

**SSET Training Center «Trombosi»
Cremona, 19 settembre 2016**

LA PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

**Anna Falanga, MD
Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
& Centro Emostasi e Trombosi
Ospedale Papa Giovanni XXIII - Bergamo**

LA PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV)

- Profilassi Farmacologica
- Profilassi meccanica

PREVENZIONE DEL TEV

Farmaci

Attualmente i farmaci registrati in Italia per la profilassi del TEV, talora con indicazioni registrate diverse, sono:

- ◆ Eparina non frazionata (ENF) a basse dosi
- ◆ Eparine a basso peso molecolare (EBPM)
- ◆ Pentasaccaride sintetico Fondaparinux
- ◆ Cumarinici anti-vitamina K (AVK: warfarin, acenocumarolo)*
- ◆ Anticoagulanti Orali Diretti (DOACs, *Direct Oral Anti-Coagulants*)
- ◆ Acido acetilsaliclico (ASA)**

* l'uso di antagonisti della vitamina K (AVK: warfarin, acenocumarolo) è molto raro; da rilevare come l'impiego degli AVK risulti complesso (talora del tutto ingestibile o controindicato come in chirurgia addominale o neurochirurgia), sia per la necessità di monitoraggio dei valori di INR, sia per le dosi individualizzate dei farmaci.

** l'uso di ASA, reintrodotta come opzione in chirurgia ortopedia dalle più recenti linee-guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) 2012, è risultato tuttavia controverso all'interno dello stesso gruppo di lavoro che ha elaborato tali linee-guida, in quanto ritenuto di efficacia del tutto insufficiente da un membro del gruppo di esperti dell'ACCP.

I metodi meccanici per la prevenzione del TEV

- Calze elastiche a compressione graduata (CCG)
- Compressione Pneumatica Intermittente (CPI)

Indicazioni alla profilassi meccanica

I metodi meccanici per la prevenzione della trombosi venosa profonda, come monoterapia, sono esclusivamente indicati in pazienti ad alto rischio di sanguinamento o con controindicazioni all'uso di anticoagulanti (es. emorragie in atto).

Non appena possibile, con il ridursi del rischio emorragico, è importante iniziare il trattamento con i farmaci anticoagulanti.

**PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO
VENOSO (TEV) NEL PAZIENTE
INTERNISTICO**

La tromboprofilassi è sottoutilizzata nel paziente internistico

STUDIO ENDORSE (*Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting*):

- su 37356 pazienti internistici il 39,5% è sottoposto a profilassi.



- ✓ Difficoltà nello stabilire il livello di rischio
- ✓ Comorbilità e rischio emorragico
- ✓ Scarsa percezione del problema

I DUBBI AMLETICI DEL CLINICO

CHI?

COME?

PER QUANTO
TEMPO?

Modelli di valutazione del rischio (*Risk Assessment Models o RAM*) di TEV

Autore	Riferimento bibliografico
Cohen A et al.	Thromb Haemost, 2005
Samama MM et al.	Haematologica ,2006
Haas SK et al.	Clin Appl Thromb Hemost ,2007
Goldhaber SZ et al.	Am J Cardiol ,2004
Chopard P et al.	J Thromb Haemost, 2006
Kucher N et al.	N Engl J Med, 2005
Lecumberri R et al.	Thromb Haemost, 2008
Barbar et al.	J Thromb Haemost ,2010

Modello di rischio per TEV nel paziente internistico: Lo score di Padova

Caratteristiche basali	Punti
Neoplasia attiva o in trattamento nei sei mesi precedenti	3
Storia di TEV (con esclusione di trombosi venosa superficiale)	3
Ridotta mobilità (allettamento per ≥ 3 giorni)	3
Condizione trombofilica nota	3
Trauma e/o chirurgia recente (<1 mese)	2
Età ≥ 70 anni	1
Insufficienza respiratoria e/o cardiaca	1
Infarto acuto miocardio e/o ictus ischemico	1
Infezione acuta e/o malattia reumatica	1
Obesità (BMI ≥ 30 negli uomini e ≥ 28 nelle donne)	1
Terapia ormonale in corso	1
TOTALE	

**totale < 4:
basso rischio di TEV**

**totale ≥ 4 :
alto rischio di TEV**

Fattori di rischio emorragico

Emorragia in atto		Disordini emorragici ereditari non trattati (es. emofilia o Malattia di von Willebrand)	
Stato emofilico acquisito (i.e. danno epatico acuto)		Neurochirurgia, chirurgia spinale o oculare	
Uso concomitante di anticoagulanti (es. warfarin con INR>2)		Puntura lombare, anestesia spinale/epidurale programmata entro le successive 12 ore	
ICTUS cerebrale acuto		Altre procedure ad alto rischio emorragico, discutere con il consulente in caso di dubbio	
Ipertensione non controllata (230/120 mmHg o più alta)		Puntura lombare, analgesia epidurale/spinale nelle 4 ore precedenti	
Trombocitopenia (<50,000/ul)		Chirurgia alla tiroide	

PROFILASSI FARMACOLOGICA vs PLACEBO IN MEDICINA INTERNA

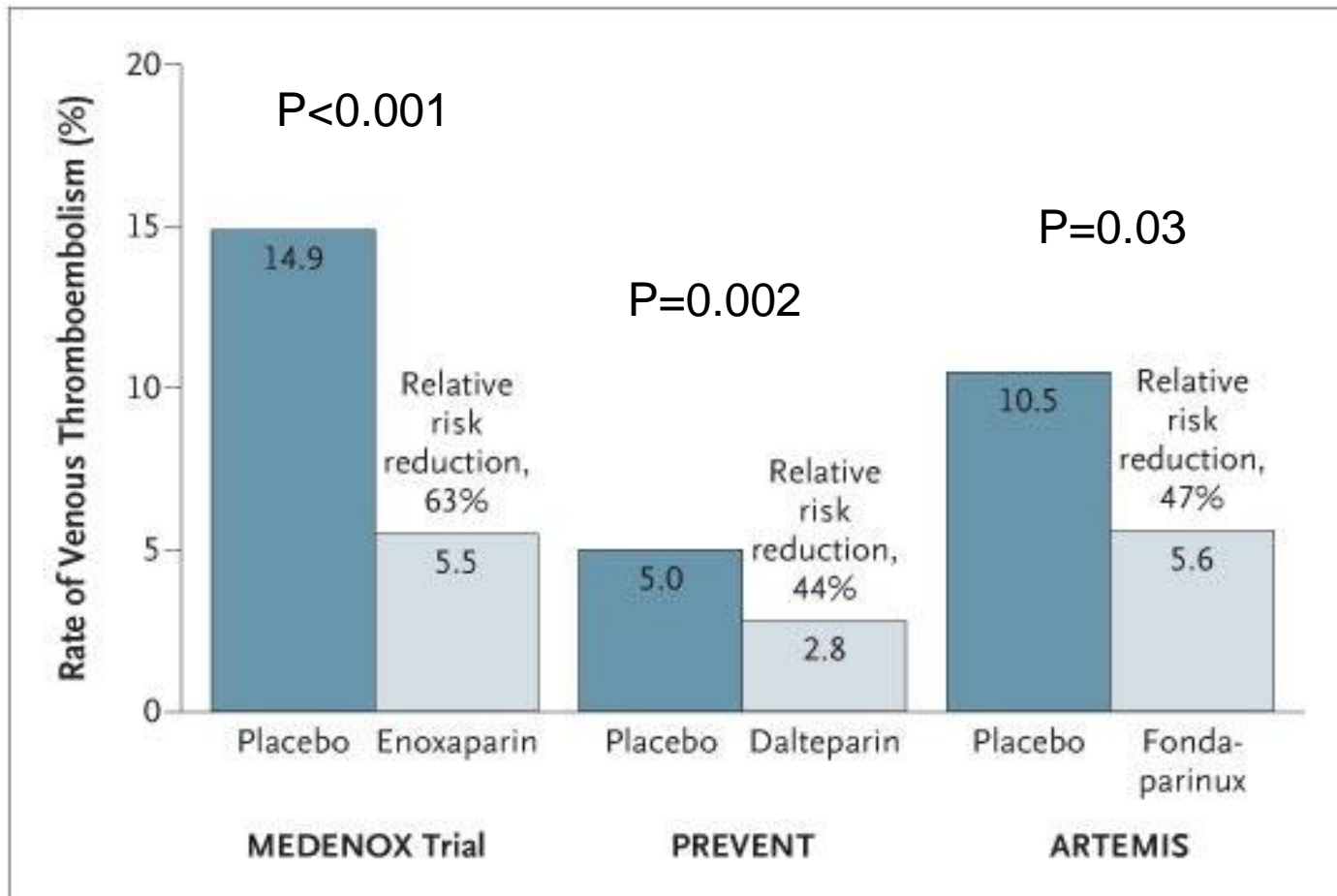
- MEDENOX¹ (enoxaparina):
 - Prophylaxis in **MED**ical patients with **ENOX**aparin trial (n=1102)
- PREVENT² (dalteparina):
 - **PR**ospective evaluation of dalt**E**parin efficacy for prevention of **VtE** in immobilized patie**N**ts **T**rial (n=3706)
- ARTEMIS³ (fondaparinux):
 - **AR**ixtra for **ThromboE**mbolism Prevention in **M**edical Indications **S**tudy (n=849)

¹Samama MM, et al. *N Engl J Med* 1999;341:793–800

²Leizorovicz A, et al. *Circulation* 2004;110:874-879

³Cohen et al, *Blood* 2003;102

PROFILASSI FARMACOLOGICA vs PLACEBO IN MEDICINA INTERNA



DURATA DELLA TROMBOPROFILASSI: short course (6-21 giorni) o estesa?

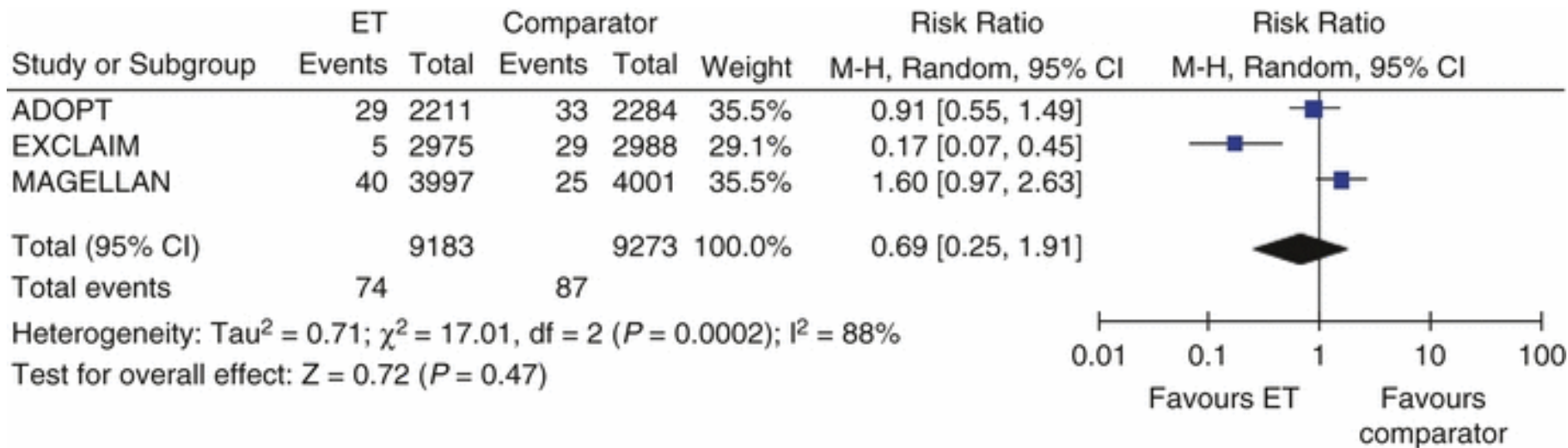
- RAZIONALE: TEV a 30 giorni = 3-6%
- EXCLAIM (enoxaparina per 28+/- 4 giorni)¹
- MAGELLAN (rivaroxaban per 35 giorni)²
- ADOPT (apixaban per 30 giorni)³

¹Ann Intern Med, 153: 8-18, 2010

²N Engl J Med, 368:513-523, 2013

³N Engl J Med, 365:2167-2177, 2011

DURATA DELLA TROMBOPROFILASSI: short course (6-21 giorni) o estesa?



ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP

GUIDELINES

Background: This guideline addressed VTE prevention in hospitalized medical patients, outpatients with cancer, the chronically immobilized, long-distance travelers, and those with asymptomatic thrombophilia.

Methods: This guideline follows methods described in Methodology for the Development of Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines in this supplement.

Results: For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis, we recommend anticoagulant thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin (LMWH), low-dose unfractionated heparin (LDUH) bid, LDUH tid, or fondaparinux (Grade 1B) and suggest against extending the duration of thromboprophylaxis beyond the period of patient immobilization or acute hospital stay (Grade 2B). For acutely ill hospitalized medical patients at low risk of thrombosis, we recommend against the use of pharmacologic prophylaxis or mechanical prophylaxis (Grade 1B). For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis who are bleeding or are at high risk for major bleeding, we suggest mechanical thromboprophylaxis with graduated compression stockings (GCS) (Grade 2C) or intermittent pneumatic compression (IPC)(Grade 2C). For critically ill patients, we suggest using LMWH or LDUH thromboprophylaxis (Grade 2C). For critically ill patients who are bleeding or are at high risk for major bleeding, we suggest mechanical thromboprophylaxis with GCS and/or IPC at least until the bleeding risk decreases (Grade 2C). In outpatients with cancer who have no additional risk factors for VTE we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (Grade 2B) and recommend against the prophylactic use of vitamin K antagonists (Grade 1B).

Conclusions: Decisions regarding prophylaxis in nonsurgical patients should be made after consideration of risk factors for both thrombosis and bleeding, clinical context, and patients' values and preferences

RACCOMANDAZIONI

Gruppo di rischio	Profilassi raccomandata	Grado
PAZIENTI INTERNISTICI ACUTI AD ALTO RISCHIO DI TEV (SCORE DI PADOVA ≥ 4)	<p>In pazienti internistici acuti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> – scompenso cardiaco congestizio – severa malattia respiratoria – allettamento per almeno 3 gg e uno o più fattori di rischio tromboembolico addizionali, compresi: cancro attivo, pregresso TEV, sepsi, malattia neurologica acuta, malattie infiammatorie intestinali <p>SI RACCOMANDA PROFILASSI CON EPARINA NON FRAZIONATA O A BASSO PESO MOLECOLARE O FONDAPARINUX</p>	ACCP 2012, Grado 1B
PAZIENTI INTERNISTICI A BASSO RISCHIO DI TEV (SCORE DI PADOVA < 4)	<u>NON</u> SI RACCOMANDA L'USO DI PROFILASSI FARMACOLOGICA O MECCANICA	ACCP 2012, Grado 1B
PAZIENTI CON FATTORI DI RISCHIO TROMBOEMBOLICO E CONTROINDICAZIONE ALLA PROFILASSI ANTICOAGULANTE	SI RACCOMANDA L'USO DI UNA <u>PROFILASSI MECCANICA</u> CON CALZE COMPRESSIVE GRADUATE O COMPRESSIONE PNEUMATICA INTERMITTENTE	ACCP 2012, Grado 2C
PAZIENTI CON SANGUINAMENTO IN CORSO O A RISCHIO EMORRAGICO	<u>NON</u> SI RACCOMANDA LA TROMBOPROFILASSI CON ANTICOAGULANTI	ACCP 2012, Grado 1B
	La profilassi va iniziata all'ingresso del paziente in ospedale e continuata fino alla permanenza in ospedale o dell'allettamento	ACCP 2012, Grado 2B

La profilassi del TEV nel paziente chirurgico

Tromboprolifassi in chirurgia generale

- Fattori di rischio del paziente
- Tipo di intervento
- Controindicazioni all'uso di farmaci per la tromboprolifassi

Fattori di rischio del paziente

- Score di Caprini modificato: punteggio assegnato in base a più fattori
 - Caratteristiche del paziente (età, BMI...)
 - Tipo di intervento e allettamento previsto nel postoperatorio
 - Anamnesi patologica remota
- 0 rischio molto basso
- 1-2 rischio basso
- 3-4 rischio moderato
- ≥ 5 rischio elevato

ALGORITMO PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI TEV IN PAZIENTI CHIRURGICI

ID Paziente

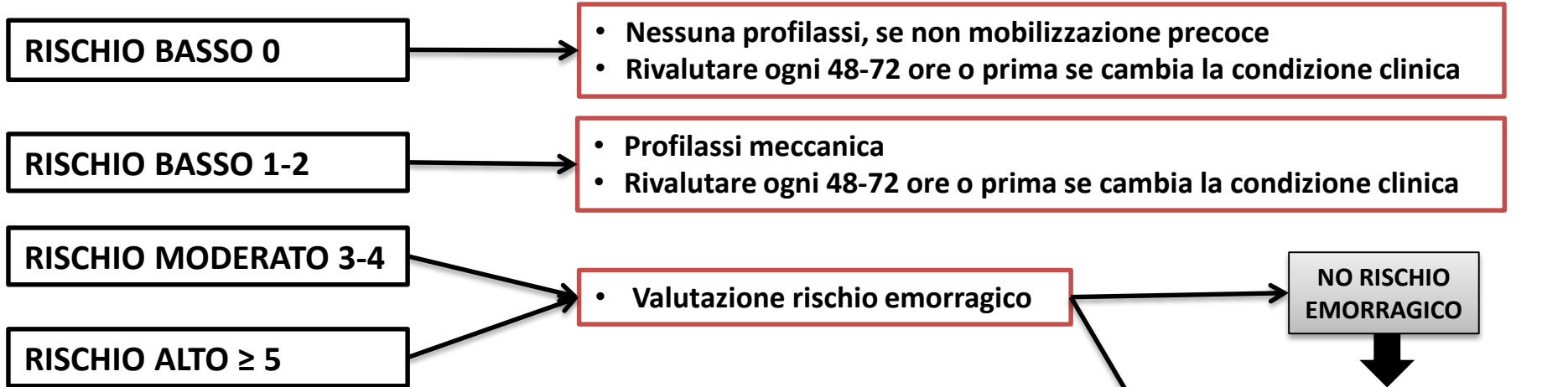
- La valutazione del rischio deve essere eseguita per tutti i pazienti ammessi in ospedale entro 12 ore
 - I pazienti devono essere rivalutati ogni 48-72 ore o prima se cambia la condizione clinica
- DATA VALUTAZIONE _____ FIRMA DEL
MEDICO _____

Il paziente possiede qualcuno dei seguenti fattori di rischio per trombosi? (Segnare con “v” tutti quelli applicabili)

Età 41-60 anni	1	Immobilizzazione da ingessatura	2
Età 61-74 anni	2	Accesso venoso centrale	2
Età ≥75 anni	3	Storia di TEV	3
BMI >25Kg/m ²	1	Storia familiare di TEV	3
Gambe gonfie	1	Fattore V Leiden	3
Vene varicose	1	Mutazione FII	3
Tumore	2	Lupus anticoagulant (LAC)	3
Ictus (< 1 mese)	5	Anticorpi anticardiopina	3
Sepsi (< 1 mese)	1	Iperomocisteinemia	3
Gravidanza, post-partum	1	Trombocitopenia indotta da eparina	3
Storia di aborti spontanei	1	Altra malattia trombofilica acquisita o congenita	3
Contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva	1	Chirurgia minore	1
Grave malattia polmonare, inclusa polmonite (< 1 mese)	1	Chirurgia artroscopica	2
Alterata funzione polmonare	1	Chirurgia maggiore (>45 anni)	2
Infarto miocardico	1	Chirurgia laparoscopica (> 45 min)	2
Scopenso cardiaco (< 1 mese)	1	Artoplastica elettiva	5
Storia di malattia infiammatoria cronica	1	Frattura d'anca, bacino o gamba	5
Pazienti internistici immobilizzati	1	Lesione acuta del midollo spinale (< 1 mese)	5
Allettamento (> 72 ore)	2		

TOTALE PUNTEGGIO =

ALGORITMO PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI TEV IN PAZIENTI CHIRURGICI



VALUTAZIONE RISCHIO EMORRAGICO

Ha il paziente qualcuno dei fattori di rischio emorragico? (Segna con "✓" tutti quelli applicabili)

Emorragia in atto	
Stato emofilico acquisito (i.e. danno epatico acuto)	
Uso concomitante di anticoagulanti (i.e. warfarin con INR>2)	
ICTUS cerebrale acuto	
Ipertensione non controllata (230/120 mmHg o più alta)	
Trombocitopenia (<50,000/ul)	
Disordini emorragici ereditari non trattati (i.e. emofilia o Malattia di von Willebrand)	
Neurochirurgia, chirurgia spinale o oculare	
Puntura lombare, anestesia spinale/epidurale programmata entro le successive 12 ore	
Altre procedure ad alto rischio emorragico, discutere con il consulente in caso di dubbio	
Puntura lombare, analgesia epidurale/spinale nelle 4 ore precedenti	
Chirurgia alla tiroide	

- Non prescrivere profilassi farmacologica -
tranne che su richiesta del medico specialista
- Considerare la profilassi meccanica salvo controindicazioni
- Rivalutare ogni 48-72 ore o prima se cambiano le condizioni cliniche
- Informare il paziente su TVP/EP
- Consegnare ai pazienti l'opuscolo informativo

Tipi di intervento (score di Caprini)

- Chirurgia minore (open o laparoscopica di durata inferiore ai 45 minuti)
- Chirurgia maggiore (open o laparoscopica di durata superiore ai 45 minuti)

Controindicazioni all'uso della profilassi farmacologica

- Emorragia in atto
- Epatite acuta o stato emofilico acquisito
- Uso di anticoagulanti in corso
- Ictus acuto
- Ipertensione non controllata (PA \geq 230/120)
- Piastrine \leq 50000
- Puntura lombare o anestesia spinale/epidurale nelle prossime 12 ore o nelle precedenti 4 ore

Raccomandazioni in chirurgia

- Rischio molto basso (score 0)
 - Mobilizzazione precoce. Nessuna profilassi
- Rischio basso (score 1-2)
 - Profilassi meccanica (preferibilmente compressione intermittente o calze elastiche)
- Rischio moderato
 - Profilassi con LMWH o ENF, o meccanica
 - Solo meccanica se alto rischio emorragico, poi farmacologica una volta superato il rischio
- Rischio elevato
 - Profilassi con LMWH o ENF e meccanica
 - Solo meccanica se ad alto rischio emorragico, poi con aggiunta della farmacologica una volta superato il rischio

Profilassi nel trauma

- Dati di evidenza limitata e di scarsa qualità
- Fattori di rischio principali per il VTE
 - Lesioni spinali
 - Lesioni midollari
- Altri fattori di rischio
 - Età
 - Trauma cranico severo (GCS < 15)
 - Fratture pelviche
 - Gravi traumi agli arti inferiori

Rischio emorragico nel trauma

- Trauma cranico severo
- Trattamento non operativo di lesioni spleniche o epatiche
- Traumi spinali con ematoma extradurale spinale
- Trombocitopenia e coagulopatia

Raccomandazioni nel trauma

- Trauma severo
 - LMWH o compressione meccanica (preferibilmente intermittente)
- Trauma severo ad alto rischio (lesioni spinali, fratture pelviche, chirurgia spinale, trauma cranico severo)
 - LMWH con compressione meccanica (preferibilmente intermittente)
- Trauma severo ad alto rischio con controindicazioni alla profilassi farmacologica
 - compressione meccanica (preferibilmente intermittente).
Aggiunta di LMWH appena possibile

La profilassi del TEV nel paziente chirurgico ortopedico

Tempo chirurgico di preparazione del femore è strettamente correlato con:

- intensa attivazione della cascata coagulativa
- torsione fino all'ostruzione della vena femorale (stasi)
- probabile lesione intimale durante le manovre

→ triade di Virchow

Stratificazione rischio chirurgico e TEV

Rischio basso

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

Rischio moderato

Chirurgia minore in pz età <40, con fattori di rischio addizionali

Chirurgia maggiore in pz età <40, senza fattori di rischio addizionali

Chirurgia minore in pz età 40-60, senza fattori di rischio addizionali

Rischio alto

Chirurgia maggiore in pz età >40, o con fattori di rischio addizionali

Chirurgia minore in pz età >60, o con fattori di rischio addizionali

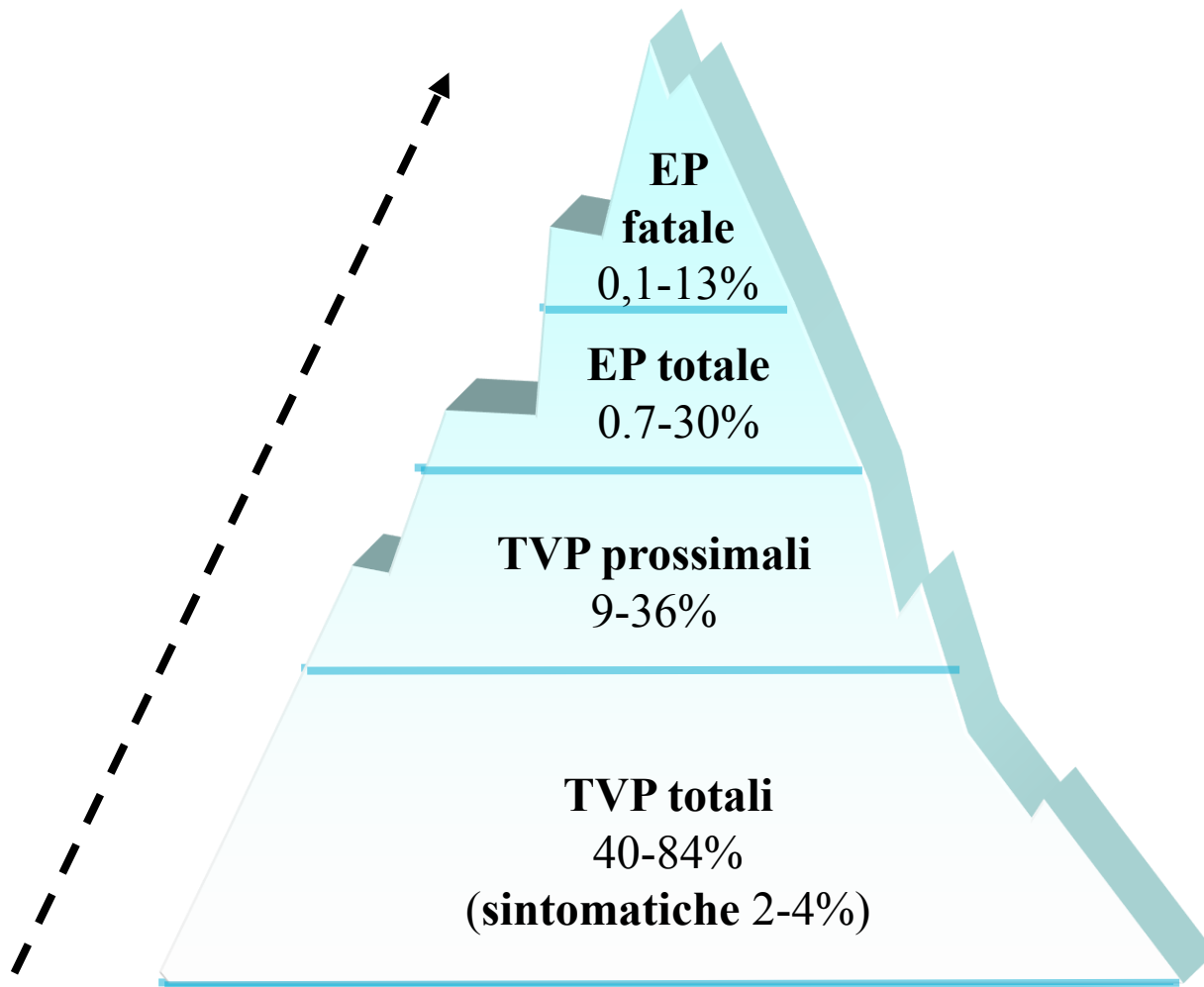
Rischio altissimo

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

Procedure chirurgiche e incidenza di TEV in assenza di profilassi

	TVP%		EP%	
	TOT	PROSSIMALE	TOT	FATALE
Artroprotesi anca	45-57	▶ 23-36	0.7-30	0.1-0.4
Artroprotesi ginocchio	▶ 40-84	9-20	1.8-7	0.2-0.7
Osteosintesi frattura d'anca	35-60	17-36	▶ 4.3-24	▶ 3.6-12.9

Probabilità elevata in situazioni prevedibili



Prima profilassi:
la riabilitazione precoce

Linee Guida ACCP 2012

- Linee Guida

Evidence-Based
per la terapia e
prevenzione del TEV
nei pazienti sottoposti
a chirurgia ortopedica



CHEST Supplement
ANTI-THROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED.: ACCP GUIDELINES

Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Yngve Falck-Ytter, MD; Charles W. Francis, MD; Norman A. Johnson, MD; Catherine Curley, MD; Ola E. Dahl, MD; Sam Schalm, MD, PhD; Thomas L. Ortel, MD, PhD; Stephen G. Pauker, MD; and Clifford W. Colwell Jr, MD

Background: VTE is a serious, but decreasing complication following major orthopedic surgery. This guideline focuses on optimal prophylaxis to reduce postoperative pulmonary embolism and DVT.

Methods: The methods of this guideline follow those described in Methodology for the Development of Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines in this supplement.

Results: In patients undergoing major orthopedic surgery, we recommend the use of one of the following rather than no antithrombotic prophylaxis: low-molecular-weight heparin; fondaparinux; dabigatran, apixaban, rivaroxaban (total hip arthroplasty or total knee arthroplasty but not hip fracture surgery); low-dose unfractionated heparin; adjusted-dose vitamin K antagonist; aspirin (all Grade 1B); or an intermittent pneumatic compression device (IPC) (Grade 1C) for a minimum of 10 to 14 days. We suggest the use of low-molecular-weight heparin in preference to the other agents we have recommended as alternatives (Grade 2C2B), and in patients receiving pharmacologic prophylaxis, we suggest adding an IPC during the hospital stay (Grade 2C). We suggest extending thromboprophylaxis for up to 35 days (Grade 2B). In patients at increased bleeding risk, we suggest an IPC or no prophylaxis (Grade 2C). In patients who decline injections, we recommend using apixaban or dabigatran (all Grade 1B). We suggest against using inferior vena cava filter placement for primary prevention in patients with contraindications to both pharmacologic and mechanical thromboprophylaxis (Grade 2C). We recommend against Doppler (or duplex) ultrasonography screening before hospital discharge (Grade 1B). For patients with isolated lower-extremity injuries requiring leg immobilization, we suggest no thromboprophylaxis (Grade 2B). For patients undergoing knee arthroscopy without a history of VTE, we suggest no thromboprophylaxis (Grade 2B).

Conclusions: Optimal strategies for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery include pharmacologic and mechanical approaches.

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e278S-e325S

Abbreviations: DUS = Doppler (or duplex) ultrasonography; CCS = graduated compression stockings; HFS = hip fracture surgery; INR = international normalized ratio; IPCD = intermittent pneumatic compression device; IVC = inferior vena cava; LDUH = low-dose unfractionated heparin; LMWH = low-molecular-weight heparin; PE = pulmonary embolism; PEP = Pulmonary Embolism Prevention trial; RCT = randomized controlled trial; RII = risk ratio; TIA = total hip arthroplasty; TKA = total knee arthroplasty; UFH = unfractionated heparin; VFP = venous foot pump; VKA = vitamin K antagonist

e278S Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients

Downloaded From: <http://journalpublications.chestnet.org/> on 03/12/2013

Chest 2012; 141(2_suppl): e278S-e325S

Pazienti sottoposti ad artroplastica totale d' anca e di ginocchio

In pazienti sottoposti ad artroprotesi totale d' anca o di ginocchio, piuttosto che non fare profilassi, si raccomanda di ricorrere a una delle seguenti strategie per un minimo di 10-14 giorni:

- **EBPM; fondaparinux;**
- **apixaban, dabigatran, rivaroxaban (NAO);**
- **Eparina Non Frazionata a dosi profilattiche;**
- **antagonisti della vitamina K, Aspirina (tutte di Grado 1B)**

- **o Compressione Pneumatica Intermittente (Grado 1C)**

Pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d' anca

In pazienti sottoposti a chirurgia per frattura d' anca, piuttosto che non fare profilassi, si raccomanda di ricorrere a una delle seguenti strategie per un minimo di 10-14 giorni:

- **EBPM;**
- **fondaparinux;**
- **Eparina Non Frazionata a dosi profilattiche;**
- **antagonisti della vitamina K, Aspirina (tutte di Grado 1B)**

- **o Compressione Pneumatica Intermittente (Grado 1C)**

N.B. I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) non trovano indicazione !!

QUANDO INIZIARE LA PROFILASSI?

Tre modalità

- Prima della chirurgia
 - A ridosso della chirurgia
 - Dopo la chirurgia

Una domanda che ci si pone è se la somministrazione della profilassi farmacologica debba iniziare prima dell'intervento chirurgico, e quanto tempo prima, o dopo l'intervento chirurgico, e quanto tempo dopo.

- Concetto di efficacia: il tempo ottimale è quello peri-operatorio (“Just in time”)
- Concetto di sicurezza: il rischio di emorragia è parimenti elevato in questo periodo
- Per le EBPM ci sono piccole differenze fra le 3 modalità di inizio e tutte le scelte appaiono accettabili
- Inizio post op nel pz a maggiore rischio emorragico

Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore

ACCP 2012

(protesi anca, protesi ginocchio, frattura anca)

In pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore in profilassi con EBPM si suggerisce un inizio pre-operatorio (12 h prima) o post-operatorio (12 h dopo) indifferentemente, piuttosto che un inizio peri-operatorio (4 h ore prima o dopo) (Grado 1B)

Meglio un Timing più sicuro, piuttosto che un Timing più efficace !!!

Pertanto, le linee guida ACCP 2012, in chirurgia ortopedica maggiore (interventi di protesi dell'anca o del ginocchio e interventi di frattura del femore prossimale) suggeriscono, per le EBPM, in modo indifferente, un inizio pre-operatorio, 12 ore prima dell'intervento, o post-operatorio, 12 ore dopo l'intervento, piuttosto che un inizio peri-operatorio, a ridosso dell'intervento, gravato da un rischio emorragico aumentato. Si predilige, quindi, l'inizio più sicuro, piuttosto che l'inizio più efficace. Il grado di raccomandazione è elevato (1B).

QUALE DURATA DELLA PROFILASSI?

Un problema dibattuto è quello della durata ottimale della profilassi, con risvolti impliciti sui costi della profilassi stessa.

Il rischio tromboembolico pare non esaurirsi nell'immediato periodo peri-operatorio, cioè entro la prima settimana dall'intervento, ma varia a seconda del tipo di intervento.

Questo problem è stato affrontato da una serie di studi clinici, che hanno dimostrato l'utilità del prolungamento della profilassi in caso d'intervento di protesi d'anca e di osteosintesi per frattura di femore, mentre non hanno dimostrato altrettanto per gli interventi di protesi del ginocchio.

Infatti, il rischio tromboembolico dopo artroprotesi di ginocchio è diverso rispetto a quello che si osserva dopo artroprotesi d'anca: è più elevato precocemente, ma è meno marcato a distanza, oltre le 2 settimane dall'intervento.

Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore: Durata della Profilassi

In pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore si suggerisce di continuare la tromboprofilassi fino ad almeno 35 giorni dall'intervento piuttosto che limitarla a 10-14 giorni (Grado 2B – raccomandazione debole)

N.B. Importante anche considerare: il grado di mobilitazione raggiunto dal paziente alla dimissione; le sindromi post trombotiche da TVP distali tardive; i rari casi di morte domiciliare da EP.

Pazienti sottoposti ad artroplastica totale d'anca e di ginocchio: Quali farmaci?

In pazienti sottoposti ad artroplastica totale d'anca o di ginocchio, indipendentemente dalla durata del trattamento, è preferibile l'impiego di EBPM rispetto agli altri farmaci raccomandati in alternativa:

- fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, ENF (tutte di Grado 2B); (*maggiore sanguinamento con fondaparinux e mancanza di dati a lungo termine con i DOAC*)
- antagonisti della vitamina K o ASA (tutte di Grado 2C) (*minore efficacia con questi farmaci*)

Pazienti sottoposti ad artroplastica totale d'anca e di ginocchio: Quali farmaci? (2)

In pazienti sottoposti ad artroplastica totale d'anca o di ginocchio, che rifiutano o hanno scarsa compliance alle iniezioni di EBPM è preferibile l'impiego per os di apixaban o dabigatran (in alternativa rivaroxaban o dosi aggiustate di antagonisti della vit. K) - Grado 1B

Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica minore

In pazienti con trauma isolato degli arti inferiori e tutelati con immobilizzazione in gesso si suggerisce di non utilizzare la profilassi farmacologica piuttosto che utilizzarla (Grado 2C)

In pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio senza storia di pregressa TVP si suggerisce di non utilizzare la profilassi farmacologica piuttosto che utilizzarla (Grado 2B)

N.B. Gradi di raccomandazioni molto deboli: **mancano studi controllo!** Valutare fattori individuali di rischio, utilizzo del laccio emostatico (specie se $> 50'$), e durata dell'immobilizzazione.

Tempo di laccio e TVP

184 pazienti, no profilassi, flebografia post op



Tempo di laccio	n° TVP
> 50'	17
30' -50'	10
10' -30'	4

In questo studio osservazionale, in assenza di tromboprolifassi, il numero di trombosi venose profonde, documentate con flebografia post operatoria, è risultato proporzionale alla durata dell'utilizzo del laccio emostatico, in corso di artroscopia del ginocchio.

Artroscopia di ginocchio Enoxaparina vs Placebo

Autori	Anno	n.	Placebo	EBPM
Wirth et al*	2001	239	5 TVP	1 TVP
Michot et al*	2002	130	10 TVP	1 TVP

* *Studi in doppio cieco, TVP riscontrate mediante Eco-Doppler*

*La profilassi con EBPM sembra raccomandabile,
iniziata nel post-op e protratta per 2 settimane.*

Molti Autori ritengono sia opzionale.

Sarebbero necessari più studi controllo !!

Profilassi del TEV nel paziente oncologico

Tumore e TEV: dimensione del problema

- Il TEV è una causa importante di morbidità e mortalità nei pazienti oncologici e la sua incidenza è in continuo aumento
- Il 15-20% di tutti i casi di TEV si verificano in pazienti con tumore.
- I pazienti affetti da tumore hanno un rischio di TEV da 4 a 7 volte superiore rispetto ai pazienti non oncologici.
- L'incidenza di TEV nei pazienti oncologici varia dal 4-20 %, tuttavia negli studi autoptici sale al 50.

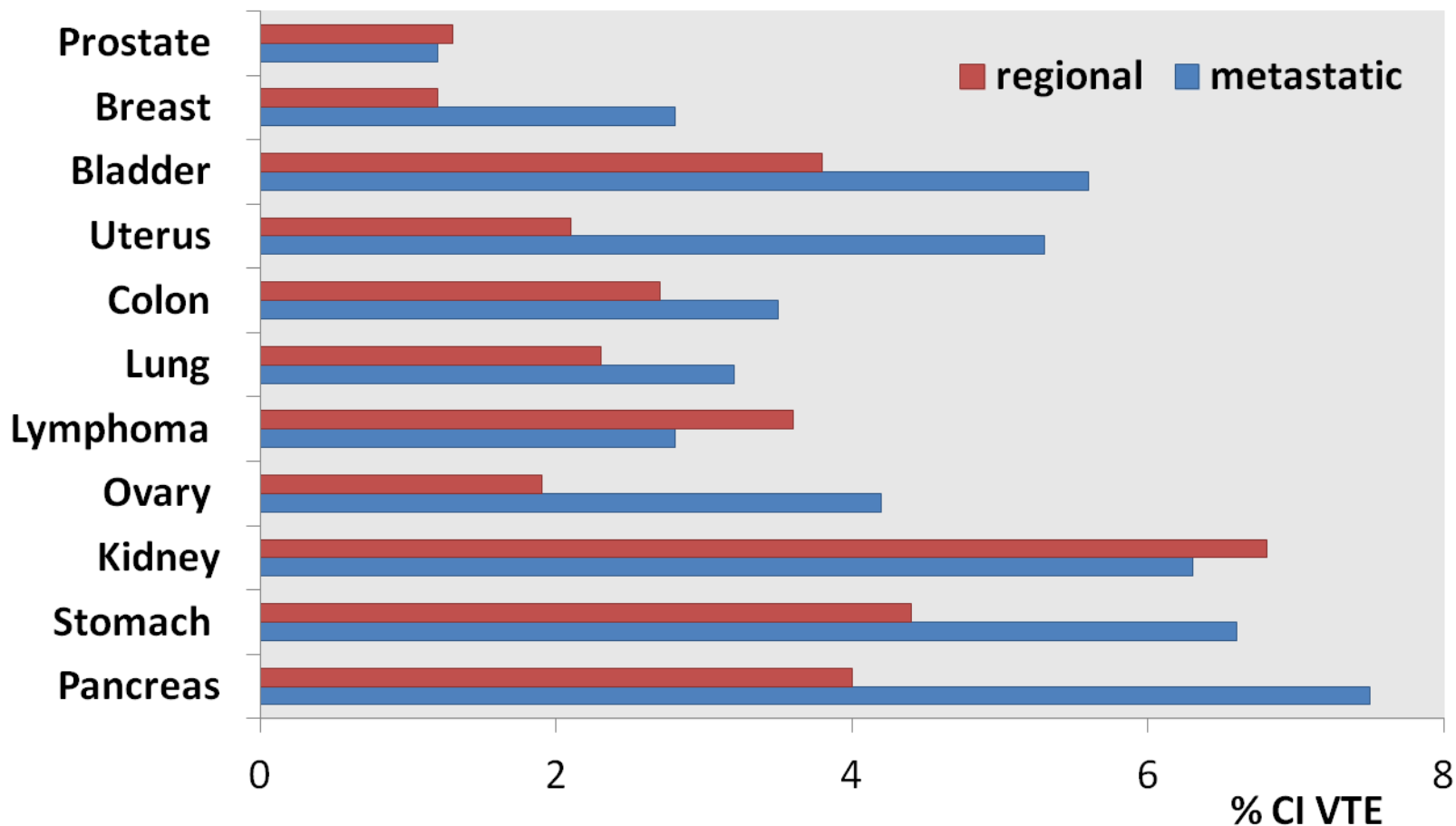
Fattori di rischio per TEV nelle neoplasie: Fattori relativi al paziente

- Età
- Sesso femminile
- Etnia: rischio più alto negli afro-americani, più basso negli asiatici
- Precedente storia di TEV
- Comorbilità: infezioni, obesità, anemia, malattia polmonare o renale
- Immobilizzazione prolungata
- Trombofilia ereditaria

Fattori di rischio per TEV nelle neoplasie: Fattori relativi alla malattia neoplastica

- SEDE DEL TUMORE
 - cervello, pancreas, rene, stomaco, polmone, vescica, ginecologico, ematologico
- STADIO DEL TUMORE
 - stadio avanzato e periodo iniziale diagnosi
- Ospedalizzazione
- Chirurgia
- Chemio-terapia, ormono-terapia
- Farmaci immunomodulatori
- Farmaci anti-angiogenici
- Fattori di crescita stimolanti l'eritropoiesi
- Trasfusioni di sangue

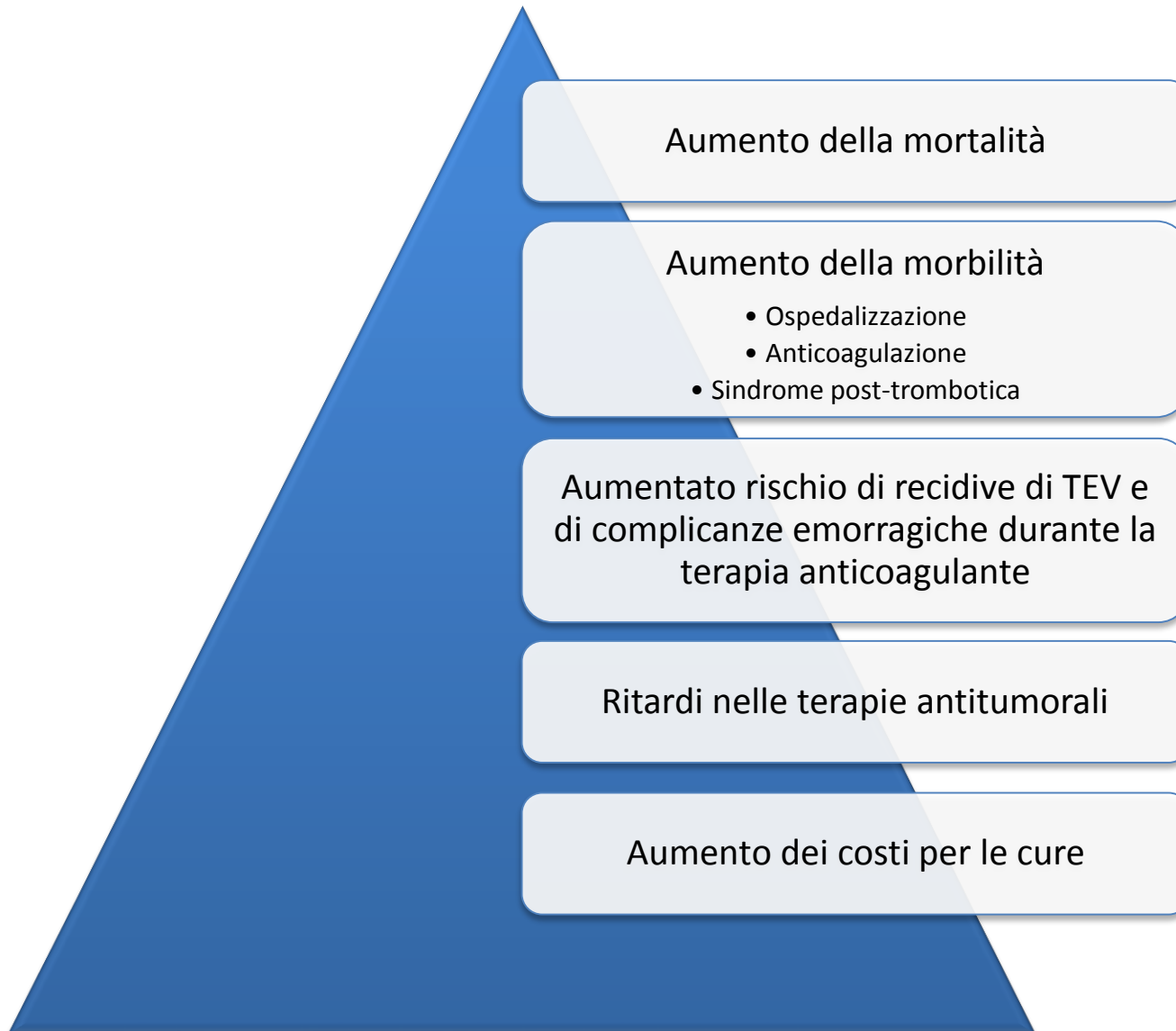
L'incidenza di TEV varia in base al tipo e allo stadio del tumore



Adattata da: Wun and White, Best Practice & Research 2009

CI= Incidenza cumulativa

Conseguenze del TEV nel paziente oncologico



La profilassi del TEV nel paziente
oncologico è un
problema di massimo interesse clinico

(e costituisce una delle sfide
della pratica clinica quotidiana)

Diverse Società Scientifiche hanno prodotto Linee Guida per la profilassi e la terapia del TEV nel paziente oncologico

- **ASCO (American Society of Clinical Oncology)**
- **ESMO (European Society of Medical Oncology)**
- **NCCN (National Comprehensive Cancer Network)**
- **AIOM (Italian Society of Medical Oncology)**
- **SOR (French National Cancer Institute)**

- **ACCP (American College of Chest Physicians)**
- **IUA (International Union of Angiology)**
- **International Clinical Practice Guidelines**
- **SISET (Italian Society of Thrombosis and Hemostasis)**

Diverse Società Scientifiche hanno prodotto Linee Guida per la profilassi e la terapia del TEV nel paziente oncologico

- **ASCO (American Society of Clinical Oncology)**
- **ESMO (European Society of Medical Oncology)**
- **NCCN (National Comprehensive Cancer Network)**
- **AIOM (Italian Society of Medical Oncology)**
- **SOR (French National Cancer Institute)**




2015

- **ACCP (American College of Chest Physicians)**
- **IUA (International Union of Angiology)**
- **International Clinical Practice Guidelines**

- **SISET (Italian Society of Thrombosis and Hemostasis)**

2012

Principali scenari clinici per la profilassi antitrombotica nel paziente oncologico

SCENARIO CLINICO	RUOLO DELLA PROFILASSI ANTITROMBOTICA
Chirurgia oncologica maggiore	DEFINITO 
Ospedalizzazione per problemi acuti internistici	DEFINITO 
Paziente in chemioterapia NON ospedalizzato (ambulatoriale)	NON DEFINITO 

Chirurgia oncologica maggiore

- Tutti i pazienti oncologici sottoposti a chirurgia maggiore devono ricevere la profilassi per il TEV con EPBM o ENF, iniziando prima della procedura e continuando per almeno 7 - 10 giorni.
- L'estensione della profilassi fino a 4 settimane dopo l'intervento deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a chirurgia addominale o pelvica.

Ruolo della profilassi prolungata in chirurgia oncologica addominale o pelvica

STUDIO	PAZIENTI (N)	DISEGNO	TRATTAMENTO	TEV (%)	
				EBPM	Placebo
ENOXACAN II ¹	332	Double-blind	Enoxaparina per 6-10 giorni, poi enoxaparina o Placebo per 21 giorni	4,8	12
FAME ²	343	Open-label	Dalteparina per 7 giorni vs Dalteparin per 28 giorni	7,3	16,3
CANBESURE ³	625	Double-blind	Bemiparina per 8 giorni, poi Bemiparina o Placebo per 20 giorni	0,8 §	4,6 §

§ Major VTE major VTE (proximal DVT, non-fatal PE and VTE-related death)

1. Bergqvist et al, NEJM 2002

2. Rasmussen et al, J Thromb Haemost 2006

3. Kakkar VV et al. J Thromb Haemost 2010

Pazienti oncologici ricoverati per problemi acuti internistici (febbre, infezioni, scompensi d'organo, etc.)

- La maggior parte dei pazienti ospedalizzati con malattia neoplastica attiva richiedono la tromboprofilassi durante il ricovero in ospedale.
- I dati non sono sufficienti per raccomandare la tromboprofilassi di routine nei pazienti ricoverati per interventi minori o per brevi trattamenti.

Studi clinici sulla profilassi antitrombotica farmacologica in pazienti ospedalizzati per problemi acuti internistici (popolazione generale)

Principali studi clinici randomizzati e controllati (placebo) sull'efficacia della tromboprofilassi farmacologica nei pazienti ospedalizzati (popolazione generale) per problemi acuti

- MEDENOX ¹ Enoxaparina 40 mg/die
- PREVENT ² Dalteparina 5000 U/die
- ARTEMIS ³ Fondaparinux 2,5 mg/die

1. Samama et al, NEJM 1999

2. Leizorovicz et al, Circulation 2004

3. Cohen et al, Blood 2003



SISSET Recommendations – Hospitalized

- Hospitalized patients with malignancies and concomitant acute medical illness should receive prophylactic doses of LMWH or fondaparinux [*grade A*]
- For those at a high risk of bleeding, or others with contraindications to pharmacological prophylaxis, mechanical prophylaxis with intermittent leg compression or graduated stockings should be provided [*grade C*]

Pazienti oncologici non ricoverati che eseguono cicli di chemioterapia

- I risultati degli studi osservazionali mostrano incidenze significative di TEV anche nei pazienti oncologici non ricoverati che eseguono cicli di chemioterapia.
- Tuttavia, le più recenti linee guida, in base ai dati disponibili, concordano nel NON raccomandare la tromboprofilassi di routine in tutti questi pazienti, ma di identificare le classi a più alto rischio trombotico.

La tromboprofilassi con EPBM o con ENF a basse dosi è suggerita nei pazienti oncologici che fanno chemioterapia e che presentano fattori di rischio di TEV aggiuntivi* e che sono a basso rischio emorragico

- Fattori di rischio aggiuntivi : pregressa storia di TEV, immobilizzazione, terapia ormonale o con inibitori dell'angiogenesi o con talidomide o lenalidomide.



SISSET Recommendations – Outpatients

- Pharmacological prophylaxis is not routinely recommended in patients undergoing chemotherapy or radiotherapy or hormonal therapy [grade C]
- except in the following cases:
 - patients with lung or gastrointestinal cancer should receive nadroparin (3,800 U anti-FXa daily) for no more than 4 months [*grade A*]
 - patients with multiple myeloma treated with thalidomide or lenalidomide plus high-dose dexamethasone should receive LMWH or aspirin or warfarin [*Grade C*]
- Antithrombotic prophylaxis is appropriate in patients with previous VTE who must receive chemotherapy, radiotherapy or hormone therapy (grade D)

Modelli di valutazione del rischio (RAMs)

- Tuttavia applicando questi criteri, un ampio numero di pazienti sarebbe eleggibile per la tromboprofilassi, anche quelli a rischio molto basso (es. le donne con carcinoma mammario che assumono la terapia ormonale).
- Pertanto si suggerisce di selezionare i pazienti secondo modelli di valutazione del rischio (RAM), che includono sia parametri clinici che marcatori biologici.
- Questi modelli predittivi sono attraenti perchè offrono diversi potenziali vantaggi per il medico, per il paziente, e per il sistema sanitario, es. nel ridurre l'incertezza clinica al letto del paziente e migliorare/uniformare la qualità delle cure.
- Tuttavia sono ancora in fase di validazione.

Modello di Rischio Clinico per il TEV associato a chemioterapia basato su fattori di rischio pretrattamento

Lo score di Khorana

FATTORI DI RISCHIO	SCORE
1. Sede del cancro	
a) Rischio Molto Alto (stomaco, pancreas)	2
b) Rischio Alto (polmone, linfoma, ginecologico, vescica, testicolo)	1
2. Piastrine $\geq 50000/\text{mm}^3$	1
3. Emoglobina $< 10 \text{ g/dL}$ o utilizzo di Fattori di Crescita Eritrocitari	1
4. Leucociti $> 11000 /\text{mm}^3$	1
5. BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Low risk	score 0	VTE Risk 0,8-0,3%
Intermediate risk	score 1-2	VTE Risk 1,8-2%
High risk	score ≥ 3	VTE Risk 7,1-6,7%

Ruolo dei farmaci anticoagulanti orali diretti (DOAC) per la prevenzione primaria del TEV nel paziente oncologico

- I nuovi farmaci anticoagulanti offrono un'attrattiva per il fatto che sono somministrati per via orale, a dose fissa, e senza monitoraggio di laboratorio di routine.
- I risultati degli studi di fase III supportano l'efficacia e la sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali nella gestione del TEV nella popolazione generale.
- Tuttavia, generalizzare questi risultati alla popolazione di pazienti oncologici è difficile dal momento che pochi pazienti con tumore sono stati inclusi in questi studi
- I pazienti oncologici sono a maggior rischio emorragico (es. per trombocitopenia indotta dalla chemioterapia o per uso di farmaci anti-angiogenici). Non sempre tollerano la via orale.
- Potrebbero verificarsi interazioni farmacologiche tra i DOAC e gli agenti chemioterapici, con una possibile riduzione dell'efficacia o un maggior rischio di sanguinamento rispetto a quanto osservato nei pazienti non oncologici.

Ruolo dei farmaci anticoagulanti orali diretti (DOAC) per la prevenzione primaria del TEV nel paziente oncologico

- L'uso di DOAC per la tromboprolifassi in questi pazienti è promettente, poiché tali farmaci sono somministrati per via orale, ad un dosaggio fisso, senza necessità di monitoraggio di laboratorio di routine.
- Tuttavia, i DOAC possono avere anche delle limitazioni nei pazienti a causa di frequenti anomalie della funzione epatica o renale, o anche per una ridotta attitudine nell'assunzione orale, per nausea o vomito durante la chemioterapia.
- Anche le interazioni farmacologiche, anche se ridotte, sono tuttavia presenti con molti chemioterapici.
- Le informazioni esistenti, derivate da studi fatti essenzialmente nei pazienti non oncologici, sono attualmente molto scarse. Pertanto, è indispensabile che l'efficacia e la sicurezza potenziale di questi agenti siano valutate in studi prospettici disegnati ad hoc per il paziente oncologico.