

PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO NEL PAZIENTE NEUROLOGICO ALLETTATO

1. Introduzione ed obiettivi	3
2 Sinossi delle raccomandazioni	4
3. Ictus cerebri ischemico acuto	10
3.1 Profilassi meccanica	10
3.2 Profilassi farmacologica	11
4. Ictus cerebri emorragico acuto	14
4.1 Profilassi meccanica	14
4.2 Profilassi farmacologica	14
5. Malattie degenerative del sistema nervoso centrale	17
5.1 Profilassi meccanica	17
5.2 Profilassi farmacologica	17
6. Malattie dei nervi periferici	19
6.1 Profilassi meccanica	19
6.2 Profilassi farmacologica	19
7. Patologia midollare post-traumatica	21
7.1 Profilassi meccanica	21

7.2	Profilassi farmacologica	22
8.	Patologia midollare non traumatica	24
8.1	Profilassi meccanica	24
8.2	Profilassi farmacologica	24
9.	Screening del tromboembolismo venoso nel paziente neurologico allettato	26
9.1	D-dimero	26
9.2	Eco-color-Doppler	26
10	Considerazioni economiche	28
11	Raccomandazioni per la ricerca	29
12	Appendici	25
	Appendice 1: Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare	30
	Appendice 2: Quesiti clinici	32
	Appendice 3: Strategie di ricerca	35
	Appendice 4: Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica	37
	Appendice 5: Revisori esterni	39
	Appendice 6: Fonti di finanziamento	40
	Appendice 7: Conflitti d'interesse	41
	Appendice 8: Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni	42
13	Bibliografia	43

Ultima revisione 4 giugno 2007

1 Introduzione ed obiettivi

I pazienti con patologia neurologica che determina una ridotta mobilità sono ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso (TEV). A tutt'oggi esistono diverse incertezze ad esempio sul timing e la sicurezza della profilassi farmacologica nel paziente con ictus ischemico o emorragico, sulle indicazioni alla profilassi meccanica o farmacologica nel paziente con malattie degenerative o altre neuropatie, sulla durata della profilassi farmacologica nel paziente con mielolesione e sull'eventuale utilità di indagini diagnostiche nel paziente asintomatico allettato per lungo tempo. In diversi ambiti, l'efficacia e la sicurezza dei metodi di profilassi antitrombotica in questa categoria di pazienti non sono supportate da adeguate evidenze. Di conseguenza, nella pratica clinica esiste notevole variabilità nella identificazione dei pazienti da trattare, nella tipologia (farmaco, dosi, modalità di somministrazione) del trattamento e nell'inizio e durata del trattamento stesso. Si ritiene pertanto che l'elaborazione e successiva implementazione di linee guida in questo ambito possa produrre benefici sulla sopravvivenza e sull'outcome funzionale di questi pazienti, sulla riduzione degli eventi tromboembolici ed emorragici ed infine sui costi di gestione.

La popolazione di pazienti a cui queste linee guida sono rivolte includono dunque pazienti adolescenti (13-18 anni) ed adulti affetti da patologie neurologiche in grado di determinare immobilizzazione o importante riduzione della mobilità tra le quali l'ictus ischemico o emorragico, le mielolesioni traumatiche e non traumatiche, le malattie degenerative del sistema nervoso centrale (patologie demielinizzanti, sindromi Parkinsoniane, demenza o distrofie muscolari) e le malattie dei nervi periferici (es. sindrome di Guillain Barré).

2 Sinossi delle raccomandazioni

2.1 Pazienti con ictus cerebri ischemico acuto

Forza	Raccomandazione
B	Le calze elastiche non sono suggerite come unica strategia di prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus ischemico
B	Le calze elastiche sono suggerite come strategia preventiva in presenza di controindicazione alla profilassi farmacologica
B	La compressione pneumatica intermittente non è suggerita come unica strategia di prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus ischemico
B	La compressione pneumatica intermittente è suggerita in associazione alle calze elastiche in presenza di controindicazione alla profilassi farmacologica
A	L'eparina non frazionata è raccomandata nel paziente con ictus ischemico alla dose di 5000 UI 3 volte/die
A	Il trattamento dovrebbe essere iniziato entro 48 ore dall'evento acuto e protratto per circa 14 giorni
D	Il trattamento non dovrebbe essere somministrato in pazienti con evidenza neuroradiologica di infarcimento emorragico
B	L'impiego dell'eparina non frazionata per la prevenzione del tromboembolismo venoso non dovrebbe controindicare l'utilizzo contemporaneo della terapia con acido acetilsalicilico
A	L'eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche è raccomandata per prevenire il tromboembolismo venoso nel paziente affetto da ictus ischemico e allettato
C	L'eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche dovrebbe essere preferita all'eparina non frazionata
A	Si raccomandano le seguenti dosi di eparina a basso peso molecolare: dalteparina 5000 UI/die, enoxaparina 4000 UI/die, nadroparina 0,4 ml/die
A	Il trattamento dovrebbe essere iniziato, se possibile, entro 48 ore dall'evento acuto e protratto per circa 14 giorni
D	Il trattamento non dovrebbe essere somministrato in pazienti con evidenza neuroradiologica di infarcimento emorragico
A	L'acido acetilsalicilico non è raccomandato per prevenire la trombosi venosa profonda o l'embolia polmonare nel paziente affetto da ictus ischemico e allettato

- C** L'impiego di acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata nel paziente con ictus ischemico allettato non dovrebbe aggiungere alcun beneficio nella prevenzione della trombosi venosa profonda o dell'embolia polmonare

2.2 Pazienti con ictus cerebrali emorragico acuto

- D** Le calze elastiche sono suggerite in pazienti con ictus cerebrali emorragico per prevenire il tromboembolismo venoso
- D** La compressione pneumatica intermittente è suggerita in associazione alle calze elastiche in pazienti con ictus cerebrali emorragico per prevenire il tromboembolismo venoso
- C** L'eparina non frazionata non è suggerita per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus emorragico
- D** L'eparina a basso peso molecolare non è suggerita di routine per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus emorragico allettati
- D** L'indicazione ad utilizzare l'eparina a basso peso molecolare in pazienti con ictus emorragico e a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta
- D** L'acido acetilsalicilico non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus emorragico allettati
- D** L'acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus emorragico

2.3 Malattie degenerative del sistema nervoso centrale

- D** Le calze elastiche sono suggerite in pazienti con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale e allettati quando a rischio elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma)
- D** L'indicazione ad utilizzare la compressione pneumatica intermittente per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale allettato è incerta
- D** L'indicazione ad utilizzare l'eparina non frazionata per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale allettato è incerta
- D** L'eparina a basso peso molecolare è suggerita per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale allettato
- D** L'acido acetilsalicilico non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale allettato

- D** L'acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale allettato

2.4 Malattie dei nervi periferici

- D** Le calze elastiche sono suggerite nel paziente con malattie dei nervi periferici e allettato quando a rischio elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma)

- D** La compressione pneumatica intermittente non è suggerita di routine nel paziente con malattia dei nervi periferici e allettato

- D** L'indicazione all'utilizzo della compressione pneumatica intermittente nel paziente a rischio elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta

- D** L'eparina non frazionata è suggerita per la profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti affetti da sindrome di Guillain Barré con immobilizzazione

- D** L'eparina a basso peso molecolare è suggerita per la profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti affetti da sindrome di Guillain Barré con immobilizzazione

- D** L'acido acetilsalicilico non è consigliato per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia dei nervi periferici allettato

- D** L'acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia dei nervi periferici allettato

2.5 Patologia midollare post-traumatica

- C** Le calze elastiche non sono suggerite come unica strategia di prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con patologia midollare post-traumatica

- C** Anche in presenza di controindicazioni alla profilassi farmacologica, le calze elastiche non dovrebbero essere utilizzate come unica strategia di prevenzione

- B** La compressione pneumatica intermittente è suggerita per la prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti con patologia midollare post-traumatica con immobilizzazione in associazione ad una profilassi farmacologica ed alle calze elastiche

- B** La compressione pneumatica intermittente è suggerita in associazione alle calze elastiche in presenza di controindicazioni alla profilassi farmacologica

- B** L'eparina non frazionata è suggerita per la profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti con patologia midollare post-traumatica con immobilizzazione alla dose di 5000 UI x3/die
- C** L'eparina non frazionata dovrebbe essere utilizzata per almeno 6 settimane
- C** L'eparina non frazionata dovrebbe essere utilizzata preferibilmente in associazione con mezzi meccanici come le calze elastiche e/o la compressione pneumatica intermittente
- B** L'eparina a basso peso molecolare è suggerita per la profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti con patologia midollare post-traumatica
- C** L'eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere utilizzata per almeno 6 settimane
- C** L'eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere utilizzata preferibilmente in associazione con mezzi meccanici come le calze elastiche e/o la compressione pneumatica intermittente
- C** Dovrebbero essere impiegate le seguenti dosi di eparina a basso peso molecolare: dalteparina 5000 UI/die, enoxaparina 4000 UI/die, nadroparina 0,3 ml die
- C** L'eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche dovrebbe essere preferita all'eparina non frazionata
- C** L'acido acetilsalicilico non è consigliato nei pazienti con patologia midollare post-traumatica determinante immobilizzazione per prevenire il tromboembolismo venoso
- D** L'acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare post-traumatica allettato

2.6 Patologia midollare non traumatica

- D** Le calze elastiche sono suggerite per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica allettato
- D** L'indicazione ad utilizzare la compressione pneumatica intermittente per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica è incerta
- D** L'eparina non frazionata è suggerita in pazienti con patologia midollare non traumatica ed immobilizzazione per la profilassi del tromboembolismo venoso
- D** L'eparina a basso peso molecolare è suggerita in pazienti con patologia midollare non traumatica ed immobilizzazione per la profilassi del tromboembolismo venoso
- D** L'eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche dovrebbe essere preferita all'eparina non frazionata

- D** L'acido acetilsalicilico non è consigliato per prevenire il tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica allettato
- D** L'acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica allettato

2.7 Screening del tromboembolismo venoso nel paziente neurologico allettato

- B** Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con ictus ischemico allettato
- B** Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare post-traumatica allettato
- D** Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con ictus emorragico allettato
- D** Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con malattie degenerative del sistema nervoso centrale allettato
- D** Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con neuropatia periferica allettato
- D** Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica allettato
- B** L'eco color Doppler non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare post-traumatica allettato
- D** L'eco color Doppler non è suggerito come test di screening di routine per il tromboembolismo venoso nel paziente con ictus ischemico allettato
- D** L'indicazione all'utilizzo dell'eco color Doppler nel paziente con ictus ischemico a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta
- D** L'eco color Doppler non è suggerito come test di screening di routine per il tromboembolismo venoso nel paziente con ictus emorragico allettato
- D** L'indicazione all'utilizzo dell'eco color Doppler nel paziente con ictus emorragico a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta

- D** L'indicazione all'utilizzo dell'eco color Doppler come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con malattie degenerative del sistema nervoso centrale allettato è incerta
- D** L'eco color Doppler non è suggerito come test di screening di routine per il tromboembolismo venoso nel paziente con neuropatia periferica allettato
- D** L'indicazione all'utilizzo dell'eco color Doppler nel paziente con neuropatia periferica a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta
- D** L'eco color Doppler non è suggerito come test di screening di routine per il tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica allettato
- D** L'indicazione all'utilizzo dell'eco color Doppler nel paziente con patologia midollare non traumatica a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta

3 Ictus cerebri ischemico acuto

Il tromboembolismo venoso è una delle più frequenti e temibili complicanze che possono verificarsi nel paziente con ictus cerebri ischemico acuto allettato. L'incidenza di trombosi venosa profonda asintomatica, identificata mediante metodiche strumentali, è del 50% circa¹. L'incidenza di trombosi venosa profonda sintomatica in questi pazienti è invece intorno al 5%, di embolia polmonare sintomatica oggettivamente confermata del 2%². Il 5% circa delle morti precoci dopo ictus ischemico è imputabile all'embolia polmonare³.

3.1 Profilassi meccanica

3.1.1 Calze elastiche

Le evidenze disponibili sono limitate: una revisione sistematica Cochrane⁴ che include due studi metodologicamente limitati e con risultati conflittuali. Le conclusioni dei due studi pubblicati non dimostrano un netto beneficio nell'uso delle calze elastiche come unico mezzo di prevenzione. Inoltre il momento ottimale di inizio dell'applicazione delle calze, la durata ottimale dell'applicazione ed il tipo ottimale di calze elastiche non sono definiti.

Esistono studi in corso il cui risultato potrebbe modificare queste evidenze.

1+

B Le calze elastiche non sono suggerite come unica strategia di prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus ischemico

B Le calze elastiche sono suggerite come strategia preventiva in presenza di controindicazione alla profilassi farmacologica.

Le calze elastiche dovrebbero essere applicate il più precocemente possibile e mantenute fino a che il paziente è allettato

Il tipo ottimale di calza elastica non è noto.

3.1.2 Compressione pneumatica intermittente

Le evidenze disponibili sono limitate: si tratta della stessa revisione sistematica Cochrane⁴ già citata per le calze elastiche.

Le conclusioni degli studi disponibili in questo ambito non dimostrano l'efficacia della compressione pneumatica intermittente come unico mezzo di prevenzione. Tuttavia, in altre categorie di paziente a rischio elevato, come nel caso della chirurgia ortopedica maggiore⁵, la compressione pneumatica intermittente è risultata efficace nella prevenzione della trombosi venosa profonda.

1+

B La compressione pneumatica intermittente non è suggerita come unica strategia di prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus ischemico.

B La compressione pneumatica intermittente è suggerita in associazione alle calze elastiche in presenza di controindicazione alla profilassi farmacologica.

Nell'esprimere questo suggerimento si tiene comunque conto della scarsa disponibilità di questi mezzi negli ospedali italiani. Riteniamo tuttavia di esprimere con questo un invito ad una maggiore considerazione per mezzi meccanici di provata efficacia e con scarsi effetti collaterali

Il tipo di compressione (sequenziale o simultanea) e la tempistica ottimale di impiego non sono noti

3.2 Profilassi farmacologica

3.2.1 Eparina non frazionata

Esistono numerosi studi e revisioni sistematiche degli stessi, tra le quali una revisione sistematica Cochrane⁶ ed una recente metanalisi⁷. La qualità delle revisioni è elevata, ma esistono problematiche relative alla consistenza dei risultati. Gli studi sono estremamente eterogenei per i dosaggi impiegati, rendendo difficile interpretare il rapporto rischio beneficio della profilassi farmacologica.

Le conclusioni delle revisioni sistematiche differiscono, ma questo è soprattutto dovuto alle diverse definizioni utilizzate degli outcome cosiddetti rilevanti. Il nostro giudizio tiene conto degli end-points definiti dal gruppo di lavoro: tromboembolismo venoso per la valutazione dell'efficacia ed emorragie cerebrali per la valutazione della sicurezza.

L'eparina non frazionata è efficace nel prevenire la trombosi venosa profonda. Inferiori sono le evidenze sulla sicurezza, anche se non sembra esservi un significativo incremento degli eventi emorragici cerebrali con le dosi profilattiche di 5000 UI x2 o x3 volte al dì⁷.

Negli studi esaminati l'inizio del trattamento non era superiore alle 48 ore dall'evento acuto e la durata variava tra i 7 ed i 14 giorni. Non esistono evidenze sull'efficacia e la sicurezza del trattamento oltre i 14 giorni.

La presenza di infarcimento emorragico era un criterio di esclusione dagli studi e pertanto non esistono evidenze in questi pazienti. Non esistono dati definitivi su un'eventuale correlazione tra estensione della lesione ischemica e rischio di complicanza emorragica, anche se dati indiretti ne suggeriscono la possibilità.

La contemporanea assunzione di eparina non frazionata a basse dosi per la prevenzione del tromboembolismo venoso e di acido acetilsalicilico a dosi non superiori a 300 mg die per la prevenzione della recidiva di ictus ischemico non è risultata associata ad un aumento del rischio emorragico, ma le evidenze sono disponibili solo con le dosi più basse (5000 UI x 2)

1++

A L'eparina non frazionata è raccomandata nel paziente con ictus ischemico alla dose di 5000 UI 3 volte/die

A Il trattamento dovrebbe essere iniziato entro 48 ore dall'evento acuto e protratto per circa 14 giorni

D Il trattamento non dovrebbe essere somministrato in pazienti con evidenza neuroradiologica di infarcimento emorragico.

B L'impiego dell'eparina non frazionata per la prevenzione del tromboembolismo venoso non dovrebbe controindicare l'utilizzo contemporaneo della terapia con acido acetilsalicilico.

L'inizio del trattamento dovrebbe essere procrastinato in presenza di lesione ischemica particolarmente estesa.

La durata del trattamento dovrebbe essere valutata su base individuale in base al grado di immobilizzazione.

Si raccomanda di monitorare la conta piastrinica ed i livelli di aPTT durante la profilassi con eparina non frazionata

3.2.2 Eparina a basso peso molecolare

Le evidenze disponibili^{6,7} sono le medesime considerate per l'eparina non frazionata. Pregi e limiti delle revisioni della letteratura considerate sono discussi nel paragrafo precedente.

L'eparina a basso peso molecolare è efficace nel prevenire sia la trombosi venosa profonda che l'embolia polmonare. Inferiori sono le evidenze sulla sicurezza, anche se

1++

non sembra esservi un significativo incremento degli eventi emorragici cerebrali con le dosi basse⁷. Queste sono definite come ≤ 6000 UI/die o ≤ 86 UI/kg/die⁷. Le molecole impiegate negli studi esaminati e disponibili in Italia sono dalteparina, enoxaparina e nadroparina. Negli studi esaminati l'inizio del trattamento variava tra le 48 e le 72 ore dall'evento acuto e la durata era di 14 giorni. Non esistono evidenze sull'efficacia e la sicurezza del trattamento oltre i 14 giorni.

La presenza di infarcimento emorragico era un criterio di esclusione dagli studi e pertanto non esistono evidenze in questi pazienti. Non esistono dati definitivi su un'eventuale correlazione tra estensione della lesione ischemica e rischio di complicanza emorragica. Tuttavia, dati indiretti ne suggeriscono la possibilità.

Non esistono evidenze sulla sicurezza dell'associazione tra eparina a basso peso molecolare ed acido acetilsalicilico o altri antiaggreganti piastrinici.

Infine, le evidenze disponibili suggeriscono un leggero vantaggio in termini di efficacia nell'uso delle eparine a basso peso molecolare rispetto all'eparina non frazionata.

A L'eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche è raccomandata per prevenire il tromboembolismo venoso nel paziente affetto da ictus ischemico e allettato

C L'eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche dovrebbe essere preferita all'eparina non frazionata

A Si raccomandano le seguenti dosi di eparina a basso peso molecolare: dalteparina 5000 UI/die, enoxaparina 4000 UI/die, nadroparina 0,4 ml/die.

A Il trattamento dovrebbe essere iniziato se possibile entro 48 ore dall'evento acuto e protratto per circa 14 giorni.

D Il trattamento non dovrebbe essere somministrato in pazienti con evidenza neuroradiologica di infarcimento emorragico.

L'inizio del trattamento dovrebbe essere procrastinato in presenza di lesione ischemica particolarmente estesa.

La durata del trattamento dovrebbe essere valutata su base individuale in base al grado di immobilizzazione.

Si raccomanda di monitorare la conta piastrinica durante la profilassi con eparina a basso peso molecolare

3.2.3 Acido acetilsalicilico

Una revisione sistematica Cochrane⁸ dimostra una netta inferiorità dell'acido acetilsalicilico nei confronti dell'eparina nella prevenzione della trombosi venosa profonda sintomatica (OR 0.19; 95% CI 0.07-0.58)

1++

A L'acido acetilsalicilico non è raccomandato per prevenire la trombosi venosa profonda o l'embolia polmonare nel paziente affetto da ictus ischemico e allettato.

Anche nei pazienti con controindicazioni alla profilassi con eparina a basso peso molecolare o non frazionata l'acido acetilsalicilico non è efficace per prevenire il tromboembolismo venoso

3.2.4 Associazione di eparine ed acido acetilsalicilico

Il volume di evidenza è limitato, basato su dati indiretti di studi su eparina non frazionata ed acido acetilsalicilico che non avevano la prevenzione del tromboembolismo venoso come end point principale. Inoltre non è disponibile alcuna evidenza per quanto riguarda l'associazione tra eparina a basso peso molecolare e l'acido acetilsalicilico.

2

C L'impiego di acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata nel paziente con ictus ischemico allettato non dovrebbe aggiungere alcun beneficio nella prevenzione della trombosi venosa profonda o dell'embolia polmonare.

4 Ictus cerebri emorragico acuto

Sebbene l'incidenza di tromboembolismo venoso nel paziente affetto da ictus emorragico sia meno definita rispetto all'incidenza nel paziente con ictus ischemico, il rischio appare potenzialmente simile in caso di allettamento, ma l'utilizzo di misure profilattiche farmacologiche è condizionato da importanti problemi di sicurezza

4.1 Profilassi meccanica

4.1.1 Calze elastiche

L'evidenza è molto limitata essendo basata sui risultati di un unico studio selezionato⁹, studio randomizzato nel quale l'applicazione delle calze elastiche è stata confrontata con calze elastiche più compressione pneumatica intermittente in 151 pazienti. Il disegno dello studio dà informazioni limitate sull'efficacia delle calze elastiche come trattamento essendo questo presidio utilizzato in tutti i pazienti arruolati nello studio stesso. I risultati suggeriscono comunque che le calze elastiche da sole non sono sufficientemente efficaci nella prevenzione della trombosi venosa profonda asintomatica, anche se il limitato campione di popolazione non consente alcuna conclusione definitiva in questo senso.

Il suggerimento proposto qui di seguito si basa pertanto sulla considerazione del particolare ambito (paziente con evento emorragico in atto), delle evidenze derivanti dall'uso di calze elastiche in altre categorie di pazienti e dalla buona disponibilità di questo mezzo negli ospedali italiani.

D Le calze elastiche sono suggerite in pazienti con ictus cerebri emorragico per prevenire il tromboembolismo venoso.

Le calze elastiche dovrebbero essere applicate il più precocemente possibile e mantenute fino a che il paziente è allettato

Il tipo di calza elastica e la tempistica ottimale di impiego non sono noti.

4.1.2 Compressione pneumatica intermittente

Le evidenze derivano dallo stesso unico studio citato nel precedente paragrafo⁹. I risultati dello studio suggeriscono che la compressione pneumatica intermittente aggiunge efficacia all'utilizzo della sola calza elastica nella prevenzione della trombosi venosa profonda asintomatica. Tuttavia, anche in questo caso il limitato campione di popolazione non consente alcuna conclusione definitiva.

D La compressione pneumatica intermittente è suggerita in associazione alle calze elastiche in pazienti con ictus cerebri emorragico per prevenire il tromboembolismo venoso.

Nell'esprimere questo suggerimento si tiene comunque conto della scarsa disponibilità di questi mezzi negli ospedali italiani. Riteniamo tuttavia di esprimere con questo un invito ad una maggiore considerazione per mezzi meccanici di provata efficacia e con scarsi effetti collaterali

Il tipo di compressione (sequenziale o simultanea) e la tempistica ottimale di impiego non sono noti

4.2 Profilassi farmacologica

4.2.1 Eparina non frazionata

L'evidenza è molto limitata perché si basa essenzialmente sui risultati di 3 studi, di cui uno randomizzato e controllato di piccole dimensioni¹⁰, uno descrittivo di 68 casi¹¹ ed uno retrospettivo su una coorte ampia, ma estremamente eterogenea¹². I tre studi esaminati sono metodologicamente deboli e i risultati sono scarsamente consistenti. L'unico studio randomizzato¹⁰ infatti non ha evidenziato il beneficio del trattamento attivo nella prevenzione del tromboembolismo venoso, mentre gli altri due studi riportano un beneficio nella riduzione dell'incidenza dell'embolia polmonare con eparina non frazionata a basse dosi¹¹ e nella riduzione di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare con eparina non frazionata a dosi terapeutiche¹², in entrambi i casi in assenza di un gruppo di controllo. Sebbene gli studi esaminati non riportino un aumento delle complicanze emorragiche, le evidenze disponibili sono assolutamente inadeguate per esprimere un giudizio in tale senso. Allo stato attuale delle evidenze, il rischio potenzialmente determinato dall'uso dell'eparina non sembra accettabile in questo contesto.

2

C L'eparina non frazionata non è suggerita per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus emorragico.

La durata del rischio di peggioramento della lesione emorragica non è nota; conseguentemente non è possibile definire la tempistica per un'eventuale successiva introduzione di una profilassi farmacologica nel paziente che rimane allettato

4.2.2 Eparina a basso peso molecolare

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con eparina a basso peso molecolare nel paziente con ictus emorragico.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'eparina a basso peso molecolare non è suggerita di routine per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus emorragico allettati

D L'indicazione ad utilizzare l'eparina a basso peso molecolare in pazienti con ictus emorragico e a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta

4.2.3 Acido acetilsalicilico

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con acido acetilsalicilico nel paziente con ictus emorragico.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'acido acetilsalicilico non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus emorragico allettati

4.2.4 Associazione di eparine ed acido acetilsalicilico

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con l'associazione di eparina ed acido acetilsalicilico nel paziente con ictus emorragico.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus emorragico

5 Malattie degenerative del sistema nervoso centrale

L'immobilizzazione è una conseguenza della progressione delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale come le patologie demielinizzanti, le sindromi Parkinsoniane, la demenza o le distrofie muscolari. Un allettamento prolungato pone questi pazienti ad aumentato rischio tromboembolico, sebbene la reale incidenza del tromboembolismo venoso sia stata scarsamente studiata. In uno studio condotto su 81 pazienti affetti da malattia di Parkinson¹³, l'incidenza di trombosi venosa profonda asintomatica diagnosticata mediante ecocolor Doppler venoso è risultata essere del 4.9%.

5.1 Profilassi meccanica

5.1.1 Calze elastiche

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con calze elastiche nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D Le calze elastiche sono suggerite in pazienti con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale e allettati quando a rischio elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma)

Le calze elastiche dovrebbero essere applicate il più precocemente possibile e mantenute fino a che il paziente è allettato

Il tipo di calza elastica e la tempistica ottimale di impiego non sono noti.

5.1.2 Compressione pneumatica intermittente

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con compressione pneumatica intermittente nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'indicazione ad utilizzare la compressione pneumatica intermittente per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale allettato è incerta

5.2 Profilassi farmacologica

5.2.1 Eparina non frazionata

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con eparina non frazionata nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'indicazione ad utilizzare l'eparina non frazionata per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale allettato è incerta

5.2.2 Eparina a basso peso molecolare

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con eparina a basso peso molecolare nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'eparina a basso peso molecolare è suggerita per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale allettato

Le dosi e la durata ottimale del trattamento dovranno essere stabilite su base individuale.

Si raccomanda di monitorare la conta piastrinica durante la profilassi con eparina a basso peso molecolare.

5.2.3 Acido acetilsalicilico

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con acido acetilsalicilico nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'acido acetilsalicilico non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale allettato

5.2.4 Associazione di eparine ed acido acetilsalicilico

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con l'associazione di eparina ed acido acetilsalicilico nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia degenerativa del sistema nervoso centrale allettato

6 Malattie dei nervi periferici

L'immobilizzazione è una conseguenza delle malattie dei nervi periferici come la sindrome di Guillain Barrè ed altre polineuropatie. Un allettamento prolungato pone questi pazienti ad aumentato rischio tromboembolico, sebbene la reale incidenza del tromboembolismo venoso sia stata scarsamente studiata. In uno studio retrospettivo condotto su 73 pazienti affetti da sindrome di Guillain Barrè¹⁴, l'incidenza di tromboembolismo venoso sintomatico è risultata essere del 7% (5 pazienti con trombosi venosa profonda, 3 con concomitante embolia polmonare), nonostante 50 pazienti avessero ricevuto una profilassi farmacologica.

6.1 Profilassi meccanica

6.1.1 Calze elastiche

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con calze elastiche nel paziente con malattie dei nervi periferici.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D Le calze elastiche sono suggerite nel paziente con malattie dei nervi periferici e allettato quando a rischio elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma)

Le calze elastiche dovrebbero essere applicate il più precocemente possibile e mantenute fino a che il paziente è allettato

Il tipo di calza elastica e la tempistica ottimale di impiego non sono noti.

6.1.2 Compressione pneumatica intermittente

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con compressione pneumatica intermittente nel paziente con malattia dei nervi periferici.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D La compressione pneumatica intermittente non è suggerita di routine nel paziente con malattia dei nervi periferici e allettato

D L'indicazione all'utilizzo della compressione pneumatica intermittente nel paziente a rischio elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta

6.2 Profilassi farmacologica

6.2.1 Eparina non frazionata

L'evidenza è limitatissima. Sono stati identificati 3 studi, tutte descrizioni di serie di pazienti, il più ampio con 73 pazienti¹⁴, il secondo con 22 pazienti¹⁵ ed il terzo con 3 pazienti¹⁶. Solo il primo ha valutato l'incidenza di tromboembolismo venoso in pazienti affetti da sindrome di Guillain Barrè trattati con farmaci antitrombotici (50 pazienti trattati con warfarin, eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare) o non trattati. I risultati di questo studio non dimostrano alcun beneficio nella somministrazione di eparina non frazionata in pazienti affetti da sindrome di Guillain Barrè. Tuttavia, i

3

risultati dello studio evidenziano un'importante incidenza di tromboembolismo venoso

D L'eparina non frazionata è suggerita per la profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti affetti da sindrome di Guillain Barré con immobilizzazione.

Le dosi e la durata ottimale del trattamento dovranno essere stabilite su base individuale

Si raccomanda di monitorare la conta piastrinica ed i livelli di aPTT durante la profilassi con eparina non frazionata

6.2.2 Eparina a basso peso molecolare

L'evidenza è limitatissima. Esiste uno studio già precedentemente descritto¹⁴ nel quale, dei 73 pazienti affetti da sindrome di Guillain Barré, 32 erano trattati enoxaparina a dosi profilattiche. I risultati di questo studio non evidenziano alcun beneficio nell'utilizzo della profilassi farmacologica, ma come già sottolineato nel precedente paragrafo, l'incidenza di tromboembolismo venoso appare clinicamente importante.

3

D L'eparina a basso peso molecolare è suggerita per la profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti affetti da sindrome di Guillain Barré con immobilizzazione.

Le dosi e la durata ottimale del trattamento dovranno essere stabilite su base individuale

L'eparina a basso peso molecolare appare preferibile all'eparina non frazionata

Si raccomanda di monitorare la conta piastrinica durante la profilassi con eparina a basso peso molecolare

6.2.3 Acido acetilsalicilico

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con acido acetilsalicilico nel paziente con malattia dei nervi periferici.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'acido acetilsalicilico non è consigliato per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia dei nervi periferici allettato

6.2.4 Associazione di eparine ed acido acetilsalicilico

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con associazione di eparina ed acido acetilsalicilico nel paziente con malattia dei nervi periferici.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con malattia dei nervi periferici allettato

7 Patologia midollare post-traumatica

La patologia midollare post-traumatica espone i pazienti ad un altissimo rischio di tromboembolismo venoso. L'incidenza di trombosi venosa profonda in assenza di profilassi risulta compresa tra il 50 e l'80%¹⁷.

7.1 Profilassi meccanica

7.1.1 Calze elastiche

L'evidenza deriva da 4 studi^{18,19,20,21}, nessuno dei quali randomizzato e controllato. Il disegno degli studi presi in esame non consente di valutare l'efficacia delle calze elastiche da sole come unico metodo di prevenzione. Visto l'elevato rischio cui sono esposti i pazienti non si ritiene che le calze elastiche siano da sole sufficienti per la prevenzione del tromboembolismo venoso in questo ambito.

3

C Le calze elastiche non sono suggerite come unica strategia di prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti con patologia midollare post-traumatica

C Anche in presenza di controindicazioni alla profilassi farmacologica, le calze elastiche non dovrebbero essere utilizzate come unica strategia di prevenzione.

Le calze elastiche dovrebbero essere applicate il più precocemente possibile e mantenute fino a che il paziente è allettato

Il tipo ottimale di calza elastica non è noto.

7.1.2 Compressione pneumatica intermittente

L'evidenza deriva da 4 studi^{18,19,20,22}, dei quali 1 randomizzato e controllato. Il disegno degli studi presi in esame non consente di valutare l'efficacia della compressione pneumatica intermittente da sola come unico metodo di prevenzione. In associazione ad una profilassi farmacologica, con o senza calze elastiche, la compressione pneumatica intermittente appare efficace. I limiti metodologici dello studio randomizzato e controllato non permettono conclusioni definitive nel confronto tra compressione pneumatica intermittente e profilassi farmacologica vs sola profilassi farmacologica. Visto l'elevato rischio cui sono esposti i pazienti si ritiene consigliabile l'associazione, quando possibile. Se esiste una controindicazione alla profilassi farmacologica l'associazione con le calze elastiche appare potenzialmente efficace. Queste indicazioni valgono per quei centri che hanno disponibilità di questi mezzi meccanici.

2

B La compressione pneumatica intermittente è suggerita per la prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti con patologia midollare post-traumatica con immobilizzazione in associazione ad una profilassi farmacologica ed alle calze elastiche

B La compressione pneumatica intermittente è suggerita in associazione alle calze elastiche in presenza di controindicazioni alla profilassi farmacologica.

Nell'esprimere questo suggerimento si tiene comunque conto della scarsa disponibilità di questi mezzi negli ospedali italiani. Riteniamo tuttavia di esprimere con questo un invito ad una maggiore considerazione per mezzi meccanici di provata efficacia e con scarsi effetti collaterali

Il tipo di compressione (sequenziale o simultanea) e la tempistica ottimale di impiego non sono noti

7.2 Profilassi farmacologica

7.2.1 Eparina non frazionata

L'evidenza deriva prevalentemente da studi clinici randomizzati e controllati limitati da un modesto campione di popolazione^{19,20,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34}. I disegni degli studi analizzati sono piuttosto eterogenei, ma i risultati appaiono sufficientemente consistenti. L'eparina non frazionata appare sufficientemente efficace e l'efficacia appare incrementata dall'associazione di metodi meccanici. La dose ottimale di eparina non frazionata non è sufficientemente determinabile, ma le evidenze sono maggiori con la dose profilattica più elevata (5000 UI 3 volte al dì). Il profilo di sicurezza appare accettabile. Una durata della profilassi di circa 6 settimane appare efficace e sicura.

1-

B L'eparina non frazionata è suggerita per la profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti con patologia midollare post-traumatica con immobilizzazione alla dose di 5000 UI x3/die

C L'eparina non frazionata dovrebbe essere utilizzata per almeno 6 settimane

C L'eparina non frazionata dovrebbe essere utilizzata preferibilmente in associazione con mezzi meccanici come le calze elastiche e/o la compressione pneumatica intermittente

Si raccomanda di monitorare la conta piastrinica ed i livelli di aPTT durante la profilassi con eparina non frazionata

7.2.2 Eparina a basso peso molecolare

Come per l'eparina non frazionata, l'evidenza deriva prevalentemente da studi clinici randomizzati e controllati^{18,22,23,24,25,28,35,36,37,38,39,40}, che sono limitati da un modesto campione di popolazione, ma che sono caratterizzati da una buona consistenza dei risultati. L'eparina a basso peso molecolare appare efficace nella prevenzione del tromboembolismo venoso. Esistono alcune evidenze che suggeriscono una possibile superiorità dell'eparina a basso peso molecolare sull'eparina non frazionata. Il profilo di sicurezza appare accettabile. Una durata della profilassi di circa 6 settimane appare efficace e sicura. Le molecole impiegate negli studi esaminati e disponibili in Italia sono dalteparina, enoxaparina e nadroparina

1-

B L'eparina a basso peso molecolare è suggerita per la profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti con patologia midollare post-traumatica

C L'eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere utilizzata per almeno 6 settimane

C L'eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere utilizzata preferibilmente in associazione con mezzi meccanici come le calze elastiche e/o la compressione pneumatica intermittente

C Dovrebbero essere impiegate le seguenti dosi di eparina a basso peso molecolare: dalteparina 5000 UI/die, enoxaparina 4000 UI/die, nadroparina 0,3 ml die

C L'eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche dovrebbe essere preferita all'eparina non frazionata

- Si raccomanda di monitorare la conta piastrinica durante la profilassi con eparina a basso peso molecolare

7.2.3 Acido acetilsalicilico

L'evidenza deriva da un singolo studio randomizzato e controllato che ha confrontato la sola compressione pneumatica intermittente con l'associazione della stessa più ASA e dipiridamolo⁴¹. Lo studio è limitato dal campione di popolazione, 28 pazienti. Le limitate evidenze disponibili suggeriscono che l'acido acetilsalicilico non aggiunga alcun beneficio alla compressione pneumatica intermittente.

1-

- C** L'acido acetilsalicilico non è consigliato nei pazienti con patologia midollare post-traumatica determinante immobilizzazione per prevenire il tromboembolismo venoso

7.2.4 Associazione di eparine ed acido acetilsalicilico

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con associazione di eparina ed acido acetilsalicilico nel paziente con patologia midollare post-traumatica determinante immobilizzazione.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

- D** L'acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare post-traumatica allettato

8 Patologia midollare non traumatica

L'immobilizzazione è una possibile conseguenza di una patologia midollare non traumatica. Un allettamento prolungato pone questi pazienti ad aumentato rischio tromboembolico, sebbene la reale incidenza del tromboembolismo venoso non sia stata documentata.

8.1 Profilassi meccanica

8.1.1 Calze elastiche

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con calze elastiche nel paziente con patologia midollare non traumatica.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D Le calze elastiche sono suggerite per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica allettato

Le calze elastiche dovrebbero essere applicate il più precocemente possibile e mantenute fino a che il paziente è allettato

Il tipo di calza elastica e la tempistica ottimale di impiego non sono noti

8.1.2 Compressione pneumatica intermittente

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con compressione pneumatica intermittente nel paziente con patologia midollare non traumatica.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'indicazione ad utilizzare la compressione pneumatica intermittente per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica è incerta

8.2 Profilassi farmacologica

8.2.1 Eparina non frazionata

L'evidenza deriva da 2 studi di cui uno per coorte con controllo storico condotto su 13 pazienti ed un secondo su una serie di 11 casi nei quali è stata impiegata eparina non frazionata a dosaggio terapeutico^{42,43}. I dati derivati dai due studi non consentono alcuna conclusione anche a causa della scarsa consistenza, ma è possibile ipotizzare un beneficio nell'utilizzo dell'eparina non frazionata in pazienti ad alto rischio. Dosi e durata non sono disponibili.

3

D L'eparina non frazionata è suggerita in pazienti con patologia midollare non traumatica ed immobilizzazione per la profilassi del tromboembolismo venoso

La dose e la durata ottimali della profilassi con eparina non frazionata non sono note ed andranno pertanto valutate su base individuale.

- Si raccomanda di monitorare la conta piastrinica ed i livelli di aPTT durante la profilassi con eparina non frazionata

8.2.2 Eparina a basso peso molecolare

L'evidenza deriva da un singolo studio per coorte con controllo storico condotto su 13 pazienti⁴². Le limitatissime evidenze non consentono alcuna conclusione, anche se lasciano ipotizzare un possibile beneficio nell'utilizzo dell'eparina a basso peso molecolare in pazienti ad alto rischio. Possibile maggior efficacia rispetto all'eparina non frazionata. Dosi e durata non sono disponibili

3

D L'eparina a basso peso molecolare è suggerita in pazienti con patologia midollare non traumatica ed immobilizzazione per la profilassi del tromboembolismo venoso

D L'eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche dovrebbe essere preferita all'eparina non frazionata

- La dose e la durata ottimali della profilassi con eparina a basso peso molecolare non sono note ed andranno pertanto valutate su base individuale.

- Si raccomanda di monitorare la conta piastrinica durante la profilassi con eparina a basso peso molecolare

8.2.3 Acido acetilsalicilico

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con acido acetilsalicilico nel paziente con patologia midollare non traumatica determinante immobilizzazione.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'acido acetilsalicilico non è consigliato per prevenire il tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica allettato

8.2.4 Associazione di eparine ed acido acetilsalicilico

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della prevenzione del tromboembolismo venoso con associazione di eparina ed acido acetilsalicilico nel paziente con patologia midollare non traumatica determinante immobilizzazione.

Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'acido acetilsalicilico associato all'eparina non frazionata non è suggerito per la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica allettato

9 Screening del tromboembolismo venoso nel paziente neurologico allettato

Esiste incertezza sull'utilità di indagini diagnostiche di laboratorio o strumentali nel paziente asintomatico allettato per lungo tempo allo scopo di identificare precocemente la trombosi venosa profonda.

9.1 D-dimero

Nell'ambito del paziente neurologico allettato sono stati identificati alcuni studi condotti su pazienti con ictus ischemico e su pazienti con patologia midollare post-traumatica.

Nel paziente con ictus ischemico il volume di evidenza è discreto, ma gli studi eseguiti hanno utilizzato diversi tipi di d-dimero ed impiegato cut-off selezionati arbitrariamente e non ulteriormente validati^{44,45,46}. La sensibilità dei test non è risultata adeguata. Le evidenze disponibili non sono sufficienti per poter proporre il dosaggio del d-dimero come test di screening nella prevenzione precoce del tromboembolismo venoso in questo ambito.

1-

B Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con ictus ischemico allettato.

Nel paziente con patologia midollare post-traumatica il volume di evidenza è invece limitato, perché la metodologia ed il campione di popolazione utilizzati nei due studi selezionati non sono apparsi idonei^{47,48}. In particolare, la sensibilità dei d-dimeri utilizzati appare buona, ma la metodica utilizzata per identificare la patologia è discutibile.

2

B Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare post-traumatica allettato.

Nelle altre categorie di pazienti non sono stati identificati studi sull'utilizzo del d-dimero nella diagnosi precoce di tromboembolismo venoso. Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con ictus emorragico allettato.

D Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con malattie degenerative del sistema nervoso centrale allettato.

D Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con neuropatia periferica allettato.

D Il dosaggio del d-dimero non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica allettato.

9.2 Eco color Doppler

Nell'ambito del paziente neurologico allettato sono stati identificati 5 studi condotti su pazienti con patologia midollare post-traumatica^{49,50,51,52,53}. Il volume di evidenza appare limitato, per l'inadeguata metodologia e dimensione degli studi selezionati. Le evidenze disponibili non appaiono sufficienti per considerare l'eco color Doppler come test di screening nella prevenzione precoce del tromboembolismo venoso

3

B L'eco color Doppler non è suggerito come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare post-traumatica allettato

Nelle altre categorie di pazienti non sono stati identificati studi sull'utilizzo dell'eco color Doppler nella diagnosi precoce di tromboembolismo venoso. Per questo motivo la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D L'eco color Doppler non è suggerito come test di screening di routine per il tromboembolismo venoso nel paziente con ictus ischemico allettato.

D L'indicazione all'utilizzo dell'eco color Doppler nel paziente con ictus ischemico a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta

D L'eco color Doppler non è suggerito come test di screening di routine per il tromboembolismo venoso nel paziente con ictus emorragico allettato.

D L'indicazione all'utilizzo dell'eco color Doppler nel paziente con ictus emorragico a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta

D L'indicazione all'utilizzo dell'eco color Doppler come test di screening per il tromboembolismo venoso nel paziente con malattie degenerative del sistema nervoso centrale allettato è incerta

D L'eco color Doppler non è suggerito come test di screening di routine per il tromboembolismo venoso nel paziente con neuropatia periferica allettato.

D L'indicazione all'utilizzo dell'eco color Doppler nel paziente con neuropatia periferica a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta

D L'eco color Doppler non è suggerito come test di screening di routine per il tromboembolismo venoso nel paziente con patologia midollare non traumatica allettato.

D L'indicazione all'utilizzo dell'eco color Doppler nel paziente con patologia midollare non traumatica a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso (pregresso tromboembolismo venoso, neoplasia maligna nota, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma) è incerta

In tutti i casi, si ricorda che l'impiego di metodiche diagnostiche nel paziente asintomatico allettato per lungo tempo allo scopo di identificare precocemente la trombosi venosa profonda non dovrebbe essere mai avvenire in sostituzione dei mezzi di profilassi meccanica e/o farmacologica.

10.0 Considerazioni economiche

I costi sono stati definiti come obiettivi primari in tutte le strategie di ricerca che sono state effettuate per queste linee guida. Tuttavia, dalle ricerche effettuate non sono stati identificati studi clinici che abbiano direttamente valutato i costi. Per questo, riteniamo non vi siano sufficienti informazioni per proporre considerazioni economiche relativamente alle diverse strategie di prevenzione del tromboembolismo venoso nelle varie categorie di pazienti neurologici considerate. La necessità di queste valutazioni viene ricordata al punto successivo "Raccomandazioni per la ricerca".

11.0 Raccomandazioni per la ricerca

In ambito neurologico la ricerca sulle complicanze tromboemboliche venose e sulle strategie di prevenzione si è concentrata sui temi dell'ictus cerebri e della patologia midollare traumatica. In tutti gli altri ambiti considerati si è riscontrata una pressoché assoluta carenza di studi clinici. In generale, per ogni area da noi valutata rimangono numerosi aspetti da chiarire mediante studi clinici adeguati.

1. Ictus cerebri ischemico acuto

Studi clinici in fase di completamento dovrebbero presto fornire importanti informazioni sulla reale utilità dei mezzi di prevenzione meccanica, in particolare le calze elastiche, in questo ambito. Per la profilassi farmacologica con eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare andranno sicuramente definiti: i dosaggi caratterizzati dal miglior rapporto rischio/beneficio per ogni molecola, la tempistica ottimale di inizio del trattamento, la durata ottimale del trattamento, il rischio di infarcimento emorragico ed i fattori predittivi e la sicurezza dell'associazione con antiaggreganti piastrinici. Studi mirati a valutare il costo beneficio di ogni metodica preventiva sono infine necessari.

2. Ictus cerebri emorragico acuto

Nuovi studi dovrebbero definire meglio l'efficacia dei mezzi di prevenzione meccanica in questi pazienti. Potrebbero essere utili anche studi sulla sicurezza ed efficacia della profilassi farmacologica o di altre strategie preventive (es. filtri cavali) in pazienti a rischio tromboembolico estremamente elevato. Studi mirati a valutare il costo beneficio di ogni metodica preventiva sono infine necessari.

3. Malattie degenerative del sistema nervoso centrale

In questo ambito sono necessari studi mirati a definire l'incidenza del tromboembolismo venoso nelle più comuni patologie degenerative determinanti importante ipomobilità o immobilizzazione. Andrà poi definito il rischio stesso in relazione alla durata ed alla severità dell'immobilizzazione. Sarebbero successivamente necessari studi che valutino l'utilità delle calze elastiche ed il rapporto rischio/beneficio della profilassi farmacologica sia nel breve che nel lungo termine.

4. Malattie dei nervi periferici

Anche in questo ambito sono necessari studi mirati a definire l'incidenza del tromboembolismo venoso nelle più comuni malattie dei nervi periferici determinanti ipomobilità o immobilizzazione. Andrà poi definito il rischio stesso in relazione alla durata ed alla severità dell'immobilizzazione. Sarebbero successivamente necessari studi che valutino l'utilità delle calze elastiche ed il rapporto rischio/beneficio della profilassi farmacologica sia nel breve che nel lungo termine.

5. Patologia midollare post-traumatica

L'indicazione all'esecuzione di nuovi studi riguarda in questo ambito soprattutto la durata ottimale della profilassi antitrombotica, in particolare la valutazione dell'efficacia di mezzi di prevenzione meccanica nel lungo termine. Sono anche necessari studio che valutino il costo beneficio delle varie strategie preventive.

6. Patologia midollare non traumatica

Sono necessari studi mirati a meglio definire l'incidenza del tromboembolismo venoso in questa categoria di pazienti. Andrà poi definito il rischio stesso in relazione alla durata ed alla severità dell'immobilizzazione. Sarebbero successivamente necessari studi che valutino l'utilità delle calze elastiche ed il rapporto rischio/beneficio della profilassi farmacologica sia nel breve che nel lungo termine.

12 Appendici

12.1 Appendice 1

Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare

Walter Ageno (responsabile)

Professore Associato di Medicina Interna
Dipartimento di Medicina Clinica
Università dell'Insubria, Varese
agewal@yahoo.com

Giancarlo Agnelli

Professore Ordinario di Medicina Interna
Direttore Stroke Unit e Divisione di Medicina Cardiovascolare
Dipartimento di Medicina Interna
Università di Perugia, Perugia
agnellig@unipg.it

Giovanni Antonio Checchia

Direttore Struttura Complessa di Recupero e Rieducazione Funzionale
Azienda Ospedaliera *Ospedale Santa Corona*, Pietra Ligure (SV)
giovanni.checchia@ospedalesantacorona.it

Claudio Cimminiello

Direttore Dipartimento Medicina,
Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile" di Vimercate
Direttore Unità Operativa di Medicina 2°
Presidio ospedaliero di Vimercate
claudio.cimminiello@fastwebnet.it

Maurizio Paciaroni

Neurologo
Stroke Unit e Divisione di Medicina Cardiovascolare
Dipartimento di Medicina Interna
Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia
mpaciaroni@libero.it

Gualtiero Palareti

Professore Associato in Malattie Cardiovascolari
Università di Bologna
Direttore U.O. Angiologia e Malattie della Coagulazione "
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna
palareti@tin.it
gualtiero.palareti@unibo.it

Mario Pini

Primario U.O. Medicina Interna
Ospedale di Fidenza
mpini@ausl.pr.it

Franco Piovella

Direttore U.O. Malattie Tromboemboliche
Policlinico S. Matteo, Pavia
f.piovella@smatteo.pv.it

Enrico Pogliani

Professore Ordinario di Ematologia

Università Milano Bicocca

Monza

enrico.pogliani@unimib.it

Sophie Testa

Direttore U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia

Centro Emostasi e Trombosi

AO Istituti Ospitalieri, Cremona

sotesta@tin.it

12.2 Appendice 2

Quesiti clinici

ELENCO QUESITI CLINICI

Tra parentesi il numero che contrassegna i singoli quesiti

- Nei pazienti allettati con ictus cerebri ischemico acuto (entro 14 giorni) qual è l'efficacia di:
 - Calze elastiche **(1)** rispetto a nessun trattamento o placebo
 - Compressioni pneumatiche intermittenti **(2)** rispetto a nessun trattamento o placebo
 - Calze elastiche **(3)** rispetto a compressioni pneumatiche intermittenti
 - Eparina non frazionata **(4)** rispetto a calze elastiche
 - Eparina a basso peso molecolare **(5)** rispetto a calze elastiche
 - Eparina non frazionata **(6)** rispetto a compressioni pneumatiche intermittenti
 - Eparina a basso peso molecolare **(7)** a compressioni pneumatiche intermittenti
 - Eparina non frazionata **(8)** rispetto a nessun trattamento o placebo
 - Eparina a basso peso molecolare **(9)** rispetto a nessun trattamento o placebo
 - Eparina a basso peso molecolare **(10)** rispetto alla eparina non frazionata
 - Aspirina **(11)** rispetto a nessun trattamento o placebo
 - Aspirina **(12)** rispetto alla eparina non frazionata
 - Aspirina + Eparina non frazionata **(13)** rispetto alla aspirina
 - Eparina non frazionata precoce (<72h) **(14)** rispetto a eparina non frazionata con inizio posticipato (>72h)
 - Eparina a basso peso molecolare precoce (<72h) **(15)** rispetto a eparina a basso peso molecolare con inizio posticipato (>72h)

nel

 - Ridurre l'incidenza di TVP asintomatiche totali, di TVP asintomatiche prossimali, di TVP asintomatiche, di embolia polmonare
 - Ridurre la mortalità
 - Con minor incidenza di emorragie cerebrali o altre emorragie maggiori e altre reazioni avverse
 - Ad un costo più basso
 - Con miglior profilo di qualità della vita del paziente

- Nei pazienti allettati con ictus cerebri emorragico acuto (entro 14 giorni) qual è l'efficacia di:
 - Calze elastiche **(16)** rispetto a nessun trattamento o placebo
 - Compressioni pneumatiche intermittenti **(17)** rispetto a nessun trattamento o placebo
 - Calze elastiche **(18)** rispetto a compressioni pneumatiche intermittenti
 - Eparina non frazionata **(19)** rispetto a nessun trattamento o placebo
 - Eparina a basso peso molecolare **(20)** rispetto a nessun trattamento o placebo
 - Eparina non frazionata **(21)** rispetto a calze elastiche
 - Eparina non frazionata **(22)** rispetto a compressioni pneumatiche intermittenti
 - Eparina a basso peso molecolare **(23)** rispetto a calze elastiche
 - Eparina a basso peso molecolare **(24)** rispetto a compressioni pneumatiche intermittenti
 - Eparina a basso peso molecolare **(25)** rispetto alla eparina non frazionata

nel

 - Ridurre l'incidenza di TVP asintomatiche totali, di TVP asintomatiche prossimali, di TVP asintomatiche, di embolia polmonare
 - Ridurre la mortalità
 - Con minor incidenza di emorragie cerebrali o altre emorragie maggiori e altre reazioni avverse
 - Ad un costo più basso
 - Con miglior profilo di qualità della vita del paziente

- Nei pazienti allettati con ictus cerebri post-acuto (>14 giorni < 3 mesi) qual è l'efficacia di:
 - Calze elastiche **(26)** rispetto a nessun trattamento o placebo
 - Eparina non frazionata **(27)** rispetto a nessun trattamento o placebo
 - Eparina a basso peso molecolare **(28)** rispetto a nessun trattamento o placebo

- Eparina non frazionata **(29)** rispetto a calze elastiche
- Eparina a basso peso molecolare **(30)** rispetto a calze elastiche
- Eparina a basso peso molecolare **(31)** rispetto alla eparina non frazionata

nel

- Ridurre l'incidenza di TVP asintomatiche totali, di TVP asintomatiche prossimali, di TVP asintomatiche, di embolia polmonare
- Ridurre la mortalità e la disabilità residua
- Con minor incidenza di emorragie cerebrali o altre emorragie maggiori e altre reazioni avverse
- Ad un costo più basso
- Con miglior profilo di qualità della vita del paziente

- Nei pazienti immobilizzati con esiti persistenti di ictus cerebrali (> 3 mesi dall'evento acuto) qual è l'efficacia di:

- Calze elastiche **(32)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina non frazionata **(33)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina a basso peso molecolare **(34)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina non frazionata **(35)** rispetto a calze elastiche
- Eparina a basso peso molecolare **(36)** rispetto a calze elastiche
- Eparina a basso peso molecolare **(37)** rispetto alla eparina non frazionata

nel

- Ridurre l'incidenza di TVP asintomatiche totali, di TVP asintomatiche prossimali, di TVP asintomatiche, di embolia polmonare
- Ridurre la mortalità
- Con minor incidenza di emorragie cerebrali o altre emorragie maggiori e altre reazioni avverse
- Ad un costo più basso
- Con miglior profilo di qualità della vita del paziente

- Nei pazienti immobilizzati con patologie neurologiche degenerative, qual è l'efficacia di:

- Calze elastiche **(38)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Compressioni pneumatiche intermittenti **(39)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Calze elastiche **(40)** rispetto a compressioni pneumatiche intermittenti
- Eparina non frazionata **(41)** rispetto a calze elastiche
- Eparina a basso peso molecolare **(42)** rispetto a calze elastiche
- Eparina non frazionata **(43)** rispetto a compressioni pneumatiche intermittenti
- Eparina a basso peso molecolare **(44)** rispetto a compressioni pneumatiche intermittenti
- Eparina non frazionata **(45)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina a basso peso molecolare **(46)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina a basso peso molecolare **(47)** rispetto alla eparina non frazionata

nel

- Ridurre l'incidenza di TVP asintomatiche totali, di TVP asintomatiche prossimali, di TVP asintomatiche, di embolia polmonare
- Ridurre la mortalità
- Con minor incidenza di emorragie cerebrali o altre emorragie maggiori e altre reazioni avverse
- Ad un costo più basso
- Con miglior profilo di qualità della vita del paziente

- Nei pazienti immobilizzati con altre neuropatie, qual è l'efficacia di:

- Calze elastiche **(48)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Compressioni pneumatiche intermittenti **(49)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Calze elastiche **(50)** rispetto a compressioni pneumatiche intermittenti
- Eparina non frazionata **(51)** rispetto a calze elastiche
- Eparina a basso peso molecolare **(52)** rispetto a calze elastiche
- Eparina non frazionata **(53)** rispetto a compressioni pneumatiche intermittenti
- Eparina a basso peso molecolare **(54)** rispetto a compressioni pneumatiche intermittenti
- Eparina non frazionata **(55)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina a basso peso molecolare **(56)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina a basso peso molecolare **(57)** rispetto alla eparina non frazionata

nel

- Ridurre l'incidenza di TVP asintomatiche totali, di TVP asintomatiche prossimali, di TVP asintomatiche, di embolia polmonare
- Ridurre la mortalità
- Con minor incidenza di emorragie cerebrali o altre emorragie maggiori e altre reazioni avverse
- Ad un costo più basso
- Con miglior profilo di qualità della vita del paziente

- Nei pazienti con patologia midollare post-traumatica determinante immobilizzazione, qual è l'efficacia di:

- Calze elastiche **(58)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina a basso peso molecolare **(59)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina non frazionata **(60)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina non frazionata **(61)** rispetto a calze elastiche
- Eparina a basso peso molecolare **(62)** rispetto a calze elastiche
- Eparina non frazionata **(63)** rispetto alla eparina a basso peso molecolare

nel

- Ridurre l'incidenza di TVP asintomatiche totali, di TVP asintomatiche prossimali, di TVP asintomatiche, di embolia polmonare
- Ridurre la mortalità
- Con minor incidenza di emorragie cerebrali o altre emorragie maggiori e altre reazioni avverse
- Ad un costo più basso
- Con miglior profilo di qualità della vita del paziente

- Nei pazienti con patologia midollare non traumatica determinante immobilizzazione, qual è l'efficacia di:

- Calze elastiche **(64)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina a basso peso molecolare **(65)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina non frazionata **(66)** rispetto a nessun trattamento o placebo
- Eparina non frazionata **(67)** rispetto a calze elastiche
- Eparina a basso peso molecolare **(68)** rispetto a calze elastiche
- Eparina a basso peso molecolare **(69)** rispetto alla eparina non frazionata

ELENCO QUESITI DIAGNOSTICI

Tra parentesi il numero che contrassegna i singoli quesiti

- Nei pazienti con patologia midollare determinante immobilizzazione, qual è l'efficacia dello:

- Screening con d-dimero **(1)** rispetto a nessuno screening
- Screening con ecografia venosa degli arti inferiori **(2)** rispetto a nessuno screening

nel

- Migliorare la diagnosi precoce di TEV
- Ridurre l'incidenza di embolia polmonare
- Ridurre la mortalità

- Nei pazienti con esiti di ictus cerebri determinante immobilizzazione, qual è l'efficacia dello:

- Screening con d-dimero **(3)** rispetto a nessuno screening
- Screening con ecografia venosa degli arti inferiori **(4)** rispetto a nessuno screening

nel

- Migliorare la diagnosi precoce di TEV
- Ridurre l'incidenza di embolia polmonare
- Ridurre la mortalità

12.3 Appendice 3

Strategie di ricerca

("Cerebrovascular Accident"[MeSH] OR "Hypoxia-Ischemia, Brain"[MeSH] OR "Brain Ischemia"[MeSH] OR ((ischemic [tw] OR ischaemic [tw]) AND stroke [tw]))

("Intracranial Hemorrhages"[MeSH] OR "haemorrhagic stroke" [tw] OR "hemorrhagic stroke" [tw])

("Neurodegenerative Diseases"[MeSH] OR "Demyelinating Diseases"[MeSH] OR "Parkinsonian Disorders"[MeSH] OR "Dementia"[MeSH] OR "Muscular Dystrophies"[MeSH] OR "Movement Disorders"[MeSH])

("Peripheral Nervous System Diseases"[MeSH] OR polineuropath* [tw] OR (Guillain [tw] AND Barre [tw])) "Spinal Cord Injuries"[MeSH]

("Spinal Cord Injuries"[MeSH] OR ((“spinal cord” [tw] OR myelopath* [tw] OR myelic [tw]) AND (injur* [tw] OR trauma* [tw] OR –trauma* [tw] OR contusion* [tw] OR laceration* [tw] OR transection* [tw])))

"Spinal Cord Diseases"[MeSH] NOT "Spinal Cord Injuries"[MeSH]

(("Spinal Cord Diseases"[MeSH] OR (“spinal cord” [tw] AND (disease* [tw] OR disorder* [tw])) OR myelopath* [tw]) NOT "Spinal Cord Injuries"[MeSH])

AND

("Paralysis"[MeSH] OR Paresis [MeSH] OR "Movement Disorders"[MeSH] OR "Bed Rest"[MeSH] OR bed* [tw] OR immobil* [tw] OR “paralys*” [tw] OR paralyz* [tw])

("Venous Thrombosis"[MeSH] OR "Thromboembolism"[MeSH] OR “Pulmonary embolism” [mh] OR ((vein* [tw] OR veno* [tw]) AND (thrombos* [tw] OR thromboe* [tw])) OR “pulmonary embolism” [tw])

Interventions

("Bandages"[MeSH] OR (compression [tw] AND stocking* [tw]))

("Intermittent Pneumatic Compression Devices"[MeSH] OR (pneumatic* [tw] AND (sequential* [tw] OR intermittent [tw])))

"Heparin"[MeSH]

("Heparin"[MeSH] OR "calcium heparin"[Substance Name] OR calciparin* [tw] OR (heparin* [tw] AND (unfractionated [tw] OR calcium*[tw] OR calcic [tw] OR sodium [tw] OR sodic [tw])))

"Heparin, Low-Molecular-Weight"[MeSH]

("Heparin, Low-Molecular-Weight"[MeSH] OR (“Low Molecular Weight” [tw] AND heparin [tw]) OR Dalteparin [MeSH] OR Dalteparin [tw] OR Enoxaparin [MeSH] OR Enoxaparin [tw] OR reviparin [Substance Name] OR reviparin [tw] OR nadroparin [tw] OR nadroparin [mh] OR

"tinzaparin"[Substance Name] OR tinzaparin [tw] OR "parnaparin"[Substance Name] OR parnaparin [tw] OR "bemiparin"[Substance Name] OR bemiparin [tw])

"Aspirin"[MeSH]

Prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente neurologico allettato

("Platelet Aggregation Inhibitors"[MeSH] OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "Aspirin"[MeSH] OR "Aspirin"[tw] OR "Ticlopidine"[MeSH] OR "Ticlopidine"[tw] OR "clopidogrel"[Substance Name] OR "clopidogrel"[tw] OR "indobufen" [Substance Name] OR "indobufen" [tw] OR "triflusal"[Substance Name] OR "triflusal"[tw])

"Aspirin"[MeSH] AND "Heparin"[MeSH]

("Fibrin Fibrinogen Degradation Products"[MeSH] OR "d-dimer" [tw])

((("Ultrasonography" [MeSH] OR ultrasonic* [tw] OR ultrasonograph* [tw] OR echograph* [tw] OR echotomograph* [tw]) AND ("Veins"[MeSH] OR vein* [tw] OR venous [tw]))

Outcomes

"Venous Thrombosis"[MeSH]

"Pulmonary Embolism"[MeSH]

"Mortality"[MeSH]

"Intracranial Hemorrhages"[MeSH]

"Hemorrhage"[MeSH]

"Drug Hypersensitivity"[MeSH] OR "Drug Toxicity"[MeSH]

"Costs and Cost Analysis"[MeSH]

"Quality of Life"[MeSH]

12.4 Appendice 4

Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica

Gli abstract ottenuti dalla ricerca bibliografica sono stati letti, ciascuno da due esperti, per valutarne la pertinenza con l'obiettivo della ricerca. Se corrispondenti al quesito specifico, gli abstract venivano selezionati se riferiti a revisioni sistematiche della letteratura (metanalisi), studi randomizzati e controllati ed infine studi per coorte prospettici o retrospettivi pubblicati dal 1966 ad oggi in lingua inglese che avessero valutato ciascuno dei mezzi profilattici o dei test diagnostici argomento della ricerca. Il testo completo degli abstract selezionati è stato successivamente rivalutato per confermarne l'appropriatezza. Al termine, per ogni quesito sono state utilizzate le revisioni sistematiche della letteratura, se disponibili; gli studi randomizzati e controllati se non disponibili metanalisi; gli studi per coorte se non disponibili metanalisi o studi randomizzati e controllati

Quesito 1 (Ictus ischemico)

Oggetto	Studi identificati (n)	Selezionati (n)	Utilizzati (n)
Calze elastiche	21	2	1
Compressione pneumatica intermittente	4	1	1
Eparina non frazionata	167	7	3
Eparina a basso peso molecolare	181	3	2
Acido acetilsalicilico	268	9	1
Eparina ed acido acetilsalicilico	111	0	0
Screening con D-dimero	110	3	3
Screening con eco color Doppler	185	0	0

Quesito 2 (Ictus emorragico)

Oggetto	Studi identificati (n)	Selezionati (n)	Utilizzati (n)
Calze elastiche	7	1	1
Compressione pneumatica intermittente	4	1	1
Eparina non frazionata	97	3	3
Eparina a basso peso molecolare	75	0	0
Acido acetilsalicilico	370	0	0
Eparina ed acido acetilsalicilico	32	0	0
Screening con D-dimero	59	0	0
Screening con eco color Doppler	68	0	0

Quesito 3 (Malattie degenerative del sistema nervoso centrale)

Oggetto	Studi identificati (n)	Selezionati (n)	Utilizzati (n)
Calze elastiche	10	0	0
Compressione pneumatica intermittente	1	0	0
Eparina non frazionata	78	0	0
Eparina a basso peso molecolare	7	0	0
Acido acetilsalicilico	290	0	0
Eparina ed acido acetilsalicilico	2	0	0
Screening con D-dimero	18	0	0
Screening con eco color Doppler	19	0	0

Quesito 4 (Malattie dei nervi periferici)

Oggetto	Studi identificati (n)	Selezionati (n)	Utilizzati (n)
Calze elastiche	49	0	0
Compressione pneumatica intermittente	6	0	0
Eparina non frazionata	60	3	3
Eparina a basso peso molecolare	4	1	1
Acido acetilsalicilico	143	0	0
Eparina ed acido acetilsalicilico	1	0	0
Screening con D-dimero	2	0	0
Screening con eco color Doppler	50	0	0

Quesito 5 (Patologia midollare post traumatica)

Oggetto	Studi identificati (n)	Selezionati (n)	Utilizzati (n)
Calze elastiche	33	5	4
Compressione pneumatica intermittente	6	4	4
Eparina non frazionata	84	15	15
Eparina a basso peso molecolare	46	13	12
Acido acetilsalicilico	50	1	1
Eparina ed acido acetilsalicilico	0	0	0
Screening con D-dimero	6	2	2
Screening con eco color Doppler	28	5	5

Quesito 6 (Patologie midollare non traumatica)

Oggetto	Studi identificati (n)	Selezionati (n)	Utilizzati (n)
Calze elastiche	15	0	0
Compressione pneumatica intermittente	1	0	0
Eparina non frazionata	36	2	2
Eparina a basso peso molecolare	17	1	1
Acido acetilsalicilico	38	0	0
Eparina ed acido acetilsalicilico	0	0	0
Screening con D-dimero	2	0	0
Screening con eco color Doppler	9	0	0

12.5 Appendice 5

Revisori esterni

Dr Giancarlo Comi

Neurologia
Istituto San Raffaele
Milano
giancarlo.comi@hsr.it

Dr Graziella Filippini

Istituto Neurologico Besta
Milano
gfilippini@istituto-besta.it

Dr Danilo Toni

Stroke Unit
Policlinico Umberto I
Roma
daniло.toni@uniroma1.it

12.6 Appendice 6

Fonti di finanziamento

- Alpha Therapeutic Italia
- Alfa Wassermann
- Baxter
- Bayer
- Cabru
- Dade Behring
- Dasit
- GSK
- Instrumentation Laboratory
- Kedrion
- Novo Nordisk Farmaceutici
- Roche Diagnostics
- Sanofi-Aventis
- Shire Italia
- Sigma Tau

12.7 Appendice 7

Conflitti d'interesse

Ageno	Walter	nessun conflitto di interesse
Agnelli	Giancarlo	non inviato
Cimminiello	Claudio	non inviato
Paciaroni	Maurizio	nessun conflitto di interesse
Palareti	Gualtiero	non inviato
Pini	Mario	onorari per partecipazione a Studi e per letture a Congressi da Aziende produttrici di eparine a basso peso molecolare (Sanofi Aventis, Sigma Tau)
Piovella	Franco	non inviato
Pogliani	Enrico	nessun conflitto di interesse
Testa	Sophie	nessun conflitto di interesse

12.8 Appendice 8 Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Il gruppo di lavoro ha assegnato il livello di evidenza e la forza delle raccomandazioni facendo riferimento agli schemi del NICE/SIGN di seguito riportati, tenendo conto ed esplicando nel testo i fattori che - in relazione al livello di evidenza - possono “attenuare” o “potenziare” la forza una raccomandazione. Le raccomandazioni di grado A impiegano la dizione “Si raccomanda” mentre quelle di grado inferiore la dizione “Si suggerisce”. Il formato utilizzato per indicare i livelli di evidenza, la forza delle raccomandazioni e le note di buona pratica clinica è esemplificato a fondo pagina.

Per ulteriori dettagli sul metodo utilizzato per la redazione delle Linee-Guida consultare il documento metodologico <http://www.siset.org/lineeguida/metodologia.pdf>.

Livello di evidenza	Grading delle evidenze per i quesiti terapeutici (da SIGN) Tipologia di studio selezionato
1++	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di RCT di elevata qualità metodologica • Singolo RCT con probabilità di bias molto bassa
1+	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di RCT di buona qualità metodologica • Singolo RCT con probabilità di bias bassa
1–	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche o singolo RCT con elevata probabilità di bias*
2++	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di studi osservazionali di elevata qualità metodologica • Singolo studio osservazionale con probabilità di bias molto bassa
2+	<ul style="list-style-type: none"> • Singolo studio osservazionale con probabilità di bias bassa
2–	<ul style="list-style-type: none"> • Singolo studio osservazionale con elevata probabilità di bias
3	<ul style="list-style-type: none"> • Studi descrittivi (case reports, case series)
4	<ul style="list-style-type: none"> • Consenso formale di opinione di esperti

Forza della raccomandazione	Grading delle raccomandazioni per i quesiti terapeutici (da SIGN) Livelli di evidenza di riferimento
A	<ul style="list-style-type: none"> • Almeno una revisione sistematica di RCT o un singolo RCT con grading 1++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Studi con grading 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati consistenti
B	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 2++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 1++ o 1+
C	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 2+ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 2++
D	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 3 o 4 direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 2+

Il **livello di evidenza** è indicato sulla destra del paragrafo ove lo studio è descritto, in un rettangolo grigio chiaro

Livello di evidenza

Forza della raccomandazione

la forza della raccomandazione è indicata sulla sinistra in un rettangolo grigio scuro



le “note di buona pratica clinica” sono riportate dopo le raccomandazioni e vengono contrassegnate sulla sinistra da un rettangolo grigio chiaro

13. Bibliografia

- ¹ Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications following acute stroke. *Stroke* 1996;27:415-420
- ² Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001;32:262-267
- ³ Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:235-246
- ⁴ Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD001922.
- ⁵ Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004;126:338S-400S
- ⁶ Sandercock P, Counsell C, Stobbs SL. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, CD000119.
- ⁷ Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res* 2006;E-pub ahead of print
- ⁸ Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD003242.
- ⁹ Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. VICTORIAh (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intra-cerebral Acute hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005;65:865-9.
- ¹⁰ Dickmann U, Voth E, Schicha H, et al. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr.* 1988;66:1182-83.
- ¹¹ Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:466-67.
- ¹² Harvey RL, Lovell LL, Belanger N, Roth EJ. The effectiveness of anticoagulant and antiplatelet agents in preventing venous thromboembolism during stroke rehabilitation: a historical cohort study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:1070-1075.
- ¹³ Burbridge BE, Wallace JK, Rajput A, McCulloch L. Doppler ultrasonographic examination of the leg veins of patients with Parkinson disease. *J Psychiatry Neurosci.* 1999;24:338-40.
- ¹⁴ Gaber TA, Kirker SG, Jenner JR. Current practice of prophylactic anticoagulation in Guillain-Barre syndrome. *Clin Rehabil.* 2002;16:190-193.
- ¹⁵ Bredin CP, Ball JD, Morton WH. Thrombotic complications in acute polyneuritis. *Br Med J.* 1976;1:837
- ¹⁶ Leese J. Thrombotic complications in acute polyneuritis. *Br Med J.* 1976;1:585.
- ¹⁷ Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med.* 2001;161:1268-79.
- ¹⁸ Aito S, Pieri A, D'Andrea M, Marcelli F, Cominelli E. Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients. *Spinal Cord.* 2002;40:300-303.
- ¹⁹ Winemiller MH, Stolp-Smith KA, Silverstein MD, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with spinal cord injury: effects of sequential pneumatic compression and heparin. *J Spinal Cord Med.* 1999;22:182-91.
- ²⁰ 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
- ²¹ van HE. Prevention of thrombophlebitis in spinal injury patients. *Paraplegia.* 1978;16:332-35.
- ²² Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin. *J Trauma.* 2003;54:1116-24.
- ²³ Prevention of venous thromboembolism in the rehabilitation phase after spinal cord injury: prophylaxis with low-dose heparin or enoxaparin. *J Trauma.* 2003;54:1111-15.
- ²⁴ Thumbikat P, Poonnoose PM, Balasubrahmaniam P, et al. A comparison of heparin/warfarin and enoxaparin thromboprophylaxis in spinal cord injury: the Sheffield experience. *Spinal Cord.* 2002;40:416-20.
- ²⁵ Green D, Twardowski P, Wei R, Rademaker AW. Fatal pulmonary embolism in spinal cord injury. *Chest.* 1994;105:853-55.

- ²⁶ Kulkarni JR, Burt AA, Tromans AT, Constable PD. Prophylactic low dose heparin anticoagulant therapy in patients with spinal cord injuries: a retrospective study. *Paraplegia*. 1992;30:169-72.
- ²⁷ Silver JR, Noori Z. Pulmonary embolism following anticoagulation therapy. *Int Disabil Stud*. 1991;13:16-19.
- ²⁸ Green D, Lee MY, Lim AC, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med*. 1990;113:571-74.
- ²⁹ Green D, Lee MY, Ito VY, Cohn T, Press J, Filbrandt PR et al. Fixed- vs adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury. *JAMA*. 1988;260:1255-58.
- ³⁰ Merli GJ, Herbison GJ, Ditunno JF, Weitz HH, Henzes JH, Park CH et al. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1988;69:661-64.
- ³¹ Frisbie JH, Sasahara AA. Low dose heparin prophylaxis for deep venous thrombosis in acute spinal cord injury patients: a controlled study. *Paraplegia*. 1981;19:343-46.
- ³² Watson N. Anti-coagulant therapy in the prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in the spinal cord injury. *Paraplegia*. 1978;16:265-69.
- ³³ Casas ER, Sanchez MP, Arias CR, Masip JP. Prophylaxis of venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute traumatic spinal cord lesions. *Paraplegia*. 1977;15:209-14.
- ³⁴ Dennis JW, Menawat S, Von TJ, et al. Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis in trauma patients and identification of high-risk groups. *J Trauma*. 1993;35:132-38.
- ³⁵ Hebbeler SL, Marciniak CM, Crandall S, et al. Daily vs twice daily enoxaparin in the prevention of venous thromboembolic disorders during rehabilitation following acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2004;27:236-40.
- ³⁶ Chiou-Tan FY, Garza H, Chan KT, et al. Comparison of dalteparin and enoxaparin for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003;82:678-85.
- ³⁷ Deep K, Jigajinni MV, McLean AN, Fraser MH. Prophylaxis of thromboembolism in spinal injuries--results of enoxaparin used in 276 patients. *Spinal Cord*. 2001;39:88-91.
- ³⁸ Harris S, Chen D, Green D. Enoxaparin for thromboembolism prophylaxis in spinal injury: preliminary report on experience with 105 patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 1996;75:326-27.
- ³⁹ Green D, Chen D, Chmiel JS, et al. Prevention of thromboembolism in spinal cord injury: role of low molecular weight heparin. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:290-292.
- ⁴⁰ Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg*. 2003;90:1338-44.
- ⁴¹ Green D, Rossi EC, Yao JS, et al. Deep vein thrombosis in spinal cord injury: effect of prophylaxis with calf compression, aspirin, and dipyridamole. *Paraplegia*. 1982;20:227-34.
- ⁴² Spivack SB, Aisen ML. A comparison of low molecular weight heparin and low dose unfractionated heparin prophylaxis in subacute myelopathy. *J Spinal Cord Med*. 1997;20:402-5.
- ⁴³ Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology*. 1994;44:2020-2027.
- ⁴⁴ Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Screening for proximal deep vein thrombosis after acute ischemic stroke: a prospective study using clinical factors and plasma D-dimers. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1321-26.
- ⁴⁵ Akman MN, Cetin N, Bayramoglu M, Isiklar I, Kilinc S. Value of the D-dimer test in diagnosing deep vein thrombosis in rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:1091-94.
- ⁴⁶ Harvey RL, Roth EJ, Yarnold PR, Durham JR, Green D. Deep vein thrombosis in stroke. The use of plasma D-dimer level as a screening test in the rehabilitation setting. *Stroke*. 1996;27:1516-20.
- ⁴⁷ Akman MN, Cetin N, Bayramoglu M, Isiklar I, Kilinc S. Value of the D-dimer test in diagnosing deep vein thrombosis in rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:1091-94.
- ⁴⁸ Roussi J, Bentolila S, Boudaoud L, Casadevall N, Vallee C, Carlier R et al. Contribution of D-Dimer determination in the exclusion of deep venous thrombosis in spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 1999;37:548-52.
- ⁴⁹ Kadyan V, Clinchot DM, Colachis SC. Cost-effectiveness of duplex ultrasound surveillance in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83:191-97.

-
- ⁵⁰ Kadyan V, Clinchot DM, Mitchell GL, Colachis SC. Surveillance with duplex ultrasound in traumatic spinal cord injury on initial admission to rehabilitation. *J Spinal Cord Med.* 2003;26:231-35.
- ⁵¹ Powell M, Kirshblum S, O'Connor KC. Duplex ultrasound screening for deep vein thrombosis in spinal cord injured patients at rehabilitation admission. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80:1044-46.
- ⁵² Burns GA, Cohn SM, Frumento RJ, et al. Prospective ultrasound evaluation of venous thrombosis in high-risk trauma patients. *J Trauma.* 1993;35:405-8.
- ⁵³ Chu DA, Ahn JH, Ragnarsson KT, et al. Deep venous thrombosis: diagnosis in spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1985;66:365-68.