

Consenso intersocietario sulla profilassi antitrombotica in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio e nelle fratture del collo femorale: aggiornamento 2013

F. Biggi^{1,a} (✉), F. Randelli², G. Della Rocca³, D. Imberti⁴, P. Grossi⁵, R. Landolfi⁶, G. Palareti⁷, D. Prisco⁸

¹UOA Ortopedia e Traumatologia, Ospedale S. Martino, Belluno, Italia

²Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia V, IRCCS Policlinico San Donato, S. Donato Milanese (MI), Italia

³Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di Udine, Udine, Italia

⁴UO Medicina Interna, Centro Emostasi e Trombosi, Ospedale Civile di Piacenza, Piacenza, Italia

⁵Dipartimento di Anestesia Regionale e Terapia del Dolore, IRCCS Policlinico San Donato, S. Donato Milanese (MI), Italia

⁶Dipartimento di Scienze Mediche, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

⁷UO Angiologia e Malattie della Coagulazione, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

⁸SOD Patologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia

^afrancesco.biggi@ulss.belluno.it

AUTORI E PARTECIPANTI DEL CONSENSUS

Francesco Biggi per *Ortopedici e Traumatologi Ospedalieri D'Italia (OTODI)*

Giorgio Della Rocca e Paolo Grossi per *Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI)*

Filippo Randelli per *Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT)*

Davide Imberti, Raffaele Landolfi, Gualtiero Palareti e Domenico Prisco per *Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET)*

ABSTRACT – INTER-SOCIETY CONSENSUS STATEMENT ON ANTITHROMBOTIC PROPHYLAXIS IN HIP AND KNEE REPLACEMENT AND IN FEMORAL NECK FRACTURE SURGERY: A 2013 UPDATE

Anticoagulant prophylaxis for preventing VTE is a world wide established procedure in hip and knee replacement surgery, as well as in the treatment of femoral neck fractures. Different guidelines are available in literature with quite different recommendations. None of them is a multidisciplinary effort as the one presented. In 2010 the Italian Society on Haemostasis and Thrombosis (SISSET), the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT), the Association of Orthopaedics and Traumatologists of Italian Hospitals (OTODI), together with the Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care (SIAARTI), have set down practical suggestions for VTE prophylaxis in hip and knee surgery as well as in femoral neck fracture treatment. This Intersociety Consensus Statement aimed at simplifying the grading system reported in the literature, and its goal was to favour its clinical application. Special focuses addressed fragile patients and those patients at high risk of bleeding or receiving chronic antiplatelet and vitamin K antagonists treatment, and a special chapter was dedicated to regional anaesthesia and VTE prophylaxis. The registration of three novel oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) for VTE prophylaxis in major orthopedic surgery and the ongoing introduction of these drugs for the prevention of embolism in atrial fibrillation make it necessary an update of the Intersociety Consensus Statement.

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta un problema clinico e sociale di notevole impatto. Dati recenti dimostrano un'incidenza di TEV di circa 900.000 casi l'anno negli Stati Uniti e di circa 770.000 in Europa; l'embolia polmonare (EP) rappresenta inoltre la causa diretta di morte di circa il 10% dei decessi ospedalieri [1]. La profilassi del TEV con anticoagulanti è da tempo prassi consolidata nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio, come pure nel trattamento delle fratture del collo femorale: numerose meta-analisi evidenziano come, in pazienti sottoposti a tale tipo di trattamento preventivo, si assista a un'importante riduzione del TEV sintomatico senza un rilevante aumento di eventi emorragici maggiori [1-5]. Queste considerazioni hanno indotto l'American College of Chest Physicians a diffondere raccomandazioni, universalmente riconosciute, circa la necessità di praticare la profilassi in tutti gli interventi di artroprotesi dell'anca, con estensione della stessa alle 5 settimane successive. Attualmente, peraltro, tale profilassi viene effettuata in tutti i casi di chirurgia ortopedica maggiore (COM), inclusa l'artroprotesi di ginocchio e la chirurgia per frattura di femore, e in molti altri casi di frattura (traumi ad alta energia, polifratteggiato, politraumatizzato) [1, 2]. Da molti anni la Siset (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi) si dedica allo studio dell'argomento [3, 4]. Quando, all'interno del mondo ortopedico traumatologico, è emersa con forza la necessità di arrivare alla formulazione di raccomandazioni pratiche, SIOT (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia) e OTODI (Ortopedici Traumatologi Ospedalieri D'Italia) hanno identificato nella Siset e nella SIAARTI (Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva) gli interlocutori naturali. Questo Consenso Intersocietario vuole essere una semplificazione del sistema di *grading* presente in letteratura e ha lo scopo di renderne più facile l'applicazione clinica. Per tale motivo non abbiamo ritenuto opportuno definire la forza delle raccomandazioni fornite, dal momento che esistono già in letteratura linee guida internazionali e nazionali dedicate [2, 5]. Un primo documento, frutto di una collaborazione iniziata nel 2008, è stato prodotto nel 2010 ed è stato diffuso sia sui siti internet delle Società aderenti sia su riviste nazionali e internazionali [6-9]. Questo documento rappresenta un aggiornamento a distanza di tre anni che tiene conto, da un lato, dell'introduzione nella profilassi del TEV in ortopedia maggiore di nuovi anticoagulanti orali e, dall'altro, della prossima diffusione a larghe fasce di pazienti di tali farmaci per la prevenzione del tromboembolismo nella fibrillazione atriale. Esso vuole anche ulteriormente sottolineare e valorizzare il ruolo della consulenza dell'esperto in emostasi e trombosi (Identificazione e ruolo dell'esperto di emostasi e trombosi nel sistema sanitario nazionale,

<http://www.siset.org>). Il documento è destinato alla comunità scientifica italiana e alle istituzioni, al fine di arrivare quanto prima alla sua diffusione per una "good clinical practice".

Sono stati identificati 4 obiettivi:

- Dare al paziente il massimo possibile di sicurezza riguardo all'evenienza tromboembolica quale possibile sequela in caso di protesizzazione dell'anca e del ginocchio e intervento per frattura del collo del femore nell'adulto.
- Ridurre al minimo le possibili complicanze legate alla profilassi antitrombotica a seguito di protesizzazione dell'anca e del ginocchio e per frattura del collo del femore.
- Fornire a tutti gli Specialisti coinvolti chiare indicazioni sui tipi di profilassi antitrombotica da attuare nel rispetto sia della letteratura nazionale e internazionale sia delle normative vigenti nel nostro Paese.
- Offrire suggerimenti utili alla pratica clinica quotidiana per tutte quelle situazioni in cui non esistano chiare evidenze.

Metodologia

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi:

- pazienti ad alto rischio di TEV
- pazienti ad alto rischio di sanguinamento
- pazienti particolari e pazienti fragili richiedenti trattamenti individualizzati.

Alto rischio di TEV

Tutti i pazienti sottoposti a chirurgia protesica di anca (PA), ginocchio (PG) e chirurgia per frattura del collo del femore (FCF) sono ad alto rischio di TEV e devono essere sottoposti a profilassi antitrombotica. Uno *screening* ematologico-strumentale approfondito, alla ricerca di fattori di rischio tromboembolico aggiuntivi, non è ritenuto necessario, in quanto conoscerli non cambierebbe le strategie di profilassi. Fanno eccezione i pazienti con pregressa TVP degli arti e/o EP, in cui un approccio preventivo/curativo individualizzato è spesso necessario.

Alto rischio di sanguinamento

I pazienti a rischio di sanguinamento vengono descritti nella Tabella 1 [10].

A fronte di una stratificazione sempre più precisa e individuale del rischio trombotico, la definizione del rischio emorragico, anche nelle ultime linee guida (per esempio, ACCP [2] e NICE [5]), è limitata a suggerimenti. Sono infatti raccomandazioni "empiriche", spesso non basate su dati ottenuti da *trial* clinici. Le controindicazioni all'uso di una profilassi farmacologica del TEV sono riportate come assolute o

Tabella 1 Situazioni ad aumentato rischio emorragico (valutazione caso per caso)

- Anamnesi familiare o personale di emorragie maggiori
- Coagulopatie acquisite (per es. una insufficienza epatica con alterazioni dei test coagulativi e/o della conta piastrinica)
- PT ratio o PT-INR >1,5
- APTT ratio >1,25 (salvo presenza di anticorpi antifosfolipidi in assenza di storia emorragica)
- Piastrinopenia (<50.000/ μ l)
- Insufficienza renale grave (*clearance* della creatinina <30 ml/min)
- Metastasi cerebrali o angiomi cerebrali a rischio di sanguinamento (riscontrati con angio-TC o RM)
- Ictus emorragico o ictus ischemico recente (24 ore)
- Emorragie gastriche e/o genito-urinarie o oculari nei 14 giorni precedenti
- Uso di farmaci attivi sull'emostasi (per es. antiaggreganti, antinfiammatori)
- Ipertensione arteriosa di III grado (230/120 mmHg)
- Endocardite infettiva acuta (a eccezione di quelle relative a protesi meccaniche)

relative, ma anche nella definizione di quelle assolute ci sono discordanze fra le diverse linee guida. Per esempio per le linee guida NICE [5] un numero di piastrine <20.000/ μ l è una controindicazione assoluta, mentre in altri documenti il *cut-off* di controindicazione assoluta per piastrinopenia si innalza a <50.000/ μ l. Nelle schede tecniche dei farmaci utilizzati nella profilassi del TEV (EBPM e fondaparinux, per esempio) sono riportate controindicazioni assolute e avvertenze sull'uso non omogenee. È tuttavia da sottolineare che anche nelle schede tecniche sono utilizzati termini generici come "sanguinamenti clinicamente rilevanti" o "lesioni organiche a rischio di sanguinamento", per cui la decisione di iniziare o meno la profilassi si basa comunque sulla valutazione individuale del rapporto rischio emorragico/rischio trombotico nel singolo paziente.

Va ricordato che le controindicazioni assolute alla profilassi del TEV con anticoagulanti sono relativamente poche (sanguinamenti in atto e coagulopatie congenite non trattate, come emofilia e malattia di von Willebrand grave). Rilevante è invece la gestione del paziente ad aumentato rischio emorragico.

Laddove possibile e indicato, è raccomandabile procedere alla correzione farmacologica o trasfusionale del difetto emostatico, al corretto trattamento dell'ipertensione grave e alla valutazione del rapporto rischio/beneficio della sospensione dei farmaci antiaggreganti e antinfiammatori. Nei casi con rischio emorragico aumentato si può considerare la profilassi meccanica e/o farmacologica (quest'ultima con eventuali accortezze quali riduzione del dosaggio e/o inizio post-operatorio). Quando la condizione di aumentato rischio è transitoria, la profilassi antitrombotica dovrà essere iniziata, al persistere del rischio trombotico, non appena il rischio emorragico è controllato.

Esami ematochimici essenziali per la valutazione del rischio emorragico:

- emocromo per la determinazione di:
 - numero delle piastrine (eventuale esame dello striscio di sangue periferico in caso di piastrinopenia)
 - concentrazione dell'emoglobina
- assetto coagulativo per la determinazione di:
 - tempo di protrombina (PT)
 - tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT).

Regole base da seguire:

- in tutti i pazienti che necessitano di profilassi farmacologica antitrombotica si consiglia di associare alla valutazione del rischio trombotico anche la valutazione del rischio emorragico, identificando i pazienti a rischio sicuramente elevato e quelli da valutare accuratamente
- nei pazienti nei quali la profilassi farmacologica non può essere effettuata si consiglia di applicare la profilassi meccanica (si veda oltre)
- quando la controindicazione è transitoria, si consiglia di iniziare la profilassi antitrombotica farmacologica, se persiste il rischio trombotico, non appena il rischio emorragico è controllato
- quando necessario, avvalersi della consulenza dell'esperto in emostasi e trombosi.

Pazienti fragili

I pazienti fragili, che meritano un trattamento individualizzato, sono quelli caratterizzati da:

- peso inferiore a 50 kg
- età superiore a 75 anni
- IRC moderata (*clearance* della creatinina 30–50 ml/min).

La formulazione di una scheda individuale e condivisa per la valutazione del rischio trombotico ed emorragico e l'attribuzione di un'adeguata tromboprofilassi dovrebbe essere attuata in tutti gli ospedali. È auspicabile inoltre che

Tabella 2 Farmaci a uso parenterale disponibili in Italia per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore: eparine a basso peso molecolare (EBPM) e fondaparinux

Principio attivo	Nome commerciale	Dosaggio e tempo di somministrazione
Enoxaparina	Clexane®	4000 UI 12 ore prima dell'intervento, quindi 4000 UI/die
Nadroparina	Fraxiparina® Seleparina®	38 UI/kg 12 ore prima dell'intervento e 12 ore dopo, 38 UI/kg ogni 24 ore nei tre giorni successivi l'intervento, incrementando quindi la dose a 57 UI/kg/die
Dalteparina	Fragmin®	5000 UI 12 ore prima dell'intervento, quindi 5000 UI/die In alternativa, solo per la chirurgia d'anca, 2500 U 4-8 ore dopo l'intervento, quindi 5000 U/die
Bemiparina	Ivor®	3500 UI 6 ore dopo l'intervento, quindi 3500 UI/die In alternativa 3500 UI 2 ore prima ^a , quindi 3500 UI/die
Parnaparina	Fluxum®	4250 UI anti-Xa 12 ore prima dell'intervento, quindi 4250 UI anti-Xa/die
Reviparina	Clivarina®	4200 UI anti-Xa 12 ore prima dell'intervento, quindi 4200 UI anti-Xa/die
Fondaparinux	Arixtra®	2,5 mg 6-8 ore dopo la fine dell'intervento, quindi 2,5 mg/die. Ridurre la dose a 1,5 mg se clearance della creatinina fra 20 e 50 ml/min

^aPur essendo prevista dalla scheda tecnica, si consiglia questa modalità di inizio pre-operatorio

tale documento venga incentivato da parte delle componenti amministrative coinvolte (Direzione Sanitaria, ASL, Regione...).

Profilassi farmacologica

- La profilassi farmacologica si basa sulle eparine a basso peso molecolare (EBPM), su fondaparinux (FON) e sui nuovi anticoagulanti orali (NAO).
- L'aspirina non deve essere utilizzata come profilassi anti-TEV. Questa conclusione è stata unanimemente confermata dal gruppo di lavoro che ha giudicato scarse le evidenze della letteratura nonostante le raccomandazioni dell'ultima edizione delle linee guida dell'ACCP [2].
- L'eparina non frazionata (ENF) non deve essere utilizzata in quanto possiede una efficacia inferiore alle EBPM, ha una emivita breve e induce trombocitopenia con maggiore frequenza.
- I dicumarolici (TAO) non dovrebbero essere utilizzati in quanto difficili da gestire e da mantenere in un range di anticoagulazione terapeutico (INR compreso tra 2 e 3).

Esistono possibili eccezioni (come per esempio l'insufficienza renale grave con clearance della creatinina <15-20 ml/min, specie nella frattura di femore) in cui la profilassi farmacologica ottimale dovrebbe essere valutata caso per caso con il consulente esperto di emostasi e trombosi e/o con il consulente internista o cardiologo.

Eparine a basso peso molecolare (EBPM)

Nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio non esistono differenze tra l'inizio pre-operatorio e post-operatorio delle EBPM [11, 12]. La scheda tecnica delle EBPM in Italia pre-

vede però l'inizio della profilassi prima dell'intervento chirurgico, a eccezione della bemiparina e, solo nella chirurgia d'anca, della dalteparina (Tabella 2).

Fondaparinux (FON)

Fondaparinux ha dimostrato di essere efficace e sicuro nella prevenzione del TEV in PA, PG e FCF [13]. In particolare, fondaparinux ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alle EBPM (dovuta unicamente alla riduzione delle TVP asintomatiche dimostrate alla flebografia) con un lieve, ma statisticamente significativo, incremento del sanguinamento e della necessità di trasfusioni (senza un aumento di emorragie fatali, in organi critici o che abbiano richiesto reinterventi). Si somministra alla dose di 2,5 mg al di s.c., con inizio almeno 6 ore dopo la fine dell'intervento chirurgico. La dose di 1,5 mg al di è raccomandata per il pazienti con clearance della creatinina fra 20 e 50 ml/min, mentre il farmaco è controindicato per valori inferiori.

Nuovi anticoagulanti orali (NAO)

I nuovi anticoagulanti orali dabigatran, rivaroxaban e apixaban hanno dimostrato di essere efficaci e sicuri nella prevenzione del TEV in PA e PG (Tabella 3) [14-28]. Considerando gli studi disponibili in cui questi farmaci sono stati messi a confronto con la somministrazione pre-operatoria di EBPM [29], appare che:

- apixaban ha dimostrato maggiore sicurezza delle EBPM, con un'efficacia sovrapponibile
- dabigatran è risultato essere non inferiore alle EBPM in termini sia di efficacia sia di sicurezza
- rivaroxaban ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alle EBPM, con una sicurezza sovrapponibile.

Tabella 3 Anticoagulanti orali diretti disponibili in Italia per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore protesica

Principio attivo	Nome commerciale	Dosaggio e tempo di inizio della somministrazione
Apixaban	Eliquis®	2,5 mg due volte al giorno, da 12 a 24 ore dopo l'intervento chirurgico
Dabigatran	Pradaxa®	110 mg 1–4 ore dopo l'intervento, quindi 220 mg/die Se età >75 anni oppure <i>clearance</i> della creatinina 30–50 ml/min oppure assunzione di amiodarone → 75 mg 1–4 ore dopo l'intervento, quindi 150 mg/die
Rivaroxaban	Xarelto®	10 mg 6–10 ore dopo l'intervento, quindi 10 mg/die

Peraltro non esistono confronti diretti fra questi tre farmaci che consentano di stabilire con certezza una loro diversa efficacia e sicurezza.

Non esistono evidenze in letteratura relative all'impiego dei NAO in pazienti sottoposti a intervento per FCF e nella profilassi prolungata dopo PG; inoltre l'esperienza nei pazienti fragili è limitata. Anche se questi farmaci non sono da monitorizzare con test di laboratorio, essi sono in grado di allungare PT e APTT. Il riscontro post-operatorio di valori moderatamente anormali di PT con l'utilizzo di rivaroxaban e di APTT con quello di dabigatran non deve pertanto essere motivo di allarme. Nei casi di dubbia interpretazione, specie se presente sanguinamento, si consiglia la consulenza dell'esperto in emostasi e trombosi.

Profilassi meccanica

La profilassi meccanica è basata sull'uso di calze elastiche a compressione graduata (CEG) e compressione pneumatica intermittente [30]. Le CEG (coscia-piede ovvero ginocchio-piede) aumentano l'efficacia della profilassi farmacologica, devono essere utilizzate fino al recupero di una buona mobilità con deambulazione autonoma (meglio se portate bilateralmente), devono essere applicate correttamente dal personale infermieristico e dai pazienti evitando l'effetto laccio e non vanno utilizzate in presenza di patologia periferica arteriosa o neuropatia diabetica. La CPI (surale o piantare) ha un'elevata efficacia, incrementa l'azione dei farmaci anticoagulanti, ma comporta una bassa *compliance* da parte degli infermieri e dei pazienti relativamente alla sua gestione.

Quando iniziare la profilassi

Pazienti con FCF

La scelta della profilassi da utilizzare e il suo inizio dipendono strettamente dalla cronologia seguita:

- se l'intervento viene effettuato in urgenza (entro 24 ore), è possibile utilizzare EBPM (12 ore prima oppure 12 ore dopo) o FON (dopo almeno 6 ore dalla fine dell'intervento e comunque entro 24 ore)
- se l'intervento viene posticipato, l'EBPM deve essere iniziata precocemente mentre, in questo caso, non è op-

portuno utilizzare FON in pre-operatorio per la sua lunga emivita. Non esistono dati sulla possibilità di iniziare FON dopo 6–8 ore dalla fine dell'intervento eseguendo così uno *shift* fra i due farmaci anticoagulanti. Una raccomandazione in questo senso non può essere al momento fatta

- non devono essere utilizzati i NAO, dal momento che non esistono ancora studi pubblicati dedicati nelle FCF.

Pazienti candidati a PA e PG

Nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio non esistono in letteratura differenze tra l'inizio pre-operatorio e post-operatorio delle EBPM [1, 2, 11, 12]. La scelta quindi deve tener conto sia delle evidenze della letteratura sia di quanto previsto dalla scheda tecnica delle EBPM, che attualmente in Italia prevede l'inizio della profilassi 12 ore prima dell'intervento chirurgico, a eccezione della dalteparina e della bemiparina (Tabella 2). Nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio sia il FON sia i NAO vanno iniziati sempre nel post-operatorio (Tabella 3).

Per quanto tempo proseguire la profilassi farmacologica

Per quanto riguarda la durata della profilassi, se si usano le EBPM viene raccomandato un minimo di 10 giorni per tutti i pazienti, con una raccomandazione forte per il prolungamento della profilassi fino a 35 giorni dopo interventi di PA e FCF e con un suggerimento, caratterizzato da un minor grado di evidenza, per lo stesso prolungamento nei pazienti sottoposti a chirurgia protesica di ginocchio [1, 2, 31]. È peraltro prassi comune in Italia prolungare a 35 giorni la profilassi anche dopo protesi di ginocchio. Un simile atteggiamento è indicato anche per la terapia con FON. Per quanto riguarda i NAO le indicazioni sulla durata derivano dagli studi registrativi e sono riprese dalle schede tecniche di apixaban, dabigatran e rivaroxaban:

- per apixaban la durata è di 32–38 giorni per la protesi d'anca e di 10–14 giorni per la protesi di ginocchio
- per dabigatran la durata è di 4–5 settimane per la protesi d'anca e di 10 giorni per la protesi di ginocchio
- per rivaroxaban la durata è di 5 settimane per la protesi d'anca e di 2 settimane per la protesi di ginocchio.

La sicurezza di trattamenti di 5 settimane con i NAO è dimostrata negli studi sulla protesi d'anca e questo induce a ritenere affidabile e praticabile tale durata di profilassi anche dopo interventi al ginocchio. Va infine ricordato che un ulteriore prolungamento della profilassi (oltre i tempi raccomandati) va riservato ai pazienti nei quali, per varie motivazioni (allettamento prolungato, fattori di rischio aggiuntivi), il rischio di sviluppare una complicanza TEV si protrae per un periodo superiore all'usuale.

Tecnica di anestesia e inizio della profilassi

Nessun particolare problema viene evidenziato in rapporto all'anestesia generale (AG). Per ciò che concerne, invece, le anestesi loco-regionali (ALR), è fondamentale il rispetto della tempistica in caso di anestesia peridurale e subaracnoidea, mentre non si evidenziano problemi in caso di blocchi periferici perineurali [32–34]. È ormai diffusamente accettato che le ALR riducono il rischio di TEV e che la tempistica di somministrazione della profilassi farmacologica (in relazione all'attuazione della ALR e all'eventuale rimozione del catetere) è estremamente importante per la prevenzione di complicanze emorragiche. Infatti tutti i farmaci anticoagulanti utilizzabili nella prevenzione del TEV in PA, PG e FCF hanno un intrinseco rischio riferibile all'ematoma peridurale. In particolare, per decidere la tempistica della rimozione del catetere peridurale devono essere valutati l'emivita del farmaco e il T_{max} : come regola generale, si raccomanda di aspettare circa 2 emivite prima della rimozione, con ripresa della profilassi farmacologica dopo 8 ore (tempo di formazione del coagulo) meno il T_{max} .

Volendo esemplificare:

EBPM e ALR [32–34]

$T_{1/2}$: 4 ore

T_{max} : 4 ore

Ultima somministrazione prima della rimozione del catetere: 8 ore prima.

Prima somministrazione post-rimozione del catetere: almeno 4 ore dopo.

In caso di terapia o profilassi con EBPM in doppia somministrazione sarà necessario un intervallo di 24 ore prima della manipolazione/rimozione del catetere, mentre la successiva somministrazione potrà comunque avvenire dopo 6–8 ore. In caso di puntura traumatica valutare la possibilità di iniziare la profilassi dopo 24 ore.

FON e ALR [35]

$T_{1/2}$: 17 ore

T_{max} : 1 ora

Se FON è somministrato a dose terapeutica non si devono effettuare blocchi centrali. Ultima somministrazione prima della rimozione del catetere: 36 ore prima. Prima somministrazione post-rimozione del catetere: almeno 7 ore dopo. Se puntura traumatica valutare la possibilità di iniziare profilassi dopo 24 ore.

NAO e ALR Per quanto concerne, invece, il rapporto tra NAO e ALR, non esistono dati pubblicati (studi clinici randomizzati) in letteratura sulla tempistica e il modo di utilizzo per quanto riguarda dabigatran e apixaban; un'analisi successiva alla pubblicazione degli studi di registrazione di rivaroxaban ne ha evidenziato la sicurezza in pazienti sottoposti ad anestesia neurassiale. Si riassume pertanto quanto a oggi riportato nella scheda tecnica dei prodotti:

- Dabigatran—Mentre nella prima scheda tecnica, valida nel 2010, il farmaco non era raccomandato in pazienti da sottoporre ad anestesia che prevedesse l'utilizzo di cateteri permanenti epidurali post-operatori, in quanto non erano disponibili dati in letteratura, l'attuale AIC, dopo aver ricordato che procedure quali l'anestesia spinale richiedono funzioni emostatiche normali e che il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato nei casi di iniezione traumatica o ripetuta e dall'uso prolungato di cateteri epidurali, indica che, dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Essendo però noto come la rimozione/manipolazione di un catetere peridurale sia una manovra con rischio emorragico non differente da quello associato al suo posizionamento, è consigliabile adottare un atteggiamento più prudente rispettando la regola generale già citata in precedenza: 8 ore (formazione del coagulo)—il T_{max} del farmaco; in questo caso aspettando quindi 6 ore prima della somministrazione successiva alla manipolazione di un catetere perineurale. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente dei segni neurologici e dei sintomi di ematoma spinale o epidurale.
- Rivaroxaban—Ultima somministrazione 18 ore prima della rimozione, ripresa della somministrazione 6 ore dopo. Le linee guida dell'European Society of Anesthesiology suggeriscono un tempo più lungo fra l'ultima somministrazione di rivaroxaban e la rimozione del catetere (22–26 ore) [34].
- Apixaban—Non c'è esperienza clinica con l'uso di apixaban con cateteri intratecali o epidurali a permanenza. In base ai dati generali di farmacocinetica caratteristici di apixaban, deve trascorrere un intervallo di tempo di 20–30 ore tra l'ultima dose del farmaco e la rimozione del catetere e dunque deve essere omessa almeno una dose prima della rimozione del catetere. La dose successiva di apixaban deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno 5 ore dalla rimozione del catetere. Considerata la

letteratura, dove la maggior parte dei blocchi centrali è consistita in singole procedure subaracnoidee, si consiglia grande cautela nel posizionare cateteri epidurali.

Per i pazienti già in trattamento con NAO, si veda oltre.

Gestione dei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K (AVK)

Obiettivo principale è portare il paziente all'intervento chirurgico con una emostasi sufficiente esponendolo per il più breve tempo possibile al rischio tromboembolico.

Pazienti con FCF

È opportuno sospendere la terapia anticoagulante e dilazionare l'intervento misurando l'INR:

- se INR >2, somministrare vitamina K 10 mg in 100 ml di fisiologica o glucosata e.v. e misurare l'INR ogni 6/8 ore fino a ottenere un valore <2
- se INR <2, iniziare con EBPM a dose e tempistica profilattiche (4000–5000 UI/die), programmare l'intervento prima possibile, quindi richiedere consulenza dell'esperto in emostasi e trombosi e/o del consulente internista o cardiologo per pianificare la ripresa degli AVK dopo l'intervento.

Pazienti candidati a PA e PG

Ogni ospedale dovrebbe avere un protocollo scritto e condiviso relativo alla gestione dei pazienti in AVK da sottoporre a intervento di chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori; quindi richiedere consulenza dell'esperto in emostasi e trombosi e/o del consulente internista o cardiologo per preparare un piano personalizzato finalizzato alla sospensione e ripresa della terapia con AVK; è importante che la tempistica prevista per l'intervento venga rispettata e la procedura non sia rimandata.

Gestione dei pazienti in terapia con NAO

La recente approvazione dei NAO a dosaggi terapeutici per la profilassi dello *stroke* nei pazienti con fibrillazione atriale e il trattamento della malattia tromboembolica venosa (e in futuro delle sindromi coronariche acute) pone il problema della loro gestione perioperatoria. Obiettivo principale è portare il paziente all'intervento chirurgico con una emostasi sufficiente esponendolo per il più breve tempo possibile al rischio tromboembolico.

Non vi sono ancora dati sufficienti per formulare precise raccomandazioni. Per il comportamento da seguire si consiglia, nel frattempo, di riferirsi al recente documento della European Heart Rhythm Association [36].

Ogni ospedale dovrebbe avere un protocollo scritto e condiviso relativo alla gestione dei pazienti in NAO da sottoporre

a intervento di chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori. Può in alcuni casi essere indicato richiedere una consulenza dell'esperto in emostasi e trombosi e/o del consulente internista o cardiologo per preparare un piano personalizzato finalizzato alla sospensione e ripresa del NAO; è importante comunque che la tempistica prevista per l'intervento venga rispettata e la procedura non sia rimandata.

Nel caso di candidati a PA e PG, il trattamento con i NAO dovrebbe essere sospeso almeno 24 ore prima dell'intervento; una interruzione più prolungata (da 48 fino a 96 ore) dovrebbe essere considerata in caso di insufficienza renale (specie per i pazienti trattati con dabigatran) o in situazioni caratterizzate da un rischio emorragico elevato. Una valutazione laboratoristica pre-operatoria dovrebbe essere eseguita mediante un PT utilizzando un reagente sensibile come il Neoplastin CI Plus (per rivaroxaban) o un test cromogenico per la valutazione dell'attività anti-Xa (per rivaroxaban e apixaban) oppure un tempo di trombina diluito (dTT/Hemoclot) (per dabigatran); in caso di livelli elevati dei parametri coagulativi, l'intervento dovrebbe essere posticipato. Dopo l'intervento, i NAO dovrebbero essere ripresi non appena possibile (e comunque non prima di almeno 12 ore nel post-operatorio); in caso di impossibilità ad assumere terapia orale, è suggeribile l'impiego temporaneo di EBPM e la successiva reintroduzione dei NAO.

In caso di FCF è opportuno dilazionare l'intervento di almeno 24–48 ore, misurando i parametri coagulativi precedentemente menzionati; in caso di livelli elevati di questi ultimi, l'intervento dovrebbe essere posticipato. Solo in caso di intervento non differibile e di rischio emorragico molto elevato, è opportuno considerare l'impiego di agenti emostatici (concentrati di complesso protrombinico non attivato o attivato—FEIBA—o r-VIIa). Nei pazienti che assumono dabigatran la dialisi è una possibile opzione per rimuovere il farmaco dal circolo.

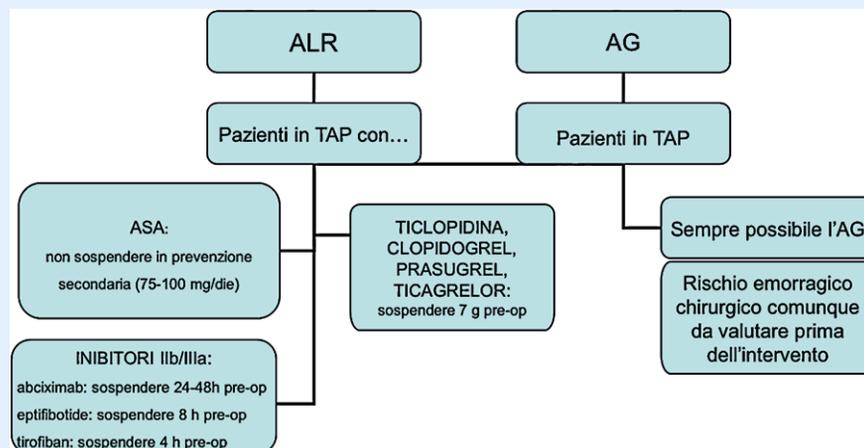
Gestione dei pazienti in terapia antiplastrinica (Fig. 1)

L'aspirina, se assunta in prevenzione primaria, va sospesa 7 giorni prima degli interventi in elezione, mentre va sospesa al ricovero per interventi per FCF. Se l'aspirina è assunta in prevenzione secondaria (in paziente con pregresso episodio cardiovascolare) va continuata a un dosaggio di 75–100 mg/die.

Pazienti con FCF

In caso di FCF, se il paziente assume terapia antiaggregante plastrinica, è comunque meglio eseguire l'intervento appena possibile. Se il paziente assume clopidogrel, ticlopidina, prasugrel o ticagrelor (ovvero doppia antiaggregazione), richiedere consulenza cardiologica e/o di un esperto di emostasi e trombosi.

Fig. 1 - Correlazione fra anestesia e terapia antiplastrica (TAP)



Pazienti candidati a PA e PG

Se il paziente assume clopidogrel o ticlopidina, sospendere 7 giorni prima dell'intervento, mentre per i pazienti in doppia antiaggregazione (aspirina + clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) rinviare l'intervento se è prevista nei mesi successivi la sospensione del secondo farmaco; se non è prevista, richiedere consulenza cardiologica e/o di un esperto di emostasi e trombosi. In tutti i casi, come regola generale, riprendere la TAP prima possibile, e comunque una volta controllata l'emostasi.

Pazienti ad alto rischio di sanguinamento

Nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento la controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica è rappresentata dalla presenza di un'emorragia maggiore in atto. In tal caso è indicata una profilassi meccanica. La controindicazione relativa è quella applicabile a tutte le altre condizioni ad alto rischio di sanguinamento già riportate nella Tabella 1. In questi casi è raccomandabile procedere a correzione farmacologica o trasfusionale del difetto emostatico, ove indicato e possibile, considerando la profilassi meccanica e/o farmacologica con eventuali accortezze (riduzione del dosaggio, inizio post-operatorio).

Pazienti particolari e pazienti fragili

Non è negli scopi di questo Consenso dare direttive precise sulla gestione di questi pazienti se non quella di valutarli con particolare attenzione prevedendo la consulenza di un esperto di emostasi e trombosi. La gestione dei farmaci anticoagulanti nei pazienti obesi (BMI > 30) non sembra al momento dover essere di versa da quella degli altri pazienti. Per i pazienti con insufficienza renale si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci utilizzati e a un attento monitoraggio clinico.

Considerazioni generali

- La mobilizzazione post-operatoria deve essere iniziata il prima possibile.
- Nei pazienti allettati è comunque necessario effettuare esercizi di mobilizzazione degli arti inferiori.
- Medici di base e pazienti dovrebbero possedere le informazioni necessarie a riconoscere segni e sintomi della TVP e della EP, gestire correttamente la profilassi domiciliare, conoscere i rischi legati alla non effettuazione.
- Case farmaceutiche e Autorità regolatorie (AIFA ecc.) dovrebbero provvedere all'aggiornamento delle schede tecniche, che devono essere coerenti con le evidenze scientifiche esistenti in letteratura.

Conclusioni

Questo documento rappresenta la revisione del 2013 di un consenso di esperti italiani basato sulle conoscenze scientifiche e sulle schede tecniche disponibili all'aprile 2013 e sarà diffuso dalle 4 società in diversi modi (giornali societari, siti internet societari, simposi a Congressi nazionali ecc.). La sua revisione periodica si renderà ancor più necessaria per il sempre più comune impiego di nuovi farmaci anticoagulanti.

CONFLITTO DI INTERESSI Nessuno.

Bibliografia

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al (2008) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 133(Suppl):381-453
2. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al (American College of Chest Physicians) (2012) Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e278-325

3. Prisco D, Violi F (2002) Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore: cosa pensa la Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi. *Haematologica* 87(Suppl 4):11–13
4. Gruppo di lavoro per le linee guida sul tromboembolismo venoso della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (coordinatore D. Prisco) (2003) Linee guida per la diagnosi, la profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso. *Haematologica* 88(Suppl 18):1–61
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. <http://guidance.nice.org.uk/CG92/NICEGuidance/pdf/English>
6. Biggi F, Randelli F, Della Rocca G et al (2010) Consenso intersocietario sulla profilassi antitrombotica in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio e nelle fratture del collo femorale. *Scalpel-OTODI Educ* 24:206–211
7. Randelli F, Biggi F, Della Rocca G et al (2011) Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in hip and knee replacement and in femoral neck fracture surgery. *J Orthop Traumatol* 12:69–76
8. Della Rocca G, Grossi P, Biggi F et al (2011) Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in hip and knee replacement and in femoral neck fracture surgery. *Minerva Anestesiol* 77:1003–1010
9. <http://www.sisetonline.com/consensusocietario.pdf>
10. Biggi F, Randelli F, Romanini E et al (2012) II consensus intersocietario sulla profilassi antitrombotica in ortopedia e traumatologia. *Scalpel-OTODI Educ* 26:160–170
11. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Buller HR (2002) Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 162:1451–1456
12. Raskob GE, Hirsh J (2003) Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 124:379S–385S
13. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR (2002) Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a metaanalysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 162:1833–1840
14. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al (2007) Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 370:949–956
15. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al (2007) Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. The REMODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 5:2178–2185
16. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH et al (RE-NOVATE II Study Group) (2011) Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 105:721–729
17. Ageno W, Prisco D (2009) La profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore elettiva: il ruolo di dabigatran. *Approfondimenti Siset* 1/2009
18. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 358:2765–2775
19. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al (2008) Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372:3–9
20. Lassen MR, Ageno W, Borris RC et al (2008) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 358:2776–2786
21. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al (2009) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial. *Lancet* 373:1673–1680
22. Imberti D, Prisco D (2009) La profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore elettiva: il ruolo di rivaroxaban. *Approfondimenti Siset* 2/2009
23. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al (2009) Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 361:594–604
24. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al (2010) Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 375:807–815
25. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al (2010) Apixaban compared with enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 363:2487–2498
26. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF et al (2012) Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement. Pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 TRIALS. *J Bone Jt Surg Br* 94:257–264
27. Imberti D, Gallerani M, Manfredini R (2012) Therapeutic potential of apixaban in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement surgery. *J Thromb Thrombolysis* 34:208–213
28. Imberti D, Prisco D (2012) La profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore elettiva: il ruolo di apixaban. *Approfondimenti Siset* 1/2012
29. Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW (2011) Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Annu Rev Med* 62:41–57
30. Hooker LA, Lachiewicz PF, Kelley SS (1999) Efficacy of prophylaxis against thromboembolism with intermittent pneumatic compression after primary and revision total hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg Am* 81:690–696
31. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD (2001) Extended duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement: a meta analysis of the randomised trials. *Lancet* 358:9–15
32. Horlocker TT (2001) Low molecular weight heparin and neuraxial anesthesia. *Thromb Res* 101:141–154
33. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC et al (2010) Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third edition). *Reg Anesth Pain Med* 35:64–101
34. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H et al (2010) Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 27:999–1015
35. Singelyn FJ, Verheyen CC, Piovella F et al (2007) The safety and efficacy of extended prophylaxis with fondaparinux after major orthopaedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT study. *Anesth Analg* 105:1540–1547
36. Heidbuchel EH, Verhamme P, Alings M et al (2013) European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 15:625–651