



Regione Puglia
O S P E D A L I R I U N I T I
Azienda Ospedaliero – Universitaria
F O G G I A

STRUTTURA COMPLESSA MEDICINA E CHIRURGIA DI ACCETTAZIONE E URGENZA

Direttore Dott. Vito Procacci

PROTOCOLLO TROMBOSI VENOSA PROFONDA

Introduzione.

Il trattamento classico della Trombosi Venosa Profonda prossimale degli arti inferiori (TVP) prevede il ricovero ospedaliero, la terapia iniziale con Eparina (Standard - ES o a Basso Peso Molecolare - EBPM) associata all'anticoagulante orale, fino a conseguimento di un Tempo di Protrombina - TP corrispondente a un valore INR (International Normalized Ratio) di 2-3.

Successivamente l'Eparina viene sospesa, il paziente viene dimesso e la terapia anticoagulante orale viene proseguita a domicilio, abitualmente per 3 - 6 mesi (in assenza di fattore di rischio persistente per malattia tromboembolica¹).

Questo approccio, tuttora generalmente applicato nel nostro Ospedale, prevede una degenza di 3 - 7 giorni.

La disponibilità delle EBPM, somministrate per via sottocutanea consente oggi di prospettare il trattamento a domicilio, dal momento della diagnosi, di un considerevole numero di pazienti con TVP. Le EBPM, infatti, sono dotate di alcuni vantaggi farmacologici che, a parità di efficacia e sicurezza, ne semplificano l'impiego e rendono superflua una stretta supervisione della terapia².

Questi vantaggi sono essenzialmente legati a migliori biodisponibilità e prevedibilità della attività anticoagulante (rispetto alla ES) di queste molecole: il farmaco può essere così somministrato a dosi fisse (in rapporto al peso corporeo) e non vi è necessità di monitoraggio del livello di anticoagulazione. La somministrazione sottocutanea è semplice e può essere praticata dal paziente stesso o comunque da personale non-sanitario.

Negli ultimi 8 anni sono comparsi studi convincenti che hanno dimostrato la praticabilità della terapia domiciliare della TVP dal momento della diagnosi, con sicurezza e vantaggio economico e sociale^{3,4}; inoltre si sono meglio definite le caratteristiche dei pazienti candidati a questo approccio^{5,6}. Ancora, e a differenza di quanto ritenuto sinora, si è recentemente dimostrato che l'immobilizzazione a letto non è un elemento indispensabile nell'approccio alla TVP⁷.

Questa opportunità può essere offerta anche ai pazienti con TVP nella nostra Azienda.

DIAGNOSI

La diagnosi di TVP viene effettuata in Pronto Soccorso, ed è fondata su:

1. determinazione della probabilità clinica,
2. Ecografia Compressiva delle vene profonde degli arti inferiori (EC),
3. Dosaggio del D - dimero.

1. La determinazione della probabilità clinica di TVP può essere efficacemente effettuata attraverso lo score elaborato da Wells e Collaboratori⁸ (Tab. 1).

¹ Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et Al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 1998;114 supplement:561S-78S.

² Weitz JI. Low-Moleculr-Weight Heparins. N Engl J Med 1997;337:688-98.

³ Schraibman IG, Milme AA, Royle EM. Home versus in-patient tretment for deep vein thrombosis (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;2:CD003076.

⁴ Eikelboom J, Baker R. Routine home tretment of deep vein thrombosis. Is now a reality. BMJ 2001;322:1192-3.

⁵ Dunn AS, Collier B. Outpatient Tretment of Deep Vein Thrombosis: Traslatino Clinical Trials into Practice. Am J Med 1999;106:660-9.

⁶ Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, et Al. Expanding Eligibility for Outpatient Treatment of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism With Low-Molecular-Weight Heparin. A Comparison of Patient Self-Injection With Homecare Injection. Arch Intern Med 1988;158:1809-12.

⁷ Schellong SM, Schwartz T, Kropp J, et Al. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of pulmonary embolism. Thromb Haemost 1999;82 (suppl):127-9.

⁸ Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et Al. Value of assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997;350:1795-8.

Tab. 1: attribuzione della probabilità di TVP

Caratteristica clinica	Score
Cancro in fase attiva (trattamento nei 6 mesi precedenti o cure palliative)	1
Paralisi, o recente immobilizzazione delle estremità inferiori (compreso apparecchio gessato)	1
Recente allettamento > 3gg, o chirurgia maggiore nelle precedenti 12 settimane con anestesia generale o locale	1
Dolore localizzato lungo la distribuzione del sistema venoso profondo	1
Edema dell'intera gamba	1
Diametro superiore di 3 cm o più del polpaccio affetto (misurato 10 cm sotto la tuberosità tibiale)	1
Edema improntabile della gamba affetta	1
Evidenza di circolo venoso superficiale (non varici)	1
Diagnosi alternativa con probabilità almeno uguale a quella di TVP	-2

Uno score di 3 o più indica una probabilità elevata di TVP; 1 o 2, una probabilità intermedia; 0 o inferiore, una probabilità bassa.

2. Il *gold standard* per la diagnosi di TVP è rappresentato dalla Flebografia, esame costoso, relativamente invasivo, che richiede operatore esperto. I test noninvasivi (Ecografia compressiva, Pletismografia ad impedenza, Eco(color)doppler) sono alternative validate e hanno sostituito la flebografia nella maggior parte delle situazioni⁹.

Il test non invasivo più impiegato è l'Ecografia compressiva (EC) delle vene profonde, secondo la descrizione originale di Lensing e Coll.¹⁰. La EC è anche il test noninvasivo per la TVP da tempo impiegato nella nostra Azienda. La EC ha alcune limitazioni:

- L' esame è di limitata utilità in caso di trombosi dei piccoli vasi della gamba (trombosi distali),
- Non è sempre utile, se positivo, in caso di TVP recidiva.

I test noninvasivi hanno infatti una bassa sensibilità nei confronti della trombosi delle vene distali alla vena poplitea, d'altra parte la trombosi di questi vasi, se circoscritta, non è correlata a EP clinicamente significativa.

Nel 20% dei casi, però, la trombosi delle vene distali si estende prossimalmente, e pertanto nei pazienti con sospetta TVP e primo esame negativo è prudente ripetere l'esame dopo 5-7 giorni , senza anticoagulare il paziente ¹¹ (ecografia seriata).

Riguardo alla TVP recidiva, la diagnosi richiede la dimostrazione di un *nuovo* trombo, o dei suoi segni diretti (evidenza radiografica, *nuova* non comprimibilità di un segmento venoso⁹) o indiretti (valutazione clinica, D-dimero).

3. Il dimero D è un prodotto della degradazione della fibrina polimerizzata (ad opera della plasmina), ed è un indice di trombosi in atto. Esistono almeno 5 metodiche per la determinazione del D-dimero, più accurate quelle quantitative "ELISA", meno quelle basate sulla agglutinazione del latex¹².

Una importante limitazione è la bassa specificità del test, che risulta spesso positivo in gran parte delle condizioni che sono associate alla tromboembolia: intervento chirurgico, trauma, neoplasia maligna, infezione, età avanzata.

La TVP è improbabile in presenza di un valore normale di D-dimero nel plasma (ELISA) e bassa probabilità clinica di malattia¹³, e vi sono dati sempre più convincenti a favore dell'utilità del D-dimero nell' approccio al paziente con sospetta TVP^{14,15,16}.

⁹Kearon C, et Al. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1998;128:663-7.

¹⁰ Lensing AW, et Al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. N Engl J Med 1989;320:342-5.

¹¹ Cogo A, et Al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. BMJ 1998;316:17-20.

¹² Kline JA, Johns KL, Colucciello SA, et Al. New diagnostic tests for pulmonary embolism. Ann Emer Med 2000;35:168-80.

Allo stato attuale, però (pur con qualche eccezione¹⁷), non viene raccomandato l'impiego indiscriminato di questo test di fronte al sospetto clinico di EP, né si può affermare che l'anticoagulazione può essere omessa in un paziente con sospetta TVP sulla sola base della negatività del D-dimero.

E' dimostrato, invece, che la combinazione di probabilità clinica, EC e dosaggio del D-dimero consente una gestione efficace e sicura del paziente con sospetta TVP in Pronto Soccorso^{18,19,20}.

Date queste premesse, il percorso da noi impiegato è rappresentato nella Figura 1.

¹³ Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, et Al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;156:531-6.

¹⁴ Ginsberg JS, Kearon C, Douketis J, et Al. The use of D-dimer testing and impedance plethysmographic examination in patients with clinical indications of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:1077-81.

¹⁵ Bernardi E, Prandoni P, Lensing AWA, et Al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: a prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1037-40.

¹⁶ Perrier A, Desmarais S, Miron M-J, et Al. Noninvasive diagnosis of pulmonary venous thromboembolism in outpatient including clinical probability, D-dimer and ultrasonography. *Lancet* 1999;353:190-5.

¹⁷ European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart Journal* 2000;21:1301-36.

¹⁸ Ashwanden M, Labs KH, Jeanmeret C, et Al. The value of a rapid d-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1999;30:929-35.

¹⁹ Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et Al. Combining clinical probability and lung scan in suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-6.

²⁰ Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et Al. Management of Suspected Deep Venous Thrombosis in Outpatients by Using Clinical Assessment and D-dimer Testing. *Ann Intern Med* 2001;135:108-21.

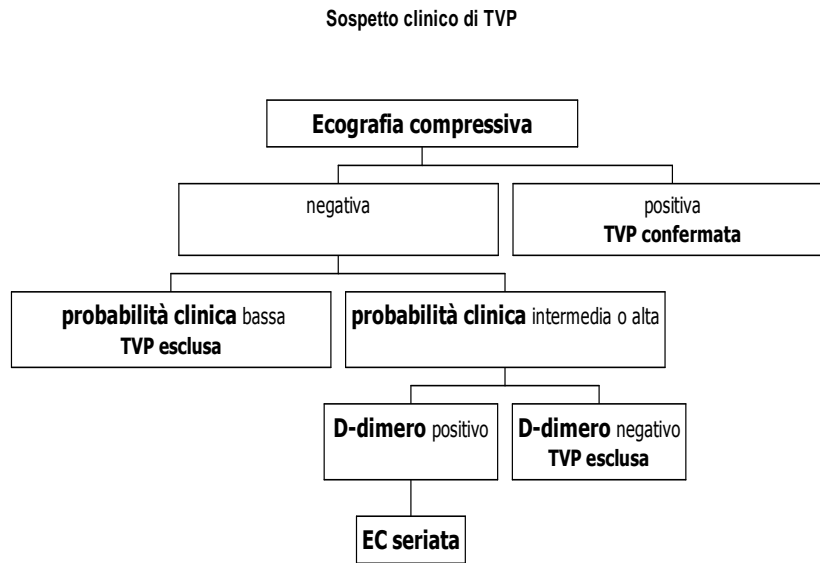


Fig 1. **gestione della sospetta TVP in Pronto Soccorso:**

CRITERI PER IL RICOVERO

❑ **Embolia Polmonare (EP) sospetta o accertata.**

Anche se pazienti con EP sono stati inclusi in alcuni trials sulla terapia domiciliare della tromboembolia venosa, mancano dati in grado di supportare la selezione per il trattamento domiciliare dei pazienti con EP.

E' comunque presumibile che molti di questi pazienti possa essere dimesso precocemente, in terapia con EBPM più anticoagulante orale.

○ **Interessamento degli assi Venosi prossimali (Vena femorale, Vena Ascellare)**

Alta probabilità di embolia polmonare.

❑ **Sanguinamento attivo (accertato o sospetto - es. sangue occulto positivo nelle feci), diatesi emorragica.**

E' generalmente ritenuto che la anticoagulazione in questi pazienti necessiti di stretto monitoraggio in regime di ricovero.

❑ **Insufficienza renale.**

Le EBPM sono eliminate prevalentemente per via renale: alcuni trials sulla terapia domiciliare di questi pazienti hanno escluso i soggetti con insufficienza renale significativa, altri non hanno riportato dati sulla funzionalità renale; il livello di Creatinina clearance di **30 mL/min**, stimata sulla base del valore della cretininemia, è ritenuto il valore soglia per l'esclusione dei pazienti dalla terapia domiciliare⁵.

❑ **Malattia epatica grave.**

E' ritenuto ragionevole escludere i pazienti con funzione epatica ridotta - iperbilirubinemia, ipoalbuminemia, aumentato Tempo di Protrombina, poiché i pazienti con funzione epatica

significativamente compromessa sono a maggior rischio di emorragia, quando posti in terapia anticoagulante²¹.

❑ **Obesità.**

Non è noto se i dati sulla efficacia e sicurezza relativi alle dosi fisse di EBPM, basate sul peso corporeo, siano validi anche nei "pesi estremi"²². In mancanza di elementi sicuri è ritenuto che i pazienti con peso superiore ai 100 Kg necessitino di un "qualche monitoraggio" dello stato emocoagulativo (anche se mancano dati convincenti sui parametri da controllare), e in ogni caso non siano buoni candidati per la terapia domiciliare della TVP.

❑ **Importante dolore ed edema.**

Questi pazienti possono avere necessità di analgesia maggiore, immobilizzazione, e richiedere monitoraggio delle condizioni di perfusione dell'arto interessato, fino a stabilizzazione della situazione locale⁵.

❑ **Gravidanza.**

Le pazienti con TVP in corso di gravidanza sono state escluse dai trials sulla terapia domiciliare.

❑ Allergia, ipersensibilità, reazioni indesiderate in genere (accertate o sospette) a Eparina e anticoagulanti orali.

❑ **Problemi di compliance, situazione logistica, accessibilità.**

Storia di *noncompliance*, incapacità ad apprendere la tecnica di iniezione, abuso di alcol, uso di stupefacenti, impossibilità a raggiungere in 30' l'Ospedale in caso di necessità, mancanza di telefono: questi elementi, se presenti, rendono problematico il trattamento domiciliare iniziale della TVP.

Questa valutazione va condotta mediante contatto diretto con il Medico Curante, con il quale sarà concordata la fattibilità della terapia domiciliare. In particolare andranno individualmente stabilite le modalità del prelievo per la determinazione del Tempo di Protrombina e le modalità di prescrizione della dose dell'anticoagulante orale.

PROCEDURE PER LA DIMISSIONE E TRATTAMENTO DOMICILIARE

1. ASSENZA DEI CRITERI PER IL RICOVERO

2. Istruzione del paziente e dei familiari.

Il paziente e i familiari ricevono dal personale medico e non medico della U.O. di Medicina d'Urgenza – Pronto Soccorso, in maniera personalizzata:

- a. spiegazioni sulla malattia tromboembolica (cause, storia naturale, razionale della terapia, possibili complicanze della malattia e della terapia);
- b. istruzioni sulla modalità di iniezione sottocutanea della EBPM; viene individuata la/e persona/e che eseguiranno le iniezioni; ci si assicurerà che la tecnica sia perfettamente assimilata;
- c. istruzioni sulle modalità di prelievo per la determinazione del Tempo di Protrombina e sul conseguente dosaggio dell'anticoagulante orale (concordato con il Medico Curante);
- d. istruzioni sull'uso del "monocollant";

²¹ Landefeld CS, Cook FF; Flatley M, et al. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalised patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1987; 82:703-13.

- e. istruzioni sulle modalità per raggiungere telefonicamente, 24 ore su 24, un Medico della U.O. di Medicina d'Urgenza – Pronto Soccorso o dell' Istituto Immunotrasfusionale con competenza nel trattamento della tromboembolia venosa, in grado di fornire indicazioni in merito a qualunque problema (in particolare recidiva tromboembolica ed emorragia) correlato alla malattia o al suo trattamento;
- f. istruzioni sulle modalità di attivazione immediata del 118 per l'invio di una ambulanza nel caso in cui il Medico di cui sopra non fosse immediatamente raggiungibile.

3. Dimissione.

- a. Compilazione della scheda – paziente;
- b. relazione di dimissione (modello standard predisposto), in cui sia delineato il percorso clinico del paziente, anche negli aspetti specifici concordati con il Curante; siano precisate le dosi dei farmaci; siano indicate le date dei prossimi controlli degli esami di laboratorio (v.oltre). Questa relazione andrà soprattutto a beneficio di un Medico (es. di Guardia Medica), eventualmente consultato in relazione a problematiche relative alla TVP trattata a domicilio. La relazione servirà inoltre a individuare i pazienti inseriti nel nostro "percorso" che ricorressero al Pronto Soccorso per complicanze relative alla TVP o alla terapia anticoagulante, o per qualsivoglia altro motivo.
- c. prescrizione del "monocollant" o gambaletto (tipo KL1);
- d. rifornimento - prescrizione di adeguata quantità di farmaci (EBPM, Anticoagulante orale, eventuale analgesico);
- e. esami di laboratorio. Idealmente il Tempo di Protrombina andrebbe effettuato ogni giorno, ma questa raccomandazione scaturisce da opinioni di esperti, e dalla consuetudine (nei pazienti ricoverati) piuttosto che dal risultato di *trials* clinici controllati. All'inizio, e fino a stabilizzazione è comunque opportuno che la determinazione sia effettuata almeno ogni 2 giorni. Il trattamento con EBPM non necessita, come già detto, di monitoraggio emocoagulativo; è opportuno, invece, eseguire ogni 2-3 giorni, fino a che il trattamento con EBPM è in atto, un esame emocromocitometrico per la conta piastrinica.