

REGIONE CALABRIA
Dipartimento Tutela della Salute
SETTORE LEA
Servizio Politica del Farmaco

***Appropriatezza prescrittiva nella Profilassi e nella Terapia
della Malattia Trombo-Embolica Venosa (MTEV):***

- ✓ *Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM),*
- ✓ *Inibitori Selettivi del Fattore X a*
- ✓ *Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)*

L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Calabria all'indirizzo: <http://www.regione.calabria.it>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Marey'.

Presentazione

Il tromboembolismo venoso (TEV), termine che si riferisce alla trombosi venosa profonda (TVP) ed all'embolia polmonare (EP), rappresenta la più comune patologia cardiovascolare dopo l'infarto del miocardio e l'ictus ischemico cerebrale. L'incidenza annuale nella popolazione generale è circa 1 su 1000 abitanti e aumenta con l'età. La patogenesi del TEV è multifattoriale e coinvolge sia fattori acquisiti che fattori ereditari come la chirurgia, i traumi, la gravidanza ed il puerperio, l'uso di contraccettivi orali, le neoplasie, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, alcune patologie mediche, come l'infarto del miocardio, lo scompenso cardiaco congestizio e l'ictus ischemico acuto con paralisi degli arti inferiori, le condizioni trombofiliche ereditarie, come il deficit di anticoagulanti naturali, la mutazione del fattore V tipo Leiden e la mutazione G20210A della protrombina.

La presenza di più fattori predisponenti, contemporaneamente, amplifica di molto il rischio. Nei pazienti con condizioni di rischio mediche, così come nei pazienti che si sottopongono ad interventi chirurgici, il rischio di TEV è ulteriormente aumentato in caso di coesistenza della condizione medica o chirurgica in atto con altri fattori, come ad esempio l'età avanzata, o un pregresso episodio di TEV.

Il tromboembolismo post-operatorio rappresenta un importante problema associato all'assistenza sanitaria, che può causare aumento significativo della mortalità, complicanze e prolungamento della degenza.

La Regione Calabria, nell'ambito del Piano Sanitario di Rientro è chiamata ad una maggiore appropriatezza prescrittiva e un maggior controllo e contenimento dei costi. A fronte di un incremento della spesa relativa ai farmaci utilizzati nella profilassi e nella terapia della Malattia Tromboembolica Venosa evidenziata dal rapporto OSMED 2010 e confermata dai dati AIFA Sfera 2011, il gruppo di lavoro costituito, che con Decreto Dirigenziale n°7793 del 14 maggio 2010, in ottemperanza alle DGR 371/2010 e DGR 398/2010, per la stesura di linee guida regionali per l'appropriatezza prescrittiva di farmaci che maggiormente incidono sulla spesa farmaceutica, ha elaborato un documento incentrato sull'appropriatezza prescrittiva nell'ambito della profilassi e del trattamento del TEV; strumento a disposizione dei clinici che consenta loro di partecipare attivamente al processo di miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria e del contenimento della spesa farmaceutica.

Linee guida disponibili sulla profilassi del TEV

Esistono in letteratura diverse linee guida in questo settore. In particolare si segnalano i documenti dell'American College of Chest Physicians (Geerts 2008), quelle inglesi del NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence (Treasure 2010), quelle del gruppo scozzese SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, del 2002. E' chiaro che l'applicazione alle realtà italiane delle linee guida internazionali richiede alcuni adattamenti.



In Italia si sono resi disponibili nel tempo diversi documenti di raccomandazione come quelli della SIAPAV (2000), della Siset (2003), del CEVEAS (2009) e di alcune ASL. Fra i documenti più recenti vanno segnalate le linee guida del Lazio e le linee guida della Toscana.

Pertanto il Gruppo di lavoro del PTR ha valutato sulla base dei dati di consumo di farmaci impiegati nella TEV la necessità di adottare un documento regionale che tenesse conto dei maggiori documenti italiani e internazionali disponibili sull'argomento.

Metodi

Le presenti Raccomandazioni sono state stilate sul modello delle "LG aziendali per la profilassi della malattia tromboembolica venosa" dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Giovanni Battista di Torino – "Molinetto" del marzo 2008, delle LG "Profilassi della trombo embolia venosa post-chirurgica" della Regione Lazio del marzo 2007, delle LG ACCP del giugno 2008, delle L.G della Regione Toscana del 2011, delle L.G. Aziendali dell'USL Valle d'Aosta di aprile 2010.

Per la redazione, sono stati applicati i seguenti criteri:

1. sono state identificate e discusse le LG pubblicate;
2. quando necessario sono stati presi in esame ulteriori documenti (precedenti LG aziendali, revisioni sistematiche, RCT, review/editoriali);
3. è stata prodotta una bozza che è stata inviata ai componenti del gruppo di lavoro ;
5. il gruppo di lavoro ha redatto il documento definitivo .

Le linee guida utilizzate sono le seguenti:

1. William H. Geerts, Graham F. Pineo, John A. Heit, Charles M. Samama, David Bergqvist, Michael R. Lassen, Clifford W. Colwell. Prevention of Venous Thromboembolism: The 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Chest 2008;133;381S-453S.
2. Venous Thromboembolism: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients undergoing surgery. CG 46, April 2007, NICE.
3. C.M. Samama, P. Albaladejo, S. Laversin, E. Marret. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2005;24:853–861.
4. SIAARTI. Guidelines for safety in locoregional anaesthesia 2006.
5. Cameron CM, Scot DA, Mc Donald WM, Davies M.. A review of neuraxial epidural morbidity: experience of more than 8000 cases at a single teaching hospital. Anesthesiology 2007; 106(5):997-1002.
6. Gogarten W, Van Aken H, Buttner J, Riess H, Wulf H, Buerkle H. Regional anaesthesia and thromboembolism prophylaxis/anticoagulation. Anaesthesiologie und Intensivmedizin 2007; 10(48):124-129.



7. ESRA, Regional anaesthesia and thromboembolism prophylaxis/anticoagulation, 2007.
8. Gogarten W. Fondaparinux and epidural anaesthesia. Int.J Obstet Anesth.2009.
9. Recommendations of the American Society of Clinical Oncology. VTE Guideline [J Clin Oncol. 2007 Dec 1;25(34):5490-505. Epub 2007 Oct 29].
10. Linee guida AUSL – Valle d’Aosta: “L’utilizzo delle eparine in profilassi e terapia”. Doc Az 02 Rev. 0 del 01/01/06.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mioy'.

Indice

| | |
|--|-------|
| Presentazione | Pag 2 |
| Linee guida disponibili sulla profilassi del TEV | " 2 |
| Metodi | " 3 |
| Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni e Forza delle Raccomandazioni | " 6 |
| Profilassi del TEV | " 7 |
| Fattori di rischio individuali | " 8 |
| La Profilassi | " 9 |
| I Mezzi di Profilassi del tromboembolismo venoso | " 10 |
| • Misure generali | " 10 |
| o Metodi Meccanici | " 10 |
| o Compressione Pneumatica Intermittente | " 11 |
| o Terapia farmacologica | " 11 |
| o Eparine a basso peso Molecolare e Fondaparinux | " 12 |
| o I Nuovi Anticoagulanti Orali | " 13 |
| La valutazione del rischio emorragico in pazienti che devono eseguire la profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso | " 14 |
| • La profilassi antitromboembolica nel paziente con Insufficienza Renale | " 15 |
| Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in Medicina | " 16 |
| Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in Chirurgia generale | " 20 |
| Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso Chirurgia ortopedica | " 24 |
| • Protocollo di profilassi | " 24 |
| Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in Chirurgia ginecologica e ostetrica | " 28 |
| • Ginecologia | " 28 |
| • Ostetricia | " 28 |
| Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in Urologia | " 32 |
| Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in Chirurgia vascolare | " 36 |
| Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in Neurochirurgia | " 39 |
| Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in Cardiochirurgia | " 40 |
| Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in UTI | " 41 |
| La Terapia | " 42 |
| La terapia della Malattia Embolica Venosa | " 43 |
| Trombosi Venosa Profonda | " 44 |
| • Fattori di rischio | " 44 |
| • Tromboflebite superficiale | " 45 |
| Appendice | " 46 |
| Analisi dei costi | " 47 |
| Raccomandazioni conclusive | " 51 |
| Bibliografia | " 52 |

Moes

Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debbano sempre essere raccomandati, ma si ritiene che la loro esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.



Profilassi del TEV

Vi sono sostanzialmente due modalità di profilassi del TEV.

La prima prevede una profilassi indiscriminata per tutti i pazienti appartenenti a un determinato gruppo di rischio procedurale (per esempio pazienti sottoposti a chirurgia generale oppure a chirurgia ortopedica); la seconda valuta il rischio tromboembolico nel singolo paziente, sulla base sia del rischio associato alla condizione morbosa o alla procedura a cui il paziente stesso è sottoposto sia dei fattori predisponenti individuali. Il primo approccio è quello raccomandato dall'American College of Chest Physicians (ACCP) in particolare nella formulazione delle ultime linee guida del 2008 sulla profilassi del TEV (Geerts 2008).

Sebbene sia riconosciuto il ruolo di un numero sempre crescente di fattori di rischio paziente-specifici nel determinismo del TEV, il principale fattore rimane il motivo per cui il paziente si ricovera, ovvero un intervento chirurgico oppure una patologia medica acuta. L'approccio individualizzato alla profilassi del TEV si basa sulla stima del rischio nel singolo paziente. A tale scopo sono stati proposti vari modelli di stratificazione del rischio (Risk Assessment Models, RAM), più o meno complessi, che tengono conto sia delle caratteristiche individuali del paziente (fattori di predisposizione) sia delle condizioni morbose incidenti (fattori di esposizione) (Thromboembolic Risk Factors Consensus Group 1992, Cohen 2005, Kucher 2005). Mentre nei pazienti chirurgici la stratificazione del rischio individuale di TEV, sia in base al tipo di intervento sia in base ai fattori predisponenti (età, trombofilia nota, neoplasie maligne, storia di TEV), permette di identificare quei pazienti che possono trarre beneficio dalla profilassi antitrombotica e di individuare dosaggio e durata ottimali della profilassi, la stratificazione del rischio di TEV è senza dubbio più problematica nei pazienti medici. La difficoltà nasce da diversi elementi: in primo luogo, dalla eterogeneità dei pazienti dovuta alla loro complessità (prevalente polipatologia ed età avanzata); in secondo luogo, dalla frequente presenza di un elevato rischio emorragico.

Nel paziente medico vi sono poi altre difficoltà intrinseche quali:

- una diagnosi precoce spesso difficile;
- il fatto che i pazienti sono spesso asintomatici per TEV;
- la bassa sensibilità delle tecniche non invasive;
- il fatto che l'EP è spesso il primo segno della trombosi in atto;
- l'ampia diagnosi differenziale.

Inoltre, gli studi clinici condotti su pazienti medici sono meno numerosi rispetto a quelli sui pazienti chirurgici, e i risultati sono spesso non comparabili, a causa dell'eterogeneità nel disegno degli studi e nelle tecniche utilizzate per la diagnosi di TVP. Un modello ideale dovrebbe essere in grado, da un lato, di identificare accuratamente i pazienti a rischio di TEV, inquadrandoli in categorie di rischio in base alle quali stabilire la più adeguata strategia di tromboprofilassi, dall'altro di escludere i pazienti per i quali la profilassi non presenta un

rapporto rischio-beneficio favorevole. Inoltre, questi modelli dovrebbero essere basati sulle prove disponibili, adeguatamente validati, nonché semplici da utilizzare nella pratica clinica. Recentemente, uno di questi modelli, basato su un sistema elettronico di allarme, è stato validato prospetticamente: l'introduzione di tale sistema nella pratica clinica, associata all'educazione continua del personale medico, ha determinato un sostanziale incremento nell'applicazione della profilassi antitrombotica nei pazienti medici ospedalizzati (Kucher 2009).

Fattori di rischio individuali

Il rischio tromboembolico venoso nel paziente ricoverato risulta dalla somma di fattori predisponenti individuali e di fattori legati all'evento. La conoscenza di specifici fattori di rischio in pazienti da sottoporre a procedure diagnostiche e terapeutiche di natura chirurgica o che si ricoverano in reparti medici, costituisce la base per un'appropriata profilassi della malattia tromboembolica venosa.

I fattori di rischio sono stati graduati in base al loro peso rilevato in letteratura (Anderson 2003, Di Minno 2005, Samama 2006) e suddivisi in quelli di alto grado e in quelli di grado lieve moderato.

- ✓ Età >40; il rischio aumenta con l'aumentare dell'età
- ✓ Gravidanza e post-partuum (<30 giorni)
- ✓ Storia di TVP o embolia polmonare
- ✓ Contraccettivi ormonali o terapia sostitutiva ormonale
- ✓ Neoplasia attiva o terapia per neoplasia
- ✓ Sindrome nefrosica
- ✓ Patologie mediche acute (infezioni, insufficienza cardiaca, ecc.)
- ✓ Malattia infiammatoria intestinale
- ✓ Immobilizzazione: paralisi, gesso, allettamento, divieto di carico
- ✓ Malattie mieloproliferative e paraproteinemie
- ✓ Viaggio prolungato prima dell'intervento
- ✓ LAC, anticorpi anticardiolipina
- ✓ Varici
- ✓ Condizioni Trombofiliche molecolari
- ✓ Obesità grave (BMI: F >28, M>30)
- ✓ Catetere venoso centrale in sed



LA PROFILASSI

Appropriatezza prescrittiva nella Profilassi e nella Terapia
della Malattia Trombo-Embolica Venosa (MTEV)
Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM),
Inibitori Selettivi del Fattore Xa e Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Dicembre 2011

I mezzi di profilassi del tromboembolismo venoso

Di seguito vengono discussi i principali presidi disponibili per la profilassi della TEV e le raccomandazioni generali per ciascuno di essi.

N.B.: ciascuna raccomandazione terapeutica può essere applicata solo in assenza di controindicazioni.

Misure generali

Nei pazienti immobilizzati, la stasi venosa può essere contrastata incoraggiando l'esecuzione di alcuni esercizi degli arti inferiori. L'emoconcentrazione aumenta la viscosità del sangue e nei pazienti immobilizzati contribuisce a ridurre la velocità del flusso ematico soprattutto nelle vene profonde. Tuttavia, non ci sono sufficienti prove sul bilancio rischi/benefici dell'emodiluizione o dei salassi (con eccezione per la policitemia primaria)

Raccomandazione

- È necessario incoraggiare la mobilitazione precoce dei pazienti anche attraverso esercizi per gli arti inferiori (prova IV A).
- Nei pazienti immobilizzati è necessario assicurare un'adeguata idratazione (prova VI B).

Metodi meccanici

Calze elastiche a compressione graduata (CCG)

Sono efficaci per la profilassi della TEV nei pazienti a rischio con controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica per alto rischio emorragico. Nei pazienti chirurgici, le CCG possono essere usate in combinazione con la profilassi farmacologica o con la compressione pneumatica intermittente, allo scopo di ridurre l'incidenza di TVP. Meno nota è l'utilità delle CCG nei pazienti medici e in particolare è stata dimostrata la loro inefficacia nei pazienti con ictus ischemico acuto.

Le CCG devono essere mantenute almeno fino alla dimissione (o comunque fino alla completa mobilitazione del paziente). Sono controindicazioni al loro impiego:

- arteriopatie periferiche degli arti inferiori;
- neuropatie periferiche;
- deformità degli arti inferiori;
- dermatiti.

Le precauzioni da adottare nel loro impiego sono:

- scegliere una taglia appropriata;
- calzare con cura seguendo il giusto verso;
- controllare quotidianamente la circonferenza della gamba;

- non ripiegare sulla gamba;
- togliere quotidianamente per un tempo non superiore ai 30 minuti

Raccomandazione

- Le CCG sono indicate per la profilassi dei pazienti chirurgici con controindicazione assoluta a profilassi farmacologica per alto rischio emorragico (**prova I A**).
- Nei pazienti chirurgici le CCG possono essere utilizzate in combinazione con la profilassi farmacologica allo scopo di ridurre l'incidenza di TVP (**prova I A**).
- L'uso delle CCG è indicato anche nei pazienti ricoverati in terapia intensiva e nei pazienti classificabili ad altissimo rischio di TVP indipendentemente dalla patologia associata (**prova VI A**).

Compressione pneumatica intermittente (CPI)

La CPI consiste nell'applicazione di un manicotto gonfiabile che comprime ritmicamente i muscoli del polpaccio o della coscia. Gli strumenti di compressione sono solitamente applicati prima, durante o dopo l'intervento chirurgico (insieme o senza CCG) e sono mantenuti fino alla mobilizzazione del paziente. Questa procedura può essere mal tollerata dal paziente per il fastidio provocato dalla compressione a intermittenza. Gli studi sulla CPI per la prevenzione della TVP in pazienti sia ortopedici sia chirurgici hanno mostrato una riduzione del rischio relativo, mentre minori prove sono disponibili per i pazienti medici. Gli studi osservazionali hanno confermato la riduzione della riospedalizzazione per TEV in seguito a chirurgia dell'anca in elezione. Uno studio randomizzato controllato ha mostrato che l'uso combinato di CPI ed eparine non frazionate riduce il rischio di EP nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca dal 4% all'1,5%. L'impiego della CPI, dovrebbe essere preceduto da uno studio ecocolor- doppler venoso degli arti inferiori, al fine di escludere TVP subclinica e asintomatica. I metodi meccanici possono essere preferibili per i pazienti a rischio di emorragia o quando si può configurare un rischio nella profilassi farmacologica o non ne sia chiaro il beneficio. I dispositivi meccanici sono controindicati nei pazienti a rischio di lesioni cutanee e/o patologie ischemiche delle gambe e neuropatia periferica. Inoltre, se usati impropriamente, possono essere veicolo di infezione fra pazienti.

Raccomandazione

La CPI è indicata nella profilassi della TVP nei pazienti chirurgici e in quelli ricoverati in terapia intensiva (**prova I A**).

Terapia Farmacologica

Sebbene sia giustificato l'uso dell'eparina non frazionata (ENF), salvo che in chirurgia ortopedica maggiore, in linea generale sono da preferire le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) e Fondaparinux per il minor rischio di piastrinopenia da eparina e per la più vantaggiosa somministrazione (un'iniezione invece che due o tre al giorno).

Plus

Eparine a basso peso molecolare e fondaparinux

Caratteristica delle EBPM è quella di avere un'attività anti-fattore Xa maggiore dell'attività antitrombinica (4:1, rispetto a 1:1 dell'ENF). Questa proprietà, in teoria, è molto favorevole per l'attività di profilassi, perché l'inibizione di una molecola di fattore Xa porta alla mancata generazione di 50 molecole di trombina. Non è necessario il monitoraggio di laboratorio. Il picco di attività anti-fattore Xa si raggiunge dopo 4 ore dalla somministrazione. In chirurgia generale non esistono studi consolidati che abbiano verificato l'efficacia di un inizio postoperatorio rispetto al classico inizio preoperatorio della profilassi. Va peraltro precisato che, in base alla letteratura disponibile, bemiparina, unica fra le EBPM disponibili in Italia, prevede in scheda tecnica la possibilità di un inizio postoperatorio. Il fondaparinux, inibitore selettivo del fattore Xa, è un pentasaccaride sintetico contenente unicamente le 5 unità saccaridiche capaci di interagire con l'antitrombina per ottenere un'inibizione ottimale del fattore Xa. Non si lega alle proteine plasmatiche e induce raramente trombocitopenia da eparina (HIT). Ha una lunga emivita (17-20 ore) ed è eliminato interamente per via renale. Lo si somministra sottocute una sola volta al giorno e la prima somministrazione deve essere in fase postoperatoria (6-8 h dopo la fine dell'intervento, anche se un recente studio condotto in pazienti sottoposti a intervento di chirurgia ortopedica maggiore ha dimostrato la sua efficacia anche se iniziato più tardi, entro 24 ore dalla fine dell'intervento). E' attualmente indicato nella profilassi in medicina interna, chirurgia addominale maggiore (in specie oncologica ad alto rischio) e in chirurgia ortopedica maggiore.

CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DELLE EBPM

| Molecola | ASSORBIMENTO S.C. | T.max (ore) | EMIVITA (ore) | Peso Molecolare^ medio (dal ton*) | Rapporto ^ Anti Xa/Anti IIa |
|---|--------------------------|---|----------------------|--|------------------------------------|
| Bemiparina Ivor® | 96% | 2-3 a dosi profilattiche 3-4 a dosi terapeutiche | 5-6 | 3.600 daltons | 8:1 |
| Dalteparina Fragmin® | 90% | 3-4 | 4 | 5.000 daltons | 2:1 |
| Enoxaparina Clexane® Clexane T® | ~100% | 3-5 | 4,5 | 4.500 daltons | 2,7:1 |
| Nadroparina Fraxiparina®, Seleparina® Fraxodi®, | 98% | 3-5 | 3,5 | 4.300 daltons | 3.2:1 |

Miley

| | | | | | |
|---------------------------------|-------|-----|--------------------------|---------------|----------------------------|
| Seledie® | | | | | |
| Parnaparina Fluxum® | 98% | 3 | 6 | 4.500 daltons | 3:1 |
| Reviparina Clivarina® | 95% | 3-4 | 3 | 3.900 daltons | 3,5:1 |
| Fondaparinux Arixtra® | ~100% | 2 | 17 giovani 21 anziani | 1.700 daltons | Attivo solo sul fattore Xa |

* = Il dalton è una unità di misura utilizzata per esprimere la massa atomica o molecolare. L'idrogeno ha una massa atomica pari all'incirca ad 1 dalton

^ = Da Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria- 2008

Anche se le schede tecniche (AIC) prevedono l'inizio del trattamento eparinico nell'immediato preoperatorio, laddove si usino le dosi più basse di eparina indicate nei pazienti a rischio moderato di TEV si raccomanda, che la somministrazione di eparina inizi 8-12 ore dopo l'intervento, sconsigliando la dose preoperatoria, perché l'inizio dell'intervento verrebbe a coincidere con il picco plasmatico dell'attività eparinica (Gogarten 2010).

Nuovi anticoagulanti orali (NAO)

Recentemente sono state autorizzate all'immissione in commercio due nuove molecole: Dabigatran e Rivaroxaban che hanno in comune alcune caratteristiche peculiari. Si assumono per via orale, sono di origine sintetica e non richiedono monitoraggio di laboratorio poiché l'effetto anticoagulante è prevedibile.

Dabigatran è un inibitore selettivo del fattore II; il giorno dell'intervento se ne assumono 110 mg 1-4 ore dopo l'intervento; a partire dal 2° giorno: 220 mg/die.

Rivaroxaban è un inibitore del fattore X; la posologia unica è di 10 mg/die a partire dalla 6-10a ora postoperatoria.

Hanno dimostrato di essere efficaci e sicuri nella prevenzione del TEV in chirurgia elettiva protesica di anca e ginocchio. In particolare, rivaroxaban ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alle EBPM, con una sicurezza sovrapponibile; dabigatran è risultato essere non inferiore alle EBPM in termini sia di efficacia sia di sicurezza. Peraltro, non esistono confronti diretti fra i due farmaci che consentano di stabilire con certezza una loro diversa efficacia e sicurezza. Non esistono prove in letteratura relative all'impiego dei NAO in pazienti sottoposti a intervento per frattura di collo di femore e nella profilassi prolungata dopo protesi di ginocchio; inoltre, l'esperienza nei pazienti fragili è limitata. Per il dabigatran non sono disponibili in letteratura dati relativi a pazienti sottoposti ad anestesia con catetere peridurale inserito a scopo analgesico. Un'analisi successiva alla pubblicazione degli studi di registrazione del rivaroxaban ne ha evidenziato la sicurezza in pazienti sottoposti ad anestesia neurassiale. L'esperienza clinica che sta iniziando a maturare, evidenzierà vantaggi

e svantaggi rispetto alle attuali strategie di profilassi. Attualmente sulla base delle evidenze disponibili (di costo-efficacia) il dabigatran e il rivaroxaban non sostituiscono le eparine a basso peso molecolare nella terapia di prevenzione degli eventi trombotici in chirurgia ortopedica e le eparine a basso peso molecolare rappresentano il trattamento di prima scelta

La valutazione del rischio emorragico in pazienti che devono eseguire la profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso

Nelle schede tecniche (AIC) dei farmaci utilizzati nella profilassi del TEV (eparine a basso peso molecolare e fondaparinux) sono riportate controindicazioni assolute e avvertenze all'uso non omogenee. E' tuttavia da sottolineare che anche nelle schede sono utilizzati termini generici tipo "sanguinamenti clinicamente rilevanti" o "lesioni organiche a rischio di sanguinamento", per cui la decisione di iniziare o meno la profilassi si basa comunque su una valutazione individuale del rapporto rischio emorragico/rischio trombotico.

Controindicazioni assolute:

• Transitorie:

- sanguinamenti in atto (cerebrale e/o gastrointestinale e/o genito-urinario);
- piastrinopenia (<20.000/ μ L);
- interventi neurochirurgici o chirurgia oculare;
- puntura lombare, anestesia lombare o epidurale nelle 4 h precedenti o prevista nelle 12 ore successive alla somministrazione.

Per piastrinopenie fra 20.000 e 50.000/ μ L è indicata la valutazione individuale del rapporto rischio emorragico/rischio trombotico.

• Permanenti:

- coagulopatie congenite non trattate (NICE 2010) (emofilia e malattia di von Willebrand grave).

Controindicazioni relative: Vanno valutate caso per caso:

- coagulopatie acquisite (insufficienza epatica nella quale un aumento INR >1,5 si può combinare con piastrinopenia);
- metastasi cerebrali o angiomi cerebrali a rischio sanguinamento (in rapporto al risultato di esami morfologici Il livello, come angioTAC o RM);
- ictus emorragico/ischemico;
- emorragie gastriche e/o genito-urinarie o oculari nei 14 gg precedenti;
- ipertensione arteriosa III grado (230/120 mmHg) (NICE 2010);
- endocardite infettiva acuta (a eccezione di quelle relative a protesi meccaniche).



Raccomandazione

- In tutti i pazienti che necessitano di profilassi farmacologica antitrombotica, la valutazione del rischio trombotico deve essere sempre accompagnata alla valutazione del rischio emorragico, identificando le controindicazioni assolute (permanenti o temporanee) e relative secondo lo score (prova VI A).
- Nei pazienti nei quali la profilassi farmacologica non può essere effettuata, deve essere applicata la profilassi meccanica con calze elastiche a compressione graduata e/o compressione pneumatica intermittente (prova I A).
- Quando la controindicazione è "transitoria", la profilassi antitrombotica farmacologica dovrà essere iniziata, se persiste il rischio trombotico, non appena il rischio emorragico è controllato (prova I A).

La profilassi antitromboembolica nel paziente con insufficienza renale

I pazienti con insufficienza renale sono ad aumentato rischio sia trombotico sia emorragico, la cui entità è diversa in rapporto alla patologia di base, al trattamento dialitico, alla somministrazione di eritropoietina e di altri farmaci e alla comorbidità. Le eparine e il fondaparinux (ma anche rivaroxaban e dabigatran) sono eliminati soprattutto per via renale; nei pazienti con insufficienza renale trattati con tali farmaci esiste pericolo di accumulo con conseguente aumento del rischio emorragico. Questo può essere particolarmente rilevante negli anziani, nei diabetici e nei pazienti con altri fattori di rischio emorragico. Il rischio è rilevante soprattutto per le dosi terapeutiche, mentre è minore per i dosaggi a scopo profilattico, per il quale le EBPM vengono usate abitualmente nei reparti di nefrologia e dialisi. Il rischio di accumulo riguarda tutte le EBPM, ma in misura diversa fra le varie eparine, in relazione alla distribuzione della lunghezza delle catene polisaccaridiche. L'uso di EBPM non è controindicato per *clearance* della creatinina <30 ml/min, ma è ragionevole proporre un'attenta sorveglianza clinica o un adattamento posologico con scelta su base individuale che deve tener conto anche della durata del trattamento. Si consiglia, comunque, di controllare la scheda tecnica delle singole preparazioni. L'uso di fondaparinux e dabigatran è controindicato per *clearance* della creatinina rispettivamente <20 e <30 ml/min in base alla scheda tecnica. Nei pazienti con *clearance* fra 20 e 50 ml/min, la scheda tecnica di fondaparinux consiglia di utilizzare la dose di 1,5 mg/dì. Nei pazienti con *clearance* della creatinina fra 30 e 50 ml/min la scheda tecnica di dabigatran suggerisce la dose di 75 mg due volte al giorno. Nei pazienti con *clearance* della creatinina <30 ml/min, i livelli plasmatici di rivaroxaban possono aumentare in misura significativa; ciò può aumentare il rischio emorragico. La scheda tecnica sconsiglia l'uso di rivaroxaban in pazienti con *clearance* della creatinina <15 ml/min, mentre suggerisce un uso prudente nei pazienti con *clearance* della creatinina 15-29 ml/min. Cautela è suggerita anche nei pazienti con insufficienza renale moderata (*clearance* della creatinina 30-49 ml/min) trattati contemporaneamente con farmaci che inducono un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban.



Raccomandazione

- Si raccomanda di riportare nella cartella clinica di ogni paziente ricoverato il valore della *clearance* della creatinina calcolata (prova VI A).
- Nei pazienti con ridotta funzione renale si raccomanda di utilizzare i farmaci anticoagulanti seguendo le istruzioni riportate nella scheda tecnica del singolo farmaco (prova VI B).

Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in medicina interna

Le linee guida internazionali (Nicolaidis 2006, Geerts 2008, NICE 2010) indicano per la profilassi nel paziente medico: eparina non frazionata (ENF), EBPM e fondaparinux, mentre nel paziente ad aumentato rischio emorragico vengono indicati solo i mezzi fisici di prevenzione.

Nella profilassi medica, si possono considerare i seguenti farmaci:

| MOLECOLA | DOSAGGIO |
|--------------|-------------------|
| enoxaparina | 4.000 UIsc 1/dì |
| dalteparina | 5.000 UIsc 1/dì |
| fondaparinux | 2,5 mg sc 1/dì |
| nadroparina | 3.800 UIsc 1 1/dì |
| parneparina | 4.250 UIsc 1/dì |
| reviparina | 4.200 UIsc 1/dì |

La scelta della EBPM per la profilassi del TEV nel paziente internistico deve essere coerente con le indicazioni contenute nella specifica scheda tecnica. Nella condizione normativa attuale tali indicazioni differiscono per le varie preparazioni; di conseguenza, la scelta per il singolo paziente dovrà essere differenziata in base alla specifica condizione clinica da sottoporre a profilassi. Le EBPM, come l'ENF, necessitano di un controllo periodico dell'emocromo per evidenziare un'eventuale piastrinopenia da eparina (HIT), che peraltro si verifica con una frequenza significativamente inferiore rispetto all'ENF (<1% vs 1-3%). Il fondaparinux ha minore necessità di questi controlli, in quanto i casi segnalati di HIT sono sporadici e dubbi, inoltre, può essere usato nei pazienti con allergia o intolleranza alle EBPM non presentando allergia crociata con l'eparina. Per fondaparinux sono disponibili maggiori dati circa il mantenimento della stessa dose anche nei pazienti obesi (BMI>30), che, invece, è meno chiaro per le EBPM.



Particolare attenzione è da prestare al paziente con insufficienza renale cronica: il fondaparinux presenta un dosaggio apposito di 1,5 mg da usare in tutti i pazienti con *clearance* della creatinina fra 20 e 50 ml/min, mentre il farmaco è controindicato in pazienti con *clearance* <20 ml/min. Per le EBPM si ritiene di rimandare a quanto indicato nelle schede tecniche dei diversi preparati (vedi parte generale), in quanto esistono pochi e controversi dati sulla necessità e sull'eventuale entità della riduzione delle dosi in questi pazienti (Douketis 2008).

LEGGE 648/96

IL Ministero della Salute ha approvato secondo le disposizioni della L. 648/96 l'uso di Nadroparina per "L'Utilizzo nella profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio(KORANA>3),Con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista Ematologo o Oncologo" .

Raccomandazione

Per il paziente medico a rischio di TEV ricoverato in ospedale si raccomanda trombo profilassi con:

- eparina non frazionata (ENF) a basse dosi (**prova I A**);
- eparina a basso peso molecolare (EBPM) (**prova I A**);
- fondaparinux (**prova II A**).

Per i pazienti a rischio di TEV ma con controindicazione alla tromboprofilassi per rischio emorragico, si raccomanda l'uso di mezzi meccanici (calze antitrombo e/o compressione pneumatica intermittente) (**prova I B**).

Come buona pratica clinica si raccomanda di:

- non considerare routinario l'uso di ENF dati i confronti sfavorevoli con EBPM (in termini sia di efficacia e sicurezza sia di praticità di uso) (**prova VI A**);
- considerare le EBPM e il fondaparinux come i farmaci di riferimento per la profilassi (**prova VI A**).

Il fondaparinux andrà preferito (**prova VI A**) nei pazienti:

- con intolleranza o allergia all'eparina;
- a rischio di HITo piastrinopenici;
- obesi.

Mies

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in medicina interna

Nome _____ Cognome _____ Et  < 40 0 40-59 0,5
 Motivo del ricovero _____ 60-74 1 > 75 1,5

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO INDIVIDUALE PER PAZIENTE RICOVERATO IN MI

1 1 punto per item 1,5 1,5 punti per item 2 2 punti per item

- Malattia infiammatoria intestinale cronica
- Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata
- Infarto miocardico acuto
- Obesit  (BMI > 30)
- Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione
- Trombofilia congenita eterozigote*
- Varici importanti (insufficienza venosa cronica)
- Storia familiare di malattia tromboembolica venosa
- Presenza di CVC
- Sindrome nefrosica
- Recente (\leq 1 mese) chirurgia e/o trauma
- Malattia infettiva acuta
- Apparecchio gessato arti inferiori
- Immobilit  (\geq 3 giorni)
- Emiplegia o paraplegia da danno neurologico
- Cancro in fase attiva
- Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva
- Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia
- Scompenso cardiaco III IV classe NYHA
- Storia personale di tromboembolia venosa
- Trombofilia congenita maggiore**
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Sindrome mieloproliferativa
- Sepsi
- Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto)

3 3 punti per item

- Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori) prima della mobilizzazione

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A
 ** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Rischio globale
 =
 TOTALE

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

 Data: ___ / ___ / ___
 Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio SI NO Data: ___ / ___ / ___
 Firma del Medico: _____

Mayer 18

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

Rischio* Strategie Somministrazione Durata

RISCHIO BASSO

$< 2,5$ Nessuna profilassi

RISCHIO ELEVATO

| | | | |
|------------|--|---|--|
| $\geq 2,5$ | Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux | EBPM dose raccomandata per il singolo farmaco Fondaparinux 2.5 mg/die (1,5 mg se clearance creatinina fra 20 e 50 ml/min) | Durante il periodo di ricovero ed anche più prolungata se permane ipomobilità a domicilio (di norma fino ad un massimo di 28 giorni) |
|------------|--|---|--|

* Nei pazienti con rischio elevato di sanguinamento considerare l'opportunità di utilizzare esclusivamente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente).

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale

Sulla base dell'effetto cumulativo dei fattori di rischio, è possibile identificare diversi livelli di rischio cui applicare diverse misure di profilassi.

Allo scopo di definire il rischio di TEV nel paziente ricoverato, si è elaborata una scheda di definizione individuale del rischio, costituita da una parte relativa alle caratteristiche del paziente e da una relativa al rischio relativo alla procedura chirurgica. Le caratteristiche individuali dei pazienti che vanno ad aggiungersi e a incrementare il rischio di TEV relativo alla procedura chirurgica devono essere comuni e ugualmente pesate per tutti gli ambiti medici e chirurgici. Per la loro definizione, si veda la parte generale. La valutazione del rischio legato alle caratteristiche del paziente è inclusa in tutte le schede di valutazione del rischio.

In chirurgia generale le EBPM rappresentano oggi la profilassi farmacologica di riferimento. L'uso di fondaparinux è indicato solo nella chirurgia addominale maggiore in specie oncologica in particolare nei pazienti ad altissimo rischio di TEV. Altre indicazioni su base individuale sono rappresentate da pazienti con controindicazioni assolute o relative all'uso di eparine (allergie, pregressa trombocitopenia da eparina-HIT). Il dosaggio di fondaparinux va adattato alla funzione renale (seguendo la scheda tecnica) e l'inizio della terapia deve essere solo postoperatorio. (Vedi la parte generale per la descrizione dei mezzi di profilassi e le modalità di loro utilizzo). In chirurgia, la durata della profilassi farmacologica è almeno di 7 giorni. In ogni caso è variabile a seconda del grado di rischio, della ripresa della mobilitazione e della patologia di fondo (Kearon 2003). Nei pazienti oncologici a rischio molto elevato è consigliabile prolungarla almeno per 30 giorni dopo l'intervento. Speciali attenzioni vanno riservate nella personalizzazione della profilassi in pazienti ad alto rischio emorragico, con insufficienza renale, obesi, di ambito pediatrico e sottoposti ad anestesia neurassiale.

Raccomandazione

- Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilitazione precoce (**prova I A**).
- Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/di, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) in monosomministrazione. Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (**prova I A**).
- Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con ENF 5.000 U x 3/di o EBPM in dosi superiori a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) (**prova I A**).
- Pazienti ad altissimo rischio (score >3): nei pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli) si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (**prova I A**).
- In chirurgia oncologica la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita per circa un mese dopo la dimissione (**prova I A**).

Mues

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia generale

| | | | |
|------------------------|---------|--|---|
| Nome | Cognome | Età < 40 <input type="checkbox"/> 40-59 <input type="checkbox"/> | + |
| Motivo dell'intervento | | 60-74 <input type="checkbox"/> ≥ 75 <input type="checkbox"/> | + |

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

| | | | |
|---|--|--|---|
| <p>Chirurgia a rischio basso <input type="checkbox"/> 0</p> <p>COLLO</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Exeresi cisti congenite collo <input type="checkbox"/> Biopsie linfonodali <input type="checkbox"/> Paratiroidectomia <input type="checkbox"/> Emiroidectomia <input type="checkbox"/> Tiroidectomia totale <input type="checkbox"/> Diverticolectomia Zenker <input type="checkbox"/> Rifacimento anastomosi esofagea <p>MAMMELLA</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Exeresi semplice di lesioni <input type="checkbox"/> Quadrantectomia semplice (+BLS) <input type="checkbox"/> Mastectomia semplice (+BLS) <p>TORACE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mediastinoscopia <input type="checkbox"/> Toracoscopia medica <p>ADDOME E PELVI</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Colectomia (open/VLS) <input type="checkbox"/> Appendicectomia (open/VLS) <input type="checkbox"/> Ernioplastica ombelicale (open/VLS) <input type="checkbox"/> Plastica di laparocoele VLS <input type="checkbox"/> Ernioplastica inguinale/crurale open <input type="checkbox"/> Chiusura di ileostomia/colostomia <input type="checkbox"/> Chirurgia annessiale (open/VLS) <input type="checkbox"/> Chirurgia pelvica femminile minore <p>RETTO-ANO</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Emorroidectomia <input type="checkbox"/> STAR <input type="checkbox"/> Fisulotomia / Fistolectomia <input type="checkbox"/> Sfinterotomia <input type="checkbox"/> Drenaggio ascesso perianale <input type="checkbox"/> Exeresi locale di lesione ano-rettale <p>ARTI</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Confezione FAV per emodialisi <input type="checkbox"/> Safenectomia | <p>Chirurgia a rischio medio <input type="checkbox"/> 1</p> <p>COLLO</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Linfettomie cervicali radicali <p>MAMMELLA</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Quadrant. + linfettomia ascellare <input type="checkbox"/> Mastectomia + linfettomia ascellare <input type="checkbox"/> Ricostruzioni mammarie complesse <input type="checkbox"/> Mastoplastica riduttiva bilaterale <p>TORACE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Bullectomia <input type="checkbox"/> Exeresi semplice di lesioni mediastiniche <input type="checkbox"/> Resezioni atipiche (open/VATS) <p>ADDOME E PELVI</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Colectomia + coledocotomia VLS/ERCP <input type="checkbox"/> Fundoplicatio (open/VLS) <input type="checkbox"/> Miotomia esofagea (open/VLS) <input type="checkbox"/> Surrenectomia VLS <input type="checkbox"/> Splenectomia (open/VLS) <input type="checkbox"/> PSC-digiunostomia (open/VLS) <input type="checkbox"/> Nefrectomia totale (open/VLS) <input type="checkbox"/> Nefrectomia parziale (open/VLS) <input type="checkbox"/> Ernioplastica inguino-crurale VLS <input type="checkbox"/> Plastica di laparocoele open <input type="checkbox"/> Viscerolisi (open/VLS) <input type="checkbox"/> Isterectomia semplice <p>RETTO-ANO</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Prolassectomia sec. Delorme <input type="checkbox"/> Plastica fistola retto-vaginale <input type="checkbox"/> Escissioni complesse di lesioni rettali <p>ARTI</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Amputazione gamba <input type="checkbox"/> Amputazione coscia | <p>Chirurgia a rischio elevato <input type="checkbox"/> 2</p> <p>TORACE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Lobectomia polmonare (open/VATS) <input type="checkbox"/> Pneumonectomia (open/VATS) <input type="checkbox"/> Timectomia (open/VATS) <input type="checkbox"/> Esofagectomia (open/VATS) <p>ADDOME E PELVI</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Gastrectomia subtot. (open/VLS) <input type="checkbox"/> Gastrectomia totale (open/VLS) <input type="checkbox"/> Banding gastrico VLS <input type="checkbox"/> Gastroplastica McLean VLS <input type="checkbox"/> Sleeve resection VLS <input type="checkbox"/> Bypass gastrico VLS <input type="checkbox"/> Altre procedure per obesità patologica <input type="checkbox"/> Resezione di tenue (open/VLS) <input type="checkbox"/> Resezione colica (open/VLS) <input type="checkbox"/> Resezione retto (open/VLS) <input type="checkbox"/> Epatectomia (open/VLS) <input type="checkbox"/> Procedure complesse sulla VBP (open/VLS) <input type="checkbox"/> Pancreasectomia (open/VLS) <input type="checkbox"/> Surrenectomia open (TFL) <input type="checkbox"/> Aneurismectomia aortica <input type="checkbox"/> Isteroannessiectomia radicale (open/VLS) <input type="checkbox"/> Prostatectomia radicale <input type="checkbox"/> Cistectomia radicale | + |
|---|--|--|---|

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

| | | | |
|---|--|---|---|
| <p>1 1 punto per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Malattia infiammatoria intestinale cronica <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata <input type="checkbox"/> Infarto miocardico acuto <input type="checkbox"/> Obesità (BMI > 30) <input type="checkbox"/> Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita eterozigote* <input type="checkbox"/> Varici importanti (insufficienza venosa cronica) <input type="checkbox"/> Storia familiare di malattia tromboembolica venosa <input type="checkbox"/> Presenza di CVC <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma <input type="checkbox"/> Malattia infettiva acuta <input type="checkbox"/> Apparecchio gessato arti inferiori | <p>1,5 1,5 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Immobilità (> 3 giorni) <p>2 2 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Emiplegia o paraplegia da danno neurologico <input type="checkbox"/> Cancro in fase attiva <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva <input type="checkbox"/> Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia <input type="checkbox"/> Scompenso cardiaco III IV classe NYHA <input type="checkbox"/> Storia personale di tromboembolia venosa <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita maggiore** <input type="checkbox"/> Sindrome da anticorpi antifosfolipidi <input type="checkbox"/> Sindrome mieloproliferativa <input type="checkbox"/> Sepsì <input type="checkbox"/> Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto) | <p>3 3 punti per item</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori) | + |
|---|--|---|---|

Rischio globale =

TOTALE

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A
** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppio eterozigosi

Mues

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

| Rischio* | Strategie | Somministrazione | Durata |
|-----------------|--|--|--|
| RISCHIO MEDIO | 0 Mobilizzazione precoce | | |
| | 1 Eparina a basso peso molecolare | EBPM: dose < 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima Dosi successive: ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| RISCHIO ELEVATO | 2 Eparina a basso peso molecolare | EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile <u>prolungarla sino a 30 giorni</u> . In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| | 3** Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente) | EBPM: dose > 3400 UI/die <u>1° dose:</u> 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione | Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile <u>prolungarla sino a 30 giorni</u> . In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

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

*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore in particolare oncologica.

Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

SI

NO

Data: ____ / ____ / ____

Firma del Medico: _____

Mari

Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica

I pazienti sottoposti a procedure chirurgiche ortopediche cosiddette maggiori (che includono la chirurgia protesica d'anca e di ginocchio), sono in una delle categorie a maggior rischio di tromboembolismo venoso, cioè di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare (EP); questo rischio è presente non solo nei giorni immediatamente successivi all'intervento, ma si protrae anche nelle 4-5 settimane successive.

Allo scopo di definire il rischio di TEV nel paziente ricoverato, si è elaborata una scheda di rilevazione individuale del rischio costituita da due parti di cui una relativa alle caratteristiche del paziente e una relativa alla procedura chirurgica.

Protocollo di profilassi

La profilassi è basata sull'utilizzo di:

- mezzi meccanici (calze elastiche a compressione graduata, CCG-, compressione pneumatica intermittente, CPI e altri dispositivi). Questi sono da utilizzare da soli in pazienti a basso rischio di TEV o con controindicazione ai mezzi farmacologici per alto rischio emorragico e, in aggiunta ai mezzi farmacologici, nei pazienti ad altissimo rischio di TEV e a rischio emorragico non elevato;
- farmaci anticoagulanti (eparine, fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban e altri anticoagulanti).

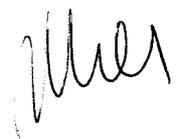
In chirurgia ortopedica le eparine a basso peso molecolare e il fondaparinux rappresentano oggi la profilassi farmacologica di riferimento. L'uso di fondaparinux è indicato solo nella chirurgia ortopedica maggiore protesica elettiva di anca e ginocchio e nella frattura di collo femorale (secondo scheda tecnica). Andrebbe sempre utilizzato nei pazienti a maggior rischio di TEV. Altre indicazioni su base individuale sono rappresentate da pazienti con controindicazioni assolute o relative all'uso di eparine (allergie, pregressa trombocitopenia da eparina, HIT). Il dosaggio di fondaparinux va adattato alla funzione renale (seguendo la scheda tecnica) e l'inizio della terapia deve essere solo postoperatorio.

In chirurgia maggiore, la durata della profilassi farmacologica è almeno di 35 giorni. In ogni caso è variabile a seconda del grado di rischio, della ripresa della mobilizzazione e della patologia di fondo (Kearon 2003). Speciali attenzioni vanno riservate nella personalizzazione della profilassi in pazienti ad alto rischio emorragico, con insufficienza renale, obesi, di ambito pediatrico e sottoposti ad anestesia neurassiale.



Raccomandazione

- Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (**prova I A**).
- Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/di, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) in monosomministrazione.
- Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (**prova I A**).
- Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con EBPM in dosi superiori a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) (**prova I A**).
- Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score >3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (**prova I A**).
- Fondaparinux, dabigatran e rivaroxaban vanno utilizzati nel rispetto delle indicazioni della scheda tecnica in pazienti ad altissimo rischio (**prova I A**).



Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia ortopedica

Nome _____ Cognome _____ Et  < 40 0 40-59 0,5
 Motivo dell'intervento _____ 60-74 1 ≥ 75 1,5

CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP

| | | |
|---|---|--|
| <p>Chirurgia a rischio basso <input type="checkbox"/> 0</p> <p>ARTO INF. E RACHIDE</p> <p><input type="checkbox"/> Piede <input type="checkbox"/> Ernia del disco <input type="checkbox"/> Dinamizzazione <input type="checkbox"/> Artroscopia ginocchio</p> <p>ARTO SUPERIORE</p> <p><input type="checkbox"/> Tendini e nervi, mano, biopsie <input type="checkbox"/> Osteosintesi per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Osteotomie correttive <input type="checkbox"/> Artroscopia <input type="checkbox"/> Artrodesi <input type="checkbox"/> Applicazione fissatore esterno <input type="checkbox"/> Rimozione/dinamizzazione mezzi di sintesi <input type="checkbox"/> Chirurgia su parti molli <input type="checkbox"/> Spalla (non protesica)</p> | <p>Chirurgia a rischio medio <input type="checkbox"/> 1</p> <p>ARTO INFERIORE</p> <p><input type="checkbox"/> Tendini e nervi periferici, biopsie <input type="checkbox"/> Osteosintesi piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Artrodesi piccoli segmenti <input type="checkbox"/> Applicazione fissatore esterno <input type="checkbox"/> Rimozione mezzi di sintesi interni <input type="checkbox"/> Artroscopia caviglia <input type="checkbox"/> Chirurgia su Parti molli <input type="checkbox"/> Ginocchio (non protesica)</p> <p>ARTO SUPERIORE</p> <p><input type="checkbox"/> Spalla e gomito (protesica) <input type="checkbox"/> Ricostruttiva parti molli e osso</p> <p>RACHIDE</p> <p><input type="checkbox"/> Scheletrica rachide <input type="checkbox"/> Frattura vertebrale somatica</p> | <p>Chirurgia a rischio elevato <input type="checkbox"/> 3</p> <p>ARTO INFERIORE e BACINO</p> <p><input type="checkbox"/> Osteotomie correttive <input type="checkbox"/> Osteosintesi (cielo aperto) grossi segmenti per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Artrodesi grossi segmenti <input type="checkbox"/> Osteosintesi per frattura di cotile/bacino o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Oncologica su sede ossea e parti molli <input type="checkbox"/> Ginocchio/anca (protesica) <input type="checkbox"/> Ricostruttiva parti molli e osso</p> |
|---|---|--|

FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA

| | | |
|---|---|--|
| <p><input type="checkbox"/> 1 1 punto per item</p> <p><input type="checkbox"/> Malattia infiammatoria intestinale cronica <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata <input type="checkbox"/> Infarto miocardico acuto <input type="checkbox"/> Obesit  (BMI > 30) <input type="checkbox"/> Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita eterozigote* <input type="checkbox"/> Varici importanti (insufficienza venosa cronica) <input type="checkbox"/> Storia familiare di malattia tromboembolica venosa <input type="checkbox"/> Presenza di CVC <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma <input type="checkbox"/> Malattia infettiva acuta <input type="checkbox"/> Apparecchio gessato arti inferiori <input type="checkbox"/> Laccio arti inferiori per <60 min</p> | <p><input type="checkbox"/> 1,5 1,5 punti per item</p> <p><input type="checkbox"/> Immobilita (> 3 giorni)</p> <p><input type="checkbox"/> 2 2 punti per item</p> <p><input type="checkbox"/> Emiplegia o paraplegia da danno neurologico <input type="checkbox"/> Cancro in fase attiva <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva <input type="checkbox"/> Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia <input type="checkbox"/> Scompenso cardiaco III IV classe NYHA <input type="checkbox"/> Storia personale di tromboembolia venosa <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita maggiore** <input type="checkbox"/> Sindrome da anticorpi antifosfolipidi <input type="checkbox"/> Sindrome mieloproliferativa <input type="checkbox"/> Sepsi <input type="checkbox"/> Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto) <input type="checkbox"/> Laccio arti inferiori per >60 min</p> | <p><input type="checkbox"/> 3 3 punti per item</p> <p><input type="checkbox"/> Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori)</p> |
|---|---|--|

Rischio globale =
TOTALE

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Data: ___ / ___ / ___

Alles

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

| Rischio* | Strategie | Somministrazione | Durata |
|----------------------|--|---|---|
| RISCHIO MEDIO | 0 Mobilizzazione precoce | | |
| | 1 Eparina a basso peso molecolare | 1° dose: 12 h prima Dosi successive: ogni 24 h, iniziando 12 h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4 h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso |
| RISCHIO ELEVATO | 2 Eparina a basso peso molecolare | 1° dose: 12 h prima Dosi successive: ogni 24 h iniziando 12 h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 2 h dopo la rimozione dell'ago/catetere spinale | Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze le durate andranno decise caso per caso |
| RISCHIO ELEVATISSIMO | 3** Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux o dabigatran*** o rivaroxaban*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente, foot pump) | 1° dose: 12 h prima (eparina) 6-24 ore dopo (fondaparinux)**** 1-4 ore dopo (dabigatran)**** 6-10 ore dopo (rivaroxaban)**** Dosi successive: ogni 24 h iniziando 12 h dopo l'intervento Le calze/gambaletti antitrombo vanno indossate dall'ingresso in sala operatoria fino alla dimissione. Gli altri mezzi fisici vanno applicati nel perioperatorio e mantenuti fino a mobilizzazione. | Limite minimo: 7 giorni Si deve considerare l'opportunità di prolungare la profilassi fino a 4-5 settimane nella chirurgia protesica dell'anca e anche più a lungo in tutte le condizioni di immobilità prolungata o quando non è utilizzata la pompa muscolare del polpaccio. Altre situazioni cliniche particolari vanno valutate caso per caso. |

* Nei pazienti con rischio elevato di sanguinamento considerare l'opportunità di utilizzare esclusivamente mezzi fisici (preferibilmente compressione pneumatica intermittente).
 ** Al progressivo aumentare del punteggio di rischio sopra a 3, è rafforzata l'indicazione all'uso dei mezzi fisici e di farmaci per i quali ci siano prove di maggiore efficacia rispetto alle eparine.
 *** Dabigatran e Rivaroxaban sono registrati solo per interventi di sostituzione protesica elettiva di anca e ginocchio.
 **** Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo; per rivaroxaban attenersi alla scheda tecnica; non usare dabigatran se previsto mantenimento catetere epidurale.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Mou

Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ginecologica e ostetrica

Ginecologia

L'incidenza di trombosi venosa profonda dopo chirurgia ginecologica, in assenza di tromboprofilassi, varia dal 15% al 40% ed è simile a quella riportata dopo chirurgia generale maggiore. Ai fini della profilassi degli eventi tromboembolici venosi, nella paziente ginecologica oncologica, è necessario l'utilizzo di regimi di prevenzione combinati farmacologici e meccanici. Come riferimenti bibliografici essenziali sono state considerate le linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologists del 2007 e quelle dell'ACCP (Geerts 2008). Allo scopo di definire il rischio individuale di TEV in chirurgia ginecologica è stata elaborata una scheda di definizione globale individuale del rischio costituita da una parte relativa alle caratteristiche del paziente e da una relativa alla procedura chirurgica.

Raccomandazione

- Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (**prova I A**).
- Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/di, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione. Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazione alla profilassi farmacologica (**prova I A**).
- Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con ENF 5.000 U x 3/di o EBPM in dosi superiori a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) (**prova I A**).
- Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score >3): si raccomanda che la profilassi farmacologia sia associata a CCG e/o a CPI (**prova I A**).
- In pazienti ad altissimo rischio, ad esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologia con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione per circa un mese (**prova I A**).

Ostetricia (taglio cesareo)

Le donne che partoriscono con taglio cesareo hanno un rischio di tromboembolismo venoso pari a 2-3 volte quello delle donne che partoriscono con parto vaginale, che diventa circa 4 volte nelle pazienti che subiscono un cesareo in urgenza. La presenza di uno dei fattori di rischio generali o specifici per tromboembolismo venoso dovrebbe indurre a prescrivere la profilassi post partum per almeno 7 giorni anche quando il taglio cesareo è di tipo elettivo e non urgente. Come riferimenti bibliografici essenziali sono state considerate le linee guida dell'ACCP (Geerts 2008) e quelle del Royal College of Obstetricians and Gynecologists del 2009. Su

questo argomento, diversamente che per le altre chirurgiche affrontate, non si è ritenuto di elaborare una scheda di definizione globale individuale del rischio costituita da una parte relativa alle caratteristiche del paziente e una relativa al rischio relativo alla procedura chirurgica, rimandando alle raccomandazioni che seguono.

Raccomandazione

- Taglio cesareo effettuato nel corso del travaglio di parto: mobilizzazione, evitare la disidratazione e tromboprofilassi con EBPM almeno per 7 giorni (**prova IV A**).
- Taglio cesareo elettivo: mobilizzazione, evitare la disidratazione e tromboprofilassi con EBPM per almeno 7 giorni se è presente almeno uno dei seguenti fattori: età >35 anni, obesità (BMI >30), parità ≥ 3 , preeclampsia, perdita ematica >1.000 ml o necessità di ricorso a trasfusione, fumo, estese vene varicose, infezioni sistemiche correnti, immobilità (**prova IV A**).
- Taglio cesareo di qualsiasi indicazione, elettivo e non, se associato a un precedente episodio di tromboembolismo venoso oppure a qualunque altra condizione che richieda tromboprofilassi con EBPM (trombofilia asintomatica, BMI >40, ospedalizzazione prolungata, malattia cardiaca o polmonare, LES, cancro, sindrome nefrosica, anemia falciforme, uso di droghe endovena): mobilizzazione, idratazione e tromboprofilassi con EBPM per almeno 6 settimane (**prova IV A**).
- La somministrazione di EBPM non controindica l'allattamento al seno (**prova III A**).

Milos

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia ginecologica

| | | | | |
|---|--|--|------------------------------------|---------------------------------|
| Nome _____ | Cognome _____ | Età < 40 <input type="checkbox"/> 0 | 40-59 <input type="checkbox"/> 0,5 | + |
| Motivo dell'intervento _____ | | 60-74 <input type="checkbox"/> 1 | ≥ 75 <input type="checkbox"/> 1,5 | |
| CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP | | | | |
| Chirurgia a rischio basso <input type="checkbox"/> 0 | Chirurgia a rischio medio <input type="checkbox"/> 1 | Chirurgia a rischio elevato <input type="checkbox"/> 2 | | |
| <input type="checkbox"/> Asportazione caruncola uretrale <input type="checkbox"/> Biopsia cervicale <input type="checkbox"/> Biopsia vaginale <input type="checkbox"/> Biopsia vulvare <input type="checkbox"/> Conizzazione <input type="checkbox"/> Escissione cisti ghiandola del Bartolino <input type="checkbox"/> Polipectomia <input type="checkbox"/> Raschiamento diagnostico dell'utero <input type="checkbox"/> Revisione cavità uterina | <input type="checkbox"/> Annessiectomia <input type="checkbox"/> Colpoisterectomia con/senza plastiche vaginali <input type="checkbox"/> Escissione cisti ovarica <input type="checkbox"/> Laparoisterectomia con/senza annessiectomia <input type="checkbox"/> Miomectomia <input type="checkbox"/> Plastica vaginale anteriore e/o posteriore | <input type="checkbox"/> Laparoisterectomia radicale con/senza linfadenectomia <input type="checkbox"/> Laparoisterectomia totale con linfadenectomia <input type="checkbox"/> Linfadenectomia pelvica <input type="checkbox"/> Linfadenectomia lomboortica <input type="checkbox"/> Vulvectomy radicale | | |
| FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA | | | | |
| <input type="checkbox"/> 1 punto per item <input type="checkbox"/> Malattia infiammatoria intestinale cronica <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata <input type="checkbox"/> Infarto miocardico acuto <input type="checkbox"/> Obesità (BMI > 30) <input type="checkbox"/> Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita eterozigote* <input type="checkbox"/> Varici importanti (insufficienza venosa cronica) <input type="checkbox"/> Storia familiare di malattia tromboembolica venosa <input type="checkbox"/> Presenza di CVC <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma <input type="checkbox"/> Malattia infettiva acuta <input type="checkbox"/> Apparecchio gessato arti inferiori | <input type="checkbox"/> 1,5 punti per item <input type="checkbox"/> Immobilità (> 3 giorni) <input type="checkbox"/> 2 punti per item <input type="checkbox"/> Emiplegia o paraplegia da danno neurologico <input type="checkbox"/> Cancro in fase attiva <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva <input type="checkbox"/> Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia <input type="checkbox"/> Scopenso cardiaco III IV classe NYHA <input type="checkbox"/> Storia personale di tromboembolia venosa <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita maggiore** <input type="checkbox"/> Sindrome da anticorpi antifosfolipidi <input type="checkbox"/> Sindrome mieloproliferativa <input type="checkbox"/> Sepsì <input type="checkbox"/> Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto) | <input type="checkbox"/> 3 punti per item <input type="checkbox"/> Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori) | + | |
| | | | | Rischio globale = |
| | | | | TOTALE <input type="checkbox"/> |

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A

** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

SI NO

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Mari

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

| Rischio* | Strategie | Somministrazione | Durata |
|-----------------------------|---|---|--|
| 0 | Mobilizzazione precoce | | |
| 1 RISCHIO MEDIO | Eparina a basso peso molecolare | EBPM: dose < 3400 UI/die 1° dose: 12h prima Dosi successive: ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| | Eparina a basso peso molecolare | EBPM: dose > 3400 UI/die 1° dose: 12h prima Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni. In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| 2 RISCHIO ELEVATO | Eparina a basso peso molecolare | EBPM: dose > 3400 UI/die 1° dose: 12h prima Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni. In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| | Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente) | EBPM: dose > 3400 UI/die 1° dose: 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione | Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni. In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

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

*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore in particolare oncologica.

Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in urologia

La complicanza non chirurgica più importante in chirurgia urologia è senz'altro il TEV (Brenner 1989, Geerts 2001, Shekarriz 2001): una percentuale tra l'1 e il 5% dei pazienti sottoposti a interventi urologici maggiori riporta una TEV e l'EP è considerata la più frequente causa di mortalità postoperatoria con un rischio di 1 su 500 (Rossignol 1991, Zincke 1994, White 2003, Pettus 2006). Tuttavia, molti dei dati epidemiologici provengono da studi degli anni novanta; i successivi aggiornamenti delle tecniche chirurgiche, la mobilitazione precoce routinaria e la diffusione della profilassi sono associati a una riduzione della prevalenza di TEV (Zincke 1994, Heinzer 1998).

L'età avanzata, la patologia maligna, gli interventi di chirurgia maggiore, la chirurgia pelvica associata o meno a linfettomia, la chirurgia transuretrale rispetto a quella aperta, la posizione litotomica rappresentano i molteplici fattori di rischio. Le maggiori informazioni a nostra disposizione sul TEV derivano dai pazienti sottoposti a intervento di adenomectomia prostatica o prostatectomia radicale, ma sicuramente anche la chirurgia renale (compreso il trapianto), la cistectomia radicale e gli interventi di plastica uretrale di lunga durata sono fattori di rischio che richiedono una profilassi antitrombotica.

Negli ultimi venti anni è stato trovato, dagli autori delle linee guida dell'ACCP (Geerts 2008), un solo studio attendibile sulla tromboprofilassi in chirurgia urologica, pertanto si può affermare che non esistono dati sufficienti per un approccio ottimale al problema, ma i rischi e le varie strategie di profilassi sono sovrapponibili a quelli dei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia generale o ginecologica. Va tenuto in considerazione il fatto che in chirurgia urologica (e soprattutto prostatica) è particolarmente alto il rischio di sanguinamento. Per quanto riguarda la chirurgia minore e quella endoscopica è accertato che il rischio di TEV è basso e in questi casi sembra sufficiente una mobilitazione precoce associata ad altri accorgimenti di prevenzione (CCG).

Nel caso di interventi maggiori, invece, è indicata una profilassi con eparina non frazionata (ENF) o a basso peso molecolare (EBPM) associata o meno a CCG e/o CPI. Vanno comunque considerati i fattori di rischio individuali, che, uniti al rischio correlato alla procedura, contribuiscono a determinare lo score globale del rischio. Poiché è stato appurato che la riduzione della permanenza in ospedale aumenta il rischio di TEV dopo la dimissione, nei casi a rischio la profilassi dovrebbe essere protratta a domicilio.



Raccomandazione

- Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (**prova I A**).
- Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/di, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione. Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (**prova I A**).
- Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con ENF 5.000 U x 3/di o EBPM in dosi superiori a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) (**prova I A**).
- Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score >3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a GPI (**prova I A**).
- In pazienti ad altissimo rischio, per esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione per circa un mese (**prova I A**).



Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia urologica

| | | | | |
|---|---|--|---|---|
| Nome _____ | Cognome _____ | Età < 40 <input type="checkbox"/> 0 | 40-59 <input type="checkbox"/> 0,5 | + |
| Motivo dell'intervento _____ | | 60-74 <input type="checkbox"/> 1 | > 75 <input type="checkbox"/> 1,5 | |
| CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP | | | | |
| + | | | | |
| Chirurgia a rischio basso <input type="checkbox"/> 0 | Chirurgia a rischio medio <input type="checkbox"/> 1 | Chirurgia a rischio elevato <input type="checkbox"/> 2 | | |
| <input type="checkbox"/> Interventi endoscopici brevi <input type="checkbox"/> Varicocele <input type="checkbox"/> Idrocele ed altri interventi sullo scroto <input type="checkbox"/> Plastiche uretrali di breve durata <input type="checkbox"/> Amputazioni del pene <input type="checkbox"/> Interventi di sospensione uretrale per incontinenza | <input type="checkbox"/> Nefrectomia radicale open o VLS <input type="checkbox"/> Chirurgia conservativa renale open o VLS <input type="checkbox"/> Surrenectomia open o VLS <input type="checkbox"/> Posizionamento di protesi vaginali per cistocele <input type="checkbox"/> Posizionamento di protesi vaginali per cistocele <input type="checkbox"/> Interventi endoscopici di lunga durata <input type="checkbox"/> Reimpianto ureterale <input type="checkbox"/> Colposacropessi open o VLS <input type="checkbox"/> Plastiche uretrali di lunga durata <input type="checkbox"/> Emasculazione <input type="checkbox"/> Cistectomia parziale | <input type="checkbox"/> Adenomectomia trasvescicale <input type="checkbox"/> Prostatovesicuclectomia open VLS o Robotica <input type="checkbox"/> Cistoprostatovesicuclectomia <input type="checkbox"/> Linfectomia pelvica o retroperitoneale <input type="checkbox"/> Nefrectomia allargata | | |
| FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA | | | | |
| + | | | | |
| <input type="checkbox"/> 1 punto per item <input type="checkbox"/> Malattia infiammatoria intestinale cronica <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata <input type="checkbox"/> Infarto miocardico acuto <input type="checkbox"/> Obesità (BMI > 30) <input type="checkbox"/> Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita eterozigote* <input type="checkbox"/> Varici importanti (insufficienza venosa cronica) <input type="checkbox"/> Storia familiare di malattia tromboembolica venosa <input type="checkbox"/> Presenza di CVC <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma <input type="checkbox"/> Malattia infettiva acuta <input type="checkbox"/> Apparecchio gessato arti inferiori | <input type="checkbox"/> 1,5 punti per item <input type="checkbox"/> Immobilità (> 3 giorni) <input type="checkbox"/> 2 punti per item <input type="checkbox"/> Emiplegia o paraplegia da danno neurologico <input type="checkbox"/> Cancro in fase attiva <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva <input type="checkbox"/> Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia <input type="checkbox"/> Scompenso cardiaco III IV classe NYHA <input type="checkbox"/> Storia personale di tromboembolia venosa <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita maggiore** <input type="checkbox"/> Sindrome da anticorpi antifosfolipidi <input type="checkbox"/> Sindrome mieloproliferativa <input type="checkbox"/> Sepsì <input type="checkbox"/> Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto) | <input type="checkbox"/> 3 punti per item <input type="checkbox"/> Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori) | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Rischio globale = TOTALE <input style="width: 50px;" type="text"/> </div> | |

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A
 ** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

SI NO

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

M. M.

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

| Rischio* | Strategie | Somministrazione | Durata |
|---------------------------|---|---|--|
| 0 | Mobilizzazione precoce | | |
| 1 RISCHIO MEDIO | Eparina a basso peso molecolare | EBPM: dose < 3400 UI/die 1° dose: 12h prima Dosi successive: ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| | Eparina a basso peso molecolare | EBPM: dose > 3400 UI/die 1° dose: 12h prima Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni. In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| 2 RISCHIO ELEVATO | Eparina a basso peso molecolare | EBPM: dose > 3400 UI/die 1° dose: 12h prima Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni. In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| | Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente) | EBPM: dose > 3400 UI/die 1° dose: 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione | Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni. In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| 3 RISCHIO ELEVATISSIMO | Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente) | EBPM: dose > 3400 UI/die 1° dose: 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione | Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni. In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

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

*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore in particolare oncologica.

Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia vascolare

La stratificazione del rischio tromboembolico, nei pazienti che affrontano interventi di chirurgia vascolare, si basa sullo score dato dalla somma dei fattori di rischio relativi al paziente e relativi alla procedura chirurgica, secondo lo schema seguente:

- rischio basso (score 0):
 - chirurgia flebologica
 - chirurgia carotidea
 - exeresi di tumore del glomo carotideo
 - procedure endovascolari percutanee
 - FAV per emodialisi periodica
- rischio medio (score 1):
 - esclusione endovascolare aneurismi
 - aneurismi periferici degli arti "open"
 - rivascolarizzazione periferica "open"
 - decompressione sindrome stretto toracico superiore
 - simpaticectomia lombare
 - amputazioni arti
- rischio elevato (score 2):
 - aneurismi aortici open
 - aneurismi aorto-iliaci-femorali open
 - aneurismi viscerali open
 - rivascolarizzazioni aorto-iliaco-femorali open
 - rivascolarizzazioni viscerali open
 - chirurgia su vene profonde.

Raccomandazione

- Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (**prova I A**).
- Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/di, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione.
- Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (**prova I A**).
- Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con ENF 5.000 U x 3/di o EBPM in dosi superiori a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) (**prova I A**).
- Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score >3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (**prova I A**).
- In pazienti ad altissimo rischio, per esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione per circa un mese (**prova I A**).

Melli

Algoritmo per la definizione del rischio tromboembolico in Chirurgia vascolare

| | | | | |
|--|---|--|---|--------------------------|
| Nome _____ | Cognome _____ | Età < 40 <input type="checkbox"/> 0 | 40-59 <input type="checkbox"/> 0,5 | + |
| Motivo dell'intervento _____ | | 60-74 <input type="checkbox"/> 1 | ≥ 75 <input type="checkbox"/> 1,5 | |
| CLASSIFICAZIONE DELL'INTERVENTO RISPETTO AL RISCHIO DI TVP | | | | + |
| Chirurgia a rischio basso <input type="checkbox"/> 0 | Chirurgia a rischio medio <input type="checkbox"/> 1 | Chirurgia a rischio elevato <input type="checkbox"/> 2 | | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Chirurgia flebologica <input type="checkbox"/> Chirurgia carotidea <input type="checkbox"/> Exeresi di Tumore del Glomo Carotideo <input type="checkbox"/> Procedure endovascolari percutanee <input type="checkbox"/> Fistola AV per Emodialisi Periodica | <input type="checkbox"/> Esclusione Endovascolare Aneurismi <input type="checkbox"/> Aneurismi Periferici arti "open" <input type="checkbox"/> Rivascularizzazione periferica "open" <input type="checkbox"/> Decompressione Sindrome Stretto Toracico Superiore <input type="checkbox"/> Simpatiectomia Lombare <input type="checkbox"/> Amputazioni Arti | <input type="checkbox"/> Aneurismi Aortici "open" <input type="checkbox"/> Aneurismi Aorto-Iliaci-Femorali "open" <input type="checkbox"/> Aneurismi Viscerali "open" <input type="checkbox"/> Rivascularizzazioni Aorto-Iliaco-Femorali "open" <input type="checkbox"/> Rivascularizzazioni Viscerali "open" <input type="checkbox"/> Chirurgia su Vene Profonde | | |
| FATTORI DI RISCHIO AGGIUNTIVI PER MALATTIA TROMBOEMBOLICA | | | | + |
| <input type="checkbox"/> 1 punto per item | <input type="checkbox"/> 1,5 punti per item | <input type="checkbox"/> 2 punti per item | <input type="checkbox"/> 3 punti per item | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Malattia infiammatoria intestinale cronica <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria/BPCO riacutizzata <input type="checkbox"/> Infarto miocardico acuto <input type="checkbox"/> Obesità (BMI > 30) <input type="checkbox"/> Pillola contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva post-menopausa dal primo mese di assunzione e per 30 giorni dalla sospensione <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita eterozigote* <input type="checkbox"/> Varici importanti (insufficienza venosa cronica) <input type="checkbox"/> Storia familiare di malattia tromboembolica venosa <input type="checkbox"/> Presenza di CVC <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Recente (< 1 mese) chirurgia e/o trauma <input type="checkbox"/> Malattia infettiva acuta <input type="checkbox"/> Apparecchio gessato arti inferiori | <input type="checkbox"/> Immobilità (> 3 giorni) <input type="checkbox"/> Emiplegia o paraplegia da danno neurologico <input type="checkbox"/> Cancro in fase attiva <input type="checkbox"/> Insufficienza respiratoria con ventilazione meccanica non invasiva <input type="checkbox"/> Chemioterapia o radioterapia o ormonoterapia <input type="checkbox"/> Scompenso cardiaco III IV classe NYHA <input type="checkbox"/> Storia personale di tromboembolia venosa <input type="checkbox"/> Trombofilia congenita maggiore** <input type="checkbox"/> Sindrome da anticorpi antifosfolipidi <input type="checkbox"/> Sindrome mieloproliferativa <input type="checkbox"/> Sepsi <input type="checkbox"/> Gravidanza o puerperio (< 6 settimane dal parto) | <input type="checkbox"/> Trauma grave (soprattutto con fratture di: colonna vertebrale, pelvi, arti inferiori) | | |
| Rischio globale = | | | | |
| TOTALE <input type="checkbox"/> | | | | |

* Eterozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A
 ** Difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, omozigosi per fattore V Leiden o protrombina G20210A o doppia eterozigosi

Non si applica profilassi farmacologica a causa di:

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Prescritta profilassi a domicilio

SI NO

Data: ___ / ___ / ___

Firma del Medico: _____

Maei

Strategie di prevenzione della TVP di provata efficacia

| Rischio* | Strategie | Somministrazione | Durata |
|-------------------------------------|---|---|--|
| 0 | Mobilizzazione precoce | | |
| 1 RISCHIO MEDIO | Eparina a basso peso molecolare | EBPM; dose < 3400 UI/die 1° dose: 12h prima Dosi successive: ogni 24h, iniziando almeno 12 ore dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| | Eparina a basso peso molecolare | EBPM; dose > 3400 UI/die 1° dose: 12h prima Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni. In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| 2 RISCHIO ELEVATO | Eparina a basso peso molecolare | EBPM; dose > 3400 UI/die 1° dose: 12h prima Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere | Di norma: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni. In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| | Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente) | EBPM; dose > 3400 UI/die 1° dose: Anestesia generale/locale o anestesia spinale/epidurale: 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione | Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni. In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |
| 3 ** RISCHIO ELEVATISSIMO | Eparina a basso peso molecolare o fondaparinux*** + eventualmente mezzi fisici (calze/gambaletti antitrombo, compressione pneumatica intermittente) | EBPM; dose > 3400 UI/die 1° dose: Anestesia generale/locale o anestesia spinale/epidurale: 12h prima (eparina) 6-24h dopo (fondaparinux) Dosi successive: ogni 24h, a partire da 12h dopo l'intervento In caso di anestesia spinale/epidurale la dose deve essere somministrata almeno 4h dopo la rimozione dell'ago/catetere Le CCG devono essere indossate dall'ingresso in sala operatoria sino alla dimissione. La CPI deve essere applicata nel perioperatorio e mantenuta sino alla mobilizzazione | Limite minimo: 7 giorni Variabile a seconda dei tempi di mobilizzazione (consigliabile almeno 15 giorni). Negli oncologici è preferibile prolungarla sino a 30 giorni. In caso di immobilità prolungata e/o complicanze, la durata dovrà essere valutata nel singolo paziente |

* Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento considerare l'opportunità di usare solo mezzi fisici.

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

*** Fondaparinux indicato solo in chirurgia addominale maggiore.

Per la rimozione di catetere epidurale in corso di fondaparinux attendere 36 ore dall'ultima somministrazione ed eseguire la successiva somministrazione 12 ore dopo.

In caso di uso di eparina, controllare la conta piastrinica a giorni alterni la prima settimana e, se prosegue il trattamento, dopo 15 giorni dall'inizio della terapia.

Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in neurochirurgia

La stratificazione del rischio di TEV nei pazienti da sottoporre a intervento neurochirurgico risulta estremamente difficile. Pur in assenza di lavori prospettici forti, nelle linee guida ACCP gli interventi spinali sono considerati a basso rischio, ma vengono segnalati come possibili fattori di rischio aggiuntivo l'età >60 anni o addirittura >50 anni (Tolani 2007), precedenti episodi di TVP, i tumori, la paresi/plegia, l'approccio chirurgico per via anteriore, gli interventi di lunga durata. Negli ultimi anni il metodo più diffuso di profilassi è divenuta la terapia farmacologica con EBPM, che ha dimostrato un buon rapporto costo-efficacia.

Tabella: Dimensione del rischio di TEV in relazione al distretto anatomico interessato e al tipo di intervento.

| rischio | procedura |
|-----------------------|--|
| basso (punteggio 0) | interventi spinali esclusi i tumori |
| medio (punteggio 1) | interventi endocranici esclusi i tumori interventi spinali per tumore |
| elevato (punteggio 2) | interventi endocranici per tumore cerebrale senza fattori di rischio aggiuntivi interventi a basso/medio rischio in portatori di fattori aggiuntivi |

Raccomandazione

- Pazienti a basso rischio (score 0): si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce (**prova I A**).
- Pazienti a rischio moderato (score 1): si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5.000 U x 2/di, oppure con EBPM a dosaggio inferiore a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) in mono somministrazione.
- Si raccomanda solo profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (**prova I A**).
- Pazienti ad alto rischio (score 2): si raccomanda profilassi con ENF 5.000 U x 3/di o EBPM in dosi superiori a 3.400 U/di (a seconda dei diversi prodotti) (**prova I A**).
- Pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli, score >3): si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (**prova I A**).
- In pazienti ad altissimo rischio, per esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione per circa un mese (**prova I A**).



Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in cardiocirurgia

Il National Institute of Health and Clinical Excellence (Hill 2007) raccomanda che tutti i pazienti che si sottopongono a un intervento di cardiocirurgia eseguano profilassi meccanica con elastocompressione; se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, quali età >60 anni, scompenso cardiaco, catetere venoso centrale in sede, BMI >30, infarto miocardico recente e recente immobilità, all'elastocompressione deve essere associata la profilassi farmacologica con eparine a basso peso molecolare.

L'elastocompressione va applicata all'ammissione e mantenuta fino a quando il paziente non riacquista una normale mobilità

Raccomandazione

- Tutti i pazienti che devono essere sottoposti a intervento di cardiocirurgia devono seguire profilassi con eparina a basso peso molecolare e meccanoprofilassi con applicazione di elastocompressione (**prova VI A**).
- La profilassi farmacologica con eparine a basso peso molecolare e la profilassi meccanica con elastocompressione dovrebbero essere iniziate il giorno successivo a quello dell'intervento di cardiocirurgia (**prova VI A**).
- L'elastocompressione va mantenuta fino alla ripresa della normale attività motoria (**prova VI B**).



Appropriatezza prescrittiva per la profilassi del tromboembolismo venoso in Unità di Terapia Intensiva

Le principali linee guide disponibili sulla profilassi del TEV sottolineano che si tratta di una popolazione ad alto rischio di TEV, ma estremamente eterogenea per la quale è arduo stratificare il rischio trombotico individuale e nella quale è necessario ripetere una valutazione quotidiana del rischio trombotico e del rischio emorragico, influenzati non solo dalla patologia del paziente, ma anche dalle procedure e terapie attuate durante il ricovero.

Raccomandazione

- La profilassi farmacologica deve essere eseguita in tutti i pazienti ammessi in UTI dopo che in ogni paziente è stato individualmente valutato il rischio trombotico ed il rischio emorragico (**prova I A**).
- La profilassi farmacologica va eseguita con eparine a basso peso molecolare. La somministrazione di eparine a basso peso molecolare è sconsigliata solo nei pazienti con piastrinopenia eparina correlata e/o piastrinopenia negli ultimi 6 mesi (**prova I A**).
- Si consiglia di associare la profilassi meccanica mediante elastocompressione alla profilassi farmacologica, per tutti i pazienti ammessi in UTI, qualora non esistano condizioni locali che la controindichino (fissatori ortopedici, lesioni cutanee eccetera) (**prova II B**).
- Nei pazienti che all'ammissione in UTI hanno un rischio emorragico elevato e tale da rendere impossibile l'inizio della profilassi farmacologica, va iniziata immediatamente la profilassi meccanica mediante elastocompressione e/o applicazione di manicotti pneumatici. In questi pazienti è indicata la valutazione quotidiana del rischio emorragico per iniziare la profilassi farmacologica non appena possibile (**prova I A**).
- Per monitorare la reale efficacia della profilassi farmacologica e/o meccanica applicata si consiglia di eseguire una valutazione ultrasonografica dell'asse venoso degli arti inferiori e delle sedi venose in cui sono stati posizionati cateteri centrali entro 48 ore dall'ammissione in UTI e almeno una volta alla settimana nelle settimane successive (**prova II B**).
- Al momento della dimissione, si consiglia di dedicare una nota alla descrizione del profilo del rischio trombotico e/o emorragico del paziente durante il ricovero in UTI, specificando il tipo di profilassi farmacologica e/o meccanica eseguita, in modo da consentire la corretta prosecuzione delle misure di profilassi nella struttura di accoglienza (**prova VI B**).



LA TERAPIA

Appropriatezza prescrittiva nella Profilassi e nella Terapia
della Malattia Trombo-Embolica Venosa (MTEV)
Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM),
Inibitori Selettivi del Fattore Xa e Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Dicembre 2011

Mies

La Terapia della Malattia Trombo-Embolica Venosa (MTEV)

Nella pratica clinica corrente la principale indicazione per la quale vengono prescritti le eparine e gli anticoagulanti, è costituita dalla trombosi venosa profonda, alla quale viene quindi dedicata una breve trattazione. Di seguito viene discussa la tromboflebite superficiale, che merita un approfondimento per la sua diffusione nella popolazione e per il possibile maggior ricorso alla terapia con EBPM.

Trombosi venosa profonda

Viene definita trombosi venosa profonda (TVP) l'ostruzione, parziale o completa, di una o più vene del circolo profondo degli arti inferiori o superiori e/o delle vene della pelvi. L'embolia polmonare (EP) è la complicanza più temibile della TVP ed è causata dalla migrazione nel circolo arterioso polmonare di un trombo venoso profondo o di suoi frammenti. La TVP è un evento frequente che può complicare il decorso di interventi chirurgici, politraumatismi, malattie autoimmuni e neoplastiche, pur potendo presentarsi anche in soggetti in buone condizioni di salute. Non sono disponibili stime precise dell'incidenza della TVP, poiché essa è spesso asintomatica e di conseguenza non diagnosticata. Dati più precisi sono disponibili sulla prevalenza di TVP in alcune condizioni cliniche ad alto rischio. Se ricercata con la tecnica del fibrinogeno marcato, la TVP, in assenza di un'adeguata profilassi, si verifica in oltre il 10% dei pazienti di oltre 40 anni che subiscono un intervento elettivo di chirurgia addominale e in oltre il 50% di quelli sottoposti ad artroprotesi d'anca. Inoltre, la prevalenza di embolia polmonare asintomatica o paucisintomatica, non diagnosticata se non attivamente ricercata, è significativamente superiore alle forme che giungono alla diagnosi poiché sintomatiche, ed è dimostrato che la sintomatologia respiratoria è scarsamente predittiva di embolia polmonare anche nei pazienti con TVP prossimale confermata (Girard e coll.). Tutti questi pazienti andrebbero quindi indagati per la presenza o l'assenza di embolia polmonare.

I principali fattori di rischio di trombosi venosa profonda sono riassunti nella seguente tabella. Nell'ambito delle trombosi venose profonde bisogna tenere separato il problema della prevenzione della loro insorgenza dal problema del trattamento della trombosi conclamata. L'efficacia e la tollerabilità dell'eparina non frazionata (ENF) e delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) nella tromboprofilassi dei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica, ossia del tipo di chirurgia a maggiore rischio trombotico (artroprotesi di anca o ginocchio), sono state esaminate in maniera approfondita da Eikelboom e coll. in un'ampia meta-analisi, condotta sui dati ottenuti da 9 studi clinici, controllati versus placebo o assenza di trattamento, in un totale di 4.000 pazienti trattati per 4-6 settimane. L'analisi dei risultati ha rilevato che la terapia profilattica con farmaci eparinici è in grado di ridurre significativamente l'incidenza di trombosi venosa profonda sintomatica (1,3% vs. 3,3%, OR = 0,38), di trombosi venosa asintomatica rilevata dalla venografia (9,6% vs. 19,6% OR = 0,48%) e

della mortalità complessiva (0,1 vs. 0,3%). I pazienti trattati, inoltre, hanno avuto un'incidenza di episodi emorragici maggiori inferiore a quella dei gruppi di controllo (0,1% vs. 0,3%), mentre le emorragie di grado lieve-moderato sono occorse più frequentemente nei pazienti che hanno ricevuto gli anticoagulanti (3,7% vs. 2,5%). Gli autori di questo studio hanno stimato che la profilassi a lungo termine con eparinici è in grado di evitare 20 trombosi venose profonde sintomatiche e una morte per ogni 1.000 pazienti trattati.

Fattori di rischio per TVP

- Età >40; il rischio aumenta con l'aumentare dell'età
- Gravidanza e post-partuum (<30 giorni)
- Storia di TVP o embolia polmonare
- Contraccettivi ormonali o terapia sostitutiva ormonale
- Neoplasia attiva o terapia per neoplasia
- Sindrome nefrosica
- Patologie mediche acute (infezioni, insufficienza cardiaca, ecc.)
- Malattia infiammatoria intestinale
- Immobilizzazione: paralisi, gesso, allettamento, divieto di carico
- Malattie mieloproliferative e paraproteinemie
- Viaggio prolungato prima dell'intervento
- LAC, anticorpi anticardiolipina
- Varici
- Condizioni Trombofiliche molecolari
- Obesità grave (BMI: F >28, M>30)
- Catetere venoso centrale in sede

Non sono disponibili molti studi di confronto diretto tra le diverse EBPM, né nella profilassi della TVP né in altre indicazioni, tanto che diversi Autori già da tempo ne hanno sollecitato la progettazione e conduzione. Per quanto è possibile evincere da comparazioni indirette, tuttavia, non sembrano esistere differenze clinicamente significative tra le varie EBPM in termini di efficacia profilattica.

Il ruolo dei farmaci eparinici nel trattamento della TVP in atto è ben definito, in virtù della dimostrata efficacia in termini di miglioramento degli esiti emodinamici e clinici e di prevenzione delle recidive. La terapia di prima scelta della TVP prevede l'uso combinato di anticoagulanti orali e ENF o EBPM, con sospensione del farmaco eparinico al raggiungimento dell'INR target (2,0-3,0), per la maggior parte dei pazienti, riservando il trattamento trombolitico ai pazienti giovani e a quelli con embolismo polmonare grave.

Le EBPM hanno un'efficacia paragonabile all'ENF nella terapia della TVP ed il loro avvento ha determinato una notevole semplificazione del trattamento. La terapia con ENF, infatti, richiede la permanenza del paziente in ospedale per la somministrazione endovenosa del farmaco e il monitoraggio continuo dei parametri coagulativi, mentre le EBPM consentono un regime ambulatoriale, grazie all'efficienza della somministrazione sottocutanea e alla scarsità di effetti sull'aPTT, che rende superfluo il costante controllo dei valori di laboratorio.



Tromboflebite superficiale

La forma clinica più frequente di processo flebitico superficiale è, senza dubbio, la varicoflebite, che insorge sia su varici essenziali che su quelle secondarie a insufficienza venosa cronica, con meccanismo patogenetico legato alla stasi venosa nel tratto dilatato e contorto. Il trombo neoformato aderisce rapidamente alla parete venosa, per la presenza di una vivace risposta infiammatoria, e ciò rappresenta uno dei motivi della rarità di eventi embolici nei casi di tromboflebite superficiale.

La clinica di una varicoflebite è caratterizzata da esordio rapido, con aumento della consistenza, colorito rossastro, calore e dolore spontaneo esacerbato dalla palpazione. Il trattamento più comune delle varicoflebiti, considerate patologie acute di modesta gravità nonostante alcuni studi indichino un rischio di sviluppare TVP fino nel 25% dei casi prevede la somministrazione di FANS e l'utilizzo di metodi di contenzione elastica (medicata con FANS e non) per contrastare l'infiammazione e la stasi venosa. Nei casi in cui sussiste il pericolo di una propagazione del processo trombotico alle vene del circolo venoso profondo, per le dimensioni o per la posizione anatomica del trombo (>3 cm dallo sbocco) o per altri fattori di rischio concomitanti, è utile un trattamento antitrombotico con eparine; tra quelle disponibili in Italia, la parnaparina è l'unica EBPM a riportare in scheda tecnica l'indicazione al trattamento delle tromboflebiti acute superficiali, per quanto anche altre vengano prescritte in questa indicazione, di carattere prettamente ambulatoriale, in cui l'ENF ha chiari svantaggi dal punto di vista della praticità di impiego.

L'utilità della parnaparina nel trattamento delle varicoflebiti è stata valutata in studi condotti su pazienti affetti da flebopatie e sindromi associate di diversa natura e gravità. Il dosaggio di parnaparina utilizzato in queste ricerche è dipeso dal tipo e dalla gravità della patologia trattata, ma lo schema di mantenimento tipico prevedeva la somministrazione di 4250 o 6400 UI/die, per un periodo oscillante tra 1 e 3 mesi. Nei confronti diretti che hanno coinvolto pazienti affetti da varicoflebiti l'efficacia della parnaparina è risultata simile a quella di ENF. Gli orientamenti più moderni prevedono una terapia antitrombotica con EBPM solo nei pazienti con tromboflebite superficiale che interessi il distretto venoso della coscia, che rischi di estendersi al circolo venoso profondo, o che presentino altri fattori di rischio trombotico.



APPENDICE

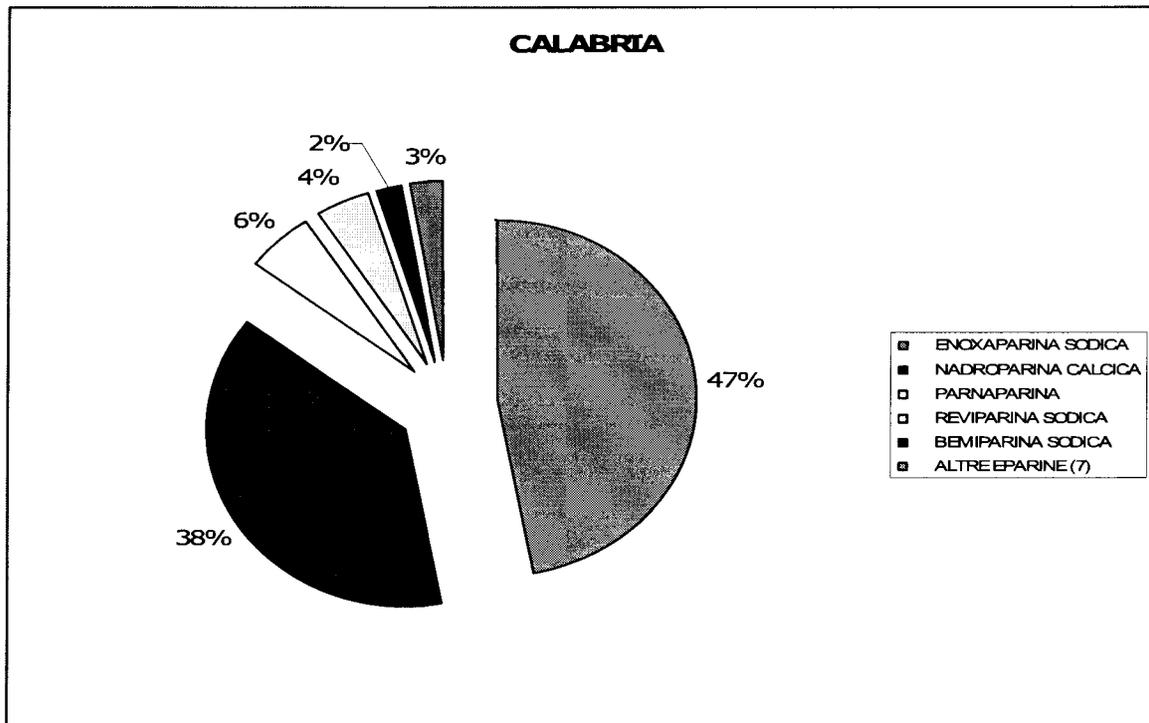
Appropriatezza prescrittiva nella Profilassi e nella Terapia
della Malattia Trombo-Embolica Venosa (MTEV)
Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM),
Inibitori Selettivi del Fattore Xa e Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

Dicembre 2011



Analisi dei Costi

L'appropriatezza d'uso dei farmaci, con particolare attenzione a quelli che maggiormente incidono sulla spesa, risulta essere uno dei principali obiettivi del Piano di Rientro della Regione Calabria, per come evidenziato anche dal rapporto OSMEd 2010 tra i farmaci che incidono maggiormente sulla spesa nazionale a livello territoriale e nelle strutture pubbliche vi sono le eparine a basso peso molecolare e gli antiaggreganti piastrinici entrambi in aumento sia come spesa sia come quantità prescritte. Gli antiaggreganti rappresentano inoltre i farmaci con la maggior prescrizione. Da un'analisi più dettagliata dei singoli sottogruppi, fra le eparine a basso peso molecolare l'enoaparina mantiene il primo posto sia nella prescrizione territoriale (2,5 DDD/1000 abitanti die) sia nella spesa (2,4 euro pro capite) con un incremento rispettivamente del 22,3% e del 21,4% ed è l'unico principio attivo di questa classe che compare fra i primi trenta farmaci a maggior spesa sul territorio con 143 milioni. Anche in Calabria si conferma questo trend tant'è che da un'analisi dei dati Sfera- AIFA tra le prime 30 molecole più incidenti sulla spesa territoriale l'enoaparina è posizionata al 7° posto per un valore di € 4.619.987,83 e con un incremento rispetto al 2009 in unità del 26,8% e del costo del 25,4%.



Mey

Tale crescita è confermata dai dati AIFA –Sfera del I trimestre 2011 che evidenziano una notevole variabilità delle DDDx 1000 abitanti residenti sia rispetto al dato Italia che al dato riferito alle singole Aziende Sanitarie della regione.

| CLASSE B01AB EPARINICI | SPEA NETTA SSN I TRIM 2011 | SPEA NETTA SSN I TRIM 2011 %PPG Previous Year | SPEA NETTA SSN I TRIM 2011 %V | SPEA NETTA SSN x 1000 AB. RES. I TRIM 2011 | SPEA NETTA SSN x 1000 AB. RES. I TRIM 2011 %PPG Previous Year | SPEA NETTA SSN x 1000 AB. RES. I TRIM 2011 %V | DDD x 1000 AB. RES. DIE I TRIM 2011 | DDD x 1000 AB. RES. DIE I TRIM 2011 %PPG Previous Year | DDD x 1000 AB. RES. DIE I TRIM 2011 %V |
|---------------------------|----------------------------------|--|---|--|---|---|---|---|--|
| CALABRIA | 3.036.466 | -4,9% | | 1.511 | -4,9% | | 6,85 | -3,8% | |
| ENOXAPARINA SODICA | 1.424.257 | 18,8% | 46,9% | 709 | 18,8% | 46,9% | 3,32 | 19,7% | 48,4% |
| NADROPARINACALCICA | 1.163.254 | -20,5% | 38,3% | 579 | -20,5% | 38,3% | 2,40 | -19,9% | 35,1% |
| PARNAPARINA | 172.402 | -12,1% | 5,7% | 86 | -12,1% | 5,7% | 0,35 | -11,1% | 5,1% |
| REVIPARINA SODICA | 134.080 | -15,5% | 4,4% | 67 | -15,5% | 4,4% | 0,36 | -15,2% | 5,3% |
| BEMIPARINA SODICA | 57.859 | -13,7% | 1,9% | 29 | -13,7% | 1,9% | 0,22 | -3,6% | 3,2% |
| DALTEPARINA SODICA | 43.748 | -46,0% | 1,4% | 22 | -46,0% | 1,4% | 0,10 | -46,2% | 1,4% |
| EPARINA CALCICA | 34.002 | 51,2% | 1,1% | 17 | 51,2% | 1,1% | 0,08 | -19,5% | 1,1% |
| ITALIA | 57.942.034 | 3,1% | | 960 | 3,1% | | 4,56 | 3,5% | |
| ENOXAPARINA SODICA | 33.925.713 | 14,1% | 58,6% | 562 | 14,1% | 58,6% | 2,71 | 15,3% | 59,4% |
| NADROPARINACALCICA | 13.526.258 | -14,6% | 23,3% | 224 | -14,6% | 23,3% | 0,97 | -13,6% | 21,2% |
| PARNAPARINA | 3.210.758 | -15,4% | 5,5% | 53 | -15,4% | 5,5% | 0,22 | -14,5% | 4,8% |
| REVIPARINA SODICA | 2.785.634 | 14,0% | 4,8% | 46 | 14,0% | 4,8% | 0,25 | 14,5% | 5,6% |
| DALTEPARINA SODICA | 2.211.950 | -5,2% | 3,8% | 37 | -5,2% | 3,8% | 0,16 | -5,2% | 3,6% |
| BEMIPARINA SODICA | 1.091.620 | -2,7% | 1,9% | 18 | -2,7% | 1,9% | 0,15 | -5,9% | 3,2% |

FONTE DATI: PROGETTO SFERA/AIFA

Per qualunque prescrizione, nella scelta del farmaco da utilizzare vanno innanzi tutto rispettate le diverse indicazioni riportate nelle schede tecniche autorizzate da AIFA relative a profilassi e terapia di specifiche condizioni cliniche e patologie. Laddove non siano disponibili evidenze della differente efficacia o sicurezza delle varie EBPM, e non sussistano differenze emergenti da quanto riportato nelle schede tecniche, esse vanno considerate terapeutamente equivalenti. In questi casi, l'analisi costo efficacia può essere validamente sostituita da una più semplice analisi di minimizzazione dei costi. I costi da considerare sono unicamente quelli farmaceutici, in quanto si presuppone che, a parità di risultati terapeutici e di sicurezza, le altre voci si equivalgono.

TABELLA ESEMPLIFICATIVA PRINCIPALI INDICAZIONI DELLE EBPM RIPORTATE NELLE SCHEDE TECNICHE

| Molecola | Profilassi nelle trombosi venose profonde in chirurgia generale e chirurgia ortopedica | Profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti non chirurgici | Trattamento delle trombosi venose profonde | Emodialisi | Sindromi coronariche acute |
|---|---|---|---|-------------------|-----------------------------------|
| Bemiparina Ivor® | X | | X* | X | |
| Dalteparina Fragmin® | X | | X* | X | X |
| Enoxaparina Clexane® Clexane T® | X | X | X* | X | X |
| Nadroparina Fraxiparina®, Seleparina® Fraxodi®, Seledie® | X | | X | X | X |
| Parnaparina Fluxum® | X | X | X | | |
| Reviparina Clivarina® | X | X | X* | | X ^{\$} |
| Fondaparinux Arixtra® | X [^] | X | X* | | X |

*= CON E SENZA EP

[^]= SOLO CHIR. ORTOPEDICA MAGGIORE

\$ = SOLO PREVENZIONE DEGLI EVENTI ACUTI IN ANGIOPLASTICA CORONARICA TRANSLUMINALE PERCUTANEA (PTCA)

NOTE: si sono ricondotte le indicazioni, senza semplificazioni eccessive, alla profilassi medica, a quella chirurgica, al trattamento della TVP., uso in emodialisi e sindrome coronarica acuta. La fonte è sempre la scheda tecnica. Le indicazioni sono coerenti con quelle individuate in seguito nella tabella per il calcolo dei costi.

LEGGE 648/96

IL Ministero della Salute ha approvato secondo le disposizioni della L. 648/96 l'uso di Nadroparina per "L'utilizzo nella profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio(KORANA>3),Con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista Ematologo o Oncologo".

Dosaggi dei farmaci antitrombotici

| MOLECOLA | POSOLOGIA ALTO E ALTISSIMO RISCHIO TEV | POSOLOGIA RISCHIO MODERATO TEV |
|---|--|--|
| Bemiparina Ivor® | 3.500 UI sc iniziando 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento e poi una volta al di | 2.500 U sc 6 ore dopo l'intervento e poi una volta al di. |
| Dalteparina Fragmin® | 5.00 UI sc 8-12 ore prima dell'intervento 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al di; oppure, in chirurgia ortopedica maggiore, 2.500 U 1-2 ore prima e 2.500 U 8-12 ore dopo l'intervento, quindi 5.000 U/di; oppure, solo per la chirurgia d'anca, 2.500 U 4-8 ore dopo l'intervento, quindi 5.000 U/di; | 2.500 U sc 1-2 ore prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento; |
| Enoxaparina Clexane® Clexane T® | 4.000 U sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al di; | 2.000 U sc una volta al di iniziando 12 ore prima dell'intervento; |
| Nadroparina Fraxiparina®, Seleparina® Fraxodi®, Seledie® | in chirurgia ortopedica maggiore, 38 U/kg 12 ore prima dell'intervento e 12 ore dopo, 38 U/kg ogni 24 ore nei tre giorni successivi l'intervento, incrementando quindi la dose a 57 U/kg/di; in altri pazienti ad alto rischio: peso <50 kg 2.850 UI (0,3 ml) sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al di; peso 50-70 kg 3.800 UI (0,4 ml) con le stesse modalità; peso >70 kg 5.700 UI (0,6 ml) con le stesse modalità; | 2.850 U (0,3 ml) sc 2-4 ore prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento; |
| Parnaparina Fluxum® | 4.250 U (0,4 ml) sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al di; | 3.200 U (0,3 ml) sc 2 ore prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento; |
| Reviparina Clivarina® | 4.200 U sc 12 ore prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al di; | 1.750 U sc 2 ore prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento; |
| Fondaparinux Arixtra® | 2,5 mg sc 6-24 ore dopo l'intervento e poi una volta al di; | |
| NOTE | Nei pazienti non chirurgici si deve prescrivere il dosaggio di mantenimento della chirurgia sopra indicato. | Nei pazienti medici si applica la dose dell'alto rischio. |

M. M.

Per favorire il confronto fra le diverse EBPM disponibili e la scelta del farmaco da prescrivere, nella tabella allegata al documento sono riportati i costi relativi ad una terapia di 30 giorni impostata, secondo la posologia indicata in scheda tecnica. Il costo della terapia è quello sostenuto dall'Azienda per l'acquisto dei medicinali secondo l'Accordo Quadro, è inoltre riportato il prezzo al pubblico (banca dati CODIFA). Il dato è IVA esclusa.

Raccomandazioni conclusive

Nella scelta della molecola da prescrivere si raccomanda quanto di seguito riportato:

- verificare attentamente che la scheda tecnica della molecola comprenda l'indicazione per l'utilizzo previsto, sia per la profilassi sia per la terapia;
- per le dosi e la durata del trattamento, si tenga conto di quanto previsto nella scheda tecnica e di quanto riportato nel documento di cui sopra ;
- che l'uso di ciascuno dei farmaci indicati nelle tabelle allegate al presente documento, deve essere contestualizzato al programma clinico individuale del paziente con particolare riferimento, nel caso di procedure operatorie, all'intervallo di tempo tra l'evento causa della patologia e l'intervallo chirurgico, nonché, al tipo di anestesia programmata
- se non disponibili evidenze della differente efficacia o sicurezza delle varie EBPM, né differenze emergenti dalle schede tecniche, esse vanno considerate terapeuticamente equivalenti, e quindi la scelta va basata esclusivamente su considerazioni di costo prediligendo la terapia a più basso costo. E tenendo conto di quanto definito nel PTR (Prontuario Terapeutico Regionale) in merito alle indicazioni .

Attualmente sulla base delle evidenze disponibili (di costo-efficacia) il dabigatran e il rivaroxaban non sostituiscono le eparine a basso peso molecolare nella terapia di prevenzione degli eventi trombotici in chirurgia ortopedica , le eparine a basso peso molecolare rappresentano il trattamento di prima scelta



BIBLIOGRAFIA

- Anderson FA jr et al. Risk factor for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: S 9-16.
- Brenner DW et al. Venous thromboembolism. *J Urol* 1989; 142: 1403-11.
- Cohen AT et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-59.
- Di Minno G et al. First Ambulatory Screening On Thromboembolism (FAST) Study Group. The First Ambulatory Screening on Thromboembolism (FAST): a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1459-66.
- Douketis J et al. Canadian Critical Care Trials Group. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the LMWH Dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics *Arch Internal Med* 2008; 168: 1805-1812.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119: S132-175.
- Geerts WH et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S381-454.
- Shekarriz B et al. Intraoperative, perioperative and long-term complications of radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 639-53.
- Gogarten W et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 999-1015.
- Heinzer H et al. Thromboembolic complication rate after radical retropubic prostatectomy: impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphoceles and hematomas. *Eur Urol* 1998; 33: 86-90.
- Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003; 124: 386-392.
- Kucher N et al. Physician compliance with advanced electronic alerts for preventing venous thromboembolism among hospitalized medical patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1291-96.
- Pettus JA et al. Perioperative clinical thromboembolic events after radical or partial nephrectomy. *Urology* 2006; 68: 988-89.
- Samama MM et al. An Electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgery patients. *Haematologica* 2006; 91: 64-70.
- Rosignol G, Léandri P, Gautier JR, Quintens H, Gabay-Torbiero L, Tap G. Radical retropubic prostatectomy: complications and quality of life (429 cases, 1983-1989). *Eur Urol* 1991; 19: 186-91.
- Treasure T et al. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *J R Soc Med* 2010; 103: 210-21.
- Tolani KA et al. Prevention and treatment of homeostatic disorders after central neurosurgical procedures. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2007; 21: 539-556.
- Zincke H et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850-57.
- White RH et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90: 446-55.

