

# LINEA GUIDA AZIENDALE TERAPIA DELLA MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

*Preparato da*                      *Ref. GdL*  
*P. Prandoni.....*

*Verificato da*                      *Servizio Qualità*  
*R. Perilli .....*  
*Resp.le M.L. Chiozza .....*

*Verifica per*  
*validazione*                      *Direzione Medica Ospedalaiera*  
*(opzionale)*                      *C. Pilerci.....*

*Approvato da*                      *Direzione Sanitaria*  
*P. Benini .....*

*Data 18.12.2007 Rev 00*

## INDICE

1. PREMESSA
2. GRUPPO DI LAVORO
3. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE
4. RIFERIMENTI NORMATIVI
5. GLOSSARIO
6. MODALITA' OPERATIVE
  - 6.1 TERAPIA INIZIALE DELLA TVP DEGLI ARTI INFERIORI
    - 6.1.1 TERAPIA INIZIALE
      - 6.1.1.1 Indicazioni generali
      - 6.1.1.2 EBPM o ENF nel trattamento iniziale della TVP
      - 6.1.1.3 Trombolitici nel trattamento della TVP
      - 6.1.1.4 Frammentazione via catetere, trombectomia chirurgica o tramite catetere nel trattamento iniziale della TVP
      - 6.1.1.5 Filtri cavali
      - 6.1.1.6 Altri aspetti della terapia iniziale della TVP
    - 6.1.2 TERAPIA A LUNGO TERMINE
      - 6.1.2.1 Indicazioni generali
      - 6.1.2.2 Indicazioni per pazienti selezionati
  - 6.2. SINDROME POST-TROMBOFLEBITICA (SPT)
    - 6.2.1 Calze elastiche nella prevenzione della SPT
    - 6.2.2 Terapia fisica e farmacologia della SPT
  - 6.3. TVP DEGLI ARTI SUPERIORI
    - 6.3.1 Eparina nel trattamento iniziale
    - 6.3.2 Trombolitici nel trattamento iniziale
    - 6.3.3 Altri provvedimenti nel trattamento iniziale
    - 6.3.4 Durata della TAO
    - 6.3.5 Trattamento elasto-compressivo
  - 6.4. TERAPIA DELL'EMBOLIA POLMONARE
    - 6.4.1 TERAPIA INIZIALE
      - 6.4.1.1 Indicazioni generali
      - 6.4.1.2 EBPM o ENF nel trattamento iniziale dell'EP
      - 6.4.1.3 Trombolitici nel trattamento dell'EP
      - 6.4.1.4 Frammentazione via catetere, embolectomia chirurgica o tramite catetere nel trattamento iniziale dell'EP
      - 6.4.1.5 Filtri cavali
      - 6.4.1.6 Altri aspetti della terapia iniziale dell'EP
    - 6.4.2 TERAPIA A LUNGO TERMINE
      - 6.4.2.1 Indicazioni generali
      - 6.4.2.2 Indicazioni per pazienti selezionati
  - 6.5. IPERTENSIONE POLMONARE CRONICA POST-TROMBOEMBOLICA
- Appendice 1. Modello clinico per la determinazione della probabilità clinica pre-test di TVP\*
- Appendice 2. Nomogramma per un impiego corretto dell'eparina non frazionata per via endovenosa continua\*
- Appendice 3. Modello clinico per la determinazione della probabilità clinica pre-test di EP\*
7. RESPONSABILITA'
8. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

## 1. Premessa:

La presente linea guida aziendale è stata elaborata dal gruppo di lavoro multidisciplinare che ha partecipato al corso di formazione "Evidence based Health Care" organizzato dal Servizio Qualità dell'Azienda Ospedaliera di Padova in collaborazione con la Struttura Interaziendale Formazione e Progetti Internazionali e tenuto dalla società GIMBE.

Il gruppo di lavoro ha cercato di attenersi il più possibile a una metodologia rigorosa "evidence based" mediante ricerca sistematica e valutazione critica della letteratura medica elaborando un documento che, da un lato rispecchia il più fedelmente possibile le attuali conoscenze scientifiche, e dall'altro contiene raccomandazioni concretamente applicabili al contesto aziendale.

La metodologia evidence based ha previsto l'utilizzo dei criteri AGREE (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation in Europe), le linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) Chest 2004; 126 (Suppl.3): 401-428.

Il documento è stato, inoltre, validato secondo la metodologia dell'Health Technology Assessment (HTA) intesa come "... un processo multidisciplinare che deve svolgersi in modo coerente con gli altri processi assistenziali e tecnico-amministrativo dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte" (Carta di Trento sulla valutazione delle Tecnologie Sanitarie, 2006) e ha visto la partecipazione, come parti interessate nell'assistenza sanitaria, anche dei malati e loro famiglie e dei rappresentanti del volontariato.

L'utilizzo dell'HTA è indicato, infatti, sia dal Piano Sanitario Nazionale 2006 – 2008 dove si afferma che "...anche in Italia si riconosca che l'HTA è una priorità, ed è necessario sviluppare la promozione dell'uso degli strumenti di HTA, ... intesa come insieme di metodi e strumenti per supportare le decisioni" che dal Piano Sociosanitario della Regione del Veneto 2007-2009 (in fase di approvazione) ove si dice che "... è opportuno introdurre e sviluppare processi di Health Technology assessment (HTA) ovvero procedure di valutazione globale e multidisciplinare delle tecnologie utilizzate per l'assistenza sanitaria".

## 2. Gruppo di lavoro:

### COMITATO SCIENTIFICO

<b>Coordinatori:</b>	Antonio Pagnan	Direttore Clinica Medica 2°
	Paolo Prandoni	Responsabile Unità Tromboembolica – Clinica Medica 2°
	Massimo Castoro	Responsabile Unità di Valutazione Technology Assessment
Vitaliano Bernini	Medico	Medicina – Ospedale S. Antonio
Giancarlo Bombonato	Medico	Clinica Medica 5
Mauro Bussolotto	Medico	Medicina Generale
Paola Cantele	Medico	Istituto di Anestesia e Rianimazione
Antonino Cartabellotta	Medico	Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE)
Massimo Castoro	Medico	Responsabile Unità di Valutazione Technology Assessment
Alessandra Masin	Medico	Clinica Chirurgica Generale 2°
Emanuela Miola	Medico	Medicina Generale

AZIENDA OSPEDALIERA PADOVA  
LINEA GUIDA AZIENDALE: TERAPIA DELLA MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

Tiziana Morbin	Medico	Clinica Chirurgica 4°
Antonio Pagnan	Medico	Direttore Clinica Medica 2°
Paolo Prandoni	Medico	Responsabile Unità Tromboembolica – Clinica Medica 2°
Pietro Zucchetta	Medico	Medicina Nucleare

**COMITATO DI VALUTAZIONE. REFERENTI UU.OO. AZIENDA OSPEDALIERA – ULSS 16 - IOV**

Fabio Verlato	Medico	Angiologia
Alessandra Scomparin	Medico	Angiologia
Giampietro Avruscio	Medico	Angiologia S. Antonio – ULSS 16
Armando Marzari	Medico	Cardiologia - UCIC
Vittorio Pengo	Medico	Cardiologia
Valeria De Min	Medico	Chirurgia Plastica Pediatrica
Silvano Furlani	Medico	Chirurgia Ospedale S. Antonio – ULSS 16
Lorenzo Previato	Medico	Clinica Medica 1°
Maria Teresa Sartori	Medico	Clinica Medica 2°
Paolo Simioni	Medico	Clinica Medica 2°
Antonio Berizzi	Medico	Clinica Ortopedica
Natalia Petrova	Infermiera	Clinica Ortopedica
Natascia Capello	Infermiera	Clinica Ostetrica - Piastra Operatoria
Paolo Moreni	Medico	Responsabile Clinical Risk Management
Roberto Tiffi	Amministrativo	Controllo di Gestione
Andrea Piccioli	Medico	Day Surgery
Claudio Pileri	Medico	Direzione Medica Ospedaliera
Elisabetta Di Lenardo	Farmacista	Direttore S.C.I. Farmacia Ospedaliera Centr.
Girolama Iadicicco	Farmacista	Farmacia Ospedaliera Centralizzata
Alessia Lazzaro	Farmacista	Farmacia Ospedaliera Centralizzata
Diego Miotto	Medico	Istituto di Radiologia
Elisa Piva	Medico	Medicina di Laboratorio
Dario Casara	Medico	Medicina Nucleare – IOV
Silvia Berlucchi	Medico	Neurochirurgia
Susanna Melichioro	Infermiera	Neurochirurgia
Maria Grazia Sechi	Infermiera	Neurochirurgia
Cristina Ghiotto	Medico	Oncologia Medica - IOV
Mauro Endri	Medico	Oncologia Medica – IOV
Antonio Olmeda	Medico	Ortopedia e traumatologia
Fabio Zangrandi	Medico	Patologia Spec. Chirurgica e Clinica Proped.
Giuseppe Ricciardi	Medico	Radiologia
Cosimo Guerra	Medico	Medico di Medicina Generale
Franco Merlin	Avvocato	Rappresentante Associazione Pazienti AIPA
Luigi Visentin	Medico	Rappresentante Associazione Pazienti Padova Ospitale Nuova Vita
Irene Marin	Infermiera	Servizio dell'Assistenza
Maria Padovan	Infermiera	Responsabile Servizio dell'Assistenza – IOV
Maria Laura Chiozza	Medico	Responsabile Servizio Qualità
Mariangela Mancini	Medico	Urologia
Clorinda Passaniti	Infermiera	Unità di Valutazione Technology Assessment

### **3. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE**

La presente linea guida contiene raccomandazioni di comportamento clinico per la gestione della terapia della malattia tromboembolica venosa allo scopo di assistere gli operatori sanitari e i pazienti nel decidere quali siano le modalità più appropriate relative al trattamento della malattia in oggetto.

L'obiettivo è di mettere a disposizione degli operatori sanitari uno strumento di aggiornamento basato su prove di efficacia riguardo la terapia della malattia tromboembolica venosa.

### **4. RIFERIMENTI NORMATIVI E LEGISLATIVI**

- Decreto Legislativo n. 502 del 30 Dicembre 1992 "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23.10.1992, n. 421" e successive modificazioni ed integrazioni
- Decreto Presidente Consiglio dei Ministri del 29 Novembre 2001 "Definizione dei livelli essenziali di assistenza"
- Piano Sanitario Nazionale 1998-2000.
- Piano Socio Sanitario Regionale 2007-2009 (in fase di approvazione)

### **5. GLOSSARIO E ACRONIMI**

APTT: Tempo di Tromboplastina Parziale Attiva

EBPM: Eparina a Basso Peso Molecolare

ENF: Eparina Non Frazionata

EP: Embolia Polmonare

INR: International Normalized Ratio

SPT: Sindrome Post Tromboflebitica

TAO: Terapia Anticoagulante Orale

TVP: Trombosi Venosa Profonda

**6. MODALITA' OPERATIVE**

**GRADI DI RACCOMANDAZIONE E IMPLICAZIONI CLINICHE**

Grado di raccomandazione	Evidenza sul rapporto rischio/beneficio	Forza metodologica dell'evidenza	Implicazioni
1A	Chiara	Studi clinici randomizzati controllati (RCT) senza limitazioni importanti	<u>Raccomandazione FORTE</u> , si applica alla maggior parte dei pazienti, nella maggioranza delle situazioni senza limitazioni
1C+	Chiara	Non RCT. L'evidenza deriva dai risultati di RCT in altri settori o da schiacciati risultati da studi osservazionali	<u>Raccomandazione FORTE</u> , può essere applicata alla maggior parte dei pazienti, nella maggioranza delle situazioni
1B	Chiara	RCT con limiti importanti, risultati contrastanti o carenze metodologiche	<u>Raccomandazione FORTE</u> , è ragionevole applicarla alla maggior parte dei pazienti
1C	Chiara	Studi osservazionali	<u>Raccomandazione di forza INTERMEDIA</u> , può cambiare in caso di nuove evidenze più forti
2A	Non chiara	RCT senza limitazioni importanti	<u>Raccomandazione di forza INTERMEDIA</u> . Il trattamento migliore può diversificare in base a considerazioni sulla situazione clinica, sul parere del paziente, o socio-economiche
2C+	Non chiara	Non RCT. L'evidenza deriva dai risultati di RCT in altri settori o da schiacciati risultati da studi osservazionali	<u>Raccomandazione DEBOLE</u> . L'azione migliore può differire in funzione di circostanze o in riferimento alle caratteristiche dei pazienti o della società
2B	Non chiara	RCT con limiti importanti, risultati contrastanti o carenze metodologiche	<u>Raccomandazione DEBOLE</u> , sono possibili approcci alternativi che possono essere migliori per alcuni pazienti in alcune situazioni
2C	Non chiara	Studi osservazionali	<u>Raccomandazione MOLTO DEBOLE</u> , approcci alternativi sono altrettanto ragionevoli

**NB: Le parti evidenziate in grigio indicano le variazioni rispetto alle linee guida dell'ACCP.**

## 6.1 TERAPIA INIZIALE DELLA TVP DEGLI ARTI INFERIORI

### 6.1.1 TERAPIA INIZIALE

#### 6.1.1.1 Indicazioni generali

- In pazienti con elevato sospetto clinico di TVP (valutazione arbitraria o basata su score per il calcolo della probabilità clinica pre-test: vedi appendice 1) si raccomanda di iniziare immediatamente terapia con eparina a basso p.m. (EBPM) o eparina non frazionata (ENF) a dosaggi terapeutici in attesa di conferma diagnostica. Raccomandazione 1C+
- In pazienti con diagnosi confermata di TVP si raccomanda di instaurare terapia con EBPM o ENF a dosaggi terapeutici Raccomandazione 1A
- Il programma terapeutico iniziale dovrebbe essere mantenuto per almeno 5 giorni consecutivi. Raccomandazione 1C
- Si raccomanda di iniziare contemporaneamente all'eparina terapia anticoagulante orale, programmando controllo dell'INR. L'eparina dovrebbe essere sospesa al raggiungimento stabile di un INR superiore a 2.0. Raccomandazione 1A
- In alternativa all'eparina può essere impiegato il fondaparinux.
- Da tale programma vanno esentati le donne in gravidanza ed i pazienti con neoplasia di grado avanzato, per i quali sussiste l'indicazione al proseguimento della terapia eparinica iniziale. Raccomandazione 1A
- Nelle donne in gravidanza l'eparina dovrebbe essere mantenuta alle dosi iniziali per tutta la durata della gravidanza e per le prime 6 settimane dopo il parto. Nei pazienti con neoplasie di grado avanzato dopo un mese il dosaggio di EBPM dovrebbe essere ridotto di circa  $\frac{1}{4}$ , e la terapia proseguita con unica somministrazione giornaliera.

#### 6.1.1.2 EBPM, ENF o fondaparinux nel trattamento iniziale della TVP

- Se si utilizza ENF ev, programmare dose di carico di 5000 U seguita dall'infusione continua di dosi capaci di prolungare l'APTT su livelli corrispondenti a livello plasmatici di eparina di 0.3-0.7 U/ml anti-Xa (metodo amidolitico), corrispondente a 1.5-3 volte il valore di controllo. Raccomandazione 1C+  
Per il monitoraggio dell'ENF ev è raccomandata l'applicazione di un nomogramma di riferimento (appendice 2).

AZIENDA OSPEDALIERA PADOVA  
LINEA GUIDA AZIENDALE: TERAPIA DELLA MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

- |  |                     |
|--|---------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In pazienti che richiedono elevate dosi (&gt; 40.000 U/24 ore) di ENF senza raggiungere l'APTT terapeutico, si raccomanda di regolare il dosaggio sui livelli di anti-Xa.</li></ul>  | Raccomandazione 1B  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ La via sottocutanea è altrettanto efficace della via endovenosa.</li></ul>   | Raccomandazione 1A  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Se si usa la via sottocutanea, si raccomanda una dose iniziale di 35.000 U/24 ore, con aggiustamento del dosaggio per mantenere l'APTT nel range terapeutico.</li></ul>  | Raccomandazione 1C+ |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In alternativa all'ENF può essere impiegata una EBPM per via sottocutanea a dosi adattate al peso corporeo, una o due volte al giorno.</li></ul>   | Raccomandazione 1A  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In tutti i casi in cui è possibile, tale trattamento dovrebbe essere effettuato su base ambulatoriale.</li></ul>   | Raccomandazione 1C  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Durante il trattamento con EBPM è sconsigliato il monitoraggio routinario dei livelli di anti-Xa.</li></ul>  | Raccomandazione 1A  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ L'eparina non frazionata è da preferirsi alle EBPM in pazienti con grave insufficienza renale.</li></ul>   | Raccomandazione 2C  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Durante terapia con ENF o EBPM si raccomanda controllo frequente della conta piastrinica. L'eparina va sospesa in caso di titolo piastrinico inferiore a 100.000/mmc e/o di dimezzamento rispetto al valore basale.</li></ul>                                  | Raccomandazione 1A  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Se si impiega il fondaparinux si raccomanda una dose di 7.5 mg una volta al giorno, ad eccezione dei pazienti con peso superiore a 100 Kg (10 mg) od inferiore a 50 kg (5 mg). Il fondaparinux non richiede il monitoraggio della conta piastrinica.</li></ul> |                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Il controllo piastrinico dovrebbe essere fatto ogni giorno per i primi giorni in pazienti che nei 3 mesi precedenti hanno ricevuto eparina in qualsiasi forma e per qualsiasi indicazione.</li></ul>   |                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Previa valutazione del titolo anticorpale, se disponibile, od in assenza di questo la prosecuzione del trattamento dovrebbe essere effettuata con lepirudina o danaparoid ai dosaggi raccomandati dai produttori.</li></ul>                                    |                     |

### 6.1.1.3 Trombolitici nel trattamento della TVP

- |  |                    |
|--|--------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ E' sconsigliato l'uso routinario di trombolitici per la terapia della TVP.</li></ul> | Raccomandazione 1A |
|--|--------------------|



AZIENDA OSPEDALIERA PADOVA  
LINEA GUIDA AZIENDALE: TERAPIA DELLA MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

- |  |                    |
|--|--------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In pazienti selezionati con TVP massiva ileofemorale e rischio di gangrena è suggerito l'uso di trombolitici per via endovenosa sistemica.</li></ul> | Raccomandazione 2C |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ E' sconsigliato l'uso routinario di trombolisi catetere-guidata per la terapia della TVP.</li></ul>  | Raccomandazione 1C |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In pazienti selezionati con TVP massiva ileofemorale e rischio di gangrena è suggerito l'uso di trombolisi catetere-guidata.</li></ul>               | Raccomandazione 2C |

#### **6.1.1.4 Frammentazione via catetere, trombectomia chirurgica o tramite catetere nel trattamento iniziale della TVP**

- |  |                    |
|--|--------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ E' sconsigliato l'uso routinario di trombectomia venosa per la terapia della TVP.</li></ul>  | Raccomandazione 1C |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In pazienti selezionati con TVP massiva ileofemorale e rischio di gangrena è suggerita frammentazione o trombectomia tramite catetere, o chirurgica.</li></ul> | Raccomandazione 2C |

#### **6.1.1.5 Filtri cavali**

- |   |                    |
|---|--------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Nella maggioranza dei pazienti con TVP è sconsigliato l'uso di filtri cavali in aggiunta alla terapia anticoagulante.</li></ul>   | Raccomandazione 1A |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante, in coloro che manifestano complicanze alla terapia anticoagulante, ed in coloro che sviluppano manifestazioni cliniche di embolia nonostante una terapia anticoagulante ben condotta è suggerita l'applicazione di filtro cavale.</li></ul>                                  | Raccomandazione 2C |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In pazienti con fattori di rischi transitori per trombosi è consigliabile il ricorso a filtri rimovibili (che possono rimanere in situ per 3 mesi e più), mentre in coloro che presentano fattori di rischio permanenti per trombosi, inclusi coloro con TVP di eziologia sconosciuta, è indicato il ricorso a filtri definitivi.</li></ul> |                    |

#### **6.1.1.6 Altri aspetti della terapia iniziale della TVP**

- |  |                    |
|--|--------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Trattamenti sintomatici (aspirina, FANS) sono controindicati per la pericolosità dell'associazione con i farmaci anticoagulanti.</li></ul> | Raccomandazione 2B |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Si raccomanda mobilizzazione attiva, se tollerata, nei pazienti con TVP.</li></ul>   | Raccomandazione 1B |

- In pazienti con concomitanti manifestazioni cliniche di EP non è raccomandata la routinaria esecuzione di accertamenti volti ad indagare la presenza di EP.
- Ad eccezione di casi selezionati (pazienti con storia personale o familiare di trombosi) non è indicata la ricerca sistematica di anomalie trombofiliche.
- Ad eccezione di casi selezionati (pazienti con trombosi di origine sconosciuta che presentano manifestazioni cliniche o rilievi obiettivi compatibili con possibile stato neoplastico) non è indicata la ricerca sistematica di neoplasie occulte.

## 6.1.2 TERAPIA A LUNGO TERMINE

### 6.1.2.1 Indicazioni generali

- In pazienti con primo episodio di TVP secondaria a fattori di rischio transitorio (rimovibile) sono indicati almeno 3 mesi di terapia anticoagulante orale (TAO). Raccomandazione 1A
- Se la TVP secondaria a fattori di rischio transitorio (rimovibile) interessa il solo circolo distale sono sufficienti 6 settimane.
- In pazienti con primo episodio di TVP idiopatica sono indicati 6-12 mesi di TAO. Raccomandazione 1A
- In pazienti con fattori di rischio acquisiti persistenti (ad esempio malattie croniche con immobilizzazione permanente) in assenza di controindicazioni all'anticoagulazione è indicata una anticoagulazione permanente
- In pazienti con primo episodio di TVP idiopatica considerare la possibilità di TAO a tempo illimitato. Raccomandazione 2A
- In tutti i pazienti la TAO è indicata con monitoraggio tale da mantenere l'INR ad un target 2.5 ed un corrispondente intervallo 2-3 per tutta la durata del trattamento. Raccomandazione 1A
- E' sconsigliato trattamento con intervallo terapeutico più elevato (INR tra 3 e 4) o più basso (INR tra 1.5 e 2.0). Raccomandazione 1A
- C'è evidenza che in pazienti con primo episodio di TVP idiopatica prossimale l'anticoagulazione possa essere proseguita indefinitamente (dopo un primo ciclo di terapia di 3-6 mesi con anticoagulanti orali alle dosi convenzionali) riducendo l'intensità dell'anticoagulazione (INR tra 1.5 e 2.0). Benchè tale regime terapeutico abbia una efficacia inferiore rispetto

all'anticoagulazione convenzionale, esso può essere considerato in pazienti selezionati a rischio accresciuto di complicanze emorragiche (pazienti ultraottuagenari, pazienti con cirrosi epatica, anemia, piastrinopenia o alterazione dei parametri emocoagulativi) in cui si consideri il prolungamento indefinito dell'anticoagulazione.

- Si suggerisce ripetizione dell'ecografia con compressione per valutare la ricanalizzazione o il dosaggio del D-dimero per la valutazione del rischio di recidiva. Raccomandazione 2C
- Nei pazienti in TAO a tempo illimitato si suggerisce rivalutazione periodica del rapporto rischio/beneficio di tale indicazione. Raccomandazione 1C
- Ogni decisione sulla durata della terapia anticoagulante dovrebbe essere adottata tenendo conto delle preferenze del paziente correttamente informato.

#### 6.1.2.2 Indicazioni per pazienti selezionati

- In pazienti con TVP e neoplasie di grado avanzato si raccomanda EBPM per i primi 3-6 mesi. Raccomandazione 1A
- Nei pazienti con neoplasie di grado avanzato dopo un mese il dosaggio di EBPM dovrebbe essere ridotto di circa  $\frac{1}{4}$ , e la terapia proseguita con unica somministrazione giornaliera.
- In questi stessi pazienti si raccomanda di proseguire l'anticoagulazione a tempo illimitato o fino alla guarigione della neoplasia. Raccomandazione 1C
- In pazienti con primo episodio di TVP con anticorpi antifosfolipidi o due o più condizioni di trombofilia (ad esempio fattore V Leiden e mutazione della protrombina), si raccomanda TAO per 12 mesi. Raccomandazione 1C+
- In questi stessi pazienti considerare la possibilità di TAO a tempo illimitato. Raccomandazione 2C
- C'è evidenza, proveniente da recenti studi randomizzati, che in pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi il regime di anticoagulazione non debba essere più intenso rispetto a quello adottato in pazienti esenti da tale condizione. Pertanto, in tali pazienti un regime intenso di anticoagulazione (INR tra 3.0 e 4.0) dovrebbe essere adottato nei soli pazienti che hanno manifestato una recidiva tromboembolica durante una anticoagulazione convenzionale.
- In pazienti con primo episodio di TVP e deficit di antitrombina, o di Raccomandazione 1A

proteina C, o di proteina S, o fattore V Leiden, o mutazione della protrombina, o iperomocisteinemia, o elevati livelli di fattore VIII (> 90° percentile), si raccomanda TAO per 6-12 mesi.

- In questi stessi pazienti, in caso di episodio idiopatico considerare TAO a tempo illimitato. Raccomandazione 2C
- In pazienti con 2 o più episodi di TVP si suggerisce TAO a tempo illimitato. Raccomandazione 2A

## 6.2. SINDROME POST-TROMBOFLEBITICA (SPT)

### 6.2.1 Calze elastiche nella prevenzione della SPT

- Si raccomanda l'impiego di calze elastiche con compressione di 30-40 mm Hg alla caviglia per 2 anni dopo l'episodio di TVP. Raccomandazione 1A
- E' sufficiente l'applicazione di un gambaletto corto (al di sotto del ginocchio), che a parità di efficacia con la calza lunga è più pratico, meglio tollerato e meno costoso.

### 6.2.2 Terapia fisica e farmacologia della SPT

- Si suggerisce la compressione pneumatica intermittente nei pazienti con grave edema degli arti. Raccomandazione 2B
- Si suggerisce l'uso di calze elastiche in pazienti con edema moderato. Raccomandazione 2C
- In pazienti con edema moderato, si suggerisce l'uso di rutosidi. Raccomandazione 2B

## 6.3. TVP DEGLI ARTI SUPERIORI

### 6.3.1 Eparina nel trattamento iniziale

- Si raccomanda il trattamento iniziale con ENF o EBPM con le modalità indicate per la terapia della TVP degli arti inferiori. Raccomandazione 1C+
- Analogamente a quanto detto per la TVP degli arti inferiori, l'ENF o EBPM va embricata con TAO, proseguire con TAO. Raccomandazione 1C+

### 6.3.2 Trombolitici nel trattamento iniziale

- In pazienti selezionati (per esempio con basso rischio emorragico ed esordio recente) si suggerisce breve trattamento trombolitico. Raccomandazione 2C

### 6.3.3 Altri provvedimenti nel trattamento iniziale

- In pazienti selezionati con fallimento della terapia anticoagulante o trombolitica e persistenza dei sintomi, si suggerisce trombectomia chirurgica o tramite catetere. Raccomandazione 2C
- In caso di controindicazione agli anticoagulanti, può essere valutato il posizionamento di filtro in vena cava superiore. Raccomandazione 2C

### 6.3.4 Durata della TAO

- Le considerazioni sono analoghe a quelle descritte per la TVP degli arti inferiori (vedi sopra)

### 6.3.5 Trattamento elasto-compressivo

- In pazienti con edema e dolore persistente si suggerisce elasto-compressione per ridurre la sintomatologia. Raccomandazione 2C

## 6.4. TERAPIA DELL'EMBOLIA POLMONARE

### 6.4.1 TERAPIA INIZIALE

#### 6.4.1.1 Indicazioni generali

- In pazienti con elevato sospetto clinico di EP (valutazione arbitraria o basata su score per il calcolo della probabilità clinica pre-test: vedi appendice 3) si raccomanda di iniziare immediatamente terapia con eparina a basso p.m. (EBPM) o eparina non frazionata (ENF) a dosaggi terapeutici in attesa di conferma diagnostica. Raccomandazione 1C+
- In pazienti con diagnosi confermata di EP si raccomanda di instaurare terapia con EBPM o ENF a dosaggi terapeutici Raccomandazione 1A
- Il programma terapeutico iniziale dovrebbe essere mantenuto per almeno 5 giorni consecutivi. Raccomandazione 1C
- Si raccomanda di iniziare contemporaneamente all'eparina terapia anticoagulante orale, programmando controllo dell'INR. L'eparina dovrebbe essere sospesa al raggiungimento stabile di un INR superiore a 2.0. Raccomandazione 1A
- In alternativa all'eparina può essere impiegato il fondaparinux.
- Da tale programma vanno esentati le donne in gravidanza ed i pazienti con neoplasia di grado avanzato, per i quali sussiste Raccomandazione 1A

l'indicazione al proseguimento della terapia eparinica iniziale.

- Nelle donne in gravidanza l'eparina dovrebbe essere mantenuta alle dosi iniziali per tutta la durata della gravidanza e per le prime 6 settimane dopo il parto. Nei pazienti con neoplasie di grado avanzato dopo un mese il dosaggio di EBPM dovrebbe essere ridotto di circa  $\frac{1}{4}$ , e la terapia proseguita con unica somministrazione giornaliera.
- Per una valutazione prognostica possono essere utili le indicazioni provenienti da un ecocardiogramma, in quanto consentono di quantificare il grado di sovraccarico ed insufficienza delle sezioni cardiache destre.

#### 6.4.1.2 EBPM, ENF o fondaparinux nel trattamento iniziale dell'EP

- Se si utilizza ENF ev, programmare dosi di carico di 5000 U seguita dall'infusione continua di dosi capaci di prolungare l'APTT su livelli corrispondenti a livello plasmatici di eparina di 0.3-0.7 U/ml anti-Xa (metodo amidolitico), corrispondente a 1.5-3 volte il valore di controllo.  
Per il monitoraggio dell'ENF ev è raccomandata l'applicazione di un nomogramma di riferimento (appendice 2).  
Raccomandazione 1C+
- In pazienti che richiedono elevate dosi (> 40.000 U/24 ore) di ENF senza raggiungere l'APTT terapeutico, si raccomanda di regolare il dosaggio sui livelli di anti-Xa.  
Raccomandazione 1B
- In alternativa all'ENF può essere impiegata una EBPM per via sottocutanea a dosi adattate al peso corporeo, una o due volte al giorno.  
Raccomandazione 1A
- Durante il trattamento con EBPM è sconsigliato il monitoraggio routinario dei livelli di anti-Xa.  
Raccomandazione 1A
- L'eparina non frazionata è da preferirsi alle EBPM in pazienti con grave insufficienza renale.  
Raccomandazione 2C
- Se si impiega il fondaparinux si raccomanda una dose di 7.5 mg una volta al giorno, ad eccezione che per pazienti di peso superiore a 100 Kg (10 mg) od inferiore a 50 kg (5 mg). Il fondaparinux non richiede il monitoraggio della conta piastrinica.
- Durante terapia con ENF o EBPM si raccomanda controllo frequente della conta piastrinica. L'eparina va sospesa in caso di titolo piastrinico inferiore a 100.000/mmc e/o di dimezzamento rispetto al valore basale.  
Raccomandazione 1A

- Il controllo piastrinico dovrebbe essere fatto ogni giorno per i primi giorni in pazienti che nei 3 mesi precedenti hanno ricevuto eparina in qualsiasi forma e per qualsiasi indicazione.
- Previa valutazione del titolo anticorpale, se disponibile, od in assenza di questo la prosecuzione del trattamento dovrebbe essere effettuata con lepirudina o danaparoid ai dosaggi raccomandati dai produttori.

#### 6.4.1.3 Trombolitici nel trattamento dell'EP

- E' sconsigliato l'uso routinario di trombolitici per la terapia dell'EP. Raccomandazione 1A
- In pazienti selezionati con EP ed instabilità emodinamica è suggerito l'uso di trombolitici per via endovenosa sistemica. Raccomandazione 2B
- In concomitanza o dopo l'impiego del trombolitico è raccomandata la terapia convenzionale con ENF o EBPM.
- Per l'effettuazione della trombolisi il farmaco suggerito è l'attivatore tissutale del plasminogeno (alteplase): 10 mg in bolo diretto endovenoso seguiti dall'infusione endovenosa di 90 mg in 2 ore. A parità di efficacia con altri trombolitici (urochinasi e streptochinasi), l'alteplase consente, infatti, il raggiungimento del medesimo risultato in un tempo minore.

#### 6.4.1.4 Frammentazione via catetere, embolectomia chirurgica o tramite catetere nel trattamento iniziale dell'EP

- E' sconsigliato l'uso routinario di sistemi meccanici di embolectomia. Raccomandazione 1C
- In pazienti selezionati molto compromessi, che non possono ricevere trombolisi sistemica, è suggerito l'uso di sistemi meccanici di embolectomia. Raccomandazione 2C

#### 6.4.1.5 Filtri cavali

- In pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante, in coloro che manifestano complicanze alla terapia anticoagulante, ed in quelli con recidiva tromboembolica nonostante una terapia anticoagulante ben condotta è suggerita l'applicazione di filtro cavale. Raccomandazione 2C

#### 6.4.1.6 Altri aspetti della terapia iniziale dell'EP

- In pazienti selezionati in condizioni critiche è indicata l'instaurazione di provvedimenti di carattere generale (vasopressori, cardiocinetici, ossigenoterapia, liquidi per sostenere la gittata del ventricolo destro) secondo necessità.
- L'adozione routinaria di antibiotico terapia è ingiustificata.
- Ad eccezione di casi selezionati (pazienti con storia personale o familiare di trombosi) non è indicata la ricerca sistematica di anomalie trombofiliche.
- Ad eccezione di casi selezionati (pazienti con embolia di origine sconosciuta che presentano manifestazioni cliniche o rilievi obiettivi compatibili con possibile stato neoplastico) non è indicata la ricerca sistematica di neoplasie occulte.

### 6.4.2 TERAPIA A LUNGO TERMINE

#### 6.4.2.1 Indicazioni generali

- |  |                    |
|--|--------------------|
| ▪ In pazienti con primo episodio di EP secondaria a fattori di rischio transitorio (rimovibile) sono indicati almeno 3 mesi di terapia anticoagulante orale (TAO).         | Raccomandazione 1A |
| ▪ In pazienti con primo episodio di EP idiopatico sono indicati 6-12 mesi di TAO.  | Raccomandazione 1A |
| ▪ In selezionati pazienti con primo episodio di EP idiopatico (per esempio, coloro con presentazione clinica grave) considerare la possibilità di TAO a tempo illimitato.  | Raccomandazione 2A |
| ▪ In tutti i pazienti la TAO è indicata con monitoraggio tale da mantenere l'INR ad un target 2.5 ed un corrispondente intervallo 2-3 per tutta la durata del trattamento. | Raccomandazione 1A |
| ▪ E' sconsigliato trattamento con intervallo terapeutico più elevato (INR tra 3 e 4) o più basso (INR tra 1.5 e 1.9).  | Raccomandazione 1A |
| ▪ Nei pazienti in TAO a tempo illimitato si suggerisce rivalutazione periodica del rapporto rischio/beneficio di tale indicazione.   | Raccomandazione 1C |

#### 6.4.2.2 Indicazioni per pazienti selezionati

- |  |                    |
|--|--------------------|
| ▪ In pazienti con EP e cancro si raccomanda EBPM per i primi 3-6 | Raccomandazione 1A |
|--|--------------------|



mesi.

- |  |                     |
|--|---------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In questi stessi pazienti si raccomanda di proseguire l'anticoagulazione con TAO a tempo illimitato o fino alla guarigione della neoplasia.</li></ul>  | Raccomandazione 1C  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In pazienti con primo episodio di EP con anticorpi antifosfolipidi o due o più condizioni di trombofilia (ad esempio fattore V Leiden e mutazione della protrombina), si raccomanda TAO per 12 mesi.</li></ul>   | Raccomandazione 1C+ |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In questi stessi pazienti considerare la possibilità di TAO a tempo illimitato.</li></ul>  | Raccomandazione 2C  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In pazienti con primo episodio di EP e deficit di antitrombina, o di proteina C, o di proteina S, o fattore V Leiden, o mutazione della protrombina, o iperomocisteinemia, o elevati livelli di fattore VIII (&gt; 90° percentile), si raccomanda TAO per 6-12 mesi.</li></ul> | Raccomandazione 1A  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In questi stessi pazienti, in caso di episodio idiopatico considerare TAO a tempo illimitato.</li></ul>  | Raccomandazione 2C  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In pazienti con 2 o più episodi di EP si suggerisce TAO a tempo illimitato.</li></ul>  | Raccomandazione 2A  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Per altre raccomandazioni vedere sezione sulla prevenzione a lungo termine della TVP.</li></ul>  |                     |

## 6.5. IPERTENSIONE POLMONARE CRONICA POST-TROMBOEMBOLICA

- |   |                    |
|---|--------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ In pazienti selezionati, ove disponibile un'equipe esperta, si raccomanda trombo-arteriectomia polmonare.</li></ul>                 | Raccomandazione 1C |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Si raccomanda TAO a vita, INR target 2.5, sia dopo trombo-arteriectomia che nei pazienti non candidati a tale intervento.</li></ul> | Raccomandazione 1C |
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Si suggerisce posizionamento di filtro cavale prima o durante l'intervento di trombo-arteriectomia.</li></ul>                       | Raccomandazione 2C |

**Appendice 1. Modello clinico per la determinazione della probabilità clinica pre-test di TVP\***

---

Cancro in fase di attività	1
Paralisi, paresi od ingessatura di un arto inferiore	1
Pregresso tromboembolismo venoso	1
Recente allettamento e/o chirurgia maggiore	1
Tensione localizzata lungo la distribuzione del sistema venoso profondo	1
Rigonfiamento generalizzato dell'arto	1
Aumento della circonferenza del polpaccio ( > 3 cm rispetto al lato sano)	1
Edema molle dell'arto sintomatico	1
Vene collaterali superficiali (non varicose)	1
Diagnosi alternativa	-2

---

**Calcolo della probabilità:**

Probabile	$\geq 2$ punti
Improbabile	$< 2$ punti

\* Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003;349:1227-35.

**Appendice 2. Nomogramma per un impiego corretto dell'eparina non frazionata per via endovenosa continua\***

Bolo di 5.000 U, seguito da 1280 U/h in infusione continua. Prima determinazione dell'APTT dopo 6 ore. Successivamente regolarsi come segue:

APTT sec (6 h)	Bolo U	Sospens. (min)	Variatz. (U/h)	Ripet. APTT
<50	5000	0	+ 120	6 h
50-59	0	0	+ 120	6 h
60-85	0	0	0	Matt. success.
89-95	0	0	- 80	6 h
96-120	0	30	- 80	6 h
>120	0	60	- 160	6h

\* Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, et al. A standard heparin normogram for the management of heparin therapy. Arch Intern Med 1991;151:333-7.

**Appendice 3. Modello clinico per la determinazione della probabilità clinica pre-test di EP\***

---

Segni e sintomi di TVP	3
Alternativa diagnostica meno probabile dell'EP	3
Frequenza cardiaca > 100/min	1.5
Immobilizzazione, chirurgia o terapia ormonale nelle precedenti 4 settimane	1.5
Precedente TVP/EP	1.5
Emottisi	1
Cancro in fase di attività	1

---

**Calcolo della probabilità:**

Alta > 4 punti

Bassa  $\leq$  4 punti

\* Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-20.

## **7. RESPONSABILITA'**

La responsabilità del gestione della terapia spetta al medico che ha in carico il paziente.

## **8. TEMPI DI ATTUAZIONE**

Il presente documento entra in vigore a partire dal 16.01.2008

## **9. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI RELATIVI ALLE INTEGRAZIONI ALLA LINEA GUIDA ACCP, IN AGGIUNTA A QUELLI INDICATI IN CALCE ALLE APPENDICI**

- Buller HR, Sohne M, Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1554-60.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867-73.
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133-8.
- Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Ches.* 2004; 126: 627S-644S.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
- Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-702.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
- Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006; 114: e42-7.
- Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 884-9.
- Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Int Med* 2000; 247: 553-62.
- Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249-56.

AZIENDA OSPEDALIERA PADOVA  
LINEA GUIDA AZIENDALE: TERAPIA DELLA MALATTIA TROMBOEMBOLICA VENOSA

- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-34.
- Simioni P, Tormene D, Spiezia L, Tognin G, Rossetto V, Radu C, Prandoni P. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 700-8.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 311S-337S.