

LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN CHIRURGIA ORTOPEDICA SOSTITUTIVA DELL'ANCA E DEL GINOCCHIO

Banca dati comparativa tra Linee Guida e raccomandazioni per la pratica clinica

GRUPPO DI LAVORO LINEE GUIDA SIOT

Responsabile del progetto
PIETRO BARTOLOZZI

Coordinatori
ANDREA PICCIOLI
EMILIO ROMANINI

Redazione del documento
EMILIO ROMANINI

ArtroGruppo, Casa di Cura San Feliciano, Roma
GABRIELE TUCCI
Azienda USL Roma H, Polo H2, U.O.C. Ortopedia e Traumatologia
GUSTAVO ZANOLI

Università di Ferrara, Casa di Cura S. Maria Maddalena (RO)
GLOBE, Gruppo di Lavoro Ortopedia basata su prove di efficacia

LUCIANO SAGLIOCCA

Agenzia Regionale Sanitaria Campania, Napoli

Revisione esterna e redazione Consenso Intersocietario
FRANCESCO BIGGI

U.O.A. Ortopedia e Traumatologia, ULSS 1, Belluno

GIORGIO DANELLI

Divisione di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

GIORGIO DELLA ROCCA

Clinica Anestesia e Rianimazione, Università di Udine

PAOLO GROSSI

Servizio di Anestesia Polispécialistica, I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, S. Donato Milanese (MI)

DAVIDE IMBERTI

U.O.C. Medicina Interna, Ospedale Civile di Piacenza

RAFFAELE LANDOLFI

Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Mediche Specialistiche, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

NICOLA RENZO LAURORA

U.O.C. Cure Primarie, Distretto Socio Sanitario 1, G.B. Giustinian, Venezia - Area Cardiovascolare SIMG, Venezia

GUALTIERO PALARETI

U.O. Angiologia e Malattie della Coagulazione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

DOMENICO PRISCO

Dipartimento di Area Critica Medico-chirurgica, Università di Firenze, S.O.D. Patologia Medica, DAI Biomedicina, AOU Careggi, Firenze

FILIPPO RANDELLI

Centro di Chirurgia dell'Anca, Ortopedia e Traumatologia II, I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, S. Donato Milanese (MI)

Indirizzo per la corrispondenza
lineeguidasiot@siot.it

OBIETTIVI

1. Confrontare le linee guida disponibili sul tema e analizzarne criticamente le eventuali differenze, per aiutare il clinico a comprendere meglio i criteri adottati, i valori e le assunzioni alla base delle interpretazioni e le implicazioni che possono derivare dall'applicazione di un'opzione rispetto a un'altra.
2. Valutare se la nuova generazione di farmaci, che è stata recentemente autorizzata all'uso in chirurgia protesica, presenti evidenze sufficienti per una valutazione comparativa del suo profilo beneficio rischio e come sia stata recepita nelle diverse linee guida.
3. Razionalizzare, sulla base della lettura critica delle linee guida messe a confronto, la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia protesica.

Fonti bibliografiche e strategia di ricerca

- Linee guida istituzionali
- *Cochrane Library*
- *Medline (Pubmed)*
- *Tripdatabase*
- *Google Scholar*

Le diverse fonti sopra riportate sono state interrogate utilizzando diverse combinazioni di parole chiave per identificare il maggior numero possibile di pubblicazioni. Le ricerche sono state effettuate nel mese di settembre 2010 e aggiornate nel mese di marzo 2011.

Quesiti affrontati

- Qualità metodologica delle linee guida disponibili.
- Scelta del farmaco.
- Tempi di somministrazione.
- Durata della profilassi.

Aspetti non trattati

Profilassi antitrombotica in chirurgia ortopedica diversa dalla protesica dell'anca e del ginocchio in elezione
Analisi dei fattori di rischio peri-operatorio individuali

INTRODUZIONE ALLA VALUTAZIONE COMPARATIVA DELLE LINEE GUIDA

Il tromboembolismo venoso successivo a chirurgia ortopedica elettiva maggiore (protesi d'anca e di ginocchio) è una complicanza nota e ampiamente descritta in letteratura. La trombosi venosa profonda (TVP) e la sindrome post-trombotica sono condizioni relativamente comuni con un impatto potenzialmente rilevante sulla morbilità post-operatoria, mentre l'embolia polmonare (EP), fortunatamente assai più rara, è invece una causa importante di mortalità ospedaliera.

In assenza di profilassi l'incidenza di TVP è descritta in una percentuale variabile dal 45 al 57% per la chirurgia protesica dell'anca e dal 40 all'84% per quella di ginocchio, rendendo di fatto indispensabile il ricorso a strategie di prevenzione peri-operatoria, oramai consolidate da diversi decenni. Numerosi studi controllati randomizzati (RCT), condotti per testare farmaci e schemi di trattamento, hanno evidenziato una progressiva riduzione dell'incidenza di TVP, dal 40-60% nei bracci placebo degli studi pubblicati negli anni '70-'80 all'attuale 4-5% dei soggetti trattati per 28-35 giorni con eparine a basso peso molecolare o fondaparinux o con i nuovi anticoagulanti orali.

Questa importante capacità di riduzione degli eventi tromboembolici è stata dimostrata essenzialmente sulla TVP, ma si assume sul piano fisiopatologico che l'efficacia dimostrata nella prevenzione della TVP possa riflettersi in una proporzionale riduzione dell'embolia polmonare, che rappresenta l'esito clinicamente più rilevante e di maggiore interesse per gli ortopedici e per i loro pazienti.

Peraltro, la misura di un evento raro come l'EP fatale richiederebbe, per dimostrare l'efficacia della profilassi utilizzando l'embolia come *endpoint*, un trial di dimensioni talmente elevate da renderlo di fatto impraticabile. Basandosi su dati del registro norvegese degli impianti, che riportavano una mortalità a 60 giorni per EP dello 0,37% su 67.548 pazienti sottoposti a chirurgia protesica dell'anca, si è calcolato che sarebbe necessaria la randomizzazione di 30.000 pazienti per dimostrare una riduzione del 50% della mortalità tra due farmaci a confronto.

Ciò premesso, la ricerca comunque non si è fermata e sono disponibili per il clinico numerosi farmaci anticoagulanti di provata efficacia, per i quali tuttavia è indispensabile valutare i benefici rispetto al rischio di sanguinamento potenzialmente correlato. Nel caso dell'Ortopedia vanno considerate non solo le emorragie maggiori, potenzialmente fatali, ma anche quelle del sito chirurgico, che possono compromettere il risultato dell'intervento e in ultima analisi la qualità di vita del paziente. La valutazione del rischio emorragico correlato a trattamenti più efficaci e prolungati, stimato tra l'1 e il 3%, è molto più difficile della stima di efficacia; ciò è dovuto alla variabilità delle definizioni adottate e delle modalità di accertamento, per cui all'inter-

no di coorti di pazienti simili trattati con uno stesso regime il rischio emorragico ha fornito stime molto variabili.

Per valutare il punto di bilanciamento tra benefici e rischi per esiti importanti (embolia ed emorragie maggiori) ma poco frequenti (< 1%) l'osservazione clinica non è appropriata, mentre i singoli RCT possono generare problemi di interpretazione dei risultati, generalmente ricavati da *endpoint* surrogati e/o su campioni sottodimensionati per valutare differenze su esiti clinici rilevanti.

Nel tentativo di indirizzare la pratica clinica verso uno schema di profilassi in grado di assicurare il migliore profilo beneficio-rischio, diverse agenzie nazionali e associazioni di professionisti hanno prodotto linee guida basate su evidenze che però sono giunte a formulare raccomandazioni conflittuali, avviando un intenso dibattito scientifico ancora in corso.

Scopo del lavoro è stato pertanto quello di ricercare in maniera sistematica le linee guida di maggiore interesse sul tema disponibili in letteratura e di analizzarle criticamente, per fornire ai clinici un ausilio nell'interpretazione di uno scenario complesso e a tratti conflittuale. Quindi si è deciso di riproporre anche sul Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia, un documento intersocietario di riferimento sul tema che, con la formula del consenso multidisciplinare tra esperti, risolve gli argomenti più controversi e fornisce chiare raccomandazioni per la pratica clinica.

RICERCA DELLE LINEE GUIDA, SINTESI E ANALISI CRITICA DELLE RACCOMANDAZIONI, VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA

Una revisione sistematica della letteratura è stata condotta allo scopo di identificare le linee guida disponibili sul tema della profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio. Sono state identificate tre linee guida prodotte da fonti autorevoli e ampiamente diffuse nella pratica clinica a livello internazionale:

- 1) *American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)*: linea guida sulla prevenzione dell'embolia polmonare sintomatica (EP) nei pazienti sottoposti a artroplastica totale dell'anca o del ginocchio (2007);
- 2) *American College of Chest Physicians (ACCP)*: prevenzione del tromboembolismo venoso (2008) (NdR: nella linea guida è presente un capitolo riferito alla chirurgia protesica ortopedica);
- 3) *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*: riduzione del tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) nei pazienti ricoverati (2010) (NdR nella linea guida è presente un capitolo riferito alla chirurgia protesica ortopedica).

Dopo un'analisi comparativa delle raccomandazioni suggerite è stata effettuata un'analisi qualitativa dei tre documenti per mezzo di una metodologia esplicita, per identificare e descrivere la metodologia adottata.

TABELLA I.
Sintesi delle raccomandazioni a confronto.

Protesi d'anca: raccomandazioni			
Linea guida	AAOS	ACCP	NICE
Profilassi meccanica	<p>Valutare i pazienti per la profilassi meccanica peri operatoria</p> <p><i>Livello di evidenza III</i> <i>Grado B</i></p> <p>Nel postoperatorio i pazienti devono essere valutati per continuare la profilassi meccanica fino alla dimissione</p> <p><i>Livello di evidenza IV</i> <i>Grado C</i></p>	<p>Si consiglia di utilizzare i metodi di profilassi meccanica principalmente nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (<i>Grado 1 A</i>) o eventualmente in aggiunta alla profilassi con anticoagulanti. (<i>Grado 2 A</i>)</p> <p>Per i pazienti che utilizzano la profilassi meccanica si consiglia di rivolgere particolare attenzione per assicurarne un corretto utilizzo e un'ottimale aderenza <i>Grado 1 A</i></p>	<p>Si consiglia una profilassi combinata meccanica e farmacologica</p> <p>Iniziare la profilassi meccanica al ricovero, scegliendo uno qualsiasi dei seguenti, a seconda delle caratteristiche del paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> calze elastiche anti-trombo usate con cautela. dispositivo di pompa venosa plantare dispositivo di compressione pneumatica intermittente <p>Proseguire la profilassi meccanica finché il paziente non ha più una mobilità significativamente ridotta</p>
Profilassi farmacologica	<p>NB: la linea guida AAOS suddivide ulteriormente i pazienti a rischio emorragico in base al rischio di EP.</p> <p><i>Pazienti a rischio standard di EP</i></p> <p>Dovrebbe essere considerata la profilassi farmacologica con uno dei seguenti farmaci (riportati in ordine alfabetico):</p> <ul style="list-style-type: none"> aspirina, 325 mg x2 (ridurre a 81 mg x1 in caso si manifestino sintomi gastrointestinali), a partire dal giorno dell'intervento, per 6 settimane EBPM alla dose indicata dalla scheda tecnica, a partire da 12-24 ore dopo l'intervento o dopo la rimozione del catetere epidurale per 7-12 giorni pentasaccaridi sintetici, alla dose indicata dal foglietto illustrativo, a partire 12-24 ore dopo l'intervento (o dopo la rimozione del catetere epidurale), per 7-12 giorni warfarin, con l'obiettivo di un INR $\leq 2,0$, iniziando la sera prima o la notte dopo l'intervento chirurgico, per 2-6 settimane <p><i>Livello di evidenza III, Grado B</i> (scelta del farmaco), <i>Grado C</i> (dosaggio e tempi)</p> <p>Note: Il grado della raccomandazione è stato ridotto da B a C per dosaggio e tempo a causa della mancanza di evidenze concordanti in letteratura che definiscano chiaramente un regime superiore</p> <p>NB: Le EBPM e i pentasaccaridi sintetici non sono stati sufficientemente valutati per periodi di tempo più lunghi da permettere raccomandazioni oltre tale periodo)</p> <p><i>Pazienti ad elevato rischio di EP</i></p> <p>Dovrebbe essere considerata la profilassi farmacologica con uno dei seguenti farmaci (riportati in ordine alfabetico):</p> <ul style="list-style-type: none"> aspirina, 325 mg x2 (ridurre a 81 mg x1 in caso si manifestino sintomi gastrointestinali), a partire dal giorno dell'intervento, per 6 settimane EBPM alla dose indicata dalla scheda tecnica, a partire da 12-24 ore dopo l'intervento o dopo la rimozione del catetere epidurale per 7-12 giorni pentasaccaridi sintetici, alla dose indicata dal foglietto illustrativo, a partire 12-24 ore dopo l'intervento (o dopo la rimozione del catetere epidurale), per 7-12 giorni warfarin, con l'obiettivo di un INR ca. 2 iniziando la sera prima o la notte dopo l'intervento chirurgico, per 2-6 settimane <p><i>Livello di evidenza III, Grado B</i> (scelta del farmaco), <i>Grado C</i> (dosaggio e tempi)</p> <p>Note: Il grado della raccomandazione è stato ridotto da B a C per dosaggio e tempo a causa della mancanza di evidenze concordanti in letteratura sulla stratificazione del rischio delle popolazioni di pazienti. Attualmente nessuno studio include nei gruppi pazienti ad elevato rischio di sanguinamento</p>	<p>Si raccomanda l'uso di uno seguenti anticoagulanti:</p> <ul style="list-style-type: none"> EBPM alle dosi usuali per rischio elevato, iniziate 12 prima dell'intervento chirurgico o 12-24 ore dopo l'intervento, o 4-6 ore dopo l'intervento a metà della dose abituale per rischio elevato, aumentando alla dose abituale per rischio elevato il giorno seguente fondaparinux (2.5 mg iniziato 6-24 ore dopo l'intervento chirurgico) warfarin iniziato prima dell'intervento o la sera dell'intervento chirurgico (INR target 2.5; INR range 2-3) <p><i>Tutte di Grado 1A</i></p> <p>Non sono raccomandati come unico metodo di tromboprofilassi:</p> <ul style="list-style-type: none"> aspirina destrano eparina non frazionata calze elastiche pompa venosa plantare <p><i>Tutte di Grado 1A</i></p> <p>Dose e durata</p> <p><i>Dosaggi:</i> per tutti i farmaci suggeriti, si raccomanda di utilizzare la dose indicata sulla scheda tecnica</p> <p><i>Grado 1C</i></p> <p>Durata profilassi: si raccomanda la tromboprofilassi con uno dei farmaci consigliati per almeno 10 giorni</p> <p><i>Grado 1A</i></p> <p>La durata del trattamento può essere estesa fino a 35 giorni dopo l'intervento per i seguenti farmaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> EBPM (<i>Grado 1 A</i>) warfarin (<i>Grado 1B</i>) fondaparinux (<i>Grado 1C</i>) 	<p>Iniziare la profilassi farmacologica dopo l'intervento chirurgico, purché non ci siano controindicazioni, scegliendo tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> fondaparinux, a partire da 6 ore dopo l'intervento chirurgico EBPM, a partire da 6-12 ore dopo l'intervento chirurgico eparina non frazionata (in caso di insufficienza renale) a partire da 6-12 ore dopo l'intervento chirurgico <p>Continuare la profilassi farmacologica per 28-35 giorni in accordo con la scheda tecnica del farmaco prescelto</p> <p>* Dabigatran etexilato, a partire da 1-4 ore dopo l'intervento chirurgico è raccomandato come opzione per la prevenzione primaria degli eventi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico elettivo di sostituzione totale dell'anca</p> <p>** Rivaroxaban, a partire da 6-10 ore dopo l'intervento chirurgico è raccomandato come opzione per la prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico elettivo di sostituzione totale dell'anca</p>

(continua)

(Tab. I - segue)

Pazienti ad elevato rischio di sanguinamento			
	<p>Pazienti a rischio standard di EP</p> <p>Dovrebbe essere considerata la profilassi farmacologica con uno dei seguenti farmaci (riportati in ordine alfabetico):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aspirina, 325 mg x2 (ridurre a 81 mg x1 in caso si manifestino sintomi gastrointestinali), a partire dal giorno dell'intervento, per 6 settimane • warfarin, con l'obiettivo di un INR \leq 2,0, iniziando la sera prima o la notte dopo l'intervento chirurgico, per 2-6 settimane • nessun farmaco <p>Livello di evidenza III Grado C</p> <p>Note: Il grado della raccomandazione è stato ridotto da B a C per la mancanza di evidenze concordanti in letteratura sulla stratificazione del rischio delle popolazioni di pazienti. Attualmente nessuno studio include nei gruppi pazienti ad elevato rischio di sanguinamento.</p> <p>Pazienti a rischio elevato di EP</p> <p>Dovrebbe essere considerata la profilassi farmacologica con uno dei seguenti farmaci (riportati in ordine alfabetico):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aspirina, 325 mg x2 (ridurre a 81 mg x1 in caso si manifestino sintomi gastrointestinali), a partire dal giorno dell'intervento, per 6 settimane • warfarin, con l'obiettivo di un INR \leq 2,0, iniziando la sera prima o la notte dopo l'intervento chirurgico, per 2-6 settimane • nessun farmaco <p>Livello di evidenza III Grado C</p> <p>Note: Il grado della raccomandazione è stato ridotto da B a C per la mancanza di evidenze concordanti in letteratura sulla stratificazione del rischio delle popolazioni di pazienti. Attualmente nessuno studio include nei gruppi pazienti ad elevato rischio di sanguinamento e di EP</p>	<p>Si raccomanda l'uso ottimale della profilassi meccanica con pompa venosa plantare o pompa a compressione intermittente</p> <p>Grado 1A</p> <p>Quando l'alto rischio di sanguinamento si riduce, si consiglia di sostituire o aggiungere alla profilassi meccanica quella farmacologica</p> <p>Grado 1C</p>	<p>Valutare tutti i pazienti per il rischio emorragico prima di sottoporli a profilassi</p> <p>Non offrire la profilassi farmacologica a pazienti con uno dei seguenti fattori i rischi di trombotosi non siano maggiori di quelli di sanguinamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emorragia in atto • Disordini emorragici acquisiti (es. insufficienza epatica) • Uso concomitante di anticoagulanti che aumentano il rischio emorragico (es warfarin con INR > 2) • Puntura lombare/epidurale/anestesia spinale prevista entro le successive 12 ore • Puntura lombare/epidurale/anestesia spinale nelle 4 ore precedenti • Ictus acuto • Trombocitopenia (piastrine < 75 x 10⁹/l) • Ipertensione sistolica non controllata (230/120 mmHg o più alta) • Disordini emorragici ereditari non trattati (es. emofilia, malattia di von Willebrand) <p>Note: I fattori sopraelencati rappresentano criteri di esclusione dagli studi clinici, avvertenze contenute nelle schede tecniche, indicazioni di clinici esperti e commenti di utilizzatori ritenuti validi</p>

TABELLA II.

Sintesi delle raccomandazioni a confronto.

Protesi di ginocchio: raccomandazioni

Linea guida	AAOS	ACCP	NICE
Profilassi meccanica	<p>Valutare i pazienti per la profilassi meccanica peri operatoria</p> <p>Livello di evidenza III Grado B</p> <p>Nel postoperatorio i pazienti devono essere valutati per continuare la profilassi meccanica fino alla dimissione</p> <p>Livello di evidenza IV Grado C</p>	<p>Si consiglia di utilizzare i metodi di profilassi meccanica principalmente nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (Grado 1 A) o eventualmente in aggiunta alla profilassi con anticoagulanti. (Grado 2 A)</p> <p>Per i pazienti che utilizzano la profilassi meccanica si consiglia di rivolgere particolare attenzione per assicurarne un corretto utilizzo e un'ottimale aderenza</p> <p>Grado 1 A</p>	<p>Iniziare la profilassi meccanica al ricovero, scegliendo uno qualsiasi dei seguenti, a seconda delle caratteristiche del paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • calze elastiche anti-trombo usate con cautela. • dispositivo di pompa venosa plantare • dispositivo di compressione pneumatica intermittente <p>Proseguire la profilassi meccanica finché il paziente non ha più una mobilità significativamente ridotta</p>

(continua)

(Tab. II - segue)

<p>Profilassi farmacologica</p>	<p>NB: la linea guida AAOS suddivide ulteriormente i pazienti a rischio emorragico in base al rischio di EP</p> <p>Pazienti a rischio standard di EP</p> <p>Dovrebbe essere considerata la profilassi farmacologica con uno dei seguenti farmaci (riportati in ordine alfabetico):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aspirina, 325 mg x2 (ridurre a 81 mg x1 in caso si manifestino sintomi gastrointestinali), a partire dal giorno dell'intervento, per 6 settimane • EBPM alla dose indicata dalla scheda tecnica, a partire da 12-24 ore dopo l'intervento o dopo la rimozione del catetere epidurale per 7-12 giorni • pentasaccaridi sintetici, alla dose indicata dal foglietto illustrativo, a partire 12-24 ore dopo l'intervento (o dopo la rimozione del catetere epidurale), per 7-12 giorni • warfarin, con l'obiettivo di un INR ca. 2,0, iniziando la sera prima o la notte dopo l'intervento chirurgico, per 2-6 settimane <p>Livello di evidenza III, Grado B (scelta del farmaco), Grado C (dosaggio e tempi)</p> <p>Note: Il grado della raccomandazione è stato ridotto da B a C per dosaggio e tempo a causa della mancanza di evidenze concordanti in letteratura che definiscano chiaramente un regime superiore. Le EBPM e i pentasaccaridi sintetici non sono stati sufficientemente valutati per periodi di tempo più lunghi da permettere raccomandazioni oltre tale periodo)</p> <p>Pazienti ad elevato rischio di EP</p> <p>Dovrebbe essere considerata la profilassi farmacologica con uno dei seguenti farmaci (riportati in ordine alfabetico):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EBPM alla dose indicata dalla scheda tecnica, a partire da 12-24 ore dopo l'intervento o dopo la rimozione del catetere epidurale per 7-12 giorni • pentasaccaridi sintetici, alla dose indicata dal foglietto illustrativo, a partire 12-24 ore dopo l'intervento (o dopo la rimozione del catetere epidurale), per 7-12 giorni • warfarin, con l'obiettivo di un INR ca. 2 iniziando la sera prima o la notte dopo l'intervento chirurgico, per 2-6 settimane <p>Livello di evidenza III, Grado B (scelta del farmaco), Grado C (dosaggio e tempi)</p> <p>Note: Il grado della raccomandazione è stato ridotto da B a C per dosaggio e tempo a causa della mancanza di evidenze concordanti in letteratura sulla stratificazione del rischio delle popolazioni di pazienti. Attualmente nessuno studio include nei gruppi pazienti ad elevato rischio di sanguinamento. Le EBPM e i pentasaccaridi sintetici non sono stati sufficientemente valutati per periodi di tempo più lunghi da permettere raccomandazioni oltre tale periodo)</p>	<p>Si raccomanda la profilassi di routine con uno dei seguenti anticoagulanti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EBPM alle dosi usuali per rischio elevato • fondaparinux • warfarin a dosaggio adeguato (INR target 2,5; INR range 2-3) <p>Tutte di Grado 1A</p> <p>Non sono raccomandati come unico metodo di profilassi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aspirina (grado 1A) • eparina non frazionata (grado 1A) • pompa venosa plantare (grado 1B) <p>Dose e durata</p> <p>Dosaggi: Per tutti i farmaci suggeriti, si raccomanda di utilizzare la dose indicata sulla scheda tecnica</p> <p>Grado 1C</p> <p>Durata profilassi: si raccomanda la tromboprofilassi con uno dei farmaci consigliati per almeno 10 giorni</p> <p>Grado 1A</p> <p>La durata del trattamento può essere estesa fino a 35 giorni dopo l'intervento per i seguenti farmaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EBPM (Grado 1C) • warfarin (Grado 1C) • fondaparinux (Grado 1C) 	<p>Iniziare la profilassi farmacologica dopo l'intervento chirurgico, in assenza di controindicazioni, scegliendo tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fondaparinux, a partire da 6 ore dopo l'intervento chirurgico • EBPM, a partire da 6-12 ore dopo l'intervento chirurgico • eparina non frazionata (in caso di insufficienza renale) a partire da 6-12 ore dopo l'intervento chirurgico <p>Continuare la profilassi farmacologica per 28-35 giorni in accordo con la scheda tecnica del farmaco prescelto</p> <p>* Dabigatran etexilato, a partire da 1-4 ore dopo l'intervento chirurgico è raccomandato come opzione per la prevenzione primaria degli eventi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico elettivo di sostituzione totale dell'anca</p> <p>** Rivaroxaban, a partire da 6-10 ore dopo l'intervento chirurgico è raccomandato come opzione per la prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico elettivo di sostituzione totale dell'anca</p>
--	---	---	--

(continua)

(Tab. II - segue)

Pazienti ad elevato rischio di sanguinamento			
	<p>Pazienti a rischio standard di EP</p> <p>Dovrebbe essere considerata la profilassi farmacologica con uno dei seguenti farmaci (riportati in ordine alfabetico):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aspirina, 325 mg x2 (ridurre a 81 mg x1 in caso si manifestino sintomi gastrointestinali), a partire dal giorno dell'intervento, per 6 settimane • warfarin, con l'obiettivo di un INR \leq 2,0, iniziando la sera prima o la notte dopo l'intervento chirurgico, per 2-6 settimane • nessun farmaco <p>Livello di evidenza III Grado C</p> <p>Note: Il grado della raccomandazione è stato ridotto da B a C per la mancanza di evidenze concordanti in letteratura sulla stratificazione del rischio delle popolazioni di pazienti. Attualmente nessuno studio include nei gruppi pazienti ad elevato rischio di sanguinamento.</p> <p>Pazienti a rischio elevato di EP</p> <p>Dovrebbe essere considerata la profilassi farmacologica con uno dei seguenti farmaci (riportati in ordine alfabetico):</p> <ul style="list-style-type: none"> • aspirina, 325 mg x2 (ridurre a 81 mg x1 in caso si manifestino sintomi gastrointestinali), a partire dal giorno dell'intervento, per 6 settimane; • warfarin, con l'obiettivo di un INR \leq 2,0, iniziando la sera prima o la notte dopo l'intervento chirurgico, per 2-6 settimane • nessun farmaco <p>Livello di evidenza III Grado C</p> <p>Note: Il grado della raccomandazione è stato ridotto da B a C per la mancanza di evidenze concordanti in letteratura sulla stratificazione del rischio delle popolazioni di pazienti. Attualmente nessuno studio include nei gruppi pazienti ad elevato rischio di sanguinamento e di EP</p>	<p>Si raccomanda l'uso ottimale della profilassi meccanica con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pompa a compressione intermittente (Grado 1A) • pompa venosa plantare (Grado 1B) <p>Quando l'alto rischio di sanguinamento si riduce, si consiglia di sostituire o aggiungere alla profilassi meccanica quella farmacologica Grado 1C</p>	<p>Valutare tutti i pazienti per il rischio emorragico prima di sottoporli a profilassi.</p> <p>Non offrire la profilassi farmacologica a pazienti con uno dei seguenti fattori a rischio a meno che, a giudizio clinico, i rischi di trombosi non siano maggiori di quelli di sanguinamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emorragia in atto • Disordini emorragici acquisiti (es. insufficienza epatica) • Uso concomitante di anticoagulanti che aumentano il rischio emorragico (es warfarin con INR > 2) • Puntura lombare/epidurale/anestesia spinale prevista entro le successive 12 ore • Puntura lombare/epidurale /anestesia spinale nelle 4 ore precedenti • Ictus acuto • Trombocitopenia (piastrine < 75 x 10⁹/l) • Ipertensione sistolica non controllata (230/120 mmHg o più alta) • Disordini emorragici ereditari non trattati (es. emofilia, malattia di von Willebrand) <p>Note: I fattori sopraelencati rappresentano criteri di esclusione dagli studi clinici, avvertenze contenute nelle schede tecniche, indicazioni di clinici esperti a commenti di utilizzatori ritenuti validi</p>

TABELLA III.
Analisi delle principali differenze metodologiche.

Linea Guida	AAOS	ACCP	NICE
Criteri di inclusione	RCT e studi osservazionali	RCT e metanalisi di RCT	RCT e metanalisi di RCT
Anno pubblicazione	dal 1996	no restrizione	no restrizione
tipo di studio	RCT e osservazionali	solo RCT	Solo RCT
Analisi	Tassi pooled RCT e osservazionali.	Descrizione dei singoli studi e revisioni disponibili	Metanalisi e confronti diretti e indiretti
Esiti primari	EP sintomatiche in studi osservazionali.	TVP oggettivamente diagnosticate in RCT	TVP oggettivamente diagnosticate in RCT

Il confronto delle principali differenze metodologiche evidenzia soprattutto come per i criteri di inclusione adottati, la restrizione agli studi successivi al 1996 e gli outcome considerati, la letteratura analizzata sia sostanzialmente diversa.

L'uso esclusivo dell'embolia sintomatica come esito primario e la selezione degli studi con reclutamento successivo al 1996 da parte di AAOS riducono moltissimo la quan-

tità di letteratura utilizzabile; sono esclusi di fatto gran parte degli studi di efficacia contro placebo nei quali è stato possibile evidenziare una riduzione significativa e contemporanea di TVP ed embolia. L'analisi attraverso il confronto dei tassi cumulativi di incidenza di eventi in bracci di studi osservazionali e bracci di RCT aumenta il rischio di bias di selezione ed è anche alla base del bassissimo tasso di embolia polmonare riscontrato. Al contra-

rio, l'esclusione degli studi osservazionali nella valutazione della sicurezza da parte di NICE ed ACCP impedisce di eseguire valutazioni in contesti d'uso clinici (registri) e di evidenziare eventuali problemi di trasferibilità nella pratica.

In sintesi c'è disaccordo su:

- *rischio di base*: alto per ACCP e NICE, variabile in rapporto alla presenza di fattori di rischio per AAOS;
- *importanza e validità degli esiti*: per AAOS l'unico esito rilevante è l'embolia polmonare sintomatica, in quanto non è dimostrato clinicamente che le TVP siano predittive di embolia; al contrario, per ACCP e NICE esiste una proporzionalità tra TVP ed embolia. Le emorragie locali invece, rappresentano per AAOS una complicanza clinicamente rilevante associata all'uso di anticoagulanti. Il rischio emorragico legato all'uso degli anticoagulanti è considerato trascurabile per ACCP mentre per NICE il rischio è reale ma compensato dal beneficio della riduzione del rischio trombotico nelle condizioni di rischio elevato;
- *scelta degli interventi*: AAOS privilegia l'aspirina come presidio con il minor rischio emorragico, in mancanza di evidenza di efficacia sull'EP; ACCP, in mancanza di evidenza di significativo aumento del rischio emorragico, raccomanda invece gli anticoagulanti come intervento con la massima efficacia antitrombotica; il NICE, dopo avere eseguito una graduatoria degli interventi per efficacia e rischio, individua i presidi farmacologici che presentano il miglior profilo costo efficacia. In condizioni di rischio trombotico elevato EBPM e Fondaparinux risultano i farmaci con il miglior profilo;
- c'è infine una discreta variabilità nella durata delle profilassi e nel range di durata raccomandata

Questo disaccordo conduce a sostanziali differenze di comportamento pratico che possono essere così riassunte:

- la linea guida AAOS, considerando solo l'embolia polmonare sintomatica come esito importante, ma raro, prevede l'uso di una stratificazione del rischio per applicare i trattamenti più intensi solo ai pazienti ad alto rischio; raccomanda per i *soggetti a rischio standard l'uso dell'aspirina* come farmaco di scelta e gli anticoagulanti solo come eventuale opzione; *gli anticoagulanti sono invece raccomandati nel paziente ad alto rischio di TVP*;
- la linea guida dell'ACCP considera invece le TVP come esito predittivo di embolia e assume pertanto che tutti i soggetti che si sottopongono a chirurgia ortopedica maggiore siano ad alto rischio, in quanto la prevalenza media di TVP è tra il 40 e il 60%; di conseguenza raccomanda l'utilizzo dei farmaci a maggiore efficacia antitrombotica e considera come opzioni equiva-

lenti l'uso di fondaparinux, EBPM e VKA in assenza di prove dirette di superiorità. Raccomanda l'uso di mezzi meccanici come una possibile alternativa ai farmaci nella protesi di ginocchio. Formula inoltre una specifica raccomandazione contro l'uso esclusivo dell'aspirina. Quanto ai nuovi anticoagulanti orali, in tutti i paesi (tranne gli USA, dove non sono ancora presenti) l'immissione in commercio è stata successiva all'ultima edizione delle linee guida ACCP, che quindi non li include. L'ACCP ha redatto e pubblicato sul sito un addendum valido solo per l'Europa in cui dabigatran e rivaroxaban sono raccomandati come alternativa nella protesica elettiva di anca e ginocchio. [http://www.guidelinecentral.com/_product_40849/Prevention_of_Venous_Thromboembolism_\(VTE\)_GUIDELINES_Pocketcard](http://www.guidelinecentral.com/_product_40849/Prevention_of_Venous_Thromboembolism_(VTE)_GUIDELINES_Pocketcard);

- la linea guida del NICE, analogamente ad ACCP, considera tutti i pazienti ad alto rischio e raccomanda fondaparinux e EBPM come farmaci con miglior profilo costo efficacia; non include gli antagonisti della vitamina K per le difficoltà di monitoraggio e di gestione e l'aspirina perché poco costo/efficace in condizioni di rischio elevato. Considera infine i nuovi farmaci anticoagulanti (dabigatran e rivaroxaban) come un'opzione possibile.

Ma perché l'utilizzazione di una stessa base di informazioni scientifiche porta a raccomandazioni differenti? La mancanza di evidenze non appare come la ragione più importante dal momento che alcune raccomandazioni conflittuali sono graduate dagli autori con elevati livelli di evidenza e forza.

Le ragioni possono essere ricondotte a tre principali categorie:

- 1) differenze nella metodologia di raccolta e di valutazione delle evidenze;
- 2) differenze nell'interpretazione dei risultati delle revisioni;
- 3) differenze nella validità e nell'importanza degli esiti attribuita dai diversi profili di operatori coinvolti nella gestione del problema clinico-assistenziale.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE LINEE GUIDA

AGREE è uno strumento per la valutazione della qualità complessiva di una linea guida basato su 23 caratteristiche afferenti a 6 aree (v. anche banca dati comparativa linee guida sul Mal di Schiena). La Tabella IV riporta i punteggi AGREE Area Specifici delle diverse Linee Guida. La percentuale per ciascuna casella rappresenta il punteggio standardizzato assegnato da due valutatori indipendenti ed esprimono in che misura la linea guida soddisfa il massimo punteggio ottenibile per ciascuna area.

TABELLA IV.
Analisi delle linee guida con AGREE.

	Obiettivo e motivazione della linea guida	Coinvolgimento delle parti in causa	Rigore della elaborazione	Chiarezza e presentazione	Applicabilità	Indipendenza editoriale	Legenda colori
AAOS	78%	29%	29%	25%	11%	92%	0-25%
ACCP	94%	50%	62%	46%	44%	92%	26-50%
NICE	100%	83%	100%	92%	72%	92%	51-75%
							76-100%

La valutazione comparativa della qualità delle tre linee guida, al di là dei punteggi specifici e complessivi, offre l'occasione per riesaminare alcune scelte relative alle singole dimensioni valutate e le implicazioni che hanno avuto sulle raccomandazioni.

1. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS):

- l'impostazione è più vicina ad un documento narrativo che ad una linea guida *evidence-based*, per le selezioni nella base scientifica di riferimento e degli esiti, che ha di fatto escluso una parte consistente degli studi comparativi valutabili;
- non considerare gli studi su outcome surrogati, nemmeno in modo indiretto, e assumere la mancanza di differenze significative per embolia come assenza di differenza, espone fortemente al rischio di errore di secondo tipo;
- l'analisi eseguita attraverso il confronto di incidenze cumulative, calcolate aggregando informazioni derivate da RCT e studi osservazionali è esposta a un aumentato rischio di bias nella direzione della sottostima dei rischi assoluti;
- il peso prevalente degli Ortopedici nella composizione del panel ha sbilanciato valori e preferenze a favore degli esiti cui sono maggiormente interessati i chirurghi;
- la maggior parte delle raccomandazioni non hanno un nesso diretto con le evidenze descritte ed appaiono piuttosto come il frutto dell'accordo tra i componenti del panel;
- la raccomandazione alla stratificazione del rischio senza informazioni quantitative sul peso dei singoli fattori e delle sue interazioni non ha validazione scientifica e finisce con il renderla difficilmente applicabile in modo uniforme.

2. American College of Chest Physician (ACCP):

- il problema del tromboembolismo venoso in ortopedia viene trattato all'interno del capitolo più

generale della prevenzione del tromboembolismo venoso e penalizza il valore attribuito ad alcuni esiti, come l'emorragia del sito chirurgico;

- il problema del rischio emorragico, considerato trascurabile, è affrontato in modo non specifico per l'ortopedia, e senza fornire stime quantitative e comparative dei diversi presidi; anche la valutazione della minore efficacia dell'aspirina rispetto agli anticoagulanti viene descritta in modo narrativo, utilizzando anche studi non specifici dell'ortopedia;
- il livello di evidenza e la forza delle raccomandazioni sono stati graduati soprattutto sul disegno e la validità interna sia per le raccomandazioni a favore sia contro gli interventi; non sono descritti a sufficienza l'eterogeneità delle stime ed eventuali problemi di trasferibilità legata all'uso di esiti surrogati.

3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE):

- affronta in modo specifico la profilassi in ortopedia, anche se nell'ambito di un documento che affronta il problema generale del tromboembolismo;
- nell'ultimo aggiornamento, in seguito al recente dibattito scientifico, ha integrato il panel multidisciplinare con uno specifico gruppo di ortopedici e ha eseguito l'integrazione della revisione sistematica sui rischi di base e sui fattori di rischio;
- ha affrontato in modo specifico tutti gli aspetti dei quesiti clinici necessari alla valutazione del profilo beneficio rischio, ovvero la stima quantitativa assoluta dei rischi di base tromboembolici ed emorragici in assenza di intervento, i benefici e rischi relativi legati ai singoli interventi e la valutazione dei fattori di rischio che possono influenzare e/o interagire con i rischi di base;
- ha eseguito una revisione sistematica e una meta-analisi di tutti gli studi valutabili utilizzando anche confronti indiretti per colmare il gap legato alla frequente mancanza di confronti testa a testa;
- ha fornito raccomandazioni coerenti con un evidente legame agli studi descritti.

- ha evidenziato i limiti delle conoscenze riguardanti la stima dei rischi di base e dei modificatori di effetto e le implicazioni che potrebbero avere sul profilo beneficio rischio e costo efficacia.

GLI ASPETTI PRINCIPALI DEL CONFLITTO

Il rischio di base e i modificatori di effetto (Box 1-2)

Le raccomandazioni conflittuali sulla strategia di trattamento derivano in parte da una diversa valutazione di questo rischio. Dal punto di vista scientifico, la posizione della linea guida AAOS è debole; misurare la frequenza di embolie stimate nei registri e nei bracci di RCT sottostima in modo rilevante il rischio di base a causa dei diversi trattamenti ricevuti dai pazienti e per il fatto che negli RCT i soggetti con trombosi individuati attraverso screening vengono attivamente curati e vengono esclusi dal trial.

Il modo più rigoroso di stimare questi rischi è quello adottato dal NICE, che ha utilizzato le incidenze di embolia nei bracci degli RCT di soggetti non trattati. Anche se la stima è basata su studi datati essa rappresenta comunque la migliore evidenza scientifica disponibile. Inoltre i dati relativi agli studi osservazionali sono coerenti in quanto, anche se con frequenze molto inferiori, il rischio di TVP si conferma più elevato per l'ortopedia maggiore rispetto ad altri contesti clinici.

Anche la riduzione del rischio nel tempo (per effetto delle innovazioni introdotte) suggerita dalla linea guida AAOS è plausibile ma tutta da verificare, in quanto gli studi disponibili sull'efficacia della profilassi in ortopedia sono spesso di piccole dimensioni e non hanno quasi mai previsto analisi di sottogruppo; inoltre disponiamo di pochi studi di coorte di soggetti non trattati, insufficienti a stimare con adeguata precisione i rischi di tromboembolismo in presenza/assenza di uno o più fattori di rischio e delle loro interazioni. Queste informazioni sono necessarie per

disporre strategie selettive di trattamento scientificamente motivate; del resto soprattutto nei primi anni di sperimentazione contro placebo il beneficio medio atteso (misurato con outcome surrogati) era talmente ampio da giustificare studi di piccole dimensioni e senza analisi di sottogruppo. D'altra parte, i primi trattamenti efficaci proposti sono diventati il gruppo di riferimento (rischio di base) per le sperimentazioni di schemi più aggressivi e per nuove generazioni di farmaci; questo conduce, a parità di benefici relativi, ad un inevitabile riduzione del beneficio assoluto. Il dato evidenziato dagli studi osservazionali di un aumento delle emorragie, soprattutto del sito (14), senza apparente evidenza di ulteriore beneficio, rappresenta un segnale riguardo al possibile spostamento del profilo beneficio rischio e pone un ulteriore quesito: quale prezzo in termini di emorragie maggiori e locali è accettabile a fronte di benefici assoluti di TVP asintomatiche sempre minori? In questo caso è ancora più importante verificare se gli ulteriori benefici della profilassi non riguardino solo limitati gruppi di popolazione selezionati per una o più caratteristiche.

Quello che emerge dal confronto delle diverse posizioni sul rischio di base e dei fattori di rischio è:

- un approccio metodologico molto più rigoroso da parte del NICE che ha utilizzato al meglio le informazioni disponibili per la valutazione del profilo beneficio rischio;
- l'esclusione degli studi osservazionali per la valutazione della sicurezza da parte di ACCP e NICE che può comportare una sottovalutazione del profilo di rischio;
- le informazioni scientifiche a nostra disposizione depongono per un alto rischio di base in assenza di trattamento, ma emerge un sostanziale bisogno di ricerca; ci sono ancora molte incertezze da colmare per ottimizzare l'uso degli interventi disponibili.

BOX 1

I modificatori di effetto

Anche se la randomizzazione assicura la confrontabilità dei fattori prognostici tra i gruppi in studio, ci possono essere importanti differenze tra gli individui di uno stesso gruppo per caratteristiche che influenzano in modo rilevante la probabilità che un intervento risulti efficace o dannoso. Ad esempio, all'interno di una stessa condizione come l'ipertensione lieve, il rischio di avere un evento cardiovascolare varia molto in presenza di fattori quali l'ipercolesterolemia, il fumo, l'obesità e il diabete. Questo rischio può variare anche di 10 volte. Il profilo beneficio rischio di un farmaco che si è dimostrato mediamente efficace potrebbe essere molto favorevole in condizioni di rischio elevato ma più dannoso che efficace in condizioni di rischio basso. Quando, come nel caso degli studi sulla prevenzione del tromboembolismo, le prove di efficacia valutate negli RCT sono eterogenee è importante la ricerca di eventuali modificatori di effetto la cui presenza/assenza modifica il profilo beneficio rischio e la stima del beneficio nel singolo individuo.

BOX 2**Il rischio di base**

A parità di beneficio relativo, più è alto il rischio di avere un esito clinico importante, maggiore sarà il beneficio assoluto che deriverà dalla riduzione di quel rischio; se ad esempio il rischio di EP nei controlli è del 4% e la profilassi lo riduce del 50%, l'intervento sarà in grado di evitare 2 EP ogni 100 (occorrono 50 profilassi per evitare una embolia polmonare, NNT = 50); se invece il rischio di base è dello 0,4% l'intervento sarà in grado di evitare 2 EP ogni 1000 interventi (occorrono cioè 500 profilassi per evitare un embolia, NNT = 500). Nel bilancio tra benefici e rischi, se la profilassi comporta un aumento del rischio di emorragia maggiore dell'1% potrebbe essere accettabile nel primo caso e discutibile nel secondo.

LA SCELTA DEGLI ENDPOINT APPROPRIATI

La scelta degli endpoint rappresenta l'aspetto più importante del disaccordo, in quanto la scelta di quali outcome sono considerati importanti o critici condiziona la selezione degli studi e la dimostrazione di efficacia. La frequenza degli esiti varia moltissimo, da 50-60% delle TVP asintomatiche a meno dello 0,5% della mortalità. La scelta conservativa di utilizzare solo *endpoint* clinici rilevanti per prendere decisioni rimane una regola generale che deve essere perseguita se possibile. Nel caso del tromboembolismo venoso la bassa frequenza del principale evento clinico di maggiore interesse (EP sintomatica) rende quasi proibitivo disegnare studi di efficacia per le dimensioni campionarie necessarie. A maggior ragione per i confronti diretti tra farmaci attivi, la scelta degli *endpoint* surrogati è praticamente obbligata (vedi Box 3).

Le assunzioni espresse dagli autori delle linee guida ACCP e NICE sulla validità e predittività delle TVP sono tutte scientificamente valide, in particolare:

- Il tasso di trombosi venosa profonda in assenza di trat-

tamento è inaccettabilmente alto;

- esistono evidenze che la presenza di TVP (specie se prossimale) è associata ad un alto rischio di successiva embolia polmonare;
- studi e metanalisi contro placebo di diversi trattamenti (aspirina, eparina non frazionata, UFH e EBPM) dimostrano una riduzione contemporanea di TVP e EP.

Al contrario, la posizione di AAOS che le TVP asintomatiche non predicano il rischio di eventi clinici importanti e non c'è nessuna evidenza di efficacia della profilassi sugli esiti clinici è difficilmente sostenibile.

Sembra quindi ragionevole che gli studi con outcome surrogati rappresentino prova di efficacia; quello che è necessario ribadire è che si tratta di prove indirette e che, soprattutto se eterogenee, non consentono di fornire stime di impatto su esiti clinici. Infine va ricordato che benefici assoluti modesti su outcome surrogati, soprattutto negli ultimi studi con confronti attivi, anche se statisticamente significativi, possono essere poco rilevanti sul piano clinico e inaccettabili se comportano rischi aggiuntivi.

BOX 3**Outcome clinici e surrogati**

La probabilità di evidenziare un beneficio aggiuntivo da parte di un nuovo intervento terapeutico dipende in buona parte dal tasso di eventi nel gruppo di controllo. Nella valutazione di un farmaco di nuova generazione con un altro farmaco attivo o si aumenta la dimensione del campione per poter apprezzare differenze più piccole o si ricorre a studi di non inferiorità o si introducono modifiche nella scelta degli outcome (compositi e surrogati), o si cambiano le definizioni di outcome o si usano test più sensibili che incorporano forme lievi e non rilevanti; è descritto anche che quando un farmaco da sperimentale diventa controllo il suo rischio medio di evento tende ad aumentare proprio per consentire al nuovo di avere maggiori probabilità di successo; le ragioni di questo fenomeno (*idiopathic control rate inflation*) non sono ben chiare ma rappresentano la spia di selezioni e bias introdotti in modo più o meno consapevole dai ricercatori. Il risultato complessivo è la diminuzione della rilevanza clinica degli esiti e lo spostamento verso uno spettro di malattia mediamente più lieve. La dimostrazione di un beneficio misurato con outcome surrogati o compositi ma eterogenei per frequenza e gravità, anche se predittivi, documenta un effetto ma resta difficile misurarne la rilevanza clinica.

LE PROVE DI EFFICACIA (ASPIRINA VS. ANTICOAGULANTI)

Su questo aspetto AAOS e ACCP sono assolutamente divergenti: una a favore, una esplicitamente contro con una raccomandazione forte.

Senza dubbio l'aspirina ha molti elementi di attrazione, legati al basso costo, alla facilità d'uso e al ridotto rischio emorragico rispetto agli anticoagulanti.

Una recente revisione narrativa specifica degli studi e delle metanalisi sull'impiego dell'aspirina in ortopedia maggiore ha messo in evidenza che l'aspirina ha prove consistenti di efficacia su TVP ed embolia polmonare rispetto al placebo; ci sono però anche studi di confronto diretto tra aspirina e anticoagulanti dai quali emerge una maggiore efficacia di questi ultimi nella riduzione delle TVP. Secondo gli autori solo uno studio di confronto diretto con misure di esito clinico potrebbe dare una risposta definitiva sulla rilevanza della superiorità degli anticoagulanti. In assenza di un grande RCT di confronto diretto, la metanalisi NICE ha in parte colmato il difetto delle conoscenze utilizzando confronti indiretti e ordinando gli interventi disponibili per efficacia e rischio. Viene confermata l'efficacia dell'aspirina e anche il suo minor rischio emorragico rispetto agli anticoagulanti, ma la valutazione costo efficacia penalizza l'uso dell'aspirina rispetto agli anticoagulanti in presenza dell'assunzione dell'alto rischio tromboembolico di base.

IL RISCHIO EMORRAGICO

I benefici di riduzione del rischio tromboembolico prodotti dall'uso degli anticoagulanti devono essere confrontati

con i rischi di avventi avversi, soprattutto il sanguinamento e la trombocitopenia da eparine (Box 4). L'interpretazione di questi rischi è resa particolarmente difficile perché, al contrario degli esiti tromboembolici che sono adeguatamente standardizzati, le definizioni di sanguinamento e le modalità e i tempi di accertamento sono molto variabili nei diversi studi, con la conseguente grande variabilità nei tassi osservati. Una recente revisione di 16 grandi studi clinici di confronto tra enoxaparina e nuovi anticoagulanti orali ha evidenziato che nei bracci trattati con enoxaparina il rischio variava anche di 30 volte. L'esclusione nella definizione del sanguinamento della ferita porta ad una riduzione di 10 volte dell'incidenza di sanguinamento. Criteri di inclusione molto restrittivi e scarsa accuratezza nella descrizione possono sottostimare l'aumento del rischio di sanguinamento. Inoltre la maggior parte degli RCT, dimensionati su esiti surrogati più frequenti, risultano sottodimensionati per evidenziare differenze nel rischio di emorragia maggiore, con una sottovalutazione del profilo di sicurezza. Nella revisione citata, l'uso degli anticoagulanti orali comportava un aumento del rischio medio del 40% rispetto ad enoxaparina, ma i singoli studi non avevano potenza statistica sufficiente per metterlo in evidenza. Come accade di frequente, abbiamo molte più informazioni sui benefici che sui rischi e anche l'uso dei nuovi anticoagulanti orali dovrebbe essere accompagnato da un'attenta attività di sorveglianza, in quanto anche piccoli aumenti del rischio emorragico potrebbero modificare il profilo beneficio rischio.

BOX 4

Piastrinopenia indotta da eparina (HIT)

Il profilo farmacologico di sicurezza delle eparine a basso peso molecolare deve tener conto di una complicità dai possibili effetti devastanti: la piastrinopenia indotta da eparina (HIT - *Heparin-induced Thrombocytopenia*). La HIT viene definita come una diminuzione della conta piastrinica che si verifica durante o subito dopo la somministrazione di eparina. Vi sono due forme di piastrinopenia indotta da eparina: una, relativamente benigna, non autoimmune, in passato denominata HIT tipo I o piastrinopenia associata all'eparina, che comporta una diminuzione di circa il 10% del numero delle piastrine (raramente < 100.000/ μ l). Compare precocemente nel corso del trattamento, non comporta un aumento del rischio di trombosi, e regredisce spontaneamente una volta sospesa la somministrazione di eparina; L'altra, piastrinopenia autoimmune (in passato HIT di tipo II ed ora semplicemente HIT), invece è un evento avverso raro, ma potenzialmente grave legato alla somministrazione di questo farmaco. Compare durante o subito dopo il trattamento eparinico, in genere dal 5° al 15° giorno dopo l'inizio della terapia ed è causata da immunoglobuline IgG che attivano le piastrine attraverso i loro recettori Fc (RII). La risposta immunitaria provoca un'eccessiva attivazione delle piastrine e delle cellule endoteliali con successiva generazione massiva di trombina che comporta infine trombosi venose e/o arteriose potenzialmente fatali. Recentemente è stato riferito un tasso di HIT, in pazienti sottoposti a tromboprofilassi con EBPM, dello 0,2%, di questi il 15-30% è fatale. La prevenzione della HIT si basa sul monitoraggio della conta piastrinica nei pazienti che assumono terapie epariniche prolungate (UFH o EBPM). Un calo del 50% o più rispetto ai valori basali, intervenuto dopo almeno 5 giorni di terapia deve far sospettare una HIT. Il trattamento prevede l'immediata sospensione della terapia eparinica, con l'istituzione di una terapia adeguata con l'ausilio dello specialista ematologo nei casi conclamati.

DISCUSSIONE E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE SULLE LINEE GUIDA ESAMINATE

La preoccupazione espressa nel documento AAOS, che osserva aumenti del rischio emorragico, è legittima e la riflessione di ACCP, secondo cui gli studi osservazionali sono esposti a bias mentre le loro raccomandazioni basate su RCT sono valide, non considera il problema della trasferibilità dei risultati dei trial nella pratica clinica legato all'uso degli outcome surrogati, importante quanto il rischio di bias da validità interna.

Emerge chiaramente una diversità nei valori e forse una sottovalutazione di alcuni esiti in contesti specifici da parte delle linee guida NICE e ACCP; questo fa emergere ancora di più l'attenzione a che tutte le parti coinvolte abbiano pari dignità nella scelta degli esiti clinici se si vogliono evitare i conflitti. L'uso degli outcome surrogati può essere obbligato, ma l'interpretazione deve essere adeguata alla potenziale rilevanza clinica (una cosa è una riduzione assoluta del 30% un'altra è una riduzione del 3% di TVP asintomatica)

La carenza di informazione più importante risiede forse nell'incertezza dei rischi di base e dell'impatto dei potenziali modificatori di effetto, documentata da un'eterogeneità di effetto in popolazioni simili. Questo tende a sovrastimare i benefici dei trattamenti e sottostimare quelli emorragici.

Le prove di efficacia indirette ed eterogenee, anche se a basso rischio di *bias*, non dovrebbero essere graduate con forza, non solo per la trasferibilità all'individuo e l'impatto nella pratica, ma anche perché non evidenziano il bisogno di ricerca, finiscono con il rappresentare uno standard di cura e un elemento importante in ambito di contestazione medico legale.

La linea guida AAOS tuttavia, pur mostrando maggiore attenzione alle problematiche cliniche sollecitate dagli Ortopedici, risponde più alle caratteristiche di un docu-

mento narrativo che a quelle di una linea guida basata su evidenze e finisce per rappresentare l'opinione, ancorché autorevole, degli esperti che l'hanno redatta.

Attualmente le evidenze disponibili supportano l'uso degli anticoagulanti nella chirurgia protesica. L'uso dei nuovi anticoagulanti orali autorizzato in Italia in Ortopedia offre alcuni indubbi vantaggi di compliance, ma dovrebbe essere accompagnato da un'attenta osservazione dei rischi emorragici perché attualmente gli studi disponibili sono sottodimensionati per evidenziare rischi poco frequenti e sono esposti a bias di accertamento.

Sono auspicabili ulteriori studi di sorveglianza post-marketing con follow-up più lunghi rispetto a quelli osservati negli studi di registrazione, che diano maggiori rilievi agli outcome clinici e vadano a evidenziare eventuali reazioni avverse ancora sconosciute. La ricerca analizzata (e sponsorizzata) ha adottato strategie in grado di evidenziare i benefici (outcome surrogati, diagnosi più sensibile, follow-up brevi, definizione poco standardizzata dei rischi emorragici), mentre si avverte la necessità di colmare la carenza di informazione (studi su outcome clinici, confronto con farmaci meno costosi, follow-up sufficienti per valutare gli esiti a distanza).

Se non aumenta il peso della valutazione sistematica della validità esterna e della coerenza dei risultati sul livello di evidenza e sulla forza delle raccomandazioni, l'EBM corre il rischio di "certificare la ricerca commerciale" che può paradossalmente essere utilizzata come strumento per favorire la diffusione di tecnologie immature, anche per timore di conseguenze con implicazioni medico-legali.

L'uso del GRADE come metodo di valutazione delle evidenze disponibili avrebbe fatto emergere il conflitto nella scelta degli esiti, l'adeguatezza degli studi osservazionali per la valutazione del rischio, il downgrading del livello di qualità delle evidenze disponibili e il bisogno di ricerca.

Raccomandazioni per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a protesizzazione totale dell'anca e del ginocchio

La valutazione comparativa della qualità delle tre linee guida ha evidenziato come il documento redatto dal NICE appaia il più completo per quanto riguarda tutte le sei aree esaminate secondo i criteri di AGREE (Tab. IV).

Le raccomandazioni della Linea Guida NICE sono state prese quindi come standard di riferimento.

Come già evidenziato tuttavia, l'analisi della letteratura risolve solo in parte le problematiche con le quali il clinico deve confrontarsi; a questo scopo, dopo la necessaria disamina di carattere metodologico, si è deciso di riproporre anche sul Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia, il recente *Consenso intersocietario sulla profilassi antitrombotica* redatto da un gruppo multidisciplinare in collaborazione con la SIOT e pubblicato sulle riviste scientifiche di riferimento per le diverse aree specialistiche.

OTODI (Ortopedici Traumatologi Ospedalieri D'Italia) <i>Lo scalpello</i> , 2011;24:206-11
SIAARTI (Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva) Minerva Anestesiologica 2011 [EPUB ahead of print] www.siaarti.it/documenti/pdf_doc/file_11.pdf
SIOT (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia) <i>J Orthop Traumatol.</i> 2011;12:69-76
SISSET (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi) www.sisetonline.com/consensosocietario.pdf

A quanto già presente nelle Linee Guida internazionali questo documento aggiunge raccomandazioni di buona pratica clinica relative a problemi specifici di altre aree specialistiche (anestesia) o sottogruppi di popolazioni che necessitano di una specifica gestione (TAO e TAP) al fine di aumentarne l'applicabilità nei contesti di pratica.

Il documento intersocietario risolve gli argomenti più controversi con la formula del consenso multidisciplinare tra esperti e fornisce chiare raccomandazioni per la pratica clinica, che la SIOT ha sottoscritto e riafferma in questo progetto su ampia scala di Linee Guida ufficiali della Società.

CONSENSO INTERSOCIETARIO

Il Consenso Intersocietario vuole essere una semplificazione del sistema di *grading* presente in letteratura e ha

lo scopo di renderne più facile l'applicazione clinica. Per tale motivo non abbiamo ritenuto opportuno definire la forza delle raccomandazioni fornite dal momento che esistono già in letteratura linee guida internazionali e nazionali dedicate. Il documento, frutto di una collaborazione iniziata nel 2008, è destinato alla comunità scientifica italiana ed alle istituzioni, al fine di arrivare quanto prima alla sua diffusione per una "good clinical practice".

Sono stati identificati 4 obiettivi:

1. dare al paziente il massimo possibile di sicurezza riguardo all'evenienza trombo-embolica quale possibile sequela in caso di protesizzazione dell'anca e del ginocchio;
2. ridurre al minimo le possibili complicanze legate alla profilassi antitrombotica a seguito di protesizzazione dell'anca e del ginocchio;
3. fornire a tutti gli specialisti coinvolti chiare indicazioni sui tipi di profilassi antitrombotica da attuare nel rispetto sia della letteratura nazionale ed internazionale che delle normative vigenti nel nostro paese;
4. offrire suggerimenti utili alla pratica clinica quotidiana per tutte quelle situazioni in cui non esistano chiare evidenze.

Abbreviazioni

INR	International Normalized Ratio
AG	Anestesia generale
ALR	Anestesia loco regionale
IRC	Insufficienza renale cronica
ASA	Acido acetil salicilico (aspirina)
NAO	Nuovi anticoagulanti orali
CEG	Calze Elastiche a compressione Graduata
PA	Protesi d'anca (totale, parziale, revisione)
CPI	Compressione pneumatica intermittente
PG	Protesi di ginocchio (mono-, bi-, tri-compartimentale; femoro-rotulea, revisione)
EBPM	Eparine a basso peso molecolare
PVP	Pompa venosa al piede
TAO	Terapia anticoagulante orale (dicumarolici, antagonisti della vitamina K)
ENF	Eparina non frazionata
EP	Embolia polmonare
TAP	Terapia antiaggregante piastrinica
TEV	Tromboembolismo venoso
FON	Fondaparinux
TVP	Trombosi venosa profonda

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi:

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

Alto rischio di TEV

Tutti i pazienti sottoposti a sostituzione protesica dell'anca e del ginocchio sono ad alto rischio di TEV e devono essere sottoposti a profilassi antitrombotica.

Uno screening ematologico-strumentale approfondito, alla ricerca di fattori di rischio tromboembolico aggiuntivi non è ritenuto necessario, in quanto conoscerli non cambierebbe le strategie di profilassi.

Fanno eccezione i pazienti con pregressa TVP degli arti e/o embolia polmonare, nei quali un approccio preventivo/curativo individualizzato è spesso necessario.

Alto rischio di sanguinamento

I pazienti a rischio di sanguinamento vengono descritti nella Tabella V.

TABELLA V.

Pazienti a rischio di sanguinamento.

Rischio sicuramente elevato	Pazienti da valutare accuratamente
PT prolungato (INR > 1,5)	APTT prolungato (esclusa sindrome da anticorpi antifosfolipidi)
Piastrinopenia < 50.000	IRC severa (Clear. Creat. < 30 ml/min.)
Diatesi emorragica nota	Anamnesi familiare o patologica remota di sanguinamenti o emorragie maggiori
Epatopatie croniche con pregressi episodi emorragici	Uso concomitante di farmaci attivi sull'emostasi (es. antiaggreganti, antinfiammatori)
Politrauma (ISS > -15)	

Pazienti fragili

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

- peso inferiore a 50 kg;
- età superiore a 75 anni;
- IRC moderata (Clear. Creat. 30-50 ml/min).

La formulazione di una scheda individuale e condivisa per la valutazione del rischio trombotico ed emorragico e la attribuzione di un adeguata trombo profilassi dovrebbe essere attuata in tutti gli ospedali. È auspicabile inoltre che tale documento venga incentivato da parte delle componenti amministrative coinvolte (Direzione Sanitaria, ASL, Regione, ecc.).

Tipi di profilassi

Profilassi farmacologica

- La profilassi farmacologica si basa sulle eparine a basso peso molecolare (EBPM), sul fondaparinux (FON) e sui nuovi anticoagulanti orali (NAO).
- L'aspirina non deve essere utilizzata come profilassi

anti-TEV, come del resto evidenziato dalla scheda tecnica e dalle linee guida.

- L'eparina non frazionata (ENF) non deve essere utilizzata in quanto possiede una efficacia inferiore alle EBPM, ha una emivita breve ed induce trombocitopenia con maggiore frequenza.
- I dicumarolici (TAO) non dovrebbero essere utilizzati in quanto difficili da gestire e da mantenere in un range di anticoagulazione terapeutico (INR compreso tra 2 e 3).

Esistono possibili eccezioni da valutare caso per caso con il consulente cardiologo e/o con un esperto di emostasi e trombosi.

Eparine a basso peso molecolare (EBPM)

Nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio in letteratura non esistono differenze tra l'inizio pre-operatorio e post-operatorio delle EBPM. La scheda tecnica delle EBPM, in Italia, prevede però l'inizio della profilassi prima dell'intervento chirurgico ad eccezione della bemparina e, solo nella chirurgia d'anca, della dalteparina.

TABELLA VI.
EBPM disponibili in Italia.

Principio attivo	Nome commerciale	Dosaggio e tempo di somministrazione
Enoxaparina	Clexane®	4000 U 12 ore prima* dell'intervento, quindi 4000 U/die
Nadroparina	Fraxiparina® Seleparina®	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/die
Dalteparina	Fragmin®	5000 U 8-12 ore prima* dell'intervento, quindi 5000 U/die oppure 2500 U 6-8 ore dopo l'intervento, quindi 5000 U/die
Bemiparina	Ivor®	3500 U 2 ore prima** oppure 6 ore dopo l'intervento, quindi 3500 U/die
Parnaparina	Fluxum®	0,4 ml (4250 UI anti-Xa) 12 ore prima* dell'intervento, quindi 0,4 ml (4250 UI anti-Xa)/die
Reviparina	Clivarina®	0,4 ml (4200 UI anti-Xa) 12 ore prima* dell'intervento, quindi 0,4 ml (4200 UI anti-Xa)/die

* Nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio non esistono in letteratura differenze tra l'inizio pre-operatorio e post-operatorio delle EBPM. La scheda tecnica delle EBPM, in Italia, prevede però l'inizio della profilassi 12 ore prima dell'intervento chirurgico (ad eccezione di dalteparina e bemiparina** ma di quest'ultima, pur essendo previsto da scheda tecnica, si sconsiglia l'inizio immediatamente pre-operatorio).

FONDAPARINUX (FON)

Il fondaparinux ha dimostrato di essere efficace e sicuro nella prevenzione del TEV in PA, PG e FCF. In particolare fondaparinux ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alle EBPM (dovuta unicamente alla riduzione delle TVP

asintomatiche dimostrate alla flebografia) con un lieve, ma statisticamente significativo, incremento del sanguinamento e della necessità di trasfusioni (senza un aumento di emorragie fatali, in organi critici o che abbiano richiesto reinterventi).

TABELLA VII.
Fondaparinux.

Principio attivo	Nome commerciale	Dosaggio e tempo di somministrazione
Fondaparinux	ARIXTRA®	2,5 mg almeno 6 ore dopo l'intervento, quindi 2,5 mg/die* Se CrCl 20-50 ml/min 1,5 mg**

* In accordo all'ultima edizione delle linee guida ACCP l'inizio può essere posticipato sino a 24 ore dalla fine dell'intervento anche se questo non è ancora previsto dalla scheda tecnica.

** Secondo le recenti linee guida dell'European Society of Anesthesiology controindicato se CrCl < 30 ml/min.

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO)

I nuovi anticoagulanti orali hanno dimostrato di essere efficaci e sicuri nella prevenzione del TEV in PA e PG. Peraltro non esistono confronti diretti fra i due farmaci che consentano di stabilire con certezza una loro diversa

efficacia e sicurezza. Non esistono evidenze in letteratura relative alla profilassi prolungata dopo PG; inoltre l'esperienza nei pazienti fragili è limitata. Anche se questi farmaci non sono da monitorare con test di laboratorio essi sono in grado di allungare PT e APTT.

TABELLA VIII.
Nuovi anticoagulanti orali disponibili in Italia (al momento della pubblicazione del Consenso Intersocietario).

Principio attivo	Nome commerciale	Dosaggio e tempo di somministrazione
Dabigatran* (anti-fattore IIa)	Pradaxa®	110 mg 1-4 ore dopo l'intervento, quindi 220 mg/die Se età > 75 anni oppure clearance creatinina 30-50 ml/min oppure assunzione di amiodarone 75 mg 1-4 ore dopo l'intervento, quindi 150 mg/die
Rivaroxaban** (anti-fattore Xa)	Xarelto®	10 mg 6-10 ore dopo l'intervento, quindi 10 mg/die

* Il dabigatran è risultato essere non inferiore alle EBPM sia in termini di efficacia che di sicurezza. Per il dabigatran non sono disponibili in letteratura dati relativi a pazienti sottoposti ad anestesia loco-regionale.

** Il rivaroxaban ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alle EBPM, con una sicurezza sovrapponibile. Un'analisi successiva alla pubblicazione degli studi di registrazione del rivaroxaban ne ha evidenziato la sicurezza in pazienti sottoposti ad anestesia neurassiale

PROFILASSI MECCANICA

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

QUANDO INIZIARE LA PROFILASSI

Nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio non esistono in letteratura differenze tra l'inizio pre-operatorio e post-operatorio delle EBPM. La scelta quindi deve tener conto sia delle evidenze della letteratura che di quanto previsto dalla scheda tecnica delle EBPM, che attualmente in Italia prevede l'inizio della profilassi 12 ore prima dell'intervento chirurgico ad eccezione della Dalteparina e della Bemiparina (Tab. VI).

Nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio sia il FON che i NAO vanno iniziati sempre nel post-operatorio (Tabb. VII, VIII).

PER QUANTO TEMPO PROSEGUIRE LA PROFILASSI FARMACOLOGICA

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

- per dabigatran la durata è di 4-5 settimane per la protesi d'anca e di 10 giorni per la protesi di ginocchio;
- per rivaroxaban la durata è di 5 settimane per la protesi d'anca e di 2 settimane per la protesi di ginocchio.

La sicurezza di trattamenti di 5 settimane con i NAO è dimostrata negli studi sulla protesi d'anca e questo induce a ritenere affidabile e praticabile tale profilassi anche dopo interventi al ginocchio.

Va infine ricordato che un ulteriore prolungamento della profilassi (oltre ai tempi raccomandati) va riservato ai pazienti nei quali, per varie motivazioni (allettamento prolungato, fattori di rischio aggiuntivi), il rischio di sviluppare una complicanza TEV si protrae per un periodo superiore all'usuale.

TECNICA DI ANESTESIA ED INIZIO DELLA PROFILASSI

Nessun particolare problema viene evidenziato in rapporto alla Anestesia Generale (AG). Per ciò che concerne, invece, le Anestesi Loco Regionali (ALR), è fondamentale il rispetto del timing in caso di peridurale e subaracnoidea, mentre non si evidenziano problemi in caso di blocchi perineurali. È ormai diffusamente accettato che le ALR riducono il rischio di TEV e che il timing profilassi/procedura di attuazione della ALR e dell'eventuale rimozione del catetere) è estremamente importante per la prevenzione di complicanze. Infatti tutti i farmaci anticoagulanti utilizzabili nella prevenzione del TEV in PA, PG e FCF hanno un intrinseco rischio riferibile all'ematoma peridurale. In particolare, all'atto della rimozione del catetere peridurale, andranno valutate l'efficacia del farmaco, la sua emivita ed il Tmax: come regola generale, si raccomanda di aspettare circa 2 emivite prima della rimozione, con ripresa della profilassi farmacologica dopo 8 ore (tempo di formazione del coagulo) meno il Tmax.

Volendo esemplificare:

EBPM e ALR

T 1/2: 4 ore

Tmax: 4 ore

Ultima somministrazione prima della rimozione del catetere: 12 ore prima.

Prima somministrazione post-rimozione del catetere: almeno 6-8 ore dopo.

Se EBPM somministrate 2 volte al dì, sia per profilassi che per terapia, devono passare 24 ore dopo l'estrazione del catetere prima di procedere alla dose successiva.

Se puntura traumatica valutare la possibilità di iniziare profilassi dopo 24h.

FON e ALR

T 1/2: 17 ore

Tmax: 1 ora

Se FON somministrato a dose terapeutica non si devono effettuare blocchi centrali.

Ultima somministrazione prima della rimozione del catetere: 36 ore prima.

Prima somministrazione post-rimozione del catetere: 12 ore dopo.

Se puntura traumatica valutare la possibilità di iniziare profilassi dopo 24h.

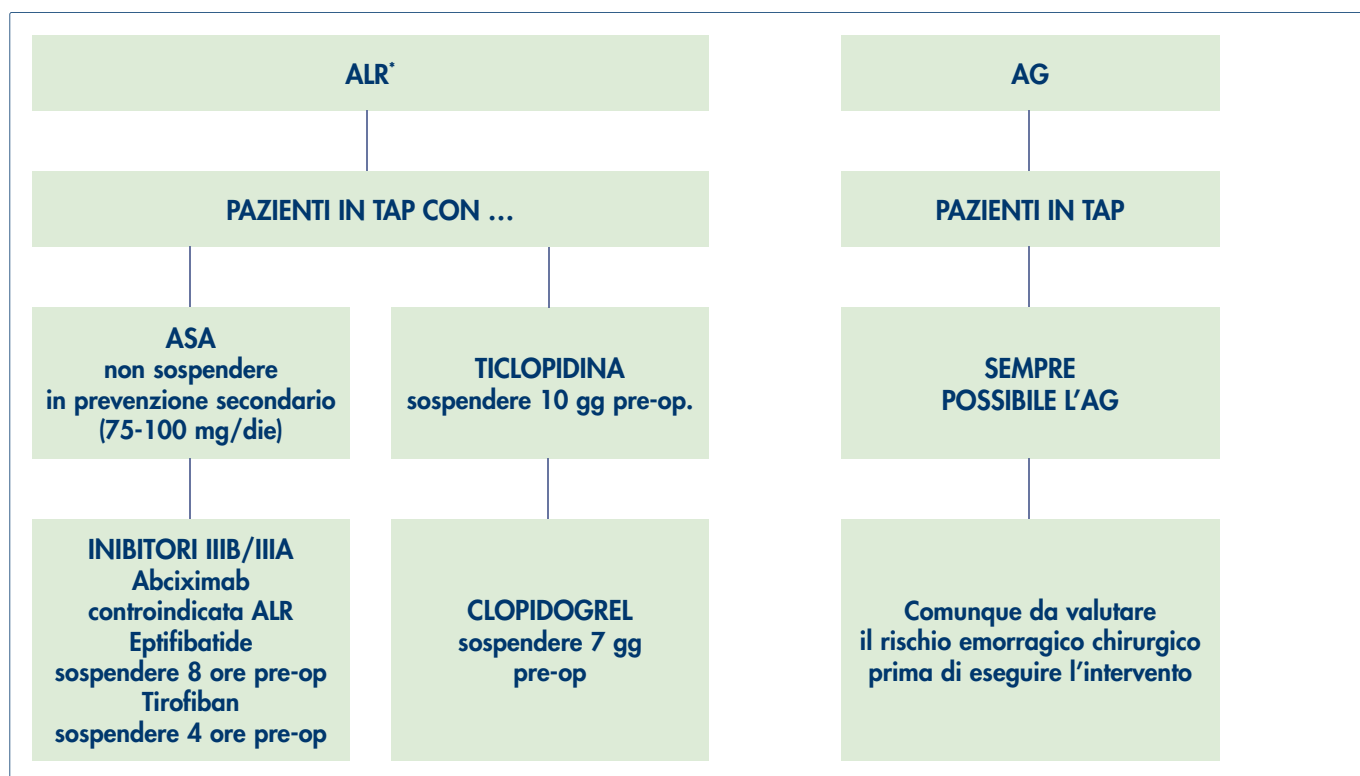
NAO ed ALR

Per quanto concerne, invece, il rapporto tra NAO ed ALR, non esistono dati pubblicati (studi clinici randomizzati) in letteratura sul timing ed il modo di utilizzo, per cui si rimanda a quanto ad oggi riportato nella scheda tecnica dei prodotti:

- dabigatran – non è raccomandato in pazienti che debbano essere sottoposti ad anestesia che preveda l'uti-

lizzo di cateteri permanenti epidurali post-operatori in quanto non sono disponibili dati in letteratura;

- rivaroxaban – ultima somministrazione 18 ore prima della rimozione, ripresa della somministrazione 6 ore dopo. Le recenti linee guida dell'European Society of Anesthesiology suggeriscono un tempo più lungo fra l'ultima somministrazione di rivaroxaban e la rimozione del catetere (22-26 ore).

Rapporto anestesia/pazienti in terapia antiaggregante piastrinica (TAP)**FIGURA 1.****Rapporto anestesia/pazienti in TAP.**

* L'antiaggregazione, se non emorragia in atto, va ripresa il giorno dopo l'intervento e in caso di catetere peridurale dopo la rimozione del catetere.

Gestione dei pazienti in TAO

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

Ogni ospedale dovrebbe avere un protocollo scritto e condiviso relativo alla gestione dei pazienti in TAO da sottoporre ad intervento di chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori; quindi richiedere consulenza cardiologica e/o di un esperto di emostasi e trombosi per prepa-

rare un piano personalizzato finalizzato alla sospensione e ripresa della TAO; è importante che il timing previsto per l'intervento venga rispettato e la procedura non sia rimandata.

Gestione dei pazienti in TAP

L'aspirina, se assunta in prevenzione primaria, va sospesa 7 giorni prima degli interventi in elezione.

Se l'aspirina è assunta in prevenzione secondaria (in paziente con pregresso episodio cardiovascolare) va continuata ad un dosaggio di 75-100 mg/die.

Se il paziente assume clopidogrel o ticlopidina, sospendere rispettivamente 7 e 10 giorni prima dell'intervento mentre per i pazienti in doppia aggregazione (aspirina e clopidogrel) rinviare l'intervento se è prevista nei mesi successivi la sospensione del clopidogrel; se non è prevista, richiedere consulenza cardiologica e/o di un esperto di emostasi e trombosì.

In tutti i casi, come regola generale, riprendere la TAP prima possibile e comunque una volta controllata l'emostasi.

Pazienti ad alto rischio di sanguinamento

Nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento la controindicazione assoluta alla profilassi farmacologica è rappresentata dalla presenza di un'emorragia maggiore in atto. In tal caso è indicata una profilassi meccanica.

La controindicazione relativa è quella applicabile a tutte le altre condizioni ad alto rischio di sanguinamento già riportate in questo documento. In questi casi è raccomandabile procedere a correzione farmacologica o trasfusionale del difetto emostatico ove indicato e possibile, considerando la profilassi meccanica e/o farmacologica con eventuali accortezze (riduzione del dosaggio, inizio post-operatorio).

Pazienti particolari e pazienti fragili

Non è negli scopi di questo Consenso dare direttive precise sulla gestione di questi pazienti se non quella di valutarli con particolare attenzione prevedendo la consulenza di un esperto di emostasi e trombosì.

La gestione dei farmaci anticoagulanti nei pazienti obesi (BMI > 30) non sembra al momento dover essere diversa da quella degli altri pazienti.

Per i pazienti con insufficienza renale si rimanda alle schede tecniche dei singoli farmaci utilizzati e ad un attento monitoraggio clinico.

CONSIDERAZIONI GENERALI

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

CONCLUSIONI

Questo documento rappresenta un consenso di esperti italiani basato sulle conoscenze scientifiche e sulle schede tecniche disponibili all'estate 2010 e sarà diffuso dalle 4 società in diversi modi (giornali societari, siti internet societari, simposi a Congressi nazionali, ecc.).

È prevista una sua revisione periodica, che si renderà ancor più necessaria per il futuro impiego di nuovi farmaci anticoagulanti in corso di sviluppo clinico. Alcuni di questi (edoxaban, betrixaban e altri) sono ancora in una fase più preliminare di sperimentazione. Di altri (apixaban) sono già disponibili studi che dimostrano efficacia e sicurezza nella profilassi del TEV nella chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio. È verosimile quindi che in un prossimo futuro aumenterà la disponibilità di farmaci per tale profilassi.

Bibliografia di riferimento

American Academy of Orthopaedic Surgeons *Clinical Guideline on Prevention of Pulmonary Embolism in Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty*. [Internet] 2007. www.aaos.org/research/guidelines/PE_guideline.pdf
Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. www.agreecollaboration.org. Versione italiana a cura dell'Agenzia Sanitaria Regionale Emilia-Romagna. www.regione.emilia-romagna.it/agenziaasan/
Atkins RM. *NICE and venous thromboembolism*. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92:609-10.
Campbell D, Smith P, Lewis P, et al. *Controversies of thromboprophylaxis following knee arthroplasty surgery*. *ANZ J Surg* 2010;80:391-5.
Dahl OE, Quinlan DJ, Bergqvist D, et al. *A critical appraisal of bleeding events reported*

in venous thromboembolism prevention trials of patients undergoing hip and knee arthroplasty. *J Thromb Haemost* 2010;8:1966-75.
Eikelboom JW, Karthikeyan G, Fagel N, et al. *American Association of Orthopaedic Surgeons and American College of Chest Physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ: what are the implications for clinicians and patients?* *Chest* 2009;135:513-20.
Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. 8th Edition. *Chest* 2008;133(Suppl):381S-453.
Jameson SS, Bottle A, Malviya A, et al. *The impact of national guidelines for the prophylaxis of venous thromboembolism on the complica-*

tions of arthroplasty of the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92:123-9.
Karthikeyan G, Eikelboom JW, Turpie AG, et al. *Does acetyl salicylic acid (ASA) have a role in the prevention of venous thromboembolism?* *Br J Haematol* 2009;146:142-9.
Kent DM, Hayward RA. *Limitations of applying summary results of clinical trials to individual patients: the need for risk stratification*. *JAMA* 2007;298:1209-12.
Kent DM, Trikalinos TA. *Therapeutic innovations, diminishing returns, and control rate preservation*. *JAMA* 2009;302:2254-6.
Lachiewicz PF. *Comparing and contrasting current guidelines for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and total knee arthroplasty*. *Instr Course Lect* 2011;60:301-7.
Lieberman JR, Barnes CL, Lachiewicz PF, et al.

Venous thromboembolism debate in joint arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2009;91(Suppl 5):29-32.

NICE. *Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital.* [Internet] 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG92/Guidance>

Randelli F, Biggi F, Della Rocca G, et al. *Italian intersocietà consensus statement on antithrom-*

botic prophylaxis in hip and knee replacement and in femoral neck fracture surgery. J Orthop Traumatol 2011;12:69-76.

Shrier I, Boivin JF, Platt RW, et al. *The interpretation of systematic reviews with meta-analyses: an objective or subjective process?* BMC Med Inform Decis Mak 2008;8:19.

Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW, Hirsh J. *How can we reduce disagreement among guidelines for venous thromboembolism pre-*

vention? J Thromb Haemost 2010;8:675-7. Treasure T, Chong LY, Sharpin C, et al. *Developing guidelines for venous thromboembolism for The National Institute for Clinical Excellence: involvement of the orthopaedic surgical panel.* J Bone Joint Surg Br 2010;92:611-6.

Zhan C, Miller MR. *Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization.* JAMA 2003;290:1868-74.

ALLEGATO 1

Metodi di profilassi meccanica e farmacologica

PROFILASSI MECCANICA

La stasi venosa nelle vene profonde degli arti inferiori provoca una diminuzione del flusso medio e della pulsatilità del flusso venoso residuo.

I metodi meccanici di profilassi TVP che contrastano la stasi venosa includono:

- calze anti-trombo/calze a compressione graduata;
- dispositivi di compressione pneumatica intermittente;
- dispositivi di spinta plantare, conosciuta anche come pompe plantari.

A differenza della profilassi farmacologica, nessuno dei metodi meccanici è associato con un aumentato rischio di sanguinamento.

Calze anti-trombo/collant a compressione graduata

Il termine calze a compressione si riferisce a due prodotti diversi; calze anti-trombo e calze a compressione graduata. Anche se i termini sono spesso usati indifferentemente, entrambe offrono una compressione graduata, ma hanno diverse indicazioni e diversi livelli di compressione.

Le calze anti-trombo sono state ideate per la prevenzione della TEV nei pazienti immobilizzati, le calze a compressione graduata sono state ideate per la gestione e il trattamento di condizioni come le ulcere venose degli arti inferiori e l'infedema nel paziente ambulante.

Le calze anti-trombo esercitano una compressione graduale dalla regione distale della gamba a quella prossimale. Hanno due potenziali azioni nella prevenzione della TVP nel paziente immobilizzato, promuovere il ritorno venoso esercitando una compressione graduata, aumentare la velocità del flusso sanguigno ed evitare lesioni sub-endotheliali con l'attivazione dei fattori della coagulazione attraverso la prevenzione passiva della distensione venosa. L'applicazione di calze anti-trombo non è scevra da rischi, è dunque importante che i pazienti siano attenta-

mente valutati e vengano misurate con attenzione le loro gambe prima dell'uso delle calze e ne venga strettamente monitorato l'utilizzo.

Il profilo Sigel che equivale ad un profilo di compressione graduata, pressione di 18 mmHg alla caviglia, 14 mmHg a metà polpaccio, 8 mmHg al ginocchio (interruzione poplitea), a 10 mmHg alla parte inferiore della coscia e 8 mmHg alla parte superiore è stato studiato per aumentare la velocità del flusso venoso profondo del 75%.

Le calze anti-trombo sono controindicate nei pazienti con:

- arteriopatia periferica;
- arteriosclerosi;
- grave neuropatia periferica;
- edema massivo delle gambe;
- edema polmonare;
- edema secondario a insufficienza cardiaca congestizia;
- malattie cutanee o dei tessuti molli;
- estrema deformità della gamba;
- arto in cancrena;
- indice di pressione doppler < 0,8;
- cellulite.

La lunghezza delle calze è una questione controversa e non vi è alcuna chiara evidenza che una lunghezza sia più efficace di un'altra. Le calze lunghe fino alla coscia possono avere più difficile adattabilità e spesso possono arrotolarsi creando un effetto laccio emostatico. Al momento di decidere sulla lunghezza delle calze è importante tener conto della valutazione clinica, delle preferenze del paziente, della conformità e del sito chirurgico.

Dispositivi di compressione pneumatica intermittente

I dispositivi di compressione pneumatica intermittente implicano l'uso di un indumento gonfiabile avvolto intorno alle gambe, che viene dilatato da una pompa attraverso cicli intermittenti di aria compressa, migliorando il ritorno venoso. Il suo effetto emodinamico previene il VTE ridu-

cendo la stasi venosa e stimolando l'attività fibrinolitica. Il meccanismo fibrinolitico è coinvolto nella dissoluzione del coagulo e nella prevenzione della formazione di trombi.

Dispositivi ad impulso plantare

I dispositivi ad impulso plantare o di pompa plantare aumentano il deflusso venoso e riducono la stasi nei pazienti immobilizzati. L'effetto emodinamico del meccanismo di pompaggio della pianta del piede è attivato dal peso corporeo. Il peso corporeo svuota rapidamente il plesso venoso della pianta del piede nelle vene profonde delle gambe. Il flusso pulsatile prodotto dal camminare riduce il rischio di formazione di trombi. È all'interno di questo meccanismo fisiologico che il dispositivo di pompa plantare si inserisce stimolando artificialmente la pompa venosa da compressione del plesso venoso; in questo modo mima il cammino fisiologico e riduce la stasi nei pazienti immobilizzati.

PROFILASSI FARMACOLOGICA

Fondaparinux

Fondaparinux è un pentasaccaride sintetico che agisce potenziando l'inibizione da parte del fattore Xa dell'antitrombina (ATIII). Tuttavia, essa non inibisce direttamente la trombina, diversamente dall'eparina non frazionata e dall'eparina a basso peso molecolare. È somministrato dopo l'intervento in via sottocutanea una volta al giorno.

Eparine

L'eparina standard (non frazionata) è una miscela di mucopolisaccaridi con catene di diverse lunghezze e quindi differenti dimensioni molecolari. È costituita da catene di peso molecolare che va da 500 a oltre 40.000 Da (20.000 Da in media). L'eparina agisce come anticoagulante legandosi e accelerando l'azione dell'antitrombina, un inibitore naturale di enzimi della coagulazione della trombina e di altri fattori (IX, X, XI e XII). Da processi distinti di frazionamento o depolimerizzazione dell'eparina naturale, sono prodotti diversi preparati di eparine a basso peso molecolare (EBPM). Così, anche se hanno diverse caratteristiche fisiche, chimiche e biologiche, esse consistono di brevi catene di polisaccaridi con un peso molecolare medio 3.000 Da. Si legano alle proteine meno avidamente dell'eparina standard e sono quindi maggiormente biodisponibili a dosi più basse ed hanno livelli di attività in circolo più prevedibili. Sia l'eparina non frazionata che quelle a basso peso molecolare possono essere somministrate per via endovenosa (Boli o di continuo) o con iniezioni sottocutanee.

Antagonisti della vitamina K

Il warfarin è un derivato cumarinico che agisce come antagonista della vitamina K. La sintesi di fattori attivati della coagulazione II, VII, IX e X (così come proteine C e S) richiede la carbossilazione di residui di acido glutammico che dipende dalla presenza di vitamina K. Gli antagonisti della vitamina K quindi riducono la quantità di questi fattori, producendo uno stato di anticoagulazione. Il warfarin è di solito somministrato in dosi "aggiustate", tali da raggiungere un livello terapeutico, che abitualmente corrisponde ad un INR (*International Normalized Ratio*) di 2,5. Ciò richiede un monitoraggio frequente e all'inizio circa 5 giorni, per raggiungere un effetto antitrombotico stabile. La variabilità della risposta al warfarin, è determinata da diversi fattori quali l'età, lo status genetico, i farmaci, la dieta e le condizioni cliniche. La complicanza più importante della terapia anticoagulante è il sanguinamento, ma, se necessario, l'effetto di warfarin può essere invertito con la vitamina K, con concentrati di protrombina e con l'infusione dei fattori della coagulazione con l'uso di plasma fresco congelato.

Aspirina

L'aspirina inibisce la funzione piastrinica attraverso la sua inibizione irreversibile dell'enzima ciclossigenasi-1 (COX-1) che blocca la produzione di trombossano A2. Il trombossano induce l'aggregazione delle piastrine (e la vasocostrizione) che sono necessari per la cascata della coagulazione e la formazione di trombi. Questo effetto ha la durata del ciclo di vita delle piastrine. Tuttavia, anche se occorrono 10 giorni per il rinnovo dell'intera popolazione piastrinica, è stato dimostrato che l'emostasi è normale se il 20% della popolazione piastrinica ha una attività COX normale.

Dabigatran

Dabigatran etexilato è un nuovo anticoagulante orale, autorizzato recentemente in Italia. È un inibitore diretto della trombina. La trombina è un enzima chiave nella formazione del coagulo (trombo), in quanto, nella cascata della coagulazione, permette la conversione del fibrinogeno in fibrina.

Rivaroxaban

Anche rivaroxaban è un nuovo anticoagulante orale, autorizzato recentemente in Italia e, da luglio 2011, dalla FDA negli USA. Inibisce direttamente il fattore X attivato (fattore Xa). L'inibizione del fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione, inibendo la formazione di trombina e quindi lo sviluppo di trombi.

ALLEGATO 2

Sistemi di grading adottati dalle tre linee guida

LINEA GUIDA			
Grado raccomandazione	ACCP	AAOS	NICE
A	RCTs: risultati coerenti	RCTs: risultati coerenti	1++: metanalisi, revisioni sistematiche di RCT di elevata qualità, o RCT con basso rischio di bias
B	RCTs: risultati incoerenti RCTs: importanti carenze metodologiche	Studi di coorte: risultati coerenti Studi caso-controllo: risultati coerenti	1+: metanalisi, revisioni sistematiche di RCT di buona qualità, o RCT con basso rischio di bias
C	Studi osservazionali	Serie di casi Opinioni di esperti	1-: metanalisi, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con alto rischio di bias 2++: revisioni sistematiche di studi caso-controllo o di coorte di elevata qualità.
D			Studi caso-controllo o di coorte di elevata qualità con un rischio bassissimo di confondimento, bias, e alta probabilità che la relazione sia causale 2+: studi caso-controllo o di coorte di buona qualità con un rischio basso di confondimento, bias, e discreta probabilità che la relazione sia causale. 2-: studi caso-controllo o di coorte con elevato rischio di confondimento o bias o con un rischio significativo che la relazione non sia causale. 3: studi non analitici (case-report, case-series) 4: opinioni di esperti, Consensus formali NdR: La forza delle raccomandazioni è espressa attraverso una descrizione dei risultati da cui emerge il nesso tra le evidenze e la raccomandazione. Il livello è descritto dal disegno e rischio di bias e classificato nei 4 livelli indicati