastiche a compressione graduata, la compressione pneumatica intermittente, e i filtri cavali. Il loro impiego trova applicazione come modalità unica di profilassi nei pazienti a rischio emorragico (pazienti neurochirurgici, pazienti con alterazioni della funzionalità emostatica, ecc) o in combinazione con mezzi farmacologici in pazienti a rischio trombotico elevato.

CALZE ELASTICHE

Sono disponibili per la profilassi antitrombotica calze elastiche a compressione graduata, cosiddette modulari, che determinano un pressione alla caviglia di circa 18 mm/Hg, e che devono essere indossate prima dell'intervento chirurgico e mantenute per una-due settimane in maniera continuativa anche se vanno sfilate per almeno un'ora al giorno per visualizzare eventuali lesioni agli arti. Le calze elastiche possono essere utilizzate in alternativa ai mezzi farmacologici nei pazienti a rischio trombotico moderato che presentino condizioni cliniche o laboratoristiche predisponenti ad emorragie; oppure possono essere utilizzate in associazione con altre modalità di profilassi in pazienti ad alto rischio.³¹⁻³⁴ Le controindicazioni sono rappresentate da

affezioni dermatologiche o lesioni cutanee, e dalla presenza di arteriopatia periferica grave e/o neuropatia diabetica, in quanto l'applicazione di calze elastiche in questi pazienti ha determinato in alcuni casi sviluppo di ulcere calcaneali.³⁵

La loro efficacia è stata conclusivamente documentata dalla metanalisi di Wells e collaboratori, che ha valutato i risultati di 12 studi di buon livello metodologico, dimostrando che l'impiego delle calze elastiche a compressione graduata riduce del 68% il rischio di TVP nella chirurgia generale a rischio moderato, rispetto a nessun trattamento.³⁶

Le calze elastiche da sole sono tuttavia inadeguate negli interventi chirurgici a rischio molto elevato, e quasi del tutto inefficaci anche negli interventi a rischio alto. In uno studio di Levine e collaboratori in pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio,³⁷ la flebografia bilaterale ha dimostrato una incidenza di TVP pari al 59% nel gruppo trattato con calze elastiche da sole (contro il 30% nei pazienti trattati con calze elastiche + EBPM). Risultati insoddisfacenti sono stati ottenuti anche in pazienti sottoposti a by-pass aorto-coronarico³⁸ e in pazienti neurochirurgici.^{39,40} Le calze elastiche sono risultate meno efficaci dell'EBD anche in chirurgia urologica.⁴¹

Risultati interessanti invece sono stati ottenuti utilizzando le calze elastiche in associazione con mezzi farmacologici come l'EBD o l'EBPM.^{33,34}

COMPRESSIONE PNEUMATICA INTERMITTENTE

La stasi venosa può essere prevenuta anche per mezzo di gambali gonfiabili che inducono una compressione pneumatica intermittente (CPI) di entrambi gli arti inferiori. Esistono in commercio apparecchi di vario tipo e foggia che esercitano una CPI dei muscoli delle gambe (i più diffusi), oppure che estendono la compressione anche alle cosce, o che si indossano come scarpe gonfiabili ed esercitano una CPI sulla pianta dei piedi. Questi ultimi possono essere applicati anche a pazienti con lesioni alle gambe. Oltre che all'aumento della velocità di flusso, si ritiene che il documentato effetto antitrombotico della CPI

Tabella 5.8. Frequenza di TEV dopo artroprotesi d'anca e di ginocchio, e dopo interventi per frattura del terzo superiore del femore.

Interventi Fatali%	TVP		EP	
	Totali%	Prossimali%	Totali%	Totali%
Protesi anca	45-57	23-36	0.7-30	0.1-0.4
Protesi ginocchio	40-84	9-20	1.8-7	0.2-0.7
Frattura del terzo superiore del femore	35-60	17-36	4.3-24	3.6-12.9

possa essere in parte attribuito alla stimolazione della fibrinolisi distrettuale e sistemica.⁴²

La profilassi mediante CPI è stata utilizzata soprattutto nella chirurgia ad alto rischio emorragico, come la neurochirurgia, l'urologia, e la cardiocirurgia, anche se in alcuni interventi urologici particolarmente invasivi (prostectomia e cistectomia radicale) l'impiego della CPI intraoperatoria è risultato associato con un significativo aumento delle perdite ematiche intraoperatorie.⁴³ La profilassi con CPI è stata anche impiegata in chirurgia generale, e in alcuni studi si è dimostrata equivalente all'EBD nel ridurre la frequenza di TVP,^{44,45} in chirurgia ginecologica,^{46,47} in cardiocirurgia⁴⁸ e in chirurgia ortopedica, dove si è dimostrata efficace nell'artroprotesi d'anca e di ginocchio.⁴⁹⁻⁵⁷

Numerosi studi hanno valutato l'efficacia della CPI associata a farmaci antitrombotici (warfarin, EBD, EBPM) riscontrando in genere un potenziamento dell'efficacia antitrombotica, o associata ad altri mezzi fisici di profilassi (calze elastiche). Questo ultimo tipo di abbinamento non si è rivelato particolarmente utile.^{38,58} I pochi studi di confronto tra i diversi tipi di apparecchi non hanno registrato differenze significative di efficacia.^{59,60}

FILTRI CAVALI

Utilizzati soprattutto per prevenire l'EP in pazienti con TVP prossimali che non possono essere trattati con anticoagulanti a dose terapeutica, i filtri cavali sono stati anche impiegati in prevenzione primaria dopo frattura di femore o prima di un intervento di artroprotesi elettiva d'anca in

pazienti con pregresso TEV.^{61,62} La procedura è indubbiamente efficace, ma non può essere raccomandata in questa indicazione, sia perchè non valutata adeguatamente in un trial clinico controllato nei confronti di altre procedure più semplici e meno costose, sia perchè l'inserimento del filtro cavale non è scevro da complicazioni, quali migrazione del filtro, occlusione cavale e trombosi distale, nonostante il progressivo miglioramento dei modelli e dei materiali.^{63,64} Possono essere considerati in pazienti con traumi multipli ad altissimo rischio di tromboembolismo, se non sono praticabili le procedure di profilassi meno impegnative.

Viene riportato nella Tabella 5.6 uno schema riassuntivo dei mezzi farmacologici e fisici di profilassi.

ANESTESIA NEURASSIALE

Uno dei problemi dibattuti riguarda il tipo di anestesia impiegata, se cioè l'anestesia con blocchi centrali sia gravata da un minor rischio tromboembolico. Dal punto di vista fisiopatologico vi sono giustificazioni possibili per questa evenienza, in quanto è stato dimostrato un minor rallentamento del deflusso venoso in corso di anestesia spinale rispetto all'anestesia generale,⁶⁵ e un minor aumento nel plasma di fattore VIII antigene,⁶⁶ tuttavia una serie di studi che hanno valutato retrospettivamente l'incidenza di trombosi venose postoperatorie nelle due categorie di pazienti non hanno riscontrato differenze significative,^{67,68} come pure uno studio prospettico su 262 pazienti.⁶⁹ Al contrario, una differenza a favore dell'anestesia spinale è stata trovata in 3 piccoli studi prospettici⁷⁰⁻⁷² e in un grande studio sull'artroprotesi d'anca.⁷³ E' quindi possibile che l'anestesia con blocco centrale comporti un minor rischio tromboembolico rispetto all'anestesia generale, tuttavia questa riduzione di rischio non è tale da poter omettere una specifica profilassi antitrombotica negli interventi di chirurgia ortopedica nei quali venga praticata tale anestesia.

E' stata segnalata specialmente ma non esclusivamente in USA una serie di casi di emorragie spinali in pazienti operati in anestesia con blocco centrale che ricevevano

una profilassi antitrombotica con EBPM.⁷⁴

⁷⁷ Molti di questi casi si sono verificati in stretto rapporto temporale con l'inserimento o la rimozione del catetere peridurale e hanno condotto a gravi sequele. Per questo motivo varie Società di Anestesia e Rianimazione hanno codificato e raccomandato adeguati intervalli temporali tra l'inserimento o la rimozione del catetere e la somministrazione dei farmaci anticoagulanti impiegati per la profilassi (Tabella 5.7).

CHIRURGIA GENERALE

La maggior parte dei pazienti valutati negli studi di tromboprofilassi in chirurgia generale erano operati di chirurgia gastroenterologica elettiva, tuttavia alcuni studi comprendevano pazienti sottoposti ad interventi ginecologici, urologici, oppure di chirurgia toracica o vascolare, e i dati relativi all'incidenza del TEV e all'efficacia della tromboprofilassi vengono estrapolati anche a questi tipi di interventi. Quasi tutti i pazienti avevano un'età >40 anni, e nella grande maggioranza dei casi la valutazione dell'incidenza di TVP era effettuata mediante impiego del fibrinogeno radiomarcato.

Complessivamente da questi studi è emerso che l'incidenza di TVP in chirurgia generale è del 20-25% in pazienti non trattati, che saliva al 29% in quelli con neoplasia. Nel 7% dei pazienti la TVP interessa una vena prossimale. L'incidenza di EP clinicamente manifesta è dell'1.6% mentre quella di EP fatale è dello 0.9%.²

L'EBD è risultata sicuramente efficace sia nello schema posologico 5000 U/12h che 5000 U/8h nel ridurre di oltre il 60% l'incidenza di TVP e di oltre il 70% le EP fatali senza un aumento statisticamente significativo delle emorragie maggiori, mentre aumenta la frequenza delle emorragie minori, della necessità di emotrasfusioni, e di ematomi della ferita chirurgica.^{3,6} L'EBD deve essere usata con cautela in pazienti con alterazioni dell'emostasi e in pazienti in cui si presume una guarigione della ferita difficoltosa.

Anche le EBPM sono state valutate in numerosissimi studi controllati e in svariata

te metanalisi^{78,79} e complessivamente possiamo concludere che la loro efficacia e sicurezza è simile a quella della EBD in questo tipo di interventi chirurgici. A favore delle EBPM gioca essenzialmente la minor incidenza di piastrinopenia da eparina, e il vantaggio della monosomministrazione giornaliera. Le discrepanze tra gli studi che hanno evidenziato una minore incidenza di complicanze emorragiche con le EBPM e quelli che viceversa hanno riscontrato meno emorragie nei pazienti trattati con EBD sono facilmente spiegabili sulla base delle differenti dosi di EBPM impiegate: dosi di EBPM > 3400 U anti-Xa sono associate con più emorragie rispetto all' EBD, mentre dosi < 3400 U anti-Xa sono associate con una minor incidenza di complicanze emorragiche.⁸⁰ Parallelamente vi è evidenza che le dosi basse sono meno efficaci: in uno studio svedese,⁸¹ 2070 pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale (66% per neoplasia) furono randomizzati ad un trattamento con due diverse dosi di dalteparina, 2500 U e 5000 U una volta al dì rispettivamente, iniziate entrambe la sera prima dell'intervento. L'incidenza di TVP valutate con fibrinogeno radiomarcato risultò essere pari al 6.6% nel gruppo di pazienti trattati con la dose di 5000 U, e al 12.7% in quelli trattati con la dose inferiore ($p < 0.001$). In particolare la dose di 2500 U, che peraltro si associava con una minor incidenza di complicanze emorragiche (2.7% VS 4.7%, $p = 0.02$) risultò scarsamente efficace nei pazienti neoplastici. Si può quindi affermare che nei pazienti a rischio tromboembolico moderato è preferibile scegliere una dose bassa di EBPM, tanto più che gli eventi clinici sono oggi relativamente bassi rispetto al passato, verosimilmente grazie ai progressi della tecnica chirurgica.⁸² Viceversa nei pazienti a rischio tromboembolico alto, o molto alto, è opportuno somministrare una dose relativamente elevata di EBPM.

Vi è generale accordo sul timing della prima dose di eparina non frazionata o di EBPM in chirurgia generale: si preferisce l'inizio pre-operatorio, in genere 2-3 ore prima dell'intervento, tranne che si impieghino dosi di EBPM > 3400 U, nel qual caso è preferibile lasciar trascorrere un tempo più

lungo tra la prima somministrazione e l'inizio dell'intervento (10-12 ore). Un inizio post-operatorio può essere preso in considerazione per i pazienti a rischio emorragico elevato.

Per quanto riguarda la durata ottimale della profilassi, 5-7 giorni sono in genere sufficienti in chirurgia generale,⁸³ se il paziente recupera rapidamente la capacità di deambulazione. Un prolungamento della profilassi può essere considerato in pazienti che restano allettati per tempi più lunghi, e specialmente per i pazienti neoplastici. Infatti un recente studio di Bergqvist e collaboratori su 322 pazienti con neoplasia⁸⁴ ha dimostrato una riduzione significativa di trombosi venose flebografiche nel gruppo trattato con enoxaparina 4000 U s.c. una volta al dì per ulteriori 3 settimane oltre ai classici 6-10 giorni postoperatori.

Quanto agli altri metodi di profilassi, il dermatansolfato è stato impiegato con successo in uno studio policentrico italiano che ha randomizzato 842 pazienti con neoplasia ad un trattamento con dermatansolfato alla dose di 600 mg i.m. 2 gg prima dell'intervento, poi 300 mg/die i.m. oppure ad un trattamento con EBD 5000 U ogni 8 ore.¹⁶ L'efficacia venne valutata nei 521 pazienti che ebbero una flebografia adeguata e l'incidenza di TVP risultò pari al 15% nei pazienti trattati con dermatansolfato, e del 22% nei pazienti trattati con eparina ($p = 0.033$). Sovrapponibile la frequenza di complicanze emorragiche.

Il fondaparinux non è stato valutato per la profilassi del TEV in chirurgia generale, e anche con il warfarin l'esperienza è alquanto limitata.

I mezzi fisici di profilassi (compressione pneumatica intermittente e calze elastiche) sono invece da considerare in pazienti ad alto rischio emorragico, in alternativa ai mezzi farmacologici, oppure in pazienti a rischio tromboembolico particolarmente elevato, in associazione con gli stessi. Le calze elastiche a compressione graduata sono particolarmente interessanti a questo riguardo in quanto di semplice uso e di basso costo e nei pazienti a moderato rischio trombotico ed alto rischio emorragico possono essere considerate il mezzo di profilassi più indicato.

Per quanto riguarda la chirurgia laparoscopica, è difficile dare indicazioni attendibili per la scarsità dei trials effettuati. Alcuni studi hanno evidenziato una elevata incidenza di complicanze tromboemboliche sia dopo interventi di surrenectomia che dopo interventi di colecistectomia^{85,86} per cui appare prudente considerare tali interventi a rischio moderato, specialmente in caso di fattori di rischio individuale associati (obesità, impiego di estrogeni, ecc).

Vanno considerati in linea di massima a basso rischio, e quindi senza necessità di profilassi antitrombotica, gli interventi eseguiti in regime di Day-Surgery, quali gli interventi di ernioplastica inguinale eseguiti in anestesia locale con applicazione di retina contentiva secondo Lichtenstein, o le safenectomie, salvo che il paziente abbia importanti fattori individuali di rischio (pregresso TEV o trombofilia, obesità, ecc).

Le considerazioni espresse per la chirurgia generale valgono anche per la chirurgia ginecologica, che ha una incidenza specifica modesta per numero e qualità, a parte lo studio Enoxacan che ha riguardato pazienti oncologiche,⁸⁷ dimostrando equivalenza quanto ad efficacia e sicurezza tra enoxaparina 4000 U s.c. una volta al dì ed eparina 5000 U ogni 8 ore. Vanno probabilmente considerati a basso rischio gli interventi laparoscopici per patologie benigne in donne di età < 40 anni, e a rischio moderato quelli effettuati su pazienti di età compresa tra 40 e 60. In questi ultimi possono essere raccomandate le calze elastiche a compressione graduata, associate a EBPM a dosi basse se sono presenti fattori individuali di rischio. A rischio alto, o molto alto a seconda dei casi vanno considerati gli interventi laparotomici per patologia neoplastica.

Anche per la chirurgia urologica gli studi di tromboprofilassi sono relativamente pochi. Vengono comunque considerati a basso rischio gli interventi di prostatectomia transuretrale, per cui la profilassi farmacologica non appare indicata, anche per il rischio di emorragie: la mobilitazione precoce post-operatoria rappresenta in questi pazienti l'unica procedura racco-

mandata² e questo vale anche per gli interventi effettuati in cistoscopia. Una profilassi con EBD o con EBPM è invece raccomandata per gli interventi di nefrectomia, cistectomia o prostatectomia laparotomica, semplice o radicale.

CHIRURGIA ORTOPEDICA

CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE

La chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori è stata oggetto di numerosi studi controllati che hanno evidenziato una elevata incidenza di TVP post-operatorie, in particolare dopo interventi di artroprotesi d'anca e di ginocchio, e dopo interventi di osteosintesi per frattura di femore. La Tabella 5.8 riporta i dati cumulativi riguardanti TVP totali, TVP prossimali, EP totali e EP fatali, in assenza di profilassi antitrombotica.²

Occorre dire tuttavia che a queste altissime percentuali di TVP asintomatiche riscontrate con le procedure di screening (in genere utilizzando la flebografia bilaterale degli arti inferiori) non corrisponde una paragonabile incidenza di trombosi sintomatiche, come risulta dagli studi epidemiologici e dalla clinica. Per esempio, in una coorte di 1162 pazienti consecutivi operati di artroprotesi d'anca e nei quali l'unica forma di profilassi era l'impiego delle calze elastiche, la frequenza cumulativa di TEV a 6 mesi fu del 3.4%. Una EP fu riscontrata nel 1.6% dei casi, e risultò fatale nello 0.3% dei pazienti. TVP furono diagnosticate nell'1.9%.⁸⁸ Analogamente, un altro studio⁸⁹ ha mostrato che tra i pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi di ginocchio che ricevevano una profilassi antitrombotica con le sole calze elastiche, l'incidenza cumulativa di EP a 3 mesi era pari all'1.5% (0.2% fatale). L'incidenza di EP fatale tuttavia non è trascurabile: nello studio di Hunter e Frostick⁹⁰ su 908 pazienti ortopedici trattati con eparina o EBPM, (tra cui 302 artroprotesi d'anca, 224 artroprotesi di ginocchio e 365 fratture di femore), 5 pazienti, tutti operati d'artroprotesi d'anca, morirono nel primo mese per EP.

E' vero quindi che la grande maggioranza delle TVP postoperatorie non dà seri problemi clinici, tuttavia l'EP non è un evento raro e inoltre a distanza di tempo

alcuni casi di TVP asintomatica possono causare insorgenza di sindrome post-trombotica.⁹¹

Vi è accordo unanime pertanto che questi pazienti debbano ricevere una profilassi farmacologica contro il TEV, per almeno 10-14 giorni dopo l'intervento chirurgico. Un intenso dibattito si è sviluppato sulla opportunità di proseguire ulteriormente la profilassi, dopo che una serie di studi ha documentato che dosi profilattiche di enoxaparina e di dalteparina (4000 U e 5000 U rispettivamente) somministrate per 28-35 giorni riducono significativamente l'incidenza di TVP nei confronti dei pazienti trattati solo per 10-14 giorni.⁹²⁻⁹⁶ La tendenza attuale è quella di optare per una profilassi prolungata (4-5 settimane dopo l'intervento) dopo artroprotesi d'anca e dopo interventi per frattura di femore, mentre non vi è evidenza che i pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio necessino di proseguire la profilassi dopo le tradizionali 2 settimane.⁹⁶ Piuttosto appare indicato in questi pazienti un potenziamento della profilassi antitrombotica post-operatoria, dato che l'incidenza di TEV resta alta nelle prime due settimane dopo l'intervento, nonostante il trattamento con EBPM o con anticoagulanti orali.

Questo potenziamento può essere ottenuto associando al trattamento con EBPM l'impiego della compressione pneumatica intermittente, risultata particolarmente efficace in questi pazienti, oppure utilizzando il fondaparinux.

Per quanto riguarda la scelta del tipo di trattamento da impiegare, studi di confronto hanno dimostrato che varie EBPM somministrate alle dosi opportune sono più efficaci dell'EBD,² e per quanto riguarda l'artroprotesi di ginocchio, sono più efficaci anche del warfarin. Per questo motivo oltre che per la loro praticità le EBPM negli ultimi anni hanno rappresentato il tipo di profilassi antitrombotica di prima scelta in chirurgia ortopedica, almeno in Europa.

Recentemente ottimi risultati sono stati ottenuti con l'impiego del fondaparinux, un pentasaccaride di sintesi che inibisce elettivamente il fattore Xa. Quattro grandi studi controllati effettuati in pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi d'an-

ca, di ginocchio e per frattura del terzo superiore del 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) le complicanze emorragiche.²¹⁻²⁴ Per quanto riguarda l'artroprotesi d'anca, questa 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.

Uno studio recente (Penthifra plus) ha paragonato fondaparinux somministrato per una sola settimana con fondaparinux somministrato per quattro settimane dopo intervento per frattura del terzo superiore del femore⁹⁷ evidenziando una notevole differenza nella efficacia relativa (-96% di riduzione del rischio relativo con la profilassi prolungata).

Anche per il warfarin uno studio di Prandoni e collaboratori ha dimostrato che un trattamento prolungato (fino a 4 settimane dopo la dimissione) è superiore al trattamento breve (limitato al periodo di ricovero) nei pazienti operati per frattura del terzo superiore del femore.⁹⁸

Per quanto riguarda il quesito sul quando iniziare la somministrazione delle EBPM, i risultati ottenuti con il Fondaparinux iniziato 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico sostengono indirettamente il concetto del *just in time* proposto da Hull e collaboratori, secondo i quali il tempo ottimale per iniziare il trattamento con EBPM non è né 12 ore prima né 12 ore dopo, ma poche ore prima o dopo l'intervento, scegliendo una posologia più bassa per la prima somministrazione.⁹⁹ A tutt'oggi tuttavia tutte e 3 le modalità appaiono praticabili.

La necessità di prolungare la profilassi antitrombotica oltre i 7-8 giorni nei pazien-

ti ortopedici pone il problema di prevenire la piastrinopenia da eparina di II tipo. Anche se il trattamento con EBPM riduce sensibilmente il rischio di questa complicanza, è comunque raccomandabile controllare una conta piastrinica sia prima della dimissione del paziente, che una settimana dopo.

La compressione pneumatica intermittente, in combinazione con le EBPM è consigliabile nell'artroprotesi di ginocchio, e rappresenta un approccio ragionevole anche nell'artroprotesi d'anca o in altri interventi chirurgici a rischio molto elevato. Rappresenta inoltre la modalità di scelta nei pazienti ad alto rischio emorragico.

CHIRURGIA ORTOPEDICA MINORE E TRAUMATOLOGIA ORTOPEDICA

La frequenza del TEV dopo interventi di discectomia lombare o altri interventi sulla colonna vertebrale, nonché dopo interventi di fissazione di fratture tibiali o peroneali non è ben conosciuta in quanto poco e mal studiata.¹⁰⁰ Alcuni studi² hanno valutato mediante metodica ecodoppler l'incidenza di TVP degli arti inferiori in pazienti operati di chirurgia elettiva spinale e nei quali era stata applicata una profilassi con mezzi fisici, riscontrando complessivamente percentuali di TVP molto basse (3% su 554 pazienti). Al contrario, un'elevata frequenza di TVP (28-45%) è stata riscontrata con flebografia in piccoli studi su pazienti con fratture,^{101,102} nonché in vari interventi elettivi sul ginocchio, quali meniscectomia tradizionale, patellectomia, sinoviectomia e artrodesi.¹⁰⁵ Nell'ultima decade sono stati pubblicati alcuni studi randomizzati di intervento su questo tipo di pazienti, inclusi quelli con lesioni dei tessuti molli che richiedevano immobilizzazione di un arto inferiore in apparecchio gessato:

Kuiath e collaboratori¹⁰⁴ hanno dimostrato l'efficacia della nadroparina 2850 U/die in uno studio su 253 pazienti valutati con ecodoppler + conferma flebografica nei casi positivi. (TVP = 4.8% vs 16.5% con placebo; $p < 0,01$). Nel sottogruppo con distorsione della caviglia la percentuale di pazienti con TVP fu rispettivamente del 2,4% e del 11,3%. Come fattori di rischio

trombotico vennero identificati in questo studio l'età >30 anni, l'obesità, le vene varicose e la presenza di frattura.

Koch e collaboratori¹⁰⁵ hanno dimostrato l'efficacia dell'EBPM Mono-Embolex 3000 U/die in uno studio su 339 pazienti anch'essi con lesioni agli arti inferiori. Una TVP (valutazione ecodoppler) si registrò in 7 casi sui 163 del gruppo placebo (4.3%) e in nessun caso nel gruppo EBPM (0%; $p < 0.01$).

Jorgensen e collaboratori¹⁰⁶ hanno confrontato tinzaparina 3500 U/die contro nessuna profilassi in 300 pazienti nei quali era prevista una immobilizzazione di un arto inferiore in un apparecchio gessato, per un periodo non inferiore a 3 settimane. L'incidenza di TVP era indagata mediante flebografia monolaterale. Nei 205 pazienti valutabili, una TVP venne riscontrata in 10/99 pazienti nel gruppo trattato, e in 18/106 pazienti nel gruppo di controllo ($p = NS$).

Lassen et al.¹⁰⁷ hanno valutato reviparina 1750 U vs placebo in 440 pazienti immobilizzati in apparecchio gessato per almeno 5 settimane a causa di una frattura della gamba o di una rottura del tendine d'Achille. L'incidenza di TVP era indagata con flebografia monolaterale, che dimostrò presenza di TVP nel 9% dei pazienti trattati con EBPM e nel 19% dei pazienti nel gruppo placebo ($p < 0.05$).

Da queste ricerche sembra di poter concludere che una profilassi antitromboembolica con mezzi fisici sia consigliabile dopo interventi chirurgici spinali (anche se non vi è certezza sulla sua efficacia), che una profilassi con EBPM sia consigliabile (anche se non vi è certezza sulla sua efficacia) dopo interventi elettivi aperti sul ginocchio, che una profilassi con EBPM sia indicata in pazienti con frattura delle ossa della gamba, con rottura del tendine d'Achille e con lesioni di altri tessuti che richiedono l'immobilizzazione dell'arto, sia che vengano operati o meno. Un'eccezione può essere fatta per pazienti con traumi minori senza fattori di rischio trombotico individuale (inclusi i pazienti con fratture del piede), nei quali studi osservazionali hanno evidenziato una trascurabile incidenza di TVP senza profilassi.^{108,109} Analo-

gamente non vi è indicazione alla trombofilassi farmacologica nelle lesioni minori degli arti inferiori (distorsioni, infrazioni, lesioni dei legamenti, traumi muscolari, ferite lacero-contuse ecc) che non richiedono immobilizzazione dell'arto.

INTERVENTI IN ARTROSCOPIA

L'incidenza di TEV dopo interventi artroscopici sul ginocchio è certamente inferiore a quella riscontrata dopo interventi tradizionali, ma gli studi effettuati discorrono sulla dimensione del rischio. Nel già citato studio di Stringer *et al.*,¹⁰³ la flebografia monolaterale evidenziò una incidenza di TVP del 4.2%, mentre nello studio di Demers e collaboratori,¹¹⁰ con la stessa metodica si osservò una incidenza di TVP del 18% (5% prossimali). Una TVP o una EP fu riscontrata in 12 dei 101 pazienti esaminati nello studio di Schippinger,¹¹¹ mentre in uno studio prospettico su 239 pazienti, Jaureguito *et al.* hanno evidenziato con eco-Doppler un'incidenza di TVP pari al 2.9%.¹¹² Due recenti studi di intervento hanno confrontato una EBPM contro nessuna profilassi antitrombotica. Nello studio di Wirth *et al.*, 239 pazienti vennero valutati in cieco mediante eco-Doppler, e una TVP venne diagnosticata in 5/117 pazienti non trattati e in 1/116 dei pazienti trattati con reviparina per 7-10 giorni.¹¹³ Nello studio di Michot *et al.*, 130 pazienti vennero parimenti valutati in cieco con eco-Doppler, e una TVP venne diagnosticata in 10/64 pazienti non trattati e in 1/64 pazienti trattati con dalteparina ($p = 0.004$), somministrata alla dose di 2500 U nei pazienti di peso < 70 Kg e di 5000 U nei pazienti di peso > 70 Kg,¹¹⁴ per 4 settimane. In una recente review, Bergqvist e Lowe concludono che in questo tipo di interventi la trombofilassi è opzionale,¹¹⁵ tuttavia sulla base degli studi di intervento sembra raccomandabile una profilassi con EBPM, eventualmente iniziata dopo l'intervento chirurgico.

NEUROCHIRURGIA, MIELOLESIONE, GRAVI TRAUMI

I pazienti che vengono sottoposti ad un intervento di neurochirurgia intracranica

elettiva hanno un rischio di TVP ed EP postoperatoria lievemente superiore ai pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia generale. La percentuale cumulativa di TVP nei gruppi di controllo non trattati negli studi che hanno utilizzato il radiofibrinogeno è risultata del 24%.¹¹⁶⁻¹²¹ I mezzi fisici di profilassi sono stati preferiti per il timore di emorragie intracraniche. L'EBD è stata valutata in 3 studi, risultando efficace e sicura. Due studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di EBPM in pazienti sottoposti ad interventi di neurochirurgia elettiva. Nurmohamed *et al.* hanno valutato la nadroparina somministrata alla dose di 2850 U una volta al dì, a partire dal 1° giorno postoperatorio, associata alle calze elastiche, nei confronti delle calze elastiche da sole in 485 pazienti.⁴⁰ Una adeguata flebografia fu ottenuta in 166 di 241 pazienti randomizzati a nadroparina, e in 179 dei 244 controlli. Nel gruppo EBPM furono registrate 31 TVP (19%), vs 47 (26%) nel gruppo di controllo ($p = 0.047$). Emorragie gravi si verificarono in 6 pazienti del gruppo nadroparina, e in 2 pazienti nel gruppo di controllo ($p = 0.09\%$). Agnelli e collaboratori hanno valutato enoxaparina alla dose di 4000 U una volta al dì in 307 pazienti, in gran parte sottoposti ad interventi di craniotomia elettiva per neoplasie.⁴¹ Una adeguata flebografia fu ottenuta in 259 pazienti. La frequenza di TVP risultò pari al 32% nel gruppo placebo + calze elastiche, VS 17% nel gruppo enoxaparina + calze elastiche ($p = 0.004$). Sei pazienti nel gruppo enoxaparina vs. 4 pazienti nel gruppo placebo svilupparono emorragie determinanti la sospensione del trattamento. Un'EP fatale si verificò nel gruppo placebo.

I risultati di questi studi sono importanti per due motivi: da un lato evidenziano un'alta incidenza di TVP (26-32%) in pazienti neurochirurgici che utilizzavano calze elastiche a compressione graduata, smentendo i buoni risultati osservati con questo metodo di profilassi in studi precedenti, dall'altro mostrano che la somministrazione di EBPM è sicura, purchè iniziata il giorno dopo l'intervento, escludendo i pazienti che presentino alla TC cerebrale di controllo segni evidenti di sanguinamento.

Al momento attuale quindi possiamo dire che l'impiego delle calze elastiche da sole è inadeguato in quanto non è in grado di prevenire né le TVP asintomatiche né gli eventi clinici. Possono essere prese in considerazione sia la CPI, che ha dato buoni risultati anche nella chirurgia spinale,⁶⁰ che l'eparina sottocutanea post-operatoria, specie l'EBPM.

LESIONE DEL MIDOLLO SPINALE CON PARAPLEGIA

Dopo lesione midollare esitante in paraplegia, l'incidenza di TVP e di EP cliniche è pari al 16% e al 5% rispettivamente,¹²² mentre l'incidenza di TVP diagnosticata con metodi strumentali varia dal 18 al 100%, con una media del 40%, in 9 studi che hanno usato il fibrinogeno radiomarcato o la flebografia per lo screening.¹²³ Il periodo di maggior rischio corrisponde alle prime due settimane dopo la lesione. L'EP fatale è rara dopo i 3 mesi dal trauma. Vari metodi di profilassi antitrombotica sono stati valutati in piccoli trials, che hanno utilizzato soprattutto la pletismografia ad impedenza e il fibrinogeno radiomarcato per lo screening di TVP. L'EBD è stata confrontata contro nessun trattamento, contro eparina a dosi aggiustate, e contro EBPM. Nel primo studio¹²⁴ venne osservata un'incidenza bassissima di TVP sia nel gruppo di controllo che nel gruppo EBD. Negli altri due invece,^{125,126} entrambi di Green e collaboratori, la frequenza di TVP nei pazienti trattati con EBD risultò elevata (24 e 31%), mentre buoni risultati vennero ottenuti sia con l'eparina a dosi aggiustate (TVP = 7%), che con tinzaparina 3500 U una volta al dì (0/20 pazienti). La tinzaparina è stata valutata sempre da Green et al. in altri 48 pazienti, e la frequenza di TVP risultò del 14%, mentre venne registrata una complicità emorragica.¹²⁷ La CPI ha dato risultati sconcertanti (40% di TVP nei pazienti trattati).

Un'associazione tra mezzi farmacologici e fisici è stata valutata contro nessun trattamento da Merli e collaboratori, che hanno usato calze elastiche, CPI e EBD.¹²⁸ La frequenza di TVP esaminata con fibrinogeno radiomarcato è risultata pari al 5% nel gruppo trattato e pari al 35% nel gruppo di

controllo.

Anche se sarebbe auspicabile la realizzazione di un grande studio multicentrico per definire con certezza il miglior metodo di profilassi antitrombotica da applicare ai pazienti con mielolesione acuta e paraplegia, i dati fino ad ora disponibili sembrano privilegiare le EBPM.

TRAUMATISMI MULTIPLI

L'incidenza di TVP nei pazienti con gravi traumi è molto elevata: in uno studio prospettico su 716 pazienti effettuato da Geerts e collaboratori,¹²⁹ la flebografia dimostrò presenza di TVP degli arti inferiori nel 58% dei pazienti (prossimale nel 18%). In un secondo studio dello stesso gruppo su 344 pazienti, venne paragonata l'efficacia e la sicurezza della profilassi con enoxaparina 3000 U × 2 nei confronti dell'eparina non frazionata 5000 U × 2.¹³⁰ L'enoxaparina si dimostrò più efficace, in quanto una TVP venne riscontrata nel 30% dei pazienti nel gruppo enoxaparina e nel 45% dei casi nel gruppo EBD ($p = 0.016$). Ottimi risultati con l'impiego dell'EBPM in questi pazienti sono riportati anche da Knudson e collaboratori, che hanno confrontato questo metodo di profilassi con la compressione pneumatica intermittente in una grande casistica,¹³¹ e da Haentjens in uno studio prospettico su 283 pazienti con fratture spinali, pelviche o degli arti inferiori, che furono randomizzati a ricevere nadroparina alla dose fissa di 2850 U al dì, oppure ad una dose variabile a seconda del peso corporeo o dell'intervallo di tempo dall'intervento chirurgico. In questo studio non venne osservato alcun vantaggio in termini di efficacia o di sicurezza somministrando l'EBPM in dose aggiustata.¹³²

La scarsa efficacia dell'eparina sottocutanea in questi pazienti era già stata evidenziata da una precedente metanalisi di Upchurch e collaboratori, che aveva considerato 5 recenti studi prospettici su pazienti con gravi traumi (injury severity score > 10), nei quali lo screening per TVP era stato effettuato con eco-Doppler; alcuni di questi studi avevano paragonato la terapia anticoagulante con la CPI.¹³³ Su un totale di 1012 pazienti la frequenza di TVP/EP risultò pari al 10% nei casi trattati

con eparina sottocutanea, e pari al 7% in quelli non trattati con anticoagulanti.

La CPI, da sola o associata all'eparina sottocutanea è risultata discretamente efficace nello studio di Satiani e collaboratori, che su una casistica osservazionale di 148 pazienti hanno riscontrato all'esame eco-Doppler una incidenza di TVP pari al 5%.¹³⁴

Risultati meno brillanti sono invece riportati da Velmahos e collaboratori su una popolazione di 200 pazienti ad alto rischio:¹³⁵ un protocollo che prevedeva la somministrazione di EBD e CPI, da soli o in combinazione, non ha impedito di prevenire una TVP nel 13% dei casi (screening seriato con eco-Doppler).

Piuttosto controverso l'impiego dei filtri cavali a scopo profilattico. Rogers et al. riportano una bassa percentuale di EP e un'alta frequenza di pervietà a distanza con un protocollo che prevede di inserire un filtro nei pazienti politraumatizzati ad alto rischio.¹³⁶ Spain et al. riportano soddisfacenti risultati con un protocollo che prevede l'utilizzazione della CPI nella maggior parte di casi e l'inserimento del filtro cavale in casi eccezionali.¹³⁷

In conclusione, appare evidente nei pazienti traumatizzati una discrepanza tra l'altissima frequenza di TVP evidenziate con la flebografia e una frequenza relativamente contenuta di eventi clinici. Per quanto riguarda il tipo di profilassi anti-trombotica consigliabile nei pazienti a rischio, l'EBD risulta poco efficace. Attualmente sono da prendere in considerazione la compressione pneumatica intermittente e l'eparina a basso peso molecolare, ma ulteriori studi sono necessari per definire meglio il problema, ed è auspicabile soprattutto un maggior numero di trials prospettici controllati.

Raccomandazioni

Ogni ospedale dovrebbe avere un protocollo scritto riguardante la prevenzione delle complicanze tromboemboliche, specialmente per i pazienti ad alto rischio.

La profilassi del TEV con aspirina è sconsigliata, in quanto

esistono misure alternative di profilassi più efficaci (grado 1 A).

In tutti i pazienti che ricevono un'anestesia o un'analgesia spinale o peridurale i farmaci anti-coagulanti devono essere usati con cautela, e comunque non devono essere somministrati nelle ore immediatamente prima o dopo l'inserimento o il disinserimento del catetere (grado 1 C+)

Chirurgia generale, ginecologica e urologica

(Le caratteristiche delle varie classi di rischio tromboembolico sono esposte nella Tabella 5.3, le classi di rischio emorragico sono riportate nella Tabella 5.5).

1. Pazienti a basso rischio tromboembolico

Nessuna profilassi specifica a parte la mobilizzazione precoce (grado 1 C)

2a) Pazienti a rischio tromboembolico moderato, rischio emorragico normale

Eparina calcica 5000 U ogni 12 ore o
 Reviparina 1750 u ogni 24 ore o
 Enoxaparina 2000 U ogni 24 ore o
 Dalteparina 2500 U ogni 24 ore o
 Nadroparina 2850 U ogni 24 ore
 (prima somministrazione: 2-3 ore prima dell'intervento)
 (grado 1 A contro nessuna profilassi)

2b) Pazienti a rischio tromboembolico moderato, rischio emorragico ELEVATO

Calze elastiche antitrombo,
CPI
(grado 1 B per le calze elastiche)

- 3a) Rischio tromboembolico alto, rischio emorragico normale

Eparina calcica 0,2 ml ogni 8 ore o
Nadroparina 2850 U ogni 24 ore o
altre EBPM in dose di 3000 U circa ogni 24 ore, iniziando sempre 2-3 ore prima dell'intervento (grado 1 A per le prime 2 opzioni).

- 3b) Rischio tromboembolico alto, rischio emorragico elevato

Calze elastiche antitrombo +eparine come sopra iniziando il giorno dopo l'intervento (grado 1 C).

- 4a) Rischio tromboembolico molto alto, rischio emorragico normale

Nadroparina 3800 U o Enoxaparina 4000 U o Dalteparina 5000 U o Reviparina 4200 U ogni 24 ore iniziando la sera prima dell'intervento (grado 1 A)

- 4b) Rischio tromboembolico molto alto, rischio emorragico elevato

Come per 3b per i primi giorni, poi passare ad una dose più alta di EBPM, se non ci sono emorragie (grado 1 C).

Chirurgia ortopedica

In pazienti sottoposti ad artroprotesi elettiva d'anca, si raccomanda l'impiego di Fondaparinux 2.5 mg s.c. ogni 24 ore, iniziando almeno 6 ore dopo l'intervento, oppure di EBPM a dosi relativamente elevate (4000-5000 U anti-FXa ogni 24 ore, iniziando la sera prima dell'intervento. Si può iniziare anche 2-3 ore prima dell'intervento, o 6 ore dopo l'intervento, utilizzando per questa prima somministrazione una dose più bassa di EBPM. In alternativa si possono utilizzare gli anticoagulanti orali (INR 2.0-3.0), iniziando la sera prima o la sera stessa dell'intervento, senza dose di carico. (grado 1 A). Mentre per quanto riguarda il fondaparinux si consiglia una durata del trattamento pari a circa 10 giorni, il trattamento con EBPM o con anticoagulanti orali va proseguito per 4-5 settimane complessive dopo l'intervento chirurgico.

In pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio, si raccomanda l'impiego di Fondaparinux 2.5 mg s.c. ogni 24 ore, iniziando almeno 6 ore dopo l'intervento, oppure di EBPM a dosi come sopra in associazione con la compressione pneumatica intermittente (grado 1 A). La durata del trattamento è di circa 10-14 giorni.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'anca per frattura di femore, si raccomanda l'impiego di Fondaparinux 2.5 mg s.c. ogni 24 ore, iniziando almeno 6 ore dopo l'intervento, oppure di EBPM a dosi relativamente elevate, o di anticoagulanti orali

con inizio prima o subito dopo l'intervento (dosi come per l'artroprotesi dell'anca) (raccomandazioni di grado 1 A). Una profilassi antitrombotica dovrebbe essere proseguita per tutto il periodo di immobilizzazione.

Per i pazienti ad alto rischio emorragico sottoposti agli interventi precedenti, è consigliabile la CPI, almeno nei primi giorni.

Negli interventi di chirurgia spinale elettiva, si raccomanda una profilassi con CPI (grado 2 C).

Negli interventi di chirurgia tradizionale del ginocchio, si raccomanda una profilassi con EBPM a dose medio-alta. Se ad alto rischio emorragico, CPI (grado 2 C).

Nei pazienti con frattura del bacino o degli arti inferiori, e nei pazienti con lesioni articolari, tendinee o muscolari che necessitano di immobilizzazione dell'arto in apparecchi gessati (o in altro materiale), si raccomanda l'impiego di EBPM per la durata dell'immobilizzazione (grado 1 B). Se ad alto rischio emorragico, CPI.

Nei pazienti sottoposti ad interventi operatori sul ginocchio in artroscopia, si raccomanda l'impiego di EBPM per un periodo di una-due settimane (grado 1 B). Se ad alto rischio emorragico, calze elastiche o nessun trattamento tranne la mobilizzazione precoce (grado 2 C)

Neurochirurgia elettiva, mielolesione, gravi traumi

In pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia intracranica, è raccomandato l'impiego della CPI (con o senza calze elastiche) o dell'enoxaparina 4000 U ogni 24 ore iniziando il giorno

dopo l'intervento (grado 1 A). Una valida discriminante può essere rappresentata dalla presenza o l'assenza di ematoma encefalico post-operatorio alla TC di controllo. Le calze elastiche da sole sono poco efficaci.

In pazienti con lesione midollare acuta associata a paraplegia, si raccomanda l'impiego di EBPM alla dose profilattica alta (grado 1 B).

In pazienti con traumi multipli a rischio di tromboembolismo, si raccomanda l'impiego di EBPM alla dose profilattica alta, salvo che vi sia un alto rischio emorragico (grado 1 A). In questo caso, può essere considerata la CPI, eventualmente tipo foot pump (grado 2 C). In caso di rischio trombotico molto elevato, specie se i pazienti presentano controindicazioni sia al trattamento anticoagulante profilattico che alla CPI, possono essere considerati la sorveglianza con eco-Doppler venoso o l'inserimento di un filtro cavale (grado 2 C).

Bibliografia

1. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). Prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol* 1997;16:3-38.
2. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119 Suppl:132S-75S.
3. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988;318:1162-73.
4. Gallus AS, Hirsh J, O'Brien SE, McBride JA, Tuttle RJ, Gent M. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1973;288:545.
5. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Thirwell J. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low dose of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial. *Lancet* 1977;1:567-9.
6. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227-40.
7. Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F. Adjusted versus fixed dose subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983;309:954-8.

8. Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN, Roberts R, Wells PS, Hirsh J. Efficacy and cost of low molecular weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 1993;119:1105-12.
9. Jordan RE, Oosta GM, Gardner WT, Rosenberg RD. The kinetics of hemostatic enzyme-antithrombin interactions in the presence of low molecular weight heparin. *J Biol Chem* 1980; 255:10081-90.
10. Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasmaproteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992;67:639-43.
11. Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH, Lindon JN, Favreau L. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980;65:64-73.
12. Barzu T, Molho P, Tobelem G, Petitou M, Caen JP. Binding of heparin and low molecular weight fragments to human vascular endothelial cells in culture. *Nouv Rev Fr Haematol* 1984;26:243-7.
13. Hirsh J. Low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1993;70:204-7.
14. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
15. Tollefsen DM, Petska CA, Monafó WJ. Activation of heparin cofactor II by dermatan sulfate. *J Biol Chem* 1983; 258: 6713-6.
16. Agnelli G, Cosmi B, Di Filippo P, Ranucci V, Veschi F, Longetti M, et al. A randomised double blind placebo controlled trial of dermatan sulfate for prevention of deep vein thrombosis in hip fracture. *Thromb Haemost* 1992;67:203-8.
17. Di Carlo V, Agnelli G, Prandoni P, Coccheri S, Gensini GF, Gianese F, et al. Dermatan sulphate for the prevention of postoperative venous thromboembolism in patients with cancer. DOS (Dermatan sulphate in Oncologic Surgery) Study Group. *Thromb Haemost* 1999;82:30-4.
18. Magnani HN. Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT): An overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993;70:554-61.
19. Petitou M, Lormeau JC, Choay J. Chemical synthesis of glycosaminoglycans: new approach to antithrombotic drugs. *Nature* 1991, 350 Suppl:30-3.
20. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery. Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304.
21. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
22. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery. European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. *Lancet* 2002;359:1715-20.
23. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. PENTATLON 2000 Study Steering Committee. *Lancet* 2002;359:1715-20.
24. Eriksson BI, Ekman S, Kälébo P, Zachrisson B, Bach D, Close P. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 30393. *Lancet* 1996;347:635-9.
25. Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S, Baur M, Bach D, Torholm C, et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double-blind multicentre trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:326-33.
26. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kälébo P. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337:1329-35.
27. Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R, et al. Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thromb Haemost* 1998;79:110-8.
28. Brady SF, Stauffer KJ, Lumma WC, et al. Discovery and development of the novel potent orally active thrombin inhibitor N-(9-hydroxy-9-fluorene-carboxy)propyl trans-4-aminocyclohexyl-methylamide (L-372,460): coapplication of structure based-design and rapid multiple analogue synthesis on solid support. *J Med Chem* 1998, 41:401-6.
29. Eriksson BI, Bergqvist D, Kälébo B, Dahl OE, Linbratt S, Bylock A, Frison L, Eriksson UG, Welin L, Gustafsson D for Melagatran and thrombin inhibition in orthopedic surgery. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1441-7.
30. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Pouret P, Rosencher N, Eskilson C, Nylander I, Frison L, Ögren M for METHRO III Study Group. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost*. 2003;89:288-96.
31. Turner GM, Cole SE, Brooks JH. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis after major gynaecological surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 588-91.
32. Allan A, Williams JT, Bolton JP et al. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1983; 70: 172-4.
33. Torngren S. Low dose heparin and compression stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1980; 67: 482-4.
34. Wille-Jørgensen P, Thorup J, Fischer A et al. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major anodromal surgery: a randomized trial. *Br J Surg* 1985; 72: 579-81.
35. Kay TW, Martin FI. Heel ulcers in patients with long-standing diabetes who wear antiembolism stockings. *Med J Aust* 1986; 145: 290-1.
36. Wells PS, Lensing AWA, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67-72.
37. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. Ardeparin vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism: a randomized trial in patients undergoing knee surgery. *Arch Intern Med* 1996; 156: 851-6.
38. Goldhaber SZ, Hirsch DR, MacDougall RC, et al. Pre-

Raccomandazioni

<i>Condizione</i>	<i>Raccomandazione</i>	<i>Grado di raccomandazione</i>
Profilassi primaria in caso di allettamento prolungato, senza altri fattori di rischio	Calze elastiche	1 C
Profilassi primaria in caso di taglio cesareo elettivo, senza altri fattori di rischio	Mobilizzazione precoce Calze elastiche oppure EBPM SC (tra 2000 e 4000 UI ogni 24 ore) per 7-10 giorni oppure Eparina calcica SC (5000 UI ogni 12 ore) per 7-10 giorni	1 C
Profilassi primaria in caso di taglio cesareo elettivo, con altri fattori di rischio	Per tutto il puerperio (4-6 settimane): EBPM SC (circa 4000 UI ogni 24 ore) oppure Eparina calcica SC (5000-7500 UI ogni 12 ore) oppure Anticoagulanti orali	1 C
Profilassi durante la gravidanza nelle pazienti con pregresso episodio di TEV secondario, senza altri fattori di rischio	Nessuna profilassi farmacologica durante la gravidanza.	1 B
Oppure Stati trombofilici ereditari: fattore V Leiden, mutazione della protrombina, o deficit di proteina C o proteina S (in assenza di pregresso TEV)	EBPM SC (tra 2000 e 4000 UI ogni 24 ore) oppure Eparina calcica SC (5000 UI ogni 12 ore) oppure Anticoagulanti orali	
Profilassi durante la gravidanza nelle pazienti con pregresso episodio di TEV idiopatico oppure pregresso TEV secondario, ma con altri fattori di rischio in atto	Durante tutta la gravidanza ed il puerperio: EBPM SC (tra 2000 e 4000 UI ogni 24 ore) oppure Eparina calcica SC (5000 UI ogni 12 ore) per tutta la gravidanza In alternativa nel puerperio anticoagulanti orali	1 C
Anticorpi anti-fosfolipidi (con o senza pregresso TEV, con o senza aborti ricorrenti)	Per tutta la gravidanza (incluso puerperio): Aspirina (75 mg/die) più EBPM SC (tra 2000 e 4000 UI ogni 24 ore) oppure più Eparina calcica SC (5000 UI ogni 12 ore) In alternativa, nel puerperio anticoagulanti orali	1 B
Stati trombofilici ereditari: omozigosi per fattore V Leiden o mutazione della protrombina o doppia eterozigosi (con o senza pregresso TEV)	Per tutta la gravidanza (incluso puerperio): EBPM SC (tra 2000 e 4000 UI ogni 24 ore) oppure Eparina calcica SC (5000 UI ogni 12 ore) In alternativa, nel puerperio anticoagulanti orali per 4-6 sett.	1 C
Deficit ereditario di antitrombina (con o senza pregresso TEV)	Per tutta la gravidanza (incluso il puerperio): EBPM a dosi terapeutiche (> 150 UI/kg/die) oppure Eparina calcica SC ogni 12ore monitorando aPTT (da mantenere tra 1.5-2.5 a 6 ore dall'iniezione) nel 1° trimestre, poi anticoagulanti orali nel 2° e 3°, poi eparina al parto Eventuale impiego al parto di concentrati di antitrombina. In alternativa, nel puerperio anticoagulanti orali per 4-6 sett.	1 C
Donne che assumono anticoagulanti orali sine die	Appena il test di gravidanza risulta positivo, sostituire anticoagulanti orali con EBPM o eparina non frazionata (le dosi potrebbero variare a seconda delle indicazioni alla terapia anticoagulante)	1 C

- vention of venous thrombosis after coronary artery bypass surgery (a randomized trial comparing two mechanical prophylaxis strategies). *Am J Cardiol* 1995; 76: 993-6.
39. Nurmohamed MT, Van Riel NM, Henkens CMA, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75: 233-8.
 40. Agnelli G, Brambilla G, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings versus compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism in elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; 339: 80-5.
 41. Coe NP, Collins REC, Klein LA et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978; 83: 230-4.
 42. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, et al. The fibrinolytic effect of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 1997; 226: 306-13.
 43. Strup SE, Gudziak M, Mulholland SG, et al. The effect of intermittent pneumatic compression devices on intraoperative blood loss during radical prostatectomy and radical cystectomy. *J Urol* 1993; 150: 1176-8.
 44. Muhe E. Intermittent sequential high-pressure compression of the leg: a new method of preventing deep vein thrombosis. *Am J Surg* 1984; 147: 781-85.
 45. Nicolaides AN, Miles C, Hoare M, et al. Intermittent sequential pneumatic compression of the leg and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983; 94: 21-5.
 46. Moser G, Krakenbuehl B, Barroussel R, et al. Mechanical versus pharmacologic prevention of deep vein thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 448-50.
 47. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, et al. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1146-53.
 48. Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP, et al. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism in cardiac surgery. *Chest* 1996; 109: 82-5.
 49. Gallus A, Raman K, Darby T. Venous thrombosis after elective hip replacement: the influence of preventive intermittent calf compression and of surgical technique. *Br J Surg* 1983; 70: 17-9.
 50. Paiement GD, Bell D, Wessinger SJ, et al. New advances in the prevention, diagnosis and cost effectiveness of venous thromboembolic disease in total hip replacement. In Brand RE ed. *The hip*. St Louis: Mosby, 1987; 94-119.
 51. Hull RD, Raskob GE, Gent M, et al: Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990; 263: 2313-17.
 52. Bailey J et al. Prospective randomized trial of sequential compression devices vs low-dose warfarin for deep venous thrombosis prophylaxis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1991;6:S29-S35.
 53. Francis CW, Pellegrini VD Jr, Marder VJ, et al. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1992; 267: 2911-15.
 54. Woolson ST. Intermittent pneumatic compression prophylaxis for proximal deep venous thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78:1735-40.
 55. Fordyce MJF, Ling RSM. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg (B)* 1992; 74: 45-9.
 56. Wilson NV, Das SK, Kakkar VV, et al. Thrombosis prophylaxis in total knee replacement. *Br J Surg* 1990; 77: 1417.
 57. Bradley JG, Krugener GH, Jager HJ. The effectiveness of intermittent plantar venous compression in prevention of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1993; 8: 57-61.
 58. Turpie AGG, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients: a randomised trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989; 149:679-81.
 59. Soderdahl DW, Henderson SR, Hansberry KL. A comparison of intermittent pneumatic compression of the calf and whole leg in preventing deep venous thrombosis in urological surgery. *J Urol* 1997; 157:1774-6.
 60. Wood KB; Kos PB, Abnet JK, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery: a comparison study of external devices. *J Spinal Disord.* 1997; 10: 209-14.
 61. Fullen WD, Miller EH, Steele WF et al. Prophylactic vena cava interruption in hip fractures. *J Trauma* 1973; 13: 403.
 62. Golueke PJ, Garret WV, Thompson JE et al. Interruption of the vena cava by means of the Greenfield filter: Expanding the indications. *Surgery* 1988; 103:111.
 63. Vaughn BK, Knezevich S, Lombardi AV et al. Use of the Greenfield filter to prevent fatal embolism associated with total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg (A)* 1989; 71: 1542.
 64. Carabasi RA, Moritz MJ, Jarrel BE. Complications encountered with the use of the Greenfield filter. *Am J Surg* 1987; 154: 163.
 65. Laaksonen VO, Arola MKJ, Kivisari A et al. Effect of different modes of operative anaesthesia on the clearance time of 125 I-fibrinogen from the calf vein. *Ann Chir Res* 1974; 6: 356.
 66. Rem J, Feddersen C, Brandz MR et al. Postoperative changes in coagulation and fibrinolysis independent of neurogenic stimuli and adrenal hormones. *Br J Surg* 1981; 68: 229.
 67. Nicolaides AN, Irving D. Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis. In: Nicolaides AN (ed). *Thromboembolism. Etiology, advances in prevention and management*. MTP, Lancaster, 1975.
 68. Prins MH, Hirsh J. A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thromb Haemost* 1990; 64: 497.
 69. William-Russo P, Sharrock NE, Haas SB, et al. Randomized trial of epidural versus general anesthesia: outcomes after primary total hip replacement. *Clin Orthop* 1996; 331: 199-208.
 70. Modig G, Hjelmstedt A, Sahlstedt B, et al. Comparative influence of epidural and general anaesthesia on deep venous thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 125.
 71. Davis FM, Quince M, Laurenson VG. Deep vein thrombosis and anaesthetic technique in emergency hip surgery. *Br Med J* 1980; 2: 1528.
 72. Hendolin H, Mattila MAK, Poikolainen E. The effect

- of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the leg after open prostatectomy. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 425.
73. Eriksson BI, Jørgensen PW, Kälebo P, et al. A comparison of recombinant hirudin with low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997; 337:1329-35.
 74. Metzger G, Singbartl G. Spinal epidural hematoma following epidural anesthesia versus spontaneous spinal subdural hematoma. Two large reports. *Acta Anesthesiol Scand* 1991; 35:105-7.
 75. Darnat S, Guzziari M, Grob R, et al. Un cas d'hématome extradural vachien au cours de la mise en place d'un catheter peridural. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986; 5:550-2.
 76. Bergquist D, Lindblad B, Matzsch T. Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: Suppl 1: 147-51.
 77. Wysowsky DK, Talarico L, Bacsanyi J, et al. Spinal and epidural haematoma and low molecular weight heparin. *N Engl J Med* 1998; 338: 1774.
 78. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR et al. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340:152-6.
 79. Leizorovicz A, Naugh MC, Chapuis FR, et al. Low molecular weight heparins in the prevention of post-operative thrombosis. *Br Med J* 1992; 305: 913-20.
 80. Koch A, Bouges S, Ziegler S, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical interventions: update of previous meta-analysis. *Br J surg* 1997; 84: 750-9.
 81. Bergquist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Brit J Surg* 1995; 82: 496-51.
 82. Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini P et al. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular-weight heparin CY 216: A multicentre double-blind randomized, controlled clinical trial versus placebo (STEP). *Intern Surg* 1989; 74: 205-10.
 83. Kakkar VV, Cohen A, Edmonson RA et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341:259-64.
 84. Bergquist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975-80.
 85. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, et al. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1997; 226: 238-46.
 86. Patel MI, Hardman DT, Nicholls D, et al. The incidence of deep vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 1996; 164: 652-4
 87. Enoxacan Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84:1099-103.
 88. Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement: a series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77:6-10.
 89. Khaw FM, Moran CG, Pinder IM, et al. The incidence of fatal pulmonary embolism after knee replacement with no prophylactic anticoagulation. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75:940-1.
 90. Hunter JB, Frostick SP. Dalteparin (Fragmin) for the prevention of early mortality after orthopaedic surgery. *Thromb Haemost* 1995; 73:977 (abst).
 91. Siragusa S, Beltramelli C, Barone M, et al. Decorso clinico e incidenza della sindrome post-tromboflebitica dopo trombosi venosa profonda asintomatica. Risultati di uno studio epidemiologico trasversale. *Minerva Cardioangiol* 1997; 45:57-66.
 92. Lassen M, Borris L. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) after elective total hip arthroplasty: a placebo-controlled study. *Thromb Haemost* 1995; 73:1104.
 93. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, et al. Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348:224-8.
 94. Bergquist D, Benoni G, Björgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335:696-700.
 95. Dahal OE, Andreassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery - results of a double-blind prospective, randomised placebo-controlled study with Dalteparin. *Thromb Haemost* 1997; 77:26-31.
 96. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83:336-45.
 97. Eriksson BI, Lassen MR, for the PENTasaccharide in Hip-FRACTure Surgery Plus (PENTIPHRA PLUS) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1337-42.
 98. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1966-71.
 99. Hull RD, Pineo GF, MacIsaac S. Low-molecular-weight heparin prophylaxis: preoperative versus postoperative initiation in patients undergoing elective hip surgery. *Thromb Res* 2001; 101: 155-62.
 100. Catre MG. Anticoagulation in spinal surgery: a critical review of the literature. *Can J Surg* 1997; 40: 413-9.
 101. Hjlmedt A, Bergvall U. Incidence of thrombosis in patients with tibial fractures: a phlebographic study. *Acta Chir Scand* 1968; 134: 209-18.
 102. Abelseth G, Buckley RE, Pineo GE, et al. Incidence of deep vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma* 1996; 10: 230-5.
 103. Stringer MD, Steadman CA, Hedges AR, et al. Deep vein thrombosis after elective knee surgery. An incidence study in 312 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1989; 71: 492-7.
 104. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis*, 1993; 23 (suppl.), 20-26.
 105. Koch HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilization of the leg. *Lancet* 1995; 346: 459-61.
 106. Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast. A veno-

- graphic controlled study. *Thromb Res* 2002; 105: 477-480.
107. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the Low-Molecular-Weight Heparin Reviparin to prevent DVT after leg injury requiring immobilization. *NEJM* 2002; 347: 726-30.
 108. Giannadakis K, Gehling H, Sitter H, et al. Is a general pharmacological thromboembolism prophylaxis necessary in ambulatory treatment by plaster cast immobilization in lower limb injuries? *Unfallchirurg* 2000; 103: 475-8.
 109. Solis G, Saxby T. Incidence of DVT following surgery of the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 2002; 23: 411-4.
 110. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, et al. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 47-50.
 111. Schipping G, Wirnsberger GH, Obernosterer A, et al. Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery. Incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 144-6.
 112. Jaureguito JW, Greenwald AE, Wilcox JF, et al. The incidence of deep vein thrombosis after arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med* 1999; 27: 707-10.
 113. 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: 393-9.
 114. Michot M, Conen D, Holtz D, et al. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomised trial of prophylaxis with low-molecular-weight heparin. *Arthroscopy* 2002; 18: 257-63.
 115. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2173-6.
 116. Turpie AGG, Gallus AS, Beattie WS et al. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 1977; 27: 435-8.
 117. Skillman JJ, Collins REC, Coe NP et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978; 83: 354-8.
 118. Turpie AGG, Delmore T, Hirsh J et al. Prevention of deep vein thrombosis by intermittent-sequential calf compression in patients with intracranial disease. *Thromb Res* 1979; 15: 611-5.
 119. Zelikovski A, Zucker G, Eliashiv A et al. A new sequential pneumatic device for the prevention of deep vein thrombosis. *J Neurosurg* 1981; 54: 652-4.
 120. Turpie AGG, Hirsh J, Gent M et al. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients: a randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989; 149:679-81.
 121. Barnett HG, Clifford JR, Lewellyn RC. Safety of mini-dose heparin administration for neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1977; 47:27-30.
 122. Waring WP, Karunas RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. *Paraplegia* 1991; 29: 8-16.
 123. Frisbie JH, Sasahara AA. Low dose heparin prophylaxis for DVT in acute spinal cord injury patients: a controlled study. *Paraplegia* 1981; 19:343-6.
 124. Green D, Lee MY, Ito VY et al. Fixed versus adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury. *JAMA* 1988; 260: 1255-8.
 125. Green D, Lee MY, Lim AC et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury with low molecular weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113:571-4.
 126. Green D. Prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury patients. *Chest* 1994; 102 Suppl: 649-51.
 127. Green D, Rossi EC, Yao JST, et al. Deep vein thrombosis in spinal cord injury: effect of prophylaxis with calf compression, aspirin and dypiridamole. *Paraplegia* 1982; 20: 227-34.
 128. Merli GJ, Crabbe S, Doyle L, et al. Mechanical plus pharmacological prophylaxis for deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Paraplegia* 1992;30:558-62.
 129. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.
 130. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996;335:701-7.
 131. Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackelford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1996;41:446-59.
 132. Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of low molecular weight heparin. *Injury* 1996;27:385-90.
 133. Upchurch GR Jr, Demling RH, Davies J, Gates JD, Knox JB. Efficacy of subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolic events in trauma patients. *Am Surg* 1995; 61:749-55.
 134. Satiani B, Falcone R, Shook L, Price J. Screening for major deep vein thrombosis in seriously injured patients: a prospective study. *Ann Vasc Surg* 1997;11:626-9.
 135. Velmahos GC, Nigro J, Tatevossian R, Murray JA, Cornwell EE 3rd, Belzberg H, et al. Inability of an aggressive policy of thromboprophylaxis to prevent DVT in critically injured patients: are current methods of DVT prophylaxis insufficient? *J Am Coll Surg* 1998;187:529-33.
 136. Rogers FB, Shackford SR, Ricci MA, Wilson JT, Parsons S. Routine prophylactic vena cava filter insertion in severely injured patients decreases the incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 1995;180:641-7.
 137. Spain DA, Richardson JD, Polk HC Jr, Bergamini TM, Wilson MA, Miller FB. Venous thromboembolism in the high-risk trauma patient: do risks justify aggressive screening and prophylaxis? *J Trauma* 1997;42:463-7.

PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN GRAVIDANZA

Il TEV è una causa rara, ma predominante, di morbosità e mortalità durante la gravidanza ed il puerperio. Nei Paesi industrializzati è più probabile che durante la gravidanza una donna muoia di TEV piuttosto che di ogni altra malattia.¹

Durante la gravidanza il rischio relativo di TEV aumenta di 5-10 volte. Dal momento che il TEV è una malattia multifattoriale, spesso la sua insorgenza in gravidanza dipende dalla concomitante presenza di più fattori di rischio nella stessa donna. L'incidenza di TEV non fatale durante la gravidanza varia da 0,5 a 3 casi per mille donne, sebbene gli studi che hanno adottato criteri diagnostici obiettivi riportino stime inferiori. Nelle donne al di sotto dei 35 anni, l'incidenza di TEV in gravidanza è pari allo 0,6 per mille, mentre in quelle sopra i 35 anni è pari a 1,2 per mille.²

Oltre alla trombofilia ereditaria, altri fattori di rischio per TEV in gravidanza sono l'obesità, una parità superiore a 4, l'età della donna superiore a 35 anni, il fumo³ e una storia personale o familiare di TEV.⁴⁻⁸ La stasi ha un ruolo importante nel favorire il TEV in gravidanza. Nel puerperio, vale a dire le 4-6 settimane dopo il parto, i fattori di rischio per TEV consistono nel taglio cesareo, nell'emo-concentrazione e nella liberazione in circolo di fattore tissutale (che attiva la cascata coagulatoria) a seguito del distacco della placenta.

Gli episodi di EP fatale sono egualmente distribuiti durante la gravidanza e nel puerperio, senza differenze nei tre trimestri di gestazione. Nel puerperio il TEV avviene da due a tre volte più frequentemente rispetto alla gravidanza.⁹⁻¹² Le stime di incidenza di TEV sono nel puerperio di 7.19 ed in gravidanza di 0.97 ogni 100 donne all'anno.⁷ Nel puerperio, il 60% degli eventi fatali avviene nelle prime due settimane dopo il parto e il 40% tra la terza e la sesta settimana.⁶ Più del 75% delle morti per TEV nelle puerpere si verifica a seguito di un taglio cesareo,¹³ che rappresenta quindi un forte fattore di rischio per TEV nel puerperio.^{14,15}

Non è da tutti accettato che il rischio di TEV in gravidanza sia più alto nelle donne con pregressi episodi tromboembolici

rispetto a donne sane. Nonostante studi retrospettivi abbiano mostrato una frequenza di TEV in gravidanza variabile dal 7,5 al 12% in donne con pregressi episodi,¹⁶ uno studio prospettico non ha confermato questi dati, mostrando invece che solo il 2,4% delle donne in gravidanza avevano un TEV ricorrente (per un'incidenza di 4.0% donne/anno).¹⁷

La profilassi antitrombotica in gravidanza viene riservata a donne con un rischio elevato di TEV, vale a dire con una storia pregressa di TEV o portatrici di trombofilia, con o senza pregressi eventi tromboembolici. Sebbene queste due categorie di donne siano generalmente considerate ad alto rischio di TEV in gravidanza, le dimostrazioni in letteratura sono scarse. Ad oggi esiste un solo studio prospettico di coorte¹⁷ che ha valutato il rischio di recidiva di TEV in gravidanza in donne con un pregresso episodio tromboembolico. Queste donne non ricevevano alcuna profilassi antitrombotica durante il periodo gestazionale, ma solo nelle quattro settimane dopo il parto.

Dopo il parto, la profilassi antitrombotica può essere effettuata sia con le EBPM che con gli anticoagulanti orali. La prima opzione non necessita di monitoraggio di laboratorio, mentre la seconda richiede un controllo periodico del livello di anticoagulazione in modo che l'INR (International Normalized Ratio) sia mantenuto in un range tra 2.0 e 3.0. Sia le EBPM che gli anticoagulanti orali non passano nel latte materno e possono quindi essere assunti con sicurezza durante il periodo dell'allattamento. Tuttavia, visto che le schede tecniche allegate alle confezioni dei farmaci contengono avvertimenti di controindicazione, è sempre necessario informare la paziente sui possibili vantaggi/svantaggi dell'uso di tali farmaci ed ottenerne il consenso.

Le donne con anticorpi anti-fosfolipidi e pregressi episodi di trombosi (venosa o arteriosa) devono ricevere una profilassi antitrombotica durante tutta la gestazione perché il rischio di recidiva in gravidanza è molto elevato, variando secondo gli studi dal 22 al 69%.¹⁸ Dal momento che dopo un primo episodio di trombosi le donne con anticorpi anti-fosfolipidi assumono gene-

ralmente terapia anticoagulante orale a tempo illimitato, occorre sospendere il dicumarolico al momento del test di gravidanza positivo a causa degli effetti teratogeni dell'anticoagulante orale e sostituirlo con una EBPM o eparina non frazionata. La profilassi antitrombotica raccomandata in gravidanza in donne con anticorpi anti-fosfolipidi e pregressi episodi di trombosi prevede delle dosi terapeutiche di EBPM o eparina non frazionata, vale a dire atte a mantenere una anticoagulazione piena.¹⁹ Al contrario, donne con anticorpi anti-fosfolipidi ma senza pregressi episodi trombotici ricevono dosi di eparina inferiori (di sola profilassi), oppure viene attuata una sola sorveglianza clinica.¹⁹

Non vi sono solidi dati scientifici sulla strategia ottimale da adottare in gravidanza in donne con trombofilia e senza storia personale di TEV. La stima del rischio di un primo episodio di TEV in gravidanza è alta in termini relativi in donne con anticorpi anti-fosfolipidi, deficit di antitrombina, omozigosi per il fattore V Leiden o anomalie trombofiliche combinate, ma bassa in termini assoluti. Esiste un consenso sulla necessità di una profilassi antitrombotica (con EBPM, o eparina non frazionata, o anticoagulanti orali) nelle prime 4-6 settimane dopo il parto, dal momento che il rischio di TEV è più elevato nel puerperio che durante tutta la gestazione.²⁰ Vi sono due possibili atteggiamenti: o la donna non riceve alcuna profilassi farmacologica (approccio osservazionale), oppure esegue una profilassi durante tutta la gestazione. L'approccio osservazionale deve includere una adeguata informazione alla donna in gravidanza in merito alla necessità di rivolgersi ad un centro specialistico in caso di sintomi sospetti per TEV. A tutt'oggi l'approccio osservazionale è arbitrariamente riservato a donne asintomatiche portatrici di quelle cause di trombofilia che si associano ad un rischio di TEV relativamente basso, quali l'eterozigosi per il fattore V Leiden o la mutazione della protrombina e il deficit di proteina S.²¹ Al contrario la profilassi anticoagulante viene comunemente impiegata durante la gravidanza in donne portatrici di un rischio più elevato, come ad esempio quelle con anticorpi anti-fosfo-

lipidi²² e quelle con deficit di antitrombina o proteina C, omozigosi per il fattore V Leiden o anomalie trombofiliche associate.¹⁹ Se vengono utilizzate EBPM, la donna va tranquillizzata sulla sicurezza per il feto (non passano la barriera placentare), ma monitorata per la remota possibilità di insorgenza di piastrinopenia indotta da eparina, oltre che ben istruita sulle modalità di autosomministrazione sottocutanea del farmaco e delle possibili reazioni locali (ecchimosi, rash).

PROFILASSI DELLE COMPLICANZE OSTETRICHE

La prima descrizione sull'associazione fra trombofilia e complicanze ostetriche (morfe endouterina fetale e pre-eclampsia) riguarda gli anticorpi anti-fosfolipidi. Questa causa acquisita di trombofilia è quella maggiormente indagata in rapporto alle complicanze ostetriche. Al momento attuale il trattamento d'elezione in donne con anticorpi anti-fosfolipidi, aborti ripetuti e storia personale di trombosi negativa è la combinazione di aspirina ed eparina, che pare garantire una maggiore probabilità di condurre a termine una gravidanza. E' possibile che studi futuri rafforzino l'impressione che l'uso dell'eparina possa essere limitato al primo trimestre di gestazione in donne con aborti nel primo trimestre.

L'evidente difficoltà di condurre studi prospettici in doppio cieco in gravidanza fa sì che la maggior parte delle indagini pubblicate abbiano un basso livello di evidenza. Pertanto la maggior parte delle raccomandazioni sono di grado C e derivano da consenso di esperti.

Bibliografia

1. Burns MM. Emerging concepts in the diagnosis and management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2000;10:59-68
2. Macklon NS, Greer IA. Venous Thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scot Med J* 1996;41:83-6
3. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277:642-5
4. Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:499-521

5. Bonnar J. Can more be done in obstetric and gynecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous thromboembolism? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:784-91
6. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353:1258-65
7. McColl M, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, Greer IA. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-8
8. Ballem P. Acquired thrombophilia in pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:41S-7S
9. Drill VA, Calhoun DW. Oral contraceptives and thromboembolic disease. *JAMA* 1968;206:77-84
10. Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:239-43
11. Letzky E, de Swiet M. Thromboembolism in pregnancy and its management. *Br J Haematol* 1987;57:543-52
12. Aaro LA, Juergens JL. Thrombophlebitis associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971;8:1128-33
13. Hibbard BM, Anderson MM, Drife JO, et al. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1991-93. London: Her Majesty's Stationery Office. 1996
14. Report of the RCOG Working Party on prophylaxis against thromboembolism in gynaecology and obstetrics. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. London: The College; 1995
15. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002;87:791-5
16. Barbour LA. Current concepts of anticoagulation therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:499-521
17. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, Geerts W, Kovacs M, Weitz JI, Robinsin S, Whittom R, Coutre G. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439-44
18. Khamasta MA. Management of thrombosis and pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998;Suppl2:162-5
19. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:122S-31S
20. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:265-71
21. Martinelli I. Pros and cons of thrombophilia testing: pros. *Journal of Thromb Haemost* 2003;1:410-1
22. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63

PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN MEDICINA

L'efficacia della profilassi del TEV è stata ampiamente valutata nei pazienti chirurgici mentre un minor numero di dati sono disponibili per i pazienti medici.¹ Va ricordato d'altra parte che studi autoptici hanno dimostrato che tre quarti degli episodi di EP si verificano in pazienti non chirurgici.² I fattori di rischio per TEV sono ben noti nei pazienti chirurgici e una stratificazione del rischio messa a punto in tali pazienti è stata applicata anche in pazienti medici.³ Tuttavia non è del tutto chiaro quale categoria di tali pazienti dovrebbe beneficiare di approcci preventivi analoghi a quelli attuati in chirurgia. Inoltre l'inizio e la fine del periodo a maggior rischio e, dunque, il momento in cui iniziare la profilassi e quello in cui sospenderla sono assai meglio definiti per i pazienti chirurgici che non per quelli medici.

Sono pochi gli studi che hanno affrontato il problema dei fattori di rischio clinici per TEV nei pazienti medici (per una lista vedi 4). La maggior parte sono studi retrospettivi su pazienti ospedalizzati e senza confronto con un gruppo di controllo mentre ancora più scarsi sono i dati sui pazienti medici non ospedalizzati. Le principali condizioni mediche considerate ad aumentato rischio di TEV sono i tumori, lo scompenso cardiaco congestizio, l'insufficienza respiratoria acuta, le infezioni toraciche, la chetoacidosi diabetica, la sindrome nefrosica e le malattie infiammatorie croniche dell'intestino.⁵ Il rischio, come in chirurgia, è aumentato da caratteristiche intrinseche del paziente quali, oltre all'età, l'obesità, l'immobilità, le vene varicose, la storia di TEV e la trombofilia congenita o acquisita.

Si ritiene che fino al 5% dei pazienti medici ospedalizzati con problemi clinici multipli possa sviluppare un'EP⁶ e i diversi studi disponibili riportano una frequenza di TVP in pazienti medici fra il 10% ed il 26%,⁷ dato che fa considerare tali pazienti a moderato rischio di TEV. In certi gruppi (come ad esempio pazienti con stroke, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, mielolesi e pazienti ricoverati in tera-

Tabella 8.1. Nomogramma per un impiego corretto dell'eparina per via endovenosa continua nel trattamento della TVP.

Bolo di 5.000 U, seguito da 1280 U/h in infusione continua. Prima determinazione dell'APTT dopo 6 ore. Successivamente regolarsi come segue:

APTT sec (6 h)	Bolo U	Sospens. (min)	Variac. (U/h)	Ripet. APTT
<50	5000	0	+ 120	6 h
50-59	0	0	+ 120	6 h
60-85	0	0	0	Matt. success.
89-95	0	0	- 80	6 h
96-120	0	30	- 80	6 h
>120	0	60	- 160	6h

Tabella 8.2. Algoritmo per l'aggiustamento dei dosaggi di eparina calcica sottocutanea.

Somministrare un bolo endovenoso di eparina seguito da una iniezione sottocutanea in dosi aggiustate sulla base del peso corporeo.* Eseguire il primo APTT dopo 6 ore, e poi procedere come segue:

APTT	Aggiustamento della dose e intervento successivo	
	Regime di eparina	Successivo APTT
<i>Prima eventualità: APTT < 120 secondi:</i>		
< 50	Un gradino [§] su	Dopo 6 ore
50-90	Stesso gradino	Dopo 6 ore
91-120	Un gradino giù	Dopo 6 ore
<i>Seconda eventualità: APTT > 120 secondi:</i>		
Sospendere l'eparina, eseguire un APTT dopo 6 ore, e poi procedere come segue:		
< 50	Stesso gradino	Dopo 6 ore
50-90	Un gradino giù	Dopo 6 ore
91-120	Due gradini giù	Dopo 6 ore
> 120	Sospendere l'eparina	Dopo 3 ore [^]

* < 50 kg: 4.000 U iv + 12.500 U sc; 50-70 Kg: 5.000 + 15.000; > 70 Kg: 6.000 + 17.500, rispettivamente; [§]Gradini (U): 10000 - 12500 - 15000 - 17500 - 21250 - 25000 - 30000; [^]ripetere l'APTT fino all'ottenimento di un valore < 120 secondi, poi aggiustare l'eparina in base al programma previsto per un APTT >120 secondi.

pia intensiva) il rischio può essere ancora più elevato (fino ad oltre il 50% in assenza di profilassi).⁷ I dati del braccio placebo dello studio MEDENOX⁸ hanno fornito la stima della frequenza di TEV in una popolazione di 371 pazienti metà dei quali con insufficienza respiratoria acuta, metà con infezioni acute, un terzo con insufficienza

cardiaca classe III-IV e circa uno su dieci con malattie reumatiche acute (nonostante i criteri di arruolamento lo studio in pratica non ha incluso pazienti con malattie infiammatorie croniche dell'intestino). Tale frequenza è risultata del 15% nei 14 giorni successivi al ricovero, con oltre il 5% di TVP prossimali. Il rischio di TEV era rilevante soprattutto sopra i 70 anni.

Importanti dati sulla prevalenza della TVP in pazienti medici ospedalizzati sono recentemente venuti dal progetto TADEUS,⁹ uno studio prospettico che ha valutato in 234 pazienti, mediante ecografia venosa, sia la prevalenza di TVP degli arti inferiori al momento del ricovero in una Unità di Medicina Interna che la loro incidenza durante la degenza (al 5°, 8°-10° e 15° giorno nei pazienti negativi all'ingresso e ancora ricoverati). Ogni test positivo veniva confermato da flebografia successiva. La prevalenza di TVP asintomatiche al ricovero era del 5.5% e l'incidenza durante la degenza era di 2.6 per 1000 giorni-persona. Questo studio ha anche fornito ulteriori dati sulla rilevanza dell'età come fattore di rischio per TVP. Considerando infatti i pazienti al di sopra degli 80 anni i due valori di prevalenza e incidenza passavano rispettivamente a 17.8% e 6 per 1000 giorni-persona. La presenza di TVP al momento del ricovero era altamente improbabile nei soggetti al di sotto dei 55 anni ed analogamente improbabile era l'incidenza di TVP durante la degenza nei soggetti di età minore di 70 anni. Le TVP erano prevalentemente distali. A parte venivano considerate le TV muscolari del gastrocnemio e del soleo che avevano una prevalenza all'ammissione del 3.4% e un'incidenza durante la degenza di 1.3 per 100 giorni-persona senza un così stretto rapporto con l'età anche se interessavano soprattutto la fascia fra i 70 e gli 80 anni.

Il secondo THRIFT Consensus Group raccomanda lo sviluppo di protocolli locali di prevenzione del TEV basati sulle evidenze disponibili e adattati alle realtà locali. Recentemente è stato proposto un modello basato sull'assegnazione di un punteggio per vari fattori di rischio in pazienti con patologie mediche.⁷ Tale modello può essere un utile punto di rife-

Tabella 8.3. Schemi terapeutici raccomandati per la terapia dell'EP con farmaci trombolitici

	Dose di carico	Dose di mantenimento
Streptochinasi	250.000 UI	100.000 UI/h per 24 ore*
Streptochinasi		100.000 IU/h per 12 ore
Streptochinasi		1.500.000 UI in 2 ore
Urochinasi	4.400 UI/Kg	4.400 UI/Kg/h per 12 ore*
Urochinasi		3.000.000 UI in 2 ore
Urochinasi	-----	2.000 UI/Kg/h per 24 ore (+ eparinoterapia convenzionale)
Alteplase	-----	100 mg in 2 ore**

*Schemi raccomandati dalla FD; **alternativamente, 10 mg in bolo seguiti da 90 mg in 2 ore.

rimento anche se non è stato sottoposto a validazione.

Nel 1992 la terza Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians (ACCP) formulò raccomandazioni sulla profilassi del TEV solo per l'infarto del miocardio acuto (IMA) e lo stroke, ritenendo che per altri pazienti medici non vi fossero dati sufficienti. Nonostante la letteratura restasse povera di dati, la successiva Consensus Conference del 1995 modificò sostanzialmente la propria posizione raccomandando la profilassi con EBD o EBPM nei pazienti medici con fattori di rischio clinici per TEV, in particolare con scompenso cardiaco e/o infezioni toraciche. Tale impostazione fu mantenuta anche nella quinta Consensus Conference del 1998.

Ormai la necessità di profilassi in corso di IMA e stroke è stabilmente riconosciuta anche se l'uso contemporaneo di diversi altri farmaci antitrombotici, specie nell'IMA, ha limitato ad alcuni pazienti e ad alcune fasi l'impiego di eparine in tali condizioni.

Quanto agli altri pazienti medici, la letteratura disponibile fino al 1999, prima dello studio MEDENOX,⁸ è stata oggetto di una metanalisi di Mismetti pubblicata nel

2000.¹⁰ In sintesi, sono stati selezionati sette trial che avevano confrontato l'eparina con placebo in 15.095 pazienti medici (esclusi IMA e stroke). La profilassi con eparina si accompagnava ad una riduzione di TVP e EP rispettivamente del 56% e del 58% senza differenze per emorragie maggiori o mortalità. In nove studi che confrontavano l'eparina non frazionata (ENF) con le EBPM non si rilevavano differenze per TVP, EP e mortalità mentre le EBPM riducevano le emorragie maggiori del 52%.

Lo studio MEDENOX⁸ rappresenta certo una pietra miliare in questo settore. In esso l'enoxaparina è stata confrontata alla dose di 20 mg o di 40 mg una volta al dì con placebo in 1002 pazienti ospedalizzati, di cui la maggior parte presentava scompenso cardiaco congestizio, insufficienza respiratoria acuta o infezioni acute. L'end-point primario era la TVP (ricercata con flebografia bilaterale o ecografia) tra i giorni 6 e 14 oppure una EP documentata. L'incidenza di TEV era 14.9% nel gruppo placebo, 15% nel gruppo 20 mg e 5.5% nel gruppo trattato con 40 mg. Le TVP prossimali erano 4.9%, 4,5% e 1.7%. Il trattamento con enoxaparina 40 mg riduceva così di oltre il 60% questi end-point. Emorragie maggiori erano riportate nel 1%, 0.3% e 1.7% dei tre gruppi mentre nessuna differenza era osservata per la mortalità.

L'ultima Consensus Conference dell'ACCP¹ ha raccomandato, nei pazienti di medicina generale con fattori di rischio per TEV (tra cui tumori maligni, pazienti allettati, insufficienza cardiaca, pneumopatia grave), la profilassi con ENF a basse dosi o EBPM. I trattamenti con EBPM raccomandati dall'ACCP sono: Dalteparina, 2.500 U SC, una volta al giorno, Enoxaparina, 40 mg SC, una volta al giorno e Nadroparina, 2.850 U SC, una volta al giorno. Gli effetti delle altre due EBPM sono stati considerati infatti assimilabili a quelli dell'enoxaparina sulla base di studi minori e in assenza di studi di confronto diretto. I bassi dosaggi di dalteparina e nadroparina in questa indicazione sono stati oggetto di dibattito e perplessità. Nel recentemente concluso studio PREVENT condotto con dalteparina in pazienti medici acuti e che ha valutato gli effetti della prevenzione su eventi trom-

boembolici clinicamente rilevanti (e non flebografici) è stata peraltro scelta una dose alta di EBPM (5000 UI/die).

Il TEV si trova spesso associato alla presenza di neoplasie maligne, di cui talvolta rappresenta la prima manifestazione, sia in rapporto allo stato di ipercoagulabilità, che all'impiego di cateteri venosi centrali e all'eventuale trattamento chemio- e/o radioterapico o chirurgico. I pazienti affetti da neoplasie maligne allettati o con ridotta mobilità devono essere trattati con le stesse modalità di profilassi impiegate nei pazienti affetti da patologie mediche a rischio di TEV. Sia il warfarin in dose fissa di 1 mg al dì¹¹ che la dalteparina alla dose di 2500 UI SC/die¹² si sono dimostrati efficaci nella prevenzione delle TVP degli arti superiori in pazienti oncologici con catetere venoso centrale. Di fatto sono ancora da chiarire diversi punti. Nessun singolo studio pubblicato fino ad oggi ha potuto dimostrare nei pazienti medici una riduzione del TEV sintomatico e lo studio MEDENOX ha utilizzato un end-point flebografico e non clinico. Va ricordato d'altra parte che la metanalisi di Mismetti¹⁰ ha dimostrato che alla riduzione delle TVP nei pazienti trattati con eparina si accompagnava una riduzione delle EP cliniche. Un altro punto di incertezza e di confusione fra le diverse linee guida è rappresentato dai pazienti con stroke acuto i quali vengono trattati con farmaci antiplastrinici e nei quali non è ancora chiaro il rapporto rischio-beneficio della contemporanea somministrazione di eparina che secondo alcuni dovrebbe essere riservata ai pazienti a più alto rischio e non a tutti. Va chiarito poi il problema del dosaggio di EBPM in medicina. Lo studio MEDENOX⁸ ha stabilito per enoxaparina la necessità di utilizzare la dose profilattica più alta (la stessa utilizzata in chirurgia ortopedica maggiore) mentre per le altre EBPM gli studi disponibili hanno per lo più impiegato il dosaggio del rischio moderato.

Se guardiamo però all'evidenza disponibile, pur in attesa di studi che possano meglio chiarire alcuni aspetti, appare oggi più che ragionevole raccomandare la profilassi farmacologica del TEV, laddove non esistano controindicazioni, come attecchia-

mento routinario nei pazienti medici acuti ospedalizzati, in particolare in quelli sopra i 70 anni di età e con fattori di rischio multipli.^{8,9}

Recentemente sono stati diffusi i risultati preliminari dello studio ARTEMIS che ha valutato l'efficacia della profilassi con fondaparinux (2.5 mg/die per 6-14 giorni) in 849 pazienti con età > 60 anni, allattamento atteso > 4 giorni e con insufficienza cardiaca (classi NYHA III/IV) o patologie polmonari acute o croniche o malattie infettive o infiammatorie acute. Anche questo studio ha avuto un end-point flebografico (dopo 6-15 giorni) e un follow-up clinico di 32 giorni. Gli eventi tromboembolici a 15 giorni erano 5.6% nel gruppo trattato contro 10.5% nel gruppo placebo con un OR di 0.49. Anche le EP fatali erano ridotte significativamente. Scarse le complicanze emorragiche. E' ancora da valutare il rapporto costo/beneficio dell'uso di fondaparinux nei confronti delle EBPM in questi pazienti.

Un elemento infine ancora in corso di valutazione è l'utilità della profilassi prolungata in questi pazienti medici.

Raccomandazioni

In pazienti con infarto miocardico acuto che non ricevano EBD o EBPM per il trattamento della trombosi coronarica, uno di questi due farmaci dovrebbe comunque essere somministrato a dosi profilattiche per la prevenzione del TEV (grado 1A).

In pazienti con stroke ischemico acuto associato a paralisi di un arto inferiore, oltre all'aspirina può essere somministrata eparina non frazionata in dose non superiore a 5000 U ogni 12 ore. In caso di controindicazione sono indicate la CPI o le calze elastiche (grado 1C).

In pazienti internistici anziani allettati, specie se affetti da insufficienza cardiaca, infezioni

polmonari o neoplasie maligne, è indicata la somministrazione di EBD o di EBPM (grado 1A). La durata della profilassi è per tutto il periodo di allettamento.

Bibliografia

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119 Suppl 1: 132S-75S.
2. Lindblad B, Sternby N, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991;302:709-11.
3. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic risk factors (THRIFT) Consensus Group. *BMJ* 1992; 305: 567-74.
4. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. The Sirius Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-20.
5. Cohen AT, Zaw HM, Alikhan R. Benefits of deep vein thrombosis prophylaxis in the nonsurgical patient: the MEDENOX trial. *Semin Hematol* 2001; 38 (suppl 5): 31-8.
6. Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients. *J Clin Pathol* 1997; 50:609-10.
7. Caprini JA, Arcelus JJ, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001; 38 (suppl 5): 12-9.
8. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
9. Oger E, Bressollette L, Nonent M 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: 592-7.
10. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; 83: 14-9.
11. Bern M, Lokich JJ, Wallach SR et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomised prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-8.
12. Monreal M, Alastrue A, Rull M et al. Upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients with venous access devices: prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75: 251-3.

TERAPIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

GENERALITA'

Benchè trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) si possano considerare diverse manifestazioni della stessa entità clinica, più nota come malattia tromboembolica venosa, l'atteggiamento terapeutico nei confronti delle due condizioni presenta delle differenze che è bene mettere in luce prima ancora di analizzare i dettagli delle rispettive condotte terapeutiche.

Il paziente che si presenta con manifestazioni cliniche suggestive di TVP, associata o meno a sintomi (non gravi) di EP - peraltro comunemente riscontrabile in esami scintigrafici anche in pazienti del tutto esenti da sintomi di EP -, rappresenta oggi l'indicazione per un trattamento con EBPM, da condurre per via sottocutanea a dosi fisse (solo adattate al peso corporeo) a dosaggi che, per ogni singola eparina del commercio, corrispondono a quelli che hanno dimostrato il migliore rapporto beneficio-rischio negli studi clinici controllati.¹ C'è persuasiva evidenza clinica e sperimentale che tale trattamento possa essere condotto del tutto od in gran parte su base domiciliare, alla condizione che siano soddisfatti i requisiti che saranno più oltre specificati.^{2,3} Con rare eccezioni, il trattamento eparinico iniziale dovrà essere precocemente embricato con un farmaco anticoagulante orale, e sospeso al raggiungimento di un adeguato livello di anticoagulazione, qual'è comunemente rappresentato da un INR > 2.0 per due giorni consecutivi. Tale paziente può ragionevolmente deambulare, preferibilmente con il sussidio di una adeguata elasto-comprensione.^{4,5} Tali modalità di approccio terapeutico sono oggi raccomandate, per motivi di praticità e di costo, anche per pazienti che sviluppano la TVP durante un ricovero ospedaliero motivato da altre circostanze.^{6,7} Del tutto tramontate sono le indicazioni a trattamenti aggressivi, quale la terapia fibrinolitica e la trombectomia chirurgica, associate rispettivamente ad alti rischi emorragici ed inaccettabile frequenza di recidive. Solo in casi eccezionali (controindicazione alla terapia anticoagulante) si farà ricorso all'impianto di un filtro cavale inferiore. Pur essendo in linea teorica ancora utilizzabile, l'eparina standard trova

oggi per tale indicazione uno scarso impiego, in quanto, prescindendo dalla via utilizzata (endovenosa o sottocutanea), impone un attento controllo di laboratorio, che di fatto vanifica la possibilità del trattamento domiciliare, ed espone con frequenza maggiore nei confronti dell'EBPM al rischio della temibile piastrinopenia immunologica.⁸

Diverso è il caso del paziente che arriva all'osservazione con evidenti sintomi clinici di EP, che hanno richiamato l'attenzione del paziente e/o del curante in misura ben più rilevante rispetto alla eventuale coesistenza di manifestazioni cliniche suggestive di TVP. Prescindendo dalla gravità della presentazione, questo paziente è oggettivamente a più alto rischio di recidiva embolica, potenzialmente fatale.⁹ Questo paziente deve rimanere allettato, almeno per i primi giorni. In pazienti non critici il farmaco di scelta è ancora rappresentato, almeno per le prime 48 ore, dall'eparina non frazionata per via infusiva continua, preceduta da un bolo diretto endovenoso, da iniziare prima ancora che il sospetto clinico abbia trovato certa conferma diagnostica.¹⁰ L'infusione di un bolo endovenoso diretto di eparina consente infatti di indurre una immediata anticoagulazione, che può essere decisiva per la sopravvivenza in molti pazienti. Nei giorni successivi l'eparina sodica potrà fare posto all'EBPM, da utilizzare con modalità convenzionali in appropriata embricazione con la terapia dicumarolica. In pazienti critici il farmaco di scelta, in assenza di controindicazioni, è il trombolitico, da utilizzare secondo le modalità raccomandate dalla F.D.A.¹⁰ Recenti segnalazioni indicano che il trombolitico potrebbe trovare appropriata indicazione anche in pazienti non critici che presentino evidenti manifestazioni ecocardiografiche di sovraccarico ventricolare destro.¹¹ Se la scelta del trombolitico ricade sull'alteplase per la durata di due ore, esso potrà essere utilizzato contemporaneamente alla terapia eparinica, e dovrà essere seguito da eparina condotta secondo le modalità convenzionali.

TERAPIA DELLA TVP IN PAZIENTI ESENTI DA MANIFESTAZIONI CRITICHE DI

EMBOLIA POLMONARE

L'obiettivo principale del trattamento della TVP consiste nel prevenire l'estensione locale del trombo e la partenza di emboli. E' inoltre ipotizzabile, ancorchè non dimostrato, che una terapia adeguata possa ridurre l'incidenza di complicanze a lungo termine (sindrome post-trombotica). I farmaci anticoagulanti (eparine e anticoagulanti orali) ed i filtri cavali costituiscono il repertorio terapeutico correntemente usato.

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

I farmaci oggi più largamente utilizzati per la terapia della TVP in pazienti non complicati sono le eparine a basso peso molecolare per via sottocutanea, che presentano una efficacia e sicurezza almeno paragonabili a quelle dell'eparina non frazionata (ma probabilmente superiori), garantiscono una maggiore praticità e maneggevolezza, e determinano un minore rischio di piastrinopenia da eparina.^{12,13} Le eparine a basso peso molecolare hanno un'attività anticoagulante più prevedibile (per effetto della minore interazione con le proteine plasmatiche): ciò rende possibile una terapia a dosi fisse in base al peso corporeo del paziente, senza necessità di monitoraggi di laboratorio, e di fatto consente in casi selezionati di condurre la terapia in tutto od in parte al domicilio dei pazienti.^{2,3}

Numerosi trials hanno valutato varie eparine a basso peso molecolare in confronto con il trattamento convenzionale con eparina (nadroparina, alla dose di circa 90 U/Kg/12 ore o 180 UI/kg ogni 24 ore; enoxaparina, 100 UI/kg/12 ore o 150 UI/kg ogni 24 ore; tinzaparina, 175 U/Kg/24 ore; dalteparina, 200 U/Kg/24 ore; reviparina, circa 100 U/Kg/12 ore; ardeparina, 130 UI/kg/12 ore), con risultati univoci. In sintesi, sulla base di meta-analisi recenti, è stata evidenziata una riduzione dell'estensione del processo trombotico, delle recidive tromboemboliche, degli eventi emorragici maggiori e della mortalità a lungo termine (soprattutto in pazienti con neoplasie maligne).^{12,13} Sono ancora scarsi gli studi di confronto fra le varie eparine, ma i dati attualmente disponibili sembrano dimostrare una sostanziale equivalenza di efficacia e

sicurezza.

L'introduzione delle eparine a basso peso molecolare ha reso possibile la terapia della TVP su base ambulatoriale o domiciliare. Il punto chiave consiste nella somministrazione (possibilmente, autosomministrazione) ogni 12 h o 24 h di una dose di EBPM per via sottocutanea adattata al peso corporeo, senza alcun monitoraggio di laboratorio, in embricazione con un farmaco anticoagulante orale a partire dal giorno stesso o dal giorno successivo, fino al raggiungimento dell'effetto terapeutico dell'anticoagulante orale (INR tra 2 e 3), normalmente dopo circa 5-6 giorni. L'interesse per questa modalità di trattamento consiste nella abolizione o contenimento

dei costi sanitari legati alla ospedalizzazione.¹⁴ L'efficacia e la sicurezza del trattamento domiciliare della TVP in pazienti non complicati sono state ben dimostrate.^{2,3}

Va da sé che il trattamento domiciliare non deve costituire un onere improprio per il paziente e la sua famiglia. Il paziente va istruito circa le modalità e il significato della terapia che è chiamato in parte ad autogestirsi. Deve trovare un accesso privilegiato in caso necessiti di consigli medici, e deve essere in contatto con personale medico o paramedico dedicato. La terapia domiciliare richiede un atteggiamento flessibile nell'attuare strategie diverse da paziente a paziente, comunque mirate al

contenimento dei tempi di degenza e quindi dei costi, che vanno dal ricovero ordinario con dimissione precoce, al trattamento ambulatoriale, al trattamento domiciliare propriamente detto.

EPARINA NON FRAZIONATA

Benchè meno utilizzata che in passato, l'eparina non frazionata continua a rappresentare una opzione terapeutica anche per pazienti con TVP non complicata. Appare pertanto indispensabile fornire le corrette raccomandazioni per il suo impiego.

La prassi più largamente diffusa prevede l'ospedalizzazione del paziente e l'infusione del farmaco per via endovenosa continua. È ampiamente condiviso che questa modalità di trattamento garantisce un livello di anticoagulazione più efficace rispetto alla somministrazione di dosi intermittenti, riducendo inoltre il rischio di emorragie connesso con i picchi di ipocoagulabilità provocati dalla somministrazione intermittente.¹⁵ I criteri di somministrazione del farmaco prevedono l'iniezione di una dose di carico di 50-100 U/Kg ev, seguita dall'iniezione endovenosa continua di 1250-1500 U/h, monitorando l'APTT con lo scopo di mantenere un rapporto di 1.5-3 rispetto al valore di controllo. L'APTT è un test semplice, sensibile elettivamente all'inibizione operata dall'eparina dei fattori della via intrinseca e comune della cascata coagulativa. Tuttavia, la sensibilità dei reagenti impiegati può variare da un laboratorio all'altro. Gli intervalli terapeutici ottimali dell'APTT, riportati negli studi di riferimento, corrispondono a livelli plasmatici di eparina compresi tra 0.2 e 0.4 U/mL (misurata con titolazione protaminica), o tra 0.35 e 0.7 (misurata come livello di attività anti-Xa); è raccomandabile che ogni laboratorio verifichi tale corrispondenza. La determinazione dell'eparinemia è raccomandabile in pazienti apparentemente resistenti a dosi elevate di farmaco. In caso di infusione e.v. continua dell'eparina, l'APTT può essere misurato in qualsiasi momento. In letteratura si sono resi disponibili alcuni nomogrammi che facilitano un corretto impiego dell'eparina standard (Tabella 8.1).¹⁵

In alternativa alla via endovenosa può essere utilizzata anche la via sottocutanea, soprattutto in pazienti con scarsità di accessi venosi.¹⁶ Anche per la via sottocutanea è disponibile un nomogramma che ne agevola un impiego corretto (Tabella 8.2).¹⁷

DURATA DELLA TERAPIA EPARINICA

Da circa una decina di anni è stato dimostrato che la precoce embriazione con gli anticoagulanti orali riduce drasticamente la durata globale della terapia eparinica (e quindi dell'eventuale ricovero ospedaliero) senza comprometterne l'efficacia.¹⁸ Tale provvedimento riduce nettamente anche il rischio della trombocitopenia da eparina (complicanza che si sviluppa abitualmente dopo circa 8-10 giorni di terapia). La raccomandazione attuale prevede pertanto la contemporanea somministrazione di eparina ed anticoagulanti orali, e la sospensione dell'eparina dopo il raggiungimento e il mantenimento per almeno 2 giorni dell'INR terapeutico (2.0-3.0), ciò che si realizza mediamente in 5-7 giorni.

COMPLICANZE DELL'EPARINA

La principale complicanza della terapia eparinica è rappresentata dalle emorragie (le più comuni manifestazioni sono ematomi cutanei, emorragie gastrointestinali ed ematuria). La loro incidenza e gravità sono estremamente variabili.¹⁹

La più frequente tra le complicanze non emorragiche indotte dalla terapia eparinica è la trombocitopenia.¹⁵ Ne esistono due forme, a diversa patogenesi. La più comune (tipo I) è una forma lieve, a precoce comparsa, correlata all'effetto proaggregante di alcune eparine commerciali non frazionate (soprattutto estratte dal polmone di bue), mentre è di più rara osservazione con l'impiego delle EBPM. Tale forma non ha particolare importanza clinica e non deve indurre a modificare il dosaggio della terapia eparinica. La seconda forma (tipo II), più temibile, riconosce una patogenesi immunologica (IgG antiplastrine), si manifesta abitualmente dopo 1-2 settimane dall'inizio del trattamento (ma in pazienti esposti alla terapia eparinica nei precedenti tre mesi, anche dopo poche ore), ed è reversibile all'inter-

ruzione dell'eparina; la conta piastrinica abitualmente si normalizza entro circa 10 giorni dall'interruzione dell'eparina. Si sviluppa in meno del 3% dei pazienti trattati con eparina non frazionata sia di estrazione porcina che bovina, e con frequenza circa tre volte inferiore in pazienti trattati con EBPM, e si associa paradossalmente ad un rischio di complicanze di natura trombotica (meno spesso di natura emorragica) sia nel settore venoso che arterioso.¹⁵ In caso di piastrinopenia di tipo II vanno prese in considerazione terapie alternative quali l'impianto di filtro cavale, l'impiego di lepirudina, dermatan solfato o danaparoid (farmaco quest'ultimo registrato per l'impiego, ma commercialmente non disponibile in Italia a differenza della lepirudina).

TERAPIA DELL'EMBOLIA POLMONARE

Come premesso nell'introduzione, i pazienti che giungono all'osservazione con manifestazioni esclusive o prevalenti di EP vanno guardati con un'attenzione diversa dai precedenti. L'eparina non frazionata in bolo endovenoso, seguito dall'infusione endovenosa continua in dosi capaci di raggiungere rapidamente e mantenere durvolmente un'anticoagulazione efficace, forma l'approccio corretto a tali pazienti, fin da quando si sospetta l'affezione e prima ancora che sia avviato (almeno in pazienti esenti da controindicazioni) l'iter diagnostico per confermarla o escluderla.¹⁰ Le modalità di gestione della terapia eparinica sono state precedentemente descritte. In pazienti critici (cioè in stato di shock o con minaccia di shock, o comunque in presenza di un sequestro vascolare polmonare superiore al 50%, soprattutto se portatori di cardio- o pneumopatie preesistenti) dovrà essere rapidamente instaurata una terapia trombolitica, da condurre con quei farmaci e quelle modalità che sono attualmente raccomandati dalla F.D.A. (Tabella 8.3).¹⁰ Va da sé che alla conclusione del trattamento trombolitico (abitualmente di breve durata) dovrà far seguito la terapia eparinica. Recenti segnalazioni indicano che, se la scelta del trombolitico ricade sull'alteplase per la durata di due ore, l'eparina può essere somministrata anche contemporaneamente ad esso; e che la combina-

zione alteplase + eparina potrebbe rappresentare la scelta più adeguata anche in soggetti non critici, a condizione che l'ecocardiografia dimostri note di disfunzione ventricolare destra.^{11,20}

Dopo un paio di giorni di terapia con eparina sodica potrà essere usata l'EBPM (secondo le modalità sopra descritte), rapidamente embricata con la terapia dicumarolica. Tempi e modi di tale embricazione sono stati sopra descritti.

In pazienti critici con controindicazione assoluta alla terapia trombolitica potrà essere preso in considerazione l'intervento urgente di tromboembolectomia in circolazione extracorporea.

PREVENZIONE SECONDARIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

La necessità di un trattamento anticoagulante prolungato nella maggior parte delle TVP, inteso quale prevenzione della estensione della trombosi e delle recidive tromboemboliche è inequivocabilmente dimostrata.²¹

Benchè ci siano dimostrazioni che le eparine a basso peso molecolare possano essere impiegate con efficacia e sicurezza per tale indicazione, incertezze sul dosaggio ottimale, la necessità di un trattamento prolungato per via parenterale, ed inevitabili valutazioni di tipo costo-beneficio non ne fanno attualmente la strategia di scelta in sostituzione della terapia anticoagulante orale.²² Va da sé che esse dovranno essere usate in tutti i casi in cui i farmaci anti-vitamina K siano controindicati (per esempio in gravidanza). Questo tipo di trattamento può risultare utile anche in pazienti con TVP distale isolata e/o secondaria a condizioni di rischio transitorie, dato che queste condizioni richiedono brevi periodi di anticoagulazione. La dose più comunemente utilizzata oscilla tra la metà ed i 2/3 di quella impiegata nei primi 5-7 giorni, per via sottocutanea in mono-somministrazione giornaliera.²² Recentissime segnalazioni suggeriscono che le eparine a basso peso molecolare possono trovare un'appropriata collocazione in pazienti con neoplasie maligne richiedenti un'anticoagulazione prolungata,²³ dato che tali pazienti sono frequentemente resistenti agli anticoagulanti