



LAZIOSANITÀ - AGENZIA DI SANITÀ PUBBLICA

Profilassi della tromboembolia venosa post-chirurgica



Regione Lazio

La presente Linea Guida può essere richiesta presso
Laziosanità – ASP, via di Santa Costanza 53, 00198 Roma.

Il testo è disponibile anche in versione
elettronica sul sito www.asplazio.it

Progetto grafico, impaginazione ed editing:
Le Varianti-studioagostini, Roma

marzo 2007

Indice

p.	6	Il Gruppo di Lavoro
	9	1. Introduzione, definizioni, incidenza e prognosi
	10	1.1. Dati sulla tromboembolia venosa nel Lazio
	11	1.2. Razionale per la profilassi
	13	1.3. Perché l'adattamento di una Linea Guida a livello locale
	13	1.4. Come applicare questa Linea Guida
	14	1.5. I destinatari della Linea Guida
	14	1.6. La popolazione oggetto della Linea Guida
	17	2. Metodi di sviluppo della Linea Guida
	18	2.1. La costituzione del Gruppo di Lavoro
	18	2.2. Ricerche di letteratura per l'identificazione delle Linee Guida
	20	2.3. Livelli delle prove e forza delle raccomandazioni
	22	2.4. Metodi di implementazione e tempi di aggiornamento
	25	3. I fattori di rischio per la tromboembolia venosa Raccomandazioni
	29	4. Metodi per la profilassi
	29	4.1. Misure generali / Raccomandazioni
	30	4.2. Metodi meccanici / Raccomandazioni
		4.2.1. Calze elastiche a compressione graduata / Raccomandazioni /
		4.2.2. Compressione pneumatica intermittente / Raccomandazioni /
		4.2.3. Calze a compressione graduata associate a profilassi farmacologica o a compressione pneumatica intermittente / Raccomandazioni /
		4.2.4. Pompa venosa plantare / Raccomandazioni

p.	33	4.3. Profilassi farmacologica
		4.3.1. Antiaggreganti (aspirina) / 4.3.2. Eparina non frazionata ed eparine a basso peso molecolare / 4.3.3. Farmaci antagonisti della vitamina K
		Raccomandazioni
	37	5. Chirurgia generale, ginecologica e urologica
	37	5.1. Chirurgia generale / Raccomandazioni
		5.1.1. Chirurgia laparoscopica / Raccomandazioni
	43	5.2. Chirurgia ginecologica /Raccomandazioni
	45	5.3. Chirurgia urologica / Raccomandazioni
	49	6. Chirurgia vascolare
	49	6.1. Chirurgia arteriosa
	50	6.2. Chirurgia venosa
		Raccomandazioni
	51	7. Chirurgia ortopedica e neurochirurgia
	53	7.1. Chirurgia protesica. Artroprotesi totale d'anca o di ginocchio in elezione
		7.1.1. Anestesia locale / 7.1.2. Profilassi con mezzi meccanici / 7.1.3. Profilassi farmacologica
		Raccomandazioni
	58	7.2. Chirurgia della frattura d'anca / Raccomandazioni
	60	7.3. Artroscopia del ginocchio / Raccomandazioni
	61	7.4. Quando iniziare la profilassi negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore / Raccomandazioni
	62	7.5. Screening della trombosi venosa profonda prima della dimissione / Raccomandazioni
	63	7.6. Durata della profilassi / Raccomandazioni
	65	7.7. Traumi isolati distali degli arti inferiori / Raccomandazioni
	66	7.8. Neurochirurgia
		7.8.1. Chirurgia cerebrale / Raccomandazioni / 7.8.2. Chirurgia spinale in elezione / Raccomandazioni

p. 69	8. Traumi
	Raccomandazioni
72	8.1. Lesioni traumatiche del midollo spinale / Raccomandazioni
75	9. Farmaci antitrombotici e anestesia o analgesia neurassiale
	Raccomandazioni
79	10. Terapia intensiva
	Raccomandazioni
81	11. Pazienti con malattia oncologica
	Raccomandazioni
83	Sintesi per i pazienti

APPENDICI

87	A. Indagini diagnostiche di screening della tromboembolia venosa
89	B. Elenco delle principali Linee Guida italiane disponibili sulla profilassi della tromboembolia venosa in chirurgia
91	Glossario
93	Bibliografia

Il Gruppo di Lavoro

COORDINATORE SCIENTIFICO

Dott.ssa Gabriella Guasticchi

Direzione scientifica e assistenza ospedaliera,
Laziosanità – ASP

COORDINATORE METODOLOGO

Dott.ssa Marica Ferri

Dirigente Unità di Progetto
EBM e Modelli assistenziali,
Laziosanità – ASP

IL GRUPPO DI ESPERTI

Prof. Claudio Allegra

Primario Dipartimento di Angiologia,
AO S. Giovanni-Addolorata, Roma
Presidente Società Italiana di Angiologia
e Patologia Vascolare (SIAPAV)

Prof. Sergio Amadori

Professore ordinario di Ematologia,
Dipartimento di Biopatologia
e Diagnostica per immagini,
Università Tor Vergata, Roma

Dott.ssa Marisa Bonifacio

Responsabile UO Angiologia,
ASL Roma B
Presidente sezione regionale Lazio
Società Italiana di Angiologia e Patologia
Vascolare (SIAPAV)

Dott. Giovanni Casali

Dirigente medico UO Cardiocirurgia,
AO S. Camillo-Forlanini, Roma

Dott. Antonio Chistolini

Dipartimento di Biotecnologie cellulari
ed Ematologia,
Università degli Studi La Sapienza, Roma

Prof. Roberto Delfini

Professore ordinario di Neurochirurgia,
Università degli Studi La Sapienza, Roma
Primario Neurochirurgia,
Policlinico Universitario Umberto I, Roma
Segretario Società Italiana di
Neurochirurgia (SINch)

Dott. Lorenzo De' Medici

Primario Radiologia vascolare
ed interventista,
AO S. Camillo-Forlanini, Roma

Prof. Mathyas Finsinger

Primario Ostetricia e Ginecologia,
AO S. Giovanni-Addolorata, Roma

Prof. Bruno Gossetti

Professore ordinario di Chirurgia vascolare,
Università degli Studi La Sapienza, Roma
Direttore UOC Chirurgia vascolare,
Policlinico Universitario Umberto I, Roma
Società Italiana Chirurgia Vascolare
ed Endovascolare (SICVE)

Prof. Angelo Impagliazzo

Professore a contratto Scuola di Specializzazione
in Ortopedia e Traumatologia,
Università Tor Vergata, Roma
Direttore IV UO CTO, Roma
Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT)

Prof. Raffaele Landolfi

Professore ordinario di Medicina interna,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Direttore Servizio Malattie emorragiche
e trombotiche,
Policlinico Gemelli, Roma
Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi
e della Trombosi (SISET)

Prof.ssa Maria Gabriella Mazzucconi

Professore associato Dipartimento
di Biotecnologie cellulari ed ematologiche,
Università degli Studi La Sapienza, Roma

Prof. Francesco Micali

Professore ordinario di Urologia,
Direttore della cattedra di Urologia,
Università Tor Vergata, Roma

Dott. Maurizio Musolino

DAI Ospedale S. Pertini, Roma
Servizio infermieristico ASL Rm/B Sandro
Pertini, Roma

Prof. Francesco Musumeci

Direttore UO Cardiochirurgia,
Direttore Dipartimento cardiovascolare,
AO S. Camillo-Forlanini, Roma
Direttore Centro trapianti di cuore,
AO S. Camillo-Forlanini, Roma
Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (SICC)

Dott. Giuseppe Nardi

Responsabile UO Shock e Trauma,
AO S. Camillo-Forlanini, Roma
Membro del Comitato tecnico-scientifico
(CTS) di GiViTi

Dott. Danilo Nuccetelli

Medico di Medicina generale, Roma

Dott. Roberto Rosati

Dirigente I livello CTO, Roma

Prof. Francesco Rulli

Professore associato di Chirurgia generale,
Università Tor Vergata, Roma

DICHIARAZIONE DI CONFLITTI DI INTERESSE

I componenti del GdL hanno sottoscritto una lettera in cui hanno dichiarato l'assenza di conflitti di interesse. Il testo adottato è quello suggerito nell'ambito del Programma Nazionale Linee Guida e la documentazione è archiviata presso Laziosanità – ASP (UP, EBM e modelli assistenziali).

REFERENTI ESTERNI AL GRUPPO DI LAVORO

La bozza di Linea Guida è stata revisionata da cinque pari esterni al Gruppo di Lavoro, come previsto dalla metodologia di sviluppo delle Linee Guida:

Prof. Gualtiero Palareti

UO Angiologia e Malattie della
coagulazione "Marino Golinelli"
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Prof. Quirino Piacevoli

Capo dipartimento di Anestesia e
Terapia intensiva ACO S. Filippo Neri, Roma

Prof. Emilio Piccione

Ordinario di Ginecologia
ed Ostetricia,
Dipartimento di Chirurgia,
Università Tor Vergata, Roma

Dott. Emilio Romanini

Gruppo di Lavoro Ortopedia
basata su prove
di efficacia (GLOBE), Roma

Prof. Roberto Tersigni

Dipartimento di Chirurgia generale e
specialistica,
AO S. Camillo-Forlanini, Roma

Prof. Holger Schünemann, MD, PhD

Documents Editor,
American Thoracic Society (ATS),
Buffalo (NY)

1. Introduzione, definizioni, incidenza e prognosi

Il termine tromboembolia venosa (TEV) viene utilizzato per definire ogni evento trombotico all'interno del sistema venoso associato o no ad embolia polmonare (EP).

Le trombosi venose coinvolgono, nella grande maggioranza dei casi, le vene degli arti e, a seconda delle localizzazioni, si distinguono in: trombosi venose profonde (TVP) se coinvolgono il sistema venoso sottofasciale (profondo); trombosi venose superficiali (TVS) se coinvolgono le vene soprafasiali (superficiali). La TVP è detta distale se rimane localizzata al polpaccio (TVP distali isolate), prossimale quando coinvolge la vena poplitea e/o tronchi venosi più prossimali.

L'EP è un'occlusione parziale o totale delle arterie polmonari causata dal frammento di un coagulo (embolo) che da una vena periferica migra nel circolo polmonare. Nel 90% dei casi l'EP origina da una TVP asintomatica (Sandler 1989; SIGN 1999). L'embolia può essere associata ad una sintomatologia quanto mai variegata (dispnea improvvisa, dolore toracico, tachicardia) e può essere causa di ipertensione polmonare acuta, shock o morte improvvisa. L'ipertensione polmonare secondaria ad EP può protrarsi nel tempo e determinare una condizione di ipertensione polmonare cronica (Fitzmaurice 2004). Le conseguenze a distanza della TVP sono tutte correlabili all'ipertensione venosa distrettuale prolungata cui contribuisce il danno valvolare che, a livello degli arti inferiori, configura lo stato di insufficienza venosa cronica (CIF 2003). Tale quadro clinico rappresenta una patologia di notevole impatto socioeconomico (Nicolaidis 1997) che induce alterazioni anatomico-funzionali. Tali effetti vanno dall'edema degli arti fino a

gravi alterazioni cutanee (discromie, dermoipodermite cronica, linfangiti, fino all'ulcera) (Fitzmaurice 2004).

Gli studi più recenti effettuati sulla popolazione europea mostrano una incidenza annuale di TEV pari a 1,6-1,8/1000 nella popolazione generale (Nordstrom 1992; Hansson 1997).

Per quanto riguarda la popolazione ospedaliera, in assenza di profilassi l'incidenza, oggettivamente confermata, di TVP si colloca tra il 10 e il 40% dei pazienti medici o di chirurgia generale e tra il 40 e il 60% dei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica maggiore (Anderson 1991; Geerts 2001).

Il 25-30% delle trombosi venose è prossimale, si associa a sintomi clinici ed è a rischio di produrre EP (Prothero 1966; Geerts 2001).

Il 10-20% delle trombosi del polpaccio si estende lungo le vene prossimali (distretto femoro-iliaco) (Kakkar 1969; Hedlund 1975; Kearon 2003) e può causare TVP femorale ed EP.

L'EP è una complicanza frequente nei pazienti con trombosi del distretto venoso femoro-iliaco. C'è una forte associazione tra TVP asintomatica e il conseguente sviluppo di EP (Kakkar 1969; Moser 1981; Ibrahim 2002).

Studi autoptici hanno riportato che il 10% della mortalità intraospedaliera può essere ascritta ad EP (Sandler 1989; Lindblad 1991).

1.1. Dati sulla tromboembolia venosa nel Lazio

I dati di mortalità nel Lazio (popolazione residente e non residente) per patologie tromboemboliche (codici ICD9-CM 451-451.2; 451.8-452; 453-453.9; 997.2-999.2), relativi agli anni 2001-03, registrano circa 150 decessi/anno di cui 100 per EP (ICD9-CM 415.1).

I dati sulla popolazione ospedalizzata nel Lazio sono rintracciabili nel Sistema informativo ospedaliero (SIO) della Regione Lazio che, per l'anno 2004, riporta 523 dimissioni con diagnosi principale di TEV, equamente distribuite per sesso. I reparti di dimissione erano prevalentemente Ortopedia, Medicina generale, Chirurgia generale, Cardiologia, Urologia, Oculistica e Nefrologia. L'analisi retrospettiva

sui ricoveri nei 6 mesi precedenti ha associato con maggiore frequenza: interventi sulla regione addominale, arteriovenostomia per dialisi renale, iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore, emodialisi, cateterismo venoso per dialisi renale, sostituzione totale dell'anca. In accordo con la letteratura disponibile, si ritiene che tali dati non rispecchino pienamente l'incidenza della complicanza alla quale sono state dedicate successive analisi che saranno altrove pubblicate.

1.2. Razionale per la profilassi

I principali fattori di rischio per la TEV sono: intervento chirurgico, trauma alle estremità superiori o inferiori, immobilità prolungata, neoplasie e terapia ormonale estrogenica, chemioterapici o radioterapici per malattia neoplastica.

Altre condizioni a rischio tromboembolico sono: età avanzata, gravidanza e puerperio, assunzione di estrogeni e di terapia ormonale sostitutiva, condizioni mediche acute quali insufficienza cardiaca o respiratoria, malattia infiammatoria intestinale, sindrome nefrosica, malattie mieloproliferative, emoglobinuria parossistica notturna, obesità, abitudine al fumo, vene varicose, cateterismo venoso centrale, trombofilia ereditaria o acquisita (Geerts 2004).

Una quota importante di pazienti ospedalizzati è portatrice di uno o più fattori di rischio per TEV (Anderson 1992, 2003; SIGN 2002). Ad esempio, i pazienti con frattura del femore hanno frequentemente anche un'età avanzata, hanno avuto un trauma e sono sottoposti ad intervento chirurgico con conseguente prolungata riduzione della mobilità.

L'incidenza della TEV e, di conseguenza la rilevanza della profilassi, è destinata ad aumentare in considerazione della crescente età media dei ricoverati (dovuta alla migliore sopravvivenza), della maggiore aggressività delle procedure chirurgiche e delle lunghe degenze nelle terapie intensive (Geerts 2004).

Sulla base dell'effetto cumulativo dei fattori di rischio è possibile identificare i gruppi ad alto rischio per TEV, mentre non è sempre possibile identificare il grado di predisposizione individuale. Ciò rende razionale l'impiego della profilassi in tutti i pazienti a rischio. La profilassi è inoltre preferibile al trattamento della TEV anche perché questa è spesso di difficile riconoscimento. L'EP massiva è, inoltre, un evento improvviso che spesso non consente la rianimazione, e nel 70-80% dei casi di morte intraospedaliera per EP la diagnosi è autoptica. Sebbene l'obiettivo principale della profilassi tromboembolica sia la prevenzione della EP fatale, importante è altresì la prevenzione della TVP e della TEV. Queste comportano morbilità con sequele cliniche a lungo termine che incidono in maniera significativa sulla qualità di vita dei pazienti e sui costi per la collettività (Wen 1998; Sullivan 2003).

La maggior parte delle TEV che richiedono un ricovero si verifica dopo la dimissione, in un periodo che può variare dalle 2 settimane fino a circa 2-3 mesi (Kearon 2003). Pertanto, la mancata profilassi, oltre a complicare e prolungare i ricoveri ospedalieri, è causa di ricoveri ripetuti.

Sintetizzando, le ragioni principali per cui la tromboprofilassi è la strategia più appropriata possono ricondursi a tre elementi:

1. possibilità di stratificare il rischio secondo criteri identificabili (vedi tabelle 3.1 e 3.3);
2. difficoltà di calcolare esattamente il rischio individuale e di eseguire uno screening sistematico per rischi individuali;
3. difficoltà di riconoscere la malattia e rischio di trattare solo i casi in cui la diagnosi di TEV è già stata posta.

Diversi studi clinici randomizzati controllati condotti negli ultimi 40 anni hanno mostrato l'efficacia della tromboprofilassi primaria per la riduzione di TVP, EP ed EP fatale (Sevitt 1959; IMT 1975; Sagar 1975; Halkin 1982; Collins 1988; Geerts 2002).

La più temuta complicanza della tromboprofilassi è il rischio di sanguinamento. Tuttavia, le metanalisi di studi randomizzati controllati con placebo hanno dimostrato un minimo aumento di incidenza di episodi

di sanguinamento a fronte di un'alta riduzione di eventi di TEV, con l'impiego di basse dosi di eparina non frazionata (ENF) e di eparine a basso peso molecolare (EBPM) (Clagett 1988; Nurmohamed 1992; Jorgensen 1993; Kakkar 1993; Koch 1997, 2001; Thomas 1997).

1.3. Perché l'adattamento di una Linea Guida a livello locale

I dati rilevati dai sistemi informativi regionali del Lazio evidenziano la necessità di omogeneizzare gli sforzi per la prevenzione degli eventi tromboembolici post-chirurgici. La ricerca condotta negli ultimi anni a livello internazionale ha costituito un corpo di conoscenze valide e condivise che consentono di identificare delle raccomandazioni fruibili per la pratica clinica.

Inoltre, un'indagine della Regione Lazio presso le Direzioni generali e sanitarie delle Aziende sanitarie locali, le Aziende ospedaliere, gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, gli Ospedali classificati, i Policlinici universitari e gli Ospedali privati finalizzata a verificare l'eventuale adozione di LG per la profilassi della TEV post-chirurgica, ne ha evidenziato l'assenza nella grande maggioranza dei casi. Gli istituti che hanno dichiarato di seguire dei protocolli hanno segnalato documenti privi di date di aggiornamento e di altri importanti requisiti metodologici quali la forza delle raccomandazioni o gli indicatori di monitoraggio.

Si è pertanto ritenuto utile procedere all'adattamento delle raccomandazioni contenute nelle Linee Guida considerate valide per favorire l'adozione di comportamenti omogenei basati su informazioni aggiornate e coerenti.

1.4. Come applicare questa Linea Guida

La presente LG contiene indicazioni generali applicabili a gruppi di pazienti e non intende sostituirsi al giudizio clinico del medico nei confronti del singolo paziente. Nell'esercizio del suo giudizio clinico, il

medico può doversi discostare dalle raccomandazioni fornite da una LG, tuttavia ogni decisione contraria o distante dalle attuali raccomandazioni dovrebbe essere documentata e giustificata in cartella clinica (PNLG 2000).

Il GdL, in particolare, ritiene che le decisioni inerenti alla profilassi per la prevenzione della TEV dovrebbero essere assunte collegialmente dai medici che si occupano del paziente in collaborazione con lo staff infermieristico il cui coinvolgimento è irrinunciabile nell'ambito della profilassi sia farmacologica che meccanica.

Le procedure per l'implementazione ed il monitoraggio della profilassi dovrebbero essere elaborati e formalizzati in appositi documenti aziendali condivisi da tutto il personale coinvolto.

1.5. I destinatari della Linea Guida

Sono destinatari di questa LG il personale medico e infermieristico dei reparti di Chirurgia degli ospedali, i pazienti sottoposti ad interventi chirurgici e i loro familiari e anche i responsabili delle Direzioni sanitarie e amministrative e delle Farmacie che si occupano dell'organizzazione e degli acquisti nelle strutture (o nei presidi) sanitari in cui gli interventi chirurgici in questione hanno luogo.

1.6. La popolazione oggetto della Linea Guida

La popolazione oggetto di questa LG è costituita da tutti i pazienti che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici sia in elezione che in urgenza, con particolare riferimento alle specialità in cui è stata osservata la più alta incidenza di eventi tromboembolici come la chirurgia generale, la chirurgia ginecologica e la chirurgia urologica (capitolo 5), la chirurgia vascolare (capitolo 6), la chirurgia ortopedica e la neurochirurgia (capitolo 7). Sono anche affrontati i problemi specifici dei pazienti con lesioni del midollo spinale, con trauma (capitolo 8), sotto-

posti a blocco epidurale e spinale (capitolo 9), in terapia intensiva (capitolo 10), con malattia oncologica (capitolo 11).

Si sottolinea che questa specifica LG tratta della profilassi della TEV post-chirurgica e pertanto non include la diagnosi ed il trattamento degli eventi tromboembolici originati da altre cause (ad esempio, dai lunghi viaggi o da problemi di tipo medico).

I pazienti in terapia anticoagulante orale o con tromboembolia acquisita o congenita necessitano di interventi specifici per i quali si rimanda a Linee Guida presenti in letteratura.

2. Metodi di sviluppo della Linea Guida

La metodologia per lo sviluppo delle LG, condivisa da chi aderisce all'approccio culturale proposto dalla medicina basata sulle prove, prevede che prima di intraprendere un nuovo lavoro si verifichi se siano già disponibili delle LG di qualità cui fare riferimento. A tale scopo, i metodologi coordinatori del presente GdL hanno identificato la LG dell'ACCP, settima revisione (Geerts 2004) come base di partenza per un lavoro di adattamento ed implementazione delle raccomandazioni sulla profilassi della TEV post-chirurgica. Il GdL ha altresì identificato la LG dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Prophylaxis of Venous Thromboembolism (SIGN 2002) soprattutto per quanto attiene al formato e all'impaginazione, aspetti che in un simile documento hanno un certo rilievo (PNLG 2002).

Entrambi i documenti rispondono ai criteri di buona qualità metodologica per le LG (AGREE 2002). Il presente lavoro, pertanto, costituisce ciò che comunemente è definito un processo di adattamento locale. Le tappe di questo processo ripercorrono prevalentemente quelle previste da un normale lavoro di sviluppo *ex novo* di una LG, e cioè la costituzione di un gruppo multidisciplinare e la definizione delle raccomandazioni che rappresentano la fusione fra le sintesi delle evidenze disponibili e la realtà locale, ovvero la fattibilità delle raccomandazioni stesse.

In questo quadro assume particolare rilevanza il lavoro di attribuzione di forza delle raccomandazioni, attraverso il quale il GdL, basandosi sul livello delle prove, esprime la priorità delle azioni raccomandate.

2.1. La costituzione del Gruppo di Lavoro

Le professionalità da includere nel gruppo multidisciplinare sono state tratte dalle LG scelte, salvo alcune piccole modifiche che rispecchiano l'organizzazione italiana dei profili disciplinari.

Successivamente, facendo riferimento all'elenco di esperti che avevano già positivamente collaborato con i gruppi di lavoro promossi da Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica (ASP) , o anche su indicazione di alcune società scientifiche interpellate, si è proceduto ad identificare per ciascun ruolo un professionista. Il coordinatore metodologo del gruppo ha effettuato una serie di colloqui conoscitivi per valutare il livello di interesse e di sensibilità verso l'argomento della LG. Durante la prima riunione del GdL è stata valutata la necessità di richiedere ulteriori consulenze.

Ciascuno dei componenti del GdL ha partecipato alla redazione del testo complessivamente e con particolare riferimento ai capitoli di pertinenza. Il lavoro si è svolto in sessioni ristrette per ciascun capitolo, consultazioni generali via e-mail ed una serie di riunioni plenarie.

I referenti esterni sono stati identificati dal GdL.

2.2. Ricerche di letteratura per l'identificazione delle Linee Guida

Per l'identificazione delle LG sono state utilizzate – tratte dai moduli pubblicati dai gruppi Cochrane (Peripheral Vascular Diseases Group ed Effective Practice and Organisation of Care Group) sulla più recente edizione della Cochrane Library (The Cochrane Library 2005, Issue 3) – le seguenti parole chiave:

- exp pulmonary embolism
- pulmonary embolism.tw
- exp primary prevention/
- prevention.tw
- prophylaxis.tw
- thromboembolism/
- thrombophlebitis/

- exp heparin, low-molecular-weight/
- femoral vein/
- popliteal vein/
- (venous adj5 thromb\$).tw
- (DVT).tw
- (thromboembolism).tw
- guideline\$ clinical pathway\$

Tali parole chiave sono state utilizzate per l'interrogazione delle banche dati:

- MEDLINE 1996 (novembre 2005)
- EMBASE 1996 (novembre 2005)

Sono inoltre stati visitati e verificati i siti web delle seguenti organizzazioni:

- American College of Chest Physicians
- German Guideline Clearinghouse
- Ministero della Salute
- World Health Organization
- Guidelines International Network
- New Zealand Guidelines Group
- National Institute for Clinical Excellence
- Institute for Clinical System Improvement Health Care Guideline
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- American Academy Family Physicians
- Agency for Healthcare Research and Quality US Department of Health and Human Services
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion
- Royal College of Surgeons in Ireland
- Canadian Task Force Prevention Health Care
- Swedish Council on Technology Assessment
- Senter for Medisinsk Metodevurdering
- National Health Medical Research Council
- Agence National Accreditation Evaluation Santé
- bmj.com Collected Resources Guidelines

- Canadian Medical Association
- Canadian Task Force on Preventive Health Care
- Health Service Technology Assessment Text
- Institute Clinical Services Improvement

È stata inoltre presa visione delle LG italiane pertinenti ed un elenco è riportato in Appendice B. Eventuali omissioni sono casuali e il GdL accoglie segnalazioni integrative.

2.3. Livelli delle prove e forza delle raccomandazioni

Il GdL ha stabilito di adottare la notazione del livello delle prove e la forza delle raccomandazioni utilizzati dall'ACCP sia per evitare forzate "traduzioni" fra sistemi diversi che utilizzano pesi e valori differenti sia per favorire l'introduzione della formalizzazione sviluppata dal gruppo di lavoro internazionale GRADE (Guyatt 2006). Nella tabella 2.1 è riportato in dettaglio il significato e la relativa implicazione pratica di ciascuna notazione.

Le raccomandazioni tratte dalla LG dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network, invece, sono riportate con la relativa notazione esplicitata nella tabella 2.2 vengono riportati i criteri ed i pesi relativi. Il GdL che ha sviluppato la presente LG ha valutato ed approvato ciascuna raccomandazione in seduta comune. Pertanto, le raccomandazioni esprimono l'accordo del gruppo stesso. Nel caso in cui sia stato ritenuto opportuno riportare precisazioni o modifiche, questo è chiarito nel testo dalla sigla GdL accompagnata, ove possibile, dalla notazione della forza secondo l'ACCP, commisurata al caso. Qualora si trovi la sola sigla GdL, la raccomandazione dovrà ritenersi di consenso, basata su buona pratica.

TABELLA 2.1. ACCP: LIVELLO DELLE PROVE E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Livello delle prove* e forza delle raccomandazioni**	Effetto pratico
1A = RCT senza importanti limitazioni Bilancio rischio-beneficio = chiaro	La procedura si può applicare a tutti i pazienti e i contesti
1C+ = nessun RCT, sebbene possano essere inequivocabilmente estrapolati forti risultati da RCT, oppure una schiacciante evidenza da studi osservazionali Bilancio rischio-beneficio = chiaro	La procedura si può applicare a molti pazienti e circostanze
1B = RCT con limitazioni importanti (risultati incoerenti o errori metodologici) Bilancio rischio-beneficio = chiaro	È possibile che la procedura sia applicabile a molti pazienti
1C = studi osservazionali Bilancio rischio-beneficio = chiaro	Nuovi dati potrebbero cambiare la raccomandazione
2A = RCT senza importanti limitazioni Bilancio rischio-beneficio = chiaro	Raccomandazione di forza media, le circostanze ed i valori possono richiedere procedure diverse
2C+ = RCT su "altri pazienti" o forti risultati da studi osservazionali Bilancio rischio-beneficio = chiaro	Raccomandazione debole le circostanze ed i valori possono richiedere procedure diverse
2B = (RCT con limiti) raccomandazione debole Bilancio rischio-beneficio = non chiaro	In talune circostanze le procedure alternative possono essere più appropriate
2C = (studi osservazionali) Bilancio rischio-beneficio = non chiaro	Raccomandazione molto debole, interventi alternativi possono essere di pari efficacia

* A, C+, B, C; ** 1, 2.

RCT = studi randomizzati controllati.

Fonte: Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy: Evidence-Based Guidelines (Geerts 2004, modificato).

TABELLA 2.2. SIGN: LIVELLO DELLE PROVE* E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI**

A	Almeno una metanalisi, una revisione sistematica di RCT o RCT di buona qualità (1++) applicabili alla popolazione in oggetto; oppure un numero di studi di qualità accettabile (1+) applicabile alla popolazione in esame e che dimostri complessivamente una coerenza di risultati
B	Revisioni sistematiche di studi caso-controllo o di coorte (2++), direttamente applicabili alla popolazione in oggetto, coerenti fra loro; evidenze estrapolate da studi di tipo 1++ o 1+
C	Evidenze da un numero di studi caso-controllo o di coorte di buona qualità metodologica (2+) applicabili alla popolazione in oggetto o evidenze estrapolate da studi 2++
D	Risultati di studi non analitici, report di casi o serie di casi (3) oppure opinione di esperti (4) oppure estrapolazioni da studi 2+
Buona pratica	Interventi di buona pratica basati sulla esperienza dei partecipanti al gruppo di lavoro

*A, B, C, D, Buona pratica ; **1, 2, 3, 4.

RCT = studi randomizzati controllati.

Nota: Per estrapolazione si intendono i risultati ottenuti su pazienti leggermente diversi da quelli a cui sono destinate le raccomandazioni ma sufficientemente omogenei da essere assimilati.

Fonte: SIGN 2002 (modificato).

2.4. Metodi di implementazione e tempi di aggiornamento

Diffusione e implementazione. Per garantire la diffusione della presente LG verranno adottate tecniche multiple che comprendono:

- diffusione dell’iniziativa su media e stampa divulgativa;
- invii postali alle AASSLL, agli ospedali, ai medici;
- pubblicazione sui siti internet dell’ASP e di società scientifiche;

- pubblicazioni scientifiche;
- presentazioni a convegni.

La promozione dell'implementazione può avvenire attraverso:

- promozione dell'adozione della LG a livello aziendale;
- corsi di formazione con accreditamento ECM, basati sull'esperienza;
- promozione di programmi per la gestione del rischio clinico legato agli eventi tromboembolici post-chirurgici.

Aggiornamento. L'obiettivo di una LG è quello di assicurare l'appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo la variabilità nelle decisioni cliniche legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali (PNLG 2002). Pertanto le raccomandazioni devono tendere ad assicurare che gli interventi di valida efficacia siano applicati, piuttosto che ad informare circa le ultime novità farmaceutiche.

Tuttavia, una LG deve essere aggiornata per tenere conto dei risultati degli studi che si rendono disponibili. La ricerca nell'ambito della tromboprofilassi è tuttora vivace, come dimostra un'indagine sul Controlled Clinical Trials Register (con le parole chiave *venous thromboembolism* e *pulmonary embolism*) che evidenzia la registrazione di nuovi studi i cui dati saranno presumibilmente disponibili nei prossimi tre anni. Inoltre l'ACCP prevede di aggiornare la LG per il 2008. Di conseguenza, si stabilisce di aggiornare la presente LG per il 2009.

Monitoraggio. Il monitoraggio dell'implementazione della LG verrà effettuato su due livelli. A livello aziendale ed a livello regionale.

La prima strategia richiederà l'intervento attivo di coloro i quali decidono di adottare la LG per la definizione e la periodica verifica degli indicatori di monitoraggio.

La seconda strategia si svilupperà a livello regionale attraverso le analisi del sistema informativo ospedaliero e delle diagnosi relative agli esiti di interesse. Le analisi stratificate consentiranno di valutare l'impatto della LG per istituto e complessivamente.

Disponibilità del testo in linea. La LG sarà disponibile sui seguenti siti:

- Laziosanità – Agenzia di Sanità Pubblica (ASP): www.asplazio.it
- Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE): www.sicve.it
- Società Italiana di Diagnostica Vascolare (SIDV-GIUV): www.sidv.net
- Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV): www.siapav.it
- Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani (ACOI): www.acoi.it

3. I fattori di rischio per la tromboembolia venosa

I principali fattori di rischio per lo sviluppo della TEV sono riportati nella tabella 3.1. L'avanzare dell'età determina un aumento esponenziale del rischio (Lowe 1982, 1999; Bergqvist 1983; Anderson 1991; Nordstrom 1992; Kniffin 1994; Heit 2001).

Altri fattori rilevanti sono l'obesità (Lowe 1982, 1999; Bergqvist 1983; Goldhaber 1983; Daly 1996; Goldhaber 1997), la presenza di vene varicose (Lowe 1982, 1999), una pregressa TVP (Bergqvist 1983; Prandoni 1996), la presenza di trombofilia congenita o acquisita (neoplasie e traumi) (Davies 1996; Lane 1996; van Beek 1996; Greaves 2000), la terapia ormonale, la gravidanza e il puerperio, l'immobilità e la tipologia degli interventi chirurgici.

TABELLA 3.1. FATTORI DI RISCHIO PER LA TROMBOEMBOLIA VENOSA

Età	Il rischio aumenta in maniera esponenziale con l'età nella popolazione generale: – >40 anni 1/10.000 – 60-69 anni 1/1000 – >80 anni 1/100
Obesità	In caso di obesità (BMI* >30 kg/m ²) il rischio aumenta di circa tre volte (tabella 3.2)
Vene varicose	Il rischio aumenta del 50% dopo chirurgia generale maggiore e chirurgia ortopedica; il rischio per chirurgia delle vene varicose è invece basso
Pregressa TEV	La chirurgia aumenta il rischio di recidiva del 5%

segue

Neoplasia	Il rischio aumenta 7 volte in caso di malattia neoplastica maligna
Trombofilia congenita e acquisita	Carenza degli inibitori della coagulazione (antitrombina, proteina C, proteina S) Resistenza alla proteina C attivata (fattore V Leiden) Mutazione G20210 A del fattore II Sindrome da anticorpi antifosfolipidi Iperomocisteinemia moderata o alta
Malattie internistiche	Malattia oncologica Insufficienza cardiaca Infarto del miocardio o ictus recenti Infezioni gravi Malattie infiammatorie croniche dell'intestino Sindrome nefrosica Policitemia, paraproteinemia Malattia di Bechet, emoglobinuria parossistica notturna
Terapia ormonale	I contraccettivi orali, la terapia ormonale sostitutiva, il raloxifene e il tamoxifene aumentano il rischio di circa 3 volte Alti dosaggi di progestinici aumentano il rischio di circa 6 volte
Gravidanza e puerperio	Il rischio aumenta di circa 10 volte
Immobilizzazione	La permanenza a letto per più di 3 giorni e l'applicazione di apparecchi gessati aumentano il rischio di circa 10 volte
Causa del ricovero ospedaliero	Trauma acuto, malattia acuta, chirurgia: il rischio aumenta di circa 10 volte
Anestesia	Il rischio raddoppia in caso di anestesia generale in confronto ad anestesia spinale/epidurale
Presenza di cateteri venosi centrali	La presenza di un catetere venoso centrale determina un incremento di rischio di TEV variabile e correlabile con il tipo di catetere, la patologia di base e le sostanze introdotte

*BMI = *Body mass index*.

Fonte: SIGN 2002 (modificato).

TABELLA 3.2. CALCOLO ED INTERPRETAZIONE DELL'INDICE DI MASSA CORPOREA

Calcolo semplificato del BMI* = peso in kg : altezza in m al quadrato

Ad esempio, il BMI per una persona di 50 kg alta 1,63 m sarà: $50 : (1,63)^2 = 18,8$

Le classi di peso indicate dal BMI sono le seguenti:

BMI <18,5	sottopeso
BMI 18,5-24,9	normopeso
BMI 25,0-29,9	sovrappeso
BMI >30	obesità

*BMI = *Body mass index*.

Fonte: Istituto Superiore di Sanità: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/obesita/obesita.htm> (modificato)

TABELLA 3.3. STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Livello di rischio	Fattori di rischio
Basso rischio	Chirurgia minore*; pazienti <40 anni senza fattori di rischio addizionali
Rischio moderato	Chirurgia minore* in pazienti con fattori aggiuntivi di rischio Chirurgia in pazienti fra 40 e 60 anni senza rischi addizionali
Alto rischio	Chirurgia in pazienti >60 anni o fra 40 e 60 anni con fattori di rischio addizionale (malattia tromboembolica, neoplasia e ipercoagulabilità precedenti)
Altissimo rischio	Chirurgia in pazienti con fattori di rischio multipli (età >40 anni, neoplasia, pregressa malattia tromboembolica, chirurgia dell'anca o del ginocchio, traumi maggiori, fratture vertebrali)

Fonte: Geerts 2004 (modificato).

TABELLA 3.4. RISCHIO ASSOLUTO DI TROMBOSI VENOSA PROFONDA NEI PAZIENTI OSPEDALIZZATI*

Pazienti	Prevalenza TVP (%)
Chirurgia generale	15-40
Chirurgia ginecologica maggiore	15-40
Chirurgia urologica maggiore	15-40
Neurochirurgia	15-40
Ictus (recente)	20-50
Artroplastica dell'anca o del ginocchio, frattura dell'anca	40-60
Trauma maggiore	40-80
Lesioni del midollo (<i>spinal cord injury</i>)	60-80
Pazienti in terapia intensiva	10-80

*Tassi basati su test obiettivi per TVP in assenza di tromboprofilassi.

Fonte: Geerts 2004 (modificato).

Raccomandazioni per la valutazione del rischio di tromboembolia venosa

Tutti i pazienti ricoverati per trauma maggiore (ad esempio, fratture che causino immobilità), chirurgia maggiore (di durata superiore ai 30 minuti), acuzie (con probabilità di rimanere immobilizzati a letto per 3 giorni o più) dovrebbero essere valutati individualmente per rischio di TEV (SIGN D).

La valutazione individuale del rischio dovrebbe essere fatta tenendo conto di:

- fattori individuali di rischio per TEV (tabella 3.1)
- eventuale pregressa TEV (l'ospedalizzazione aumenta il rischio di TEV ricorrente)
- tipologia di trauma, di chirurgia (e di anestesia) o di malattia

(SIGN D).

Dovrebbero essere sviluppati documenti scritti e aggiornati sulle strategie aziendali per la stratificazione del rischio (GdL).

La profilassi individuale deve essere scelta tenendo conto dell'efficacia e dei rischi (in particolare di sanguinamento) e delle preferenze dei pazienti (GdL).

Non si raccomanda di effettuare screening routinario per trombofilia prima della chirurgia maggiore in elezione (SIGN D).

4. Metodi per la profilassi

Di seguito vengono discussi i principali presidi disponibili per la profilassi della TEV e le raccomandazioni generali per ciascuno di essi. Le raccomandazioni specifiche per i vari tipi di intervento chirurgico sono riportate nei capitoli successivi.

Ciascuna raccomandazione terapeutica può essere applicata solo in assenza di controindicazioni.

4.1. Misure generali

L'immobilità aumenta il rischio di TVP di circa 10 volte (van Beek 1996; Heit 2001). Nei pazienti immobilizzati la stasi venosa può essere contrastata incoraggiando l'esecuzione di alcuni esercizi degli arti inferiori (Bergqvist 1983; Browse 1988).

L'emoconcentrazione aumenta la viscosità del sangue riducendo nei pazienti immobilizzati (Lowe 1984) la velocità del flusso ematico soprattutto delle vene profonde. Non ci sono sufficienti evidenze sul bilancio rischi/benefici a supporto dell'emodiluizione (Vara-Thorbeck 1988; Asplund 2001) o dei salassi (con l'eccezione della policitemia primaria).

Raccomandazioni per le misure generali

È necessario incoraggiare la mobilitazione precoce dei pazienti anche attraverso esercizi per gli arti inferiori (SIGN C).

Nei pazienti immobilizzati è necessario assicurare un'adeguata idratazione (SIGN D).

4.2. Metodi meccanici

I metodi meccanici per la profilassi antitrombotica aumentano la velocità media del flusso sanguigno nelle vene degli arti inferiori riducendo la stasi venosa e sono:

- calze elastiche a compressione graduata (CCG);
- compressione pneumatica intermittente (CPI);
- pompa venosa plantare (PVP).

I metodi meccanici possono essere preferibili per i pazienti a rischio di emorragia, e pertanto sono utilizzabili quando sia possibile un rischio nell'adozione della profilassi farmacologica o non sia chiaro il beneficio.

I dispositivi meccanici sono controindicati nei pazienti a rischio di lesioni cutanee e/o patologie ischemiche delle gambe e neuropatia periferica (Kay 1986; Amaragiri 2001). Inoltre, se impropriamente usati, possono essere veicolo di infezione fra pazienti.

Raccomandazioni per i metodi meccanici

È necessario prendere precauzioni per prevenire la trasmissione di infezioni attraverso dispositivi meccanici (seguendo le istruzioni fornite dall'azienda produttrice) (SIGN: indicazione di buona pratica).

4.2.1. Calze elastiche a compressione graduata

Una metanalisi di studi randomizzati controllati sull'uso di CCG per la prevenzione della TVP asintomatica ha mostrato una riduzione del rischio di oltre il 60% (OR 0,34 IC 95% 0,25-0,46) (Amaragiri 2001). Questi risultati confermano una precedente metanalisi (Wells 1994) e altra letteratura storica sull'efficacia delle CCG nella prevenzione dell'EP (Wilkins 1952, 1953).

Le calze sono disponibili in taglie e lunghezze diverse, con estensione sopra e sotto il ginocchio. Nella maggior parte degli studi sono state utilizzate calze sopra il ginocchio (Wilkins 1952; Bergqvist 1983; Nicolaides 1992; Wells 1994; Amaragiri 2001; Geerts 2001). Poiché gli studi che hanno messo a confronto l'efficacia dei due tipi di calze non hanno forn-

to risultati convincenti per mancanza di potenza statistica (scarsa numerosità dei pazienti arruolati) (Williams 1988; Porteous 1989; Hui 1996; Kalodiki 1997) sono attualmente raccomandate le calze sopra il ginocchio in tutti i pazienti eccetto quelli con specifiche controindicazioni (ad esempio, circonferenza della coscia >81 cm).

Raccomandazioni per le calze a compressione graduata

Le CCG sono efficaci nella profilassi della TEV nei pazienti chirurgici (SIGN A) con controindicazione assoluta a profilassi farmacologica per alto rischio emorragico (GdL).

Le calze sopra il ginocchio sono preferibili alle calze sotto il ginocchio per la profilassi della TVP (SIGN: suggerimento di buona pratica).

Nella tabella 4.1. sono riportate le controindicazioni e le precauzioni da adottare utilizzando le calze (si ritiene infatti che il 15-20% dei pazienti non possa utilizzare CCG a causa di dimensioni abnormi o deformità degli arti (Geerts 2001).

TABELLA 4.1. CALZE A COMPRESSIONE GRADUATA: CONTROINDICAZIONI E PRECAUZIONI

Controindicazioni

Edema importante della gamba
 Rischio aumentato di edema polmonare
 Arteriopatie periferiche della gamba
 Neuropatie periferiche
 Deformità degli arti inferiori
 Dermatiti

Precauzioni

Scegliere una taglia appropriata
 Calzare con cura seguendo il giusto verso
 Controllare quotidianamente la circonferenza della gamba
 Non ripiegare sulla gamba
 Togliere quotidianamente per un tempo non superiore ai 30 minuti

Fonte: SIGN 2002 (modificato).

4.2.2. Compressione pneumatica intermittente

La CPI consiste nell'applicazione di un manicotto gonfiabile che comprime ritmicamente il muscolo del polpaccio o della coscia (Nicolaidis 1992; Geerts 2001). Gli strumenti di compressione sono solitamente applicati prima durante o dopo l'intervento chirurgico, insieme o senza CCG e sono mantenuti fino alla mobilizzazione del paziente. Questa procedura può essere mal tollerata dal paziente per il fastidio provocato dalla compressione ad intermittenza.

Gli studi sulla CPI per la prevenzione della TVP sia in pazienti ortopedici che chirurgici hanno mostrato una riduzione del rischio relativo (Nicolaidis 1992). Gli studi osservazionali hanno confermato la riduzione della riospedalizzazione per TEV in seguito a chirurgia dell'anca in elezione (White 2000). Uno studio randomizzato controllato ha mostrato che l'uso combinato di CPI ed ENF riduce il rischio di EP nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca dal 4% all'1,5% (Ramos 1996).

Raccomandazioni per la compressione pneumatica intermittente

La CPI è efficace per la profilassi della TVP nei pazienti chirurgici (SIGN A).

La CPI associata alla somministrazione di ENF riduce il rischio di EP nei pazienti in cardiocirurgia (SIGN A).

4.2.3. Calze a compressione graduata associate a profilassi farmacologica o a compressione pneumatica intermittente

Una metanalisi di studi randomizzati controllati (Amaragiri 2001) ha mostrato che l'uso di CCG associato a profilassi farmacologica o a CPI riduce l'incidenza di TVP asintomatica nei pazienti chirurgici (OR 0,24 IC 95% 0,15-0,37).

Uno studio osservazionale multicentrico su pazienti sottoposti ad artroprotesi totale dell'anca ha dimostrato che la combinazione di CCG e profilassi farmacologica è più efficace della sola terapia farmacologica nel ridurre l'incidenza di TVP asintomatica (Lowe 1999).

Raccomandazioni per l'uso combinato di calze a compressione graduata e profilassi farmacologica o compressione pneumatica intermittente

Nei pazienti chirurgici le CCG possono essere usate in combinazione con la profilassi farmacologica o con la CPI allo scopo di ridurre l'incidenza di TVP (SIGN A).

4.2.4. Pompa venosa plantare

I dati combinati di due studi randomizzati controllati indicano l'efficacia delle PVP nella prevenzione della TVP asintomatica nei pazienti in chirurgia (Roderick 2005). L'esiguità del numero dei pazienti trattati non ha consentito di dimostrare che l'adozione di questi strumenti possa ridurre la TVP sintomatica o l'EP. Si è osservato che l'insorgenza di lesioni cutanee può causare disagio nel paziente e conseguente scarsa compliance (Blanchard 1999).

Raccomandazioni per le pompe venose plantari

Le PVP sono efficaci per la profilassi della TVP nei pazienti chirurgici (SIGN A).

4.3. Profilassi farmacologica**4.3.1. Antiaggreganti (aspirina)**

Gli autori della LG SIGN 2002 (una delle due su cui la presente LG si basa) raccomandano l'uso di aspirina nella profilassi della TEV sintomatica e asintomatica nei pazienti sottoposti a chirurgia. A supporto della raccomandazione è citata una metanalisi (ATC 1994) pubblicata nel 1994 dall'Antiplatelet Trialists' Collaboration che escludeva gli studi che confrontassero la terapia antiaggregante (ad esempio, con aspirina) con le eparine o altre potenziali misure tromboprolattiche e includeva invece i trial che consideravano la terapia antiaggregante in associazione alla terapia anticoagulante e uno studio (PEP 2000) in cui, oltre

all'aspirina, venivano utilizzati anche altri farmaci (ENF 18% dei pazienti, EBPM 26% e calze 30%). La metanalisi inoltre registrava i soli eventi sintomatici.

Gli autori della LG dell'ACCP, settima revisione, sono contrari all'uso della sola aspirina nella profilassi della TEV poiché ritengono scarse le prove di efficacia ed elevato il rischio emorragico e inoltre perché gli altri interventi studiati risultano più efficaci.

Il Gruppo di Lavoro di questo adattamento di LG ritiene di non raccomandare la prescrizione di aspirina per la profilassi della TEV anche in coerenza con la Guida all'uso dei Farmaci (Ministero della Sanità 2005) che non suggerisce l'uso di antiaggreganti per tale indicazione.

4.3.2. Eparina non frazionata ed eparine a basso peso molecolare

Sebbene sia giustificato l'uso dell'ENF, e le singole raccomandazioni lo indicano di volta in volta, tuttavia in linea generale sono da preferire le EBPM per il minor rischio di piastrinopenia da eparina e la più vantaggiosa somministrazione (una iniezione/24 ore invece che due o tre/die).

Eparina. È un mucopolissaccaride acido costituito da sequenze regolari di un disaccaride, interrotte da sequenze irregolari costituite da combinazioni di disaccaridi diversi.

È un anticoagulante indiretto, che richiede la presenza di un cofattore plasmatico: l'antitrombina (AT).

L'eparina si lega al sito lisinico dell'AT, producendo una modificazione conformazionale a livello del sito attivo arginico dell'AT, potenziando l'inibizione della trombina da parte dell'AT e, una volta esplicita la sua azione, si dissocia dai suoi substrati.

Eparina non frazionata. L'ENF ha un peso molecolare (PM) tra 3000-30.000 D, con PM medio di 15.000 D.

Solo un terzo dell'eparina somministrata si lega all'AT, i rimanenti due terzi hanno una minima attività anticoagulante.

L'attività anticoagulante si esplica attraverso l'inibizione soprattutto della trombina e del fattore X attivato (F.Xa).

Eparine a basso peso molecolare. Le EBPM derivano dalla depolimerizzazione dell'ENF attraverso metodi chimici ed enzimatici, in modo da ottenere frazioni epariniche a più alta attività vs l'AT ed eliminando le frazioni a più alto peso molecolare, che, in genere, non sono direttamente collegate all'azione sull'AT. Hanno un PM tra 4000-7000 D. Caratteristica delle EBPM è quella di avere un'attività anti-F.Xa maggiore dell'attività antitrombinica (4:1, rispetto a 1:1 dell'ENF). Questa proprietà è molto favorevole per l'attività di profilassi, perché l'inibizione di una molecola anti-F.Xa porta alla mancata generazione di 50 molecole di trombina. Non è necessario il monitoraggio di laboratorio. Il picco anti-F.Xa si raggiunge dopo 4 ore dalla somministrazione.

4.3.3. Farmaci antagonisti della vitamina K

I farmaci antagonisti della vitamina K (AVK) riducono il livello plasmatico dei fattori vitamina K dipendenti (F.II, F.VII, F.IX, F.X), riducendo la trasformazione della protrombina in trombina. Sono derivati della cumarina e vengono rapidamente assorbiti per via orale.

Si distinguono in:

- warfarin sodico (emivita 32 h);
- acenocumarolo (emivita 12 h).

La terapia con AVK viene monitorata con il tempo di protrombina/*international normalized ratio* (INR).

In caso di uso in terapia, il range dell'INR deve essere compreso tra 2,0 e 4,0 (a seconda delle indicazioni).

In caso di uso in profilassi, il range dell'INR deve essere compreso tra 1,5 e 2,0.

Raccomandazioni per la profilassi farmacologica

Le raccomandazioni specifiche per tipo di intervento sono riportate nei capitoli che seguono.

5. Chirurgia generale, ginecologica e urologica

5.1. Chirurgia generale

Tre metanalisi (Clagett 1988; Pezzuoli 1989; Mismetti 2001) hanno sintetizzato i risultati degli studi condotti fra il 1969 e il 1984 sull'incidenza di TVP nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, in assenza di profilassi. L'incidenza di TVP in tali pazienti era del 15-30% con tassi di EP fatale pari a 0,2-0,9%. Per motivi etici non sono più stati condotti studi in assenza di profilassi e pertanto non sono reperibili dati più recenti (Geerts 2004). Se, da un lato, il diffuso impiego della profilassi, la mobilitazione precoce ed altre precauzioni nella fase perioperatoria hanno ridotto i rischi di tromboembolia, dall'altro, il fatto che, grazie al miglioramento della sopravvivenza nella popolazione, un maggior numero di pazienti anziani eventualmente portatori di patologie associate venga sottoposto ad interventi complessi, può elevare tale rischio. L'impiego delle terapie neoadiuvanti e la riduzione dei tempi di degenza (e la concomitante riduzione della durata della profilassi tromboembolica) contribuiscono ad un ulteriore incremento di tale rischio, che deve pertanto essere compensato da una profilassi adeguata.

I principali fattori di rischio che influenzano la probabilità di TEV in chirurgia generale sono:

- fattori noti come neoplasie, pregressa TEV, obesità, insufficienza venosa degli arti inferiori ed assunzione di farmaci estrogenici (Nicolaidis 1973; Flordal 1996);
- età avanzata e patologie associate (Wille-Jorgensen 1990; Huber 1992);

- tipo di anestesia;
- gestione perioperatoria (immobilità del paziente, alterazioni della crasi ematica e della volemia e pratiche trasfusionali).

Numerosi studi randomizzati controllati e metanalisi suggeriscono l'impiego routinario della profilassi tromboembolica in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale (THRIFT II 1998; Geerts 2001; SIGN 2002). Sia l'ENF che le EBPM riducono il rischio di TEV asintomatica e sintomatica almeno del 60% (Clagett 1988; Collins 1988; Geerts 2001). Nella tabella 5.1. sono riportati sinteticamente i risultati delle principali metanalisi sull'efficacia dell'ENF vs il placebo o l'assenza di profilassi e le revisioni di studi che comparano l'ENF con l'EBPM (5.2).

TABELLA 5.1. METANALISI DI STUDI SULL'EPARINA NON FRAZIONATA IN CHIRURGIA GENERALE

Nome e anno	Disegno	Pazienti	Intervento	Controllo	Esiti e risultati
Collins 1988	Metanalisi 70 RCT su 15.598 pazienti	Pazienti sottoposti a chirurgia generale, urologica, ortopedica in elezione ed ortopedica per trauma	ENF	Nessuna profilassi o placebo	- TVP (OR 0,3) - EP sintomatica (OR 0,5) - EP fatale (OR 0,4) - mortalità per tutte le cause (OR 0,8) - eccesso di emorragia (OR 1,6)
Clagett 1988	Metanalisi di 51 studi (il numero assoluto dei pazienti inclusi non è chiaro)	Pazienti in chirurgia generale	- LDH - dextran - LDH vs dextran - HDHE - HDHE vs LDH - CPI - calze elastiche - aspirina	Controllo	- TVP: tutti gli interventi considerati, a parte l'aspirina, riducono significativamente l'incidenza di TVP (per gruppi di studi in base alle metodiche diagnostiche, OR 0,21 IC 95% 0,14-0,32 a 0,40 IC 95% 0,30-0,54) - EP (OR 0,42 IC 95% 0,26-0,68)

segue

Nome e anno	Disegno	Pazienti	Intervento	Controllo	Esiti e risultati
					<ul style="list-style-type: none"> - EP fatale (OR 0,30 IC 95% 0,15-0,58) - emorragia maggiore (nei quattro studi in doppio cieco) (OR 2,19 IC 95% 0,47-10,2 ns) - emorragia maggiore: tutti gli studi (OR 1,0 IC 95% 0,48-2,11 ns) - ematoma sulla ferita chirurgica (OR 1,56 IC 95% 1,27-1,97) - ematoma sulla ferita chirurgica (nei 4 studi in doppio cieco) (OR 3,04 IC 95% 1,29-7,16)

LDH = *low-dose heparin*; HDHE = *heparin-dihydroergotamine*; OR = *odds ratio*; IC = intervallo di confidenza; ns = non statisticamente significativo.

TABELLA 5.2. METANALISI DI STUDI CHE CONFRONTANO EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE vs EPARINA NON FRAZIONATA

Nome e anno	Disegno	Pazienti	Intervento	Controllo	Esiti e risultati
Wille-Jorgensen 2003	Revisione sistematica di 19 RCT, per un totale di 10.182 pazienti	Pazienti sottoposti ad interventi chirurgici per tumore del colon retto	EBPM	Placebo e ogni altro trattamento inclusa l'ENF	La comparazione fra EBPM ed ENF per la prevenzione di TVP e/o EP è effettuata su 1183 pazienti (4 studi) e mostra uguale efficacia (OR 1,01, IC 95% 0,67-0,52 ns). Non sono riportati risultati circa il rischio di emorragia

segue

Nome e anno	Disegno	Pazienti	Intervento	Controllo	Esiti e risultati
Mismetti 2001	Metanalisi di 59 studi, per un totale di 54.154 pazienti	Pazienti in chirurgia generale (esclusa la chirurgia vascolare) o chirurgia per tumore	EBPM	Ogni altro tipo di profilassi della TEV	La comparazione fra EBPM ed ENF mostra: - riduzione dei rischi di TVP asintomatica (RR 0,90, IC 95% 0,79-1,02) ns - EP (RR 0,88, IC 95% 0,64-1,20) ns - TEV (RR 0,71, IC 95% 0,51-0,99) - mortalità (RR 1,04, IC 95% 0,89-1,20) ns - emorragia maggiore (RR 0,89, IC 95% 0,75-1,05) ns; - emorragia (RR 0,92 IC 95% 0,79-1,07) ns - ematoma della ferita chirurgica (RR 0,89 IC 95% 0,74-1,07) ns - necessità di trasfusione (RR 1,03, IC 95% 0,94-1,12) ns
Koch 2001	Metanalisi di dati individuali di 12.919 pazienti inclusi in 23 dei 36 studi in Koch 1997: 12.058 in chirurgia generale e 861 in chirurgia ortopedica	Pazienti sottoposti a chirurgia generale (ginecologica, urologica e per tumore) e chirurgia ortopedica	EBPM	ENF	Proporzione di TVP non significativamente diversa fra i gruppi trattati con i due farmaci, né se analizzata per singola specialità chirurgica né complessivamente. Effetti simili anche per quanto riguarda l'ematoma della ferita chirurgica. Lieve effetto in favore delle EBPM in tutti gli studi per quanto riguarda la TVP prossimale e l'EP (OR 0,70 IC 95% 0,50-1,00 p 0,05 e OR 0,66 IC 0,45-0,97 p 0,03). Non si osservano differenze fra i due interventi per mortalità ed emorragia

segue

Nome e anno	Disegno	Pazienti	Intervento	Controllo	Esiti e risultati
Palmer 1997	Metanalisi di 20 studi randomizzati controllati con 6900 pazienti	Pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica	EBPM	Destrano, ENF (anche con diidroergotamina), warfarin, soluzione salina o placebo	- Proporzione TVP (flebografia) inferiore nel gruppo EBPM vs ENF (RR 0,76 IC 95% 0,60-0,91) - EP (angiografia polmonare) (RR 0,50 IC 95% 0,03-2,43) ns - emorragia minore (RR 0,76 IC 95% 0,64-0,92) - non emorragia maggiore (RR 1,72 IC,95% 1,00-2,88)

Raccomandazioni in chirurgia generale (tabella 3.3):

Pazienti a basso rischio

In occasione di procedure chirurgiche minori, si raccomanda la semplice mobilizzazione precoce in pazienti di età <40 anni, esenti da fattori di rischio aggiuntivo individuale (obesità, neoplasia, precedente TEV, terapia estro-progestinica in atto o interrotta da meno di un mese) (ACCP 1C+).

Pazienti a rischio moderato

I pazienti a rischio moderato sono: 1) soggetti che devono essere sottoposti a chirurgia non maggiore, di età compresa tra 40 e 60 anni o con fattori di rischio addizionali; 2) soggetti che devono essere sottoposti a chirurgia maggiore, di età <40 anni, in assenza di fattori di rischio addizionali.

Si raccomanda l'impiego di profilassi con ENF nella misura di 5000 U x 2/die, oppure con EPBM a dosaggio compreso tra 2000 e 4000 U/die in monosomministrazione. Alternativamente, si raccomanda profilassi meccanica nei casi in cui vi siano controindicazioni alla profilassi farmacologica (ACCP 1A).

Pazienti ad alto rischio

I pazienti ad alto rischio sono: 1) soggetti che devono essere sottoposti a chirurgia anche non maggiore, di età >60 anni; 2) pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia maggiore, di età >40 anni oppure pazienti portatori di fattori di rischio individuale addizionali, anche di età <40 anni.

Si raccomanda profilassi con ENF 5000 U x 3/die o EPBM in dosi superiori a 3400 U/die (ACCP 1A).

Pazienti ad altissimo rischio

Nei pazienti ad altissimo rischio (fattori multipli) si raccomanda che la profilassi farmacologica sia associata a CCG e/o a CPI (ACCP 1C+).

In caso di rischio emorragico si raccomanda l'impiego di misure profilattiche meccaniche sino alla riduzione o scomparsa del rischio emorragico (ACCP 1A) ed iniziare appena possibile la profilassi farmacologica (GdL).

In pazienti ad altissimo rischio, ad esempio in chirurgia oncologica, la profilassi farmacologica con EBPM deve essere proseguita dopo la dimissione (ACCP 2A).

5.1.1. Chirurgia laparoscopica

Le tecniche di chirurgia laparoscopica hanno trovato negli ultimi anni una larga diffusione e non esistono al momento elementi che dimostrino un'aumentata incidenza di TEV in pazienti trattati con queste metodiche.

Esistono tuttavia motivi per ipotizzare un possibile aumento del rischio di TEV causato dallo pneumoperitoneo e dalle posizioni che vengono utilizzate (ad esempio, prolungata posizione di anti-Trendelemburg) al fine di ottenere la dislocazione dei visceri per aumentare le dimensioni della "camera di lavoro" (Jorgensen 1994; Wilson 1994; Sobolewski 1995).

Gli studi disponibili non confermano tale incremento di rischio (Caprini 1995; Dabrowiecki 1997; Rahr 1999; Lindberg 2000; Prisco 2000; Yol 2000; Larsen 2001) ma va sottolineato che alcuni si riferiscono alla semplice colecistectomia laparoscopica e non tengono conto della possibilità che la prolungata persistenza dello pneumoperitoneo e di posizioni estreme del paziente durante procedure di chirurgia laparoscopica avanzata possano costituire un fattore patogenetico di rilievo.

Malgrado la scarsità dei dati disponibili, l'Associazione Europea di Chirurgia Endoscopica (EAES) ha raccomandato l'impiego della CPI intraoperatoria in caso di procedure laparoscopiche di lunga durata.

Raccomandazioni in chirurgia laparoscopica

L'impiego routinario della profilassi antitrombotica farmacologica nei pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica, non è indicato. Tuttavia, si raccomanda la precoce mobilizzazione post-operatoria dei pazienti (ACCP 1A).

I pazienti sottoposti a procedure di chirurgia laparoscopica che hanno fattori di rischio aggiuntivi per TEV devono essere sottoposti a profilassi con uno o più dei seguenti presidi terapeutici: EBPM, ENF, CPI o CCG (ACCP 1C+).

5.2. Chirurgia ginecologica

La TEV è una complicanza importante e potenzialmente prevenibile in chirurgia ginecologica maggiore con incidenze di TVP, EP ed EP fatale comparabili a quelle osservate in chirurgia generale (Greer 1997; Heilmann 1998).

Diversi fattori contribuiscono ad aumentare il rischio di TEV nelle pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica:

- patologia oncologica;
- età avanzata;
- pregressa TEV;
- terapia radiante pelvica;
- approccio chirurgico laparotomico (Clarke-Pearson 1987, 2003; Geerts 2001).

Le pazienti oncologiche sono spesso di età avanzata e possono riportare compressione delle vene pelviche maggiori (date dalla stessa massa tumorale) (Clarke-Pearson 1987, 2003; Heilmann 1998)

Lesioni venose possono verificarsi a causa della terapia radiante preoperatoria o durante l'intervento chirurgico stesso (in particolare nella dissezione dei linfonodi pelvici). Tali procedure possono talvolta essere trattate e residui neoplastici possono essere lasciati *in situ*.

In tale classe di pazienti il rischio TEV è correlabile anche alla frequente impossibilità di mobilizzazione precoce post-operatoria e alla trombofilia

associata alla chemioterapia. Come negli altri pazienti chirurgici, i trombi si formano durante o immediatamente dopo le procedure, sebbene la maggior parte delle tromboembolie sintomatiche si manifesti dopo la dimissione (Macklon 1996; Clarke-Pearson 2003).

Non sono disponibili molti studi su questa tipologia di pazienti, ma le LG esistenti includono raccomandazioni specifiche.

Non è noto il rischio di TEV nelle pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica laparoscopica e pertanto si consiglia di basare la profilassi sui rischi noti della singola paziente (comorbidità e rischi inerenti alla procedura) (Geerts 2004).

La durata consigliata della profilassi dopo l'intervento chirurgico non è stata chiarita dagli studi disponibili (Geerts 2004).

Raccomandazioni in chirurgia ginecologica

Si raccomanda di adottare come profilassi la sola mobilizzazione precoce per le pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica con interventi brevi (≤ 30 minuti) e per malattie non oncologiche (ACCP 1C+).

I mezzi di profilassi generica (idratazione, evitare cingoli meccanici ecc.) devono essere adottati sistematicamente (GdL 1C).

Si raccomanda l'uso di trombopofilassi con uno o più dei seguenti farmaci o mezzi: ENF, EBPM, CPI o CCG per le pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica laparoscopica che abbiano fattori di rischio per TEV (ACCP 1C).

Tutte le pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica maggiore devono ricevere trombopofilassi (ACCP 1A).

Si raccomanda la profilassi con ENF 5000 U x 2/die per le pazienti sottoposte ad interventi di chirurgia ginecologica maggiore per malattia non oncologica e senza fattori di rischio aggiuntivi (ACCP 1A). In alternativa si può adottare la profilassi con una somministrazione di EBPM ≤ 3400 U/die in monosomministrazione (ACCP 1C+), o CPI iniziata immediatamente prima dell'intervento e continuata finché la paziente non sia in grado di camminare (ACCP 1B). In alternativa alla CPI, si raccomanda la CCG (GdL 1C).

Si raccomanda la profilassi routinaria con ENF 5000 U x 3/die per le pazienti sottoposte ad interventi chirurgici maggiori con patologia oncologica e con fattori di rischio addizionali per TVP (ACCP 1A), o dosi supe-

riori di EBPM (cioè >3400 U/die) (ACCP 1A). In alternativa si può considerare l'uso di sola CPI, protratta sino alla dimissione (ACCP 1A), oppure una combinazione di ENF o EBPM più profilassi meccanica (ACCP 1C). Per le pazienti sottoposte a procedure ginecologiche maggiori si suggerisce che la profilassi sia continuata fino alla dimissione (ACCP 1C). Per le pazienti a rischio particolarmente elevato, ad esempio sottoposte ad intervento di chirurgia oncologica ed età superiore ai 60 anni con pregressa TEV, si suggerisce di proseguire la profilassi per 2-4 settimane dopo la dimissione (ACCP 2C). Tutti i pazienti oncologici dovrebbero proseguire la profilassi per 2-4 settimane dopo la dimissione (GdL 1C).

5.3. Chirurgia urologica

La TEV è una delle complicanze più importanti degli interventi chirurgici maggiori in urologia (Brenner 1989; Geerts 2001; Shekarriz 2001). Tuttavia la maggior parte dei dati epidemiologici proviene da studi degli anni Novanta. I successivi aggiornamenti delle tecniche chirurgiche, la mobilitazione precoce routinaria e la diffusione della profilassi sono associati ad una riduzione della prevalenza di TEV (Zincke 1994; Heinzer 1998). Una percentuale tra l'1 e il 5% dei pazienti sottoposti ad interventi urologici maggiori riporta una TEV, e l'EP è considerata la più frequente causa di mortalità post-operatoria con un rischio di 1 su 500 (Rossignol 1991; Zincke 1994; Donat 2002; White 2003).

Inoltre, i pazienti sottoposti a chirurgia urologica maggiore hanno spesso una molteplicità di fattori di rischio dovuta all'età avanzata, alla presenza di malattie neoplastiche, alle posizioni assunte durante l'intervento e alla chirurgia pelvica con o senza dissezione dei linfonodi.

Altri fattori di rischio per TEV possono essere rappresentati dall'uso della chirurgia a cielo aperto rispetto all'approccio transuretrale e dalla durata della procedura (Geerts 2004).

La maggior parte delle conoscenze sulla profilassi della TEV proviene da studi su pazienti sottoposti a prostatectomia, ma anche altre procedure urologiche – come la chirurgia ed il trapianto del rene, la cistectomia radicale e la ricostruzione uretrale – sono associate a rischio di trombosi e

richiedono pertanto l'adozione di una profilassi (Bergqvist 1985; Angermeier 1994).

Poiché gli autori della LG dell'ACCP, settima revisione (Geerts 2004) hanno trovato un solo studio randomizzato controllato, di qualità metodologica accettabile, sulla tromboprofilassi nei pazienti urologici (Soderdahl 1997), si può affermare che non ci sono conoscenze sufficienti circa l'approccio ottimale alla tromboprofilassi in questi pazienti (Geerts 1997, 2001).

I rischi di TEV e la protezione che i diversi metodi di profilassi offrono appaiono simili a quanto osservato nei pazienti in chirurgia generale e ginecologica (Collins 1988; Geerts 2001; SIGN 2002). D'altro canto nella chirurgia urologica è particolarmente importante il rischio di sanguinamento specialmente nella prostatectomia. In chirurgia urologica sia le CCG che la CPI sono risultate efficaci (Coe 1978; Van Arsdalen 1983; Cisek 1993; Soderdahl 1997; Donat 2002) ma la CPI è più costosa e non aggiunge protezione rispetto alle sole CCG (Van Arsdalen 1983; Cisek 1993). L'ENF e l'EBPM sono efficaci in questi pazienti (Bergqvist 1980; Vandendris 1980; Hedlund 1981; Collins 1988; Haas 1994; Koch 1997; Sieber 1997). Alcuni ricercatori hanno manifestato preoccupazioni circa il rischio di ematomi pelvici e linfoceli nei pazienti sottoposti a profilassi farmacologica (Bigg 1992; Koch 1997; Heinzer 1998), altri autori non hanno considerato tali rischi (Hedlund 1981; Koch 1997; Sieber 1997).

La combinazione di mezzi meccanici e terapia farmacologica può essere più efficace delle singole strategie ma non sembra necessaria ed è sicuramente più costosa (Sebeseri 1975; Koch 1997; Sieber 1997). I pazienti sottoposti a prostatectomia transuretrale presentano un basso rischio di TEV (Hedlund 1981; Collins 1988; Haas 1994; Neal 1997; Donat 2002; White 2003) e l'uso di EBPM o di ENF può aumentare il rischio di sanguinamento (Allen 1978; Sleight 1982; Bigg 1992).

La mobilitazione precoce e gli altri accorgimenti di prevenzione sono probabilmente l'unico tipo di profilassi richiesta in questi ed altri pazienti urologici a basso rischio. La profilassi routinaria è invece necessaria per le procedure più estese, fra cui la prostatectomia radicale, la cistectomia o la nefrectomia. Basandosi sulle prove di efficacia attualmente disponibili le opzioni profilattiche per la TEV sono: ENF ed EBPM, CCG e CPI.

Per i pazienti ad alto rischio si può iniziare la profilassi con la CCG (con o senza CPI), prima dell'intervento quindi aggiungere ENF o EBPM dopo l'intervento, tenendo presente che si tratta di una strategia non studiata su questo tipo di pazienti. Inoltre si deve considerare che la riduzione dei tempi di ospedalizzazione aumenta il rischio di TEV dopo la dimissione (Kibel 1997; White 2003). Pertanto vi è incertezza anche sulla durata della profilassi che nei pazienti ad elevato rischio dovrebbe essere protratta dopo la dimissione (Bergqvist 2002).

Raccomandazioni in chirurgia urologica

I pazienti sottoposti a procedura transuretrale o ad altre procedure chirurgiche a basso rischio devono essere precocemente mobilizzati senza ulteriori interventi di tromboprofilassi (ACCP 1C).

Si raccomanda che i pazienti sottoposti a chirurgia maggiore aperta ricevano profilassi routinaria con ENF calcica 2 o 3 volte al giorno (ACCP 1A). Alternative accettabili sono costituite da CPI e/o CCG (ACCP 1B) o EBPM (ACCP 1C).

Per i pazienti urologici con sanguinamento attivo o a rischio di sanguinamento si raccomanda l'uso di mezzi meccanici come CCG e/o CPI, almeno fino a che il rischio emorragico non sia superato (ACCP 1C).

Per i pazienti con fattori di rischio multiplo si raccomanda di combinare le CCG e/o la CPI con ENF o a EBPM (ACCP 1C).

6. Chirurgia vascolare

6.1. Chirurgia arteriosa

Poiché nella chirurgia vascolare la profilassi della TEV è stata introdotta da tempo (BOA 2000; Jackson 2001, 2002) ed il trattamento farmacologico contestuale delle varie patologie vascolari è di per se stesso una profilassi, l'incidenza della TEV è bassa e non ci sono dati sui rischi in assenza di profilassi (Geerts 2004). I potenziali rischi per TEV nella chirurgia vascolare sono: età avanzata, ischemia degli arti inferiori, durata protratta di alcuni interventi, trauma locale intraoperatorio comprendente fra l'altro le lesioni del sistema venoso (Anderson 2003). I dati di letteratura sull'incidenza di TEV in quest'ambito (Hamer 1972; Porter 1972; Angelides 1977; Belch 1979; Santiani 1980; Reilly 1982; Cass 1986; Farkas 1993; Olin 1993; Fletcher 1997; Killewich 1997; Hollyoak 2001) sono molto eterogenei a causa in parte delle metodiche diagnostiche impiegate (vedi Appendice A) e in parte dei diversi distretti interessati dalla chirurgia stessa.

La chirurgia vascolare arteriosa si diversifica fundamentalmente in due campi di applicazione (SIGN 2002):

1. Una chirurgia vascolare maggiore che riguarda l'aorta. La possibilità di ricorrere ad una chirurgia endovascolare riduce sensibilmente il rischio di TEV per due ordini di fattori: la minore invasività della procedura e la terapia anticoagulante ed antiaggregante connessa con la procedura stessa e protratta per lungo tempo nel post-operatorio.
2. Una chirurgia vascolare minore che riguarda le arterie periferiche in cui il rischio successivo all'intervento è estremamente basso, è prevalen-

temente intraoperatorio ed è trattato con l'eparinizzazione prevista dalla procedura chirurgica.

Il basso rischio trombotico dell'intervento minore si risolve, come previsto dalle procedure chirurgiche, con l'eparinizzazione sistemica del paziente (con ENF endovena a dosaggio stabilito dai protocolli chirurgici) la profilassi post-operatoria si rende necessaria in caso di presenza di fattori aggiuntivi di rischio (impossibilità alla deambulazione precoce, obesità, pregressa TEV).

6.2. Chirurgia venosa

In questo contesto la chirurgia venosa viene limitata al trattamento delle varici (SIGN 2002). Il trattamento routinariamente effettuato nel post-operatorio (bendaggio e/o CCG) previene le complicanze tromboemboliche. La profilassi si pone soltanto per quei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi (vedi capitolo 3) (SIGN 2002).

Raccomandazioni per la chirurgia vascolare

I pazienti da sottoporre a chirurgia vascolare minore e senza fattori di rischio aggiuntivi NON devono sottoporsi di routine a tromboprofilassi farmacologica (ACCP 2B).

Il trattamento eparinico nei pazienti sottoposti ad interventi per vene varicose è consigliabile solo in presenza di fattori di rischio addizionali (pregressa TVP, pregressa EP, intervento chirurgico prolungato o immobilità, terapia estro-progestinica non interrotta, obesità ecc.) (SIGN C).

I pazienti da sottoporre a chirurgia vascolare maggiore con fattori di rischio aggiuntivi devono essere sottoposti a profilassi eparinica (ACCP 1C+).

7. Chirurgia ortopedica e neurochirurgia

I pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore (protesi d'anca, protesi di ginocchio e trattamento chirurgico della frattura dell'anca) sono particolarmente a rischio di TEV. Gli studi clinici randomizzati controllati mostrano che, in assenza di profilassi, si osserva in tali pazienti una percentuale di TVP fra il 40 ed il 60% nei 7-14 giorni successivi all'intervento (Snook 1981; Gallus 1983; Stulberg 1984; Turpie 1986; Beisaw 1988; Lynch 1988; Haake 1989; Powers 1989; Stringer 1989; Eriksson 1991; Lassen 1991; Agnelli 1992; Hoek 1992; Leandri 1992; Leclerc 1992; Mohr 1992; Khaw 1993; Todd 1995; Warwick 1995, 2002; Levine 1996; Lotke 1996; Murray 1996; Westrich 1996; Ansari 1997; Fender 1997; Leclerc 1998; Colwell 1999; Freedman 2000; SIGN 2002; Mahomed 2003; Phillips 2003); nei pazienti sottoposti a profilassi la percentuale di TVP risulta fra l'1,7 e il 2,4% nei 3 mesi successivi all'intervento (White 1998).

TABELLA 7.1. PREVALENZA DI TROMBOEMBOLIA VENOSA IN SEGUITO A CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE

Procedura chirurgica	TVP%		Embolia polmonare %	
	Totale	Proximale	Totale	Fatale
Artroplastica d'anca	42,0-57,0	18,0-36,0	0,9-28,0	0,1-2,0
Artroplastica di ginocchio	41,0-85,0	5,0-22,0	1,5-10,0	0,1-1,7
Chirurgia della frattura d'anca	46,0-60,0	23,0-30,0	3,0-11,0	2,5-7,5

Fonte: Geerts 2004 (modificato).

La maggior parte delle TVP si manifesta dopo la dimissione ed il rischio di insorgenza permane superiore all'atteso per almeno 2 mesi dopo l'intervento (Pellegrini 1996; Leclerc 1998; White 1998; Douketis 2002). La TVP è la causa più comune di riospedalizzazione in seguito all'artroprotesi d'anca (Seagroatt 1991).

Per quanto riguarda l'EP, si è osservato che i pazienti sottoposti ad artroprotesi totale d'anca o di ginocchio cui veniva effettuata una scintigrafia ventilatoria e perfusionale avevano risultati positivi per alta probabilità di EP nel 3-28% dei casi nelle 2 settimane successive all'intervento (Stulberg 1984; Eriksson 1991, Lotke 1994).

La storia naturale della TEV in seguito a chirurgia ortopedica maggiore è stata ricostruita e definita nel corso degli ultimi 30 anni.

La maggior parte dei trombi è clinicamente silente e si risolve spontaneamente senza sequele (Ginsberg 2000; Kim 2003). Tuttavia, la pericolosità di questi trombi rimane alta in quanto l'associazione di altri fattori, come lesioni venose, stasi dovuta ad immobilità prolungata (Buehler 1999), sbilanciamento del sistema coagulativo e/o fibrinolitico (Lindahl 1999; Westrich 2002; Wilson 2002), o una combinazione di tutti questi fattori, può contribuire a determinare un quadro clinico conclamato di TVP associata o no ad EP.

Alcuni pazienti sviluppano una TVP immediatamente dopo l'intervento, ma questa può manifestarsi dopo la dimissione e la conseguente sospensione della tromboprofilassi. Uno studio (Planes 1996) ha trovato che il 20% dei pazienti sottoposti ad artroplastica d'anca e dimessi con una flebografia negativa sviluppava TVP nelle successive 3 settimane (Geerts 2004).

Al momento non esistono strumenti per identificare quali singoli pazienti hanno maggiore probabilità di TEV e pertanto la tromboprofilassi è raccomandata per tutti i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori (Geerts 2004).

Gli studi randomizzati controllati sono concentrati prevalentemente sulla tromboprofilassi per i pazienti sottoposti ad artroprotesi totale d'anca o di ginocchio e la chirurgia della frattura d'anca.

Altri ambiti di interesse ortopedico, come l'artroscopia di ginocchio o le lesioni degli arti inferiori, sono stati meno studiati ma sono comunque

considerati nella LG dell'ACCP, settima revisione (Geerts 2004), che inoltre discute la tempistica per iniziare la profilassi, la durata ottimale e lo screening non invasivo per la TVP.

7.1. Chirurgia protesica. Artroprotesi totale d'anca o di ginocchio in elezione

I pazienti sottoposti ad artroprotesi totale d'anca sono a rischio molto elevato per TEV sintomatica o asintomatica (Salvati 2000; Geerts 2001; SIGN 2002). Alcuni studi hanno valutato l'efficacia di uno screening sistematico non invasivo per rischio di TEV confrontandolo con la profilassi, ma non hanno fornito dati indicativi (Kearon 2001). Esperienze volte a sostituire la profilassi con screening (Paiement 1988; Borris 1989; Agnelli 1991, 1992; Heit 1991; Davidson 1992; Crippa 1995; Wells 1995; Magnusson 1996; Lensing 1997; Robinson 1997; Ciccone 1998; Comp 1998; Leclerc 1998) non hanno provato efficacia e sicurezza di tale strategia. Uno studio (Pellegrini 1996) ha trovato lo screening flebografico prima della dimissione costo-efficace, ciononostante questa procedura non è stata considerata applicabile dai medici stessi e pertanto si raccomanda la profilassi routinaria per tutti i pazienti sottoposti ad artroprotesi totale dell'anca.

Sebbene in assenza di profilassi il tasso di TVP obiettivate flebograficamente sia più alto dopo un intervento al ginocchio che dopo un intervento d'anca, le TEV sintomatiche in questi pazienti risultano complessivamente di numero inferiore (Geerts 2001).

7.1.1. Anestesia locale

Nell'artroprotesi d'anca è attualmente molto comune l'anestesia spinale o epidurale. Seppure associata ad una significativa riduzione di incidenza di TVP, anche in assenza di altre misure di profilassi (Prins 1990; Eriksson 1997) questo tipo di anestesia non deve rappresentare un mezzo di profilassi, in quanto quest'ultima va adeguata alla patologia e all'intervento a prescindere dal tipo di anestesia.

7.1.2. Profilassi con mezzi meccanici

Artroprotesi totale d'anca. Gli studi hanno considerato le CCG (Barnes 1978; Nilsen 1984; Lassen 1991; Fordyce 1992; Warwick 1995; Samama 1997), la CPI (Gallus 1983, Paiement 1987; Hull 1990; Bailey 1991; Kaempffe 1991; Francis 1992; Norgren 1996), e la PVP (Fordyce 1992; Warwick 1998). Ciascuno di questi mezzi ha mostrato una riduzione media del rischio relativo di TVP dal 20 al 70%, tuttavia l'effetto protettivo rimane inferiore a quello della profilassi farmacologica in particolare modo per la prevenzione della TVP prossimale (Gallus 1983; Francis 1992; Samama 1997; Geerts 2001).

In due studi (Fordyce 1992; Warwick 1998) la PVP si è mostrata efficace nel ridurre il rischio di TVP, ma poiché le esperienze sono ancora scarse, non se ne raccomanda l'uso come profilassi singola.

Artroprotesi di ginocchio. Quattro studi di scarsa potenza statistica (Hull 1979; McKenna 1980; Haas 1990; Kaempffe 1991) hanno mostrato che la CPI può essere uno strumento di prevenzione efficace nei pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi di ginocchio. L'applicazione dovrebbe essere effettuata durante o immediatamente dopo l'intervento e mantenuta fino a che il paziente non sia in grado di camminare. L'efficacia in pratica è limitata se l'uso non è corretto, se il paziente lamenta un fastidio eccessivo, se vi sono difficoltà a proseguire la profilassi dopo la dimissione. Le dimensioni ridotte degli studi sulla CPI implicano che non vi sia evidenza sufficiente.

La PVP è stata valutata in 4 studi (Wilson 1992; Westrich 1996; Norgren 1998; Blanchard 1999). Due studi con scarsa numerosità di pazienti che la comparavano con l'aspirina e con nessun intervento ne hanno provato l'efficacia, ma gli ulteriori due studi che la comparavano con EBPM hanno trovato l'intervento farmacologico più efficace.

Calze a compressione graduata. I due studi disponibili (Hui 1996; Levine 1996) mostrano che l'uso di CCG come unica strategia di profilassi non ha effetto protettivo sui pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio.

7.1.3. Profilassi farmacologica

Eparine a basso peso molecolare. Sono stati condotti numerosi studi sulla somministrazione di EBPM nei pazienti sottoposti ad artroprotesi totale d'anca dai quali risulta che questo trattamento è più efficace dell'ENF (Planes 1988; GHAT 1992; Nurmohamed 1992; Colwell 1994; Freedman 2000; Koch 2001).

Le EBPM sono state valutate in molti studi che ne hanno provato l'efficacia nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per artroprotesi del ginocchio (Leclerc 1992; Hull 1993; Fauno 1994; RD Heparin Arthroplastic Group 1994; Colwell 1995; Hamulyak 1995; Leclerc 1996, 1998; Levine 1996; Heit 1997; Norgren 1998; Blanchard 1999; Bauer KA 2001; Fitzgerald 2001; Heit 2001; Navarro-Quilis 2003) sia rispetto agli AVK che rispetto agli altri controlli. Due metanalisi (Howard 1998; Brookenthal 2001) hanno trovato una maggiore efficacia delle EBPM rispetto alle eparine non frazionate e al warfarin, senza incremento di rischio di sanguinamento.

Eparina non frazionata. La somministrazione preoperatoria di ENF a dosi aggiustate a mantenere un PTT lievemente superiore alla norma, sebbene efficace, non è in pratica attuabile (Dechavanne 1989; Leyvraz 1991; Rader 1998; Phillips 2003).

Eparina non frazionata e aspirina. Non si sono mostrate efficaci nei pazienti sottoposti ad artroprotesi del ginocchio (McKenna 1980; Lynch 1988; Haas 1990; Fauno 1994; Colwell 1995; Lotke 1996; Westrich 1996; PEP 2000).

Farmaci antagonisti della vitamina K. La somministrazione orale di farmaci AVK è stata abbandonata in favore delle EBPM. I farmaci AVK sono stati valutati in 12 studi randomizzati controllati (Kaempffe 1991; Hull 1993; RD Heparin Arthroplastic Group 1994; Hamulyak 1995; Francis 1996, 2002, 2003; Lotke 1996; Leclerc 1996; Heit 1997; Fitzgerald 2001; Colwell 2003) nei quali gli esiti venivano valutati attraverso flebografia, dimostrandosi efficaci. Nella pratica clinica però il raggiungimento ed il mantenimento dei livelli ottimali di INR ne rende molto difficoltosa la gestione clinica.

Eparine a basso peso molecolare vs warfarin. Gli ultimi studi disponibili che confrontavano le EBPM con il warfarin sono del 1995. Un'analisi cumulativa di questi studi ha confermato la maggiore efficacia delle eparine anche se associate a maggior rischio di sanguinamento (gli studi utilizzavano definizioni differenti) con un tasso di emorragia del 3,3% nei pazienti trattati con farmaci AVK e del 5,3% nei pazienti trattati con eparine (Hull 1993; RD Heparin Arthroplastic Group 1994; Hamulyak 1995).

Pentasaccaridi. Il fondaparinux sodico è un pentasaccaride sintetico in grado di inibire il fattore X. È stato introdotto di recente per la profilassi delle TEV nei pazienti che devono essere sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore agli arti inferiori. Due studi randomizzati controllati condotti uno negli Stati Uniti (Turpie 2002) ed uno in Europa (Lassen 2002) hanno confrontato fondaparinux ed enoxaparina. Entrambi gli studi coinvolgevano oltre 2000 pazienti e somministravano lo stesso dosaggio di fondaparinux ma non di enoxaparina. Nello studio europeo il fondaparinux è risultato più efficace mentre non si è osservata differenza fra i due trattamenti nello studio americano. Entrambi i trial, comunque, rilevavano un trend non significativo di aumento di emorragia con il fondaparinux.

Fondaparinux. Uno studio clinico in cieco su oltre 1000 pazienti (Bauer KA 2001) sottoposti a chirurgia maggiore del ginocchio metteva a confronto il fondaparinux a 2,5 mg sotto cute (sc) in unica somministrazione/die a circa 6 ± 2 ore dall'intervento vs enoxaparina 30 mg sc x 2/die a 12-24 ore dall'intervento. Il fondaparinux si è mostrato efficace nella riduzione della TEV (12,5% vs 27,8% $p < 0,001$) e della TVP prossimale (2,4% vs 5,4% rispettivamente $p 0,06$), aumentando però il rischio emorragico, senza una significativa differenza per mortalità e rischio di reintervento.

Strategie associate. Per quanto riguarda le strategie multimodali (farmaci e mezzi meccanici) non ci sono studi sperimentali che comparino fra loro diverse strategie ed è impossibile al momento valutarne l'efficacia.

Aspirina. Lo studio PEP 2000 su 4088 pazienti conclude che l'efficacia dell'aspirina vs eparina frazionata o non frazionata nel ridurre la TEV post-chirurgia ortopedica emerge dopo la prima settimana dall'intervento, quindi dopo l'utilizzo di altre strategie di profilassi e la sospensione di queste ultime. Pertanto, sulla base di questo studio, l'aspirina può trovare un suo spazio di applicazione nel proseguimento della profilassi post-dimissione.

Raccomandazioni per l'artroprotesi totale d'anca o di ginocchio in elezione

Per i pazienti sottoposti a sostituzione totale dell'anca si raccomanda l'uso routinario di una delle seguenti forme di profilassi:

- EBPM alle dosi usuali per alto rischio (3400 U) iniziate 12 ore prima dell'intervento o 12-24 ore dopo l'intervento. In alcuni casi la somministrazione può avvenire 4-6 ore dopo l'intervento a metà della dose usuale per alto rischio ed il giorno seguente la dose può essere aumentata alla dose intera.
- Fondaparinux (2,5 mg iniziato 6-8 ore dopo l'intervento).
- Dosi aggiustate di AVK iniziate prima dell'intervento o la sera dell'intervento (INR target 2,5; INR range 2,0-3,0) (ACCP 1A).

Per i pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio in elezione si raccomanda la tromboprofilassi routinaria con EBPM alle usuali dosi per alto rischio, fondaparinux o dosi aggiustate di AVK (INR target 2,5; INR range 2,0-3,0) (ACCP 1A).

La LG dell'ACCP, settima revisione (Geerts 2004), non incoraggia la sostituzione di EBPM e AVK con fondaparinux o l'uso di EBPM piuttosto che AVK, dove si è già avviata una profilassi, poiché attribuisce maggior valore al rischio emorragico evitabile piuttosto che alla rilevazione flebografica di TVP. Il nostro GdL si associa a tale indicazione.

L'aspirina, l'ENF, i mezzi meccanici (CCG, CPI o PVP) non devono essere utilizzati quale unico mezzo di profilassi (ACCP 1A).

Nei pazienti in chirurgia del ginocchio l'uso ottimale di CPI rappresenta una possibile alternativa alla profilassi anticoagulante (ACCP 1B) non solo in caso di alto rischio emorragico (GdL).

7.2. Chirurgia della frattura d'anca

Il rischio di TEV in seguito a chirurgia della frattura dell'anca, in assenza di profilassi, è stimato sulla base dei risultati di 8 studi prospettici che hanno utilizzato flebografia routinaria per l'accertamento delle complicanze trombotiche (Borgstrom 1965; Hamilton 1970; Lowe 1978; Rogers 1978; Snook 1981; Powers 1989; Agnelli 1992; Jorgensen 1998). Tali studi mostravano in media 50% di casi di TVP e 27% di casi di trombosi venosa prossimale. Il tasso di EP era fra 1,4 e 7,5% nei 3 mesi successivi all'intervento, un range superiore a quello osservato per l'artroplastica dell'anca e del ginocchio (Haake 1989; Todd 1995).

Uno studio autoptico di popolazione su 581 decessi di pazienti con frattura dell'anca avvenuti fra il 1953 ed il 1992 identificò l'EP come la quarta causa di morte (14%). Fattori di rischio aggiuntivi, oltre al trauma ed all'intervento chirurgico, includono l'età avanzata e l'intervento chirurgico intempestivo (interventi chirurgici effettuati nelle 24 ore successive al trauma erano associati ad una significativa riduzione della mortalità per broncopolmonite ed EP) (Schroder 1993; Perez 1995; Hefley 1996; Zahn 1999), mentre il ruolo dell'anestesia generale vs l'anestesia locale non è ancora chiaro (Sorenson 1992). Nonostante che già nel 1959 Sevitt e Gallagher avessero dimostrato l'efficacia della tromboprofilassi in tali pazienti, gli studi a tutt'oggi disponibili su questa patologia non consentono di trarre dati univoci.

Mezzi meccanici. Uno studio randomizzato controllato (Fisher 1995) su 231 pazienti assegnati a CPI vs nessuna profilassi ha mostrato con l'ecolor Doppler una riduzione significativa (4% vs 12% p 0,03) della TEV. Non sono stati condotti studi che comparassero la CPI e la PVP con altri metodi (Handoll 2002). Non ci sono sufficienti evidenze per determinare se le CCG siano protettive per questi pazienti.

Aspirina. Una metanalisi di studi (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994) ha indicato l'aspirina come mezzo efficace per la prevenzione ma gli studi inclusi non utilizzavano metodiche obiettive. Lo studio PEP 2002 includeva 13.356 pazienti in 5 diversi Paesi sottoposti a chirurgia per frat-

tura dell'anca e randomizzati alla profilassi con 160 mg di aspirina (rivestimento gastroresistente) o placebo. La profilassi veniva iniziata prima dell'intervento e proseguita nei successivi 35 giorni. Il gruppo trattato con aspirina aveva una riduzione del 29% (IC 95% 3,0-48,0 p 0,03) del rischio di TVP sintomatica; simili proporzioni si osservavano per le trombosi diagnosticate con ultrasuoni. La riduzione di EP nel gruppo trattato con aspirina era pari al 43% (IC 95% 18,0-60,0 p 0,002).

Eparina non frazionata ed eparine a basso peso molecolare. Una revisione sistematica di 31 studi e 2958 pazienti ha trovato le ENF e le EBPM efficaci nella prevenzione della TVP. I dati disponibili non sono però stati sufficienti ad evidenziare la superiorità di un farmaco sull'altro in termini di efficacia.

Farmaci antagonisti della vitamina K. Evidenze limitate suggeriscono che la profilassi con i farmaci AVK sia efficace nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per frattura dell'anca. Uno studio randomizzato controllato (Powers 1989) confrontava la somministrazione di warfarin (obiettivo INR 2,0-2,7) con aspirina 650 mg x 2/die e con nessuna profilassi, trovando una significativa minore insorgenza di TVP totali nei pazienti trattati con warfarin e nessuna differenza per quanto riguardava il sanguinamento (Borgstrom 1965; Hamilton 1970; Powers 1989).

Fondaparinux. Uno studio condotto nel 2001 (Eriksson 2001) ha confrontato fondaparinux vs enoxaparina su 1711 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per frattura d'anca ed i pazienti trattati con fondaparinux hanno avuto esiti migliori.

Intervallo di tempo fra il trauma e l'intervento chirurgico. Si è osservato che la TEV e la TVP prossimale possono manifestarsi fra il momento della frattura e l'intervento chirurgico (Roberts 1990; Girasole 1994; Williams 1994; Perez 1995; Hefley 1996; Zahn 1999). Pertanto, se per ragioni organizzative è verosimile che l'intervento chirurgico sia ritardato è necessario considerare una profilassi preoperatoria, tuttavia non esistono studi che abbiano considerato separatamente questo aspetto.

Raccomandazioni per la chirurgia della frattura d'anca

Per i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico della frattura d'anca si raccomanda l'uso routinario di fondaparinux (ACCP 1A), EBPM all'usuale dose per alto rischio (ACCP 1C+), dosi aggiustate di AVK (INR target 2,5; INR range 2,0-3,0) (ACCP 2B), o ENF (ACCP 1B).

Si raccomanda di non utilizzare la sola aspirina (ACCP 1A).

Si raccomanda di iniziare la profilassi con ENF o EBPM al momento del ricovero indipendentemente da eventuali ritardi dell'intervento chirurgico (ACCP 1C+) fatte salve le eventuali controindicazioni alla terapia (GdL 1C).

Si raccomanda la profilassi meccanica nei casi in cui la profilassi con anti-coagulanti sia controindicata a causa del rischio di sanguinamento (ACCP 1C+).

7.3. Artroscopia del ginocchio

In confronto agli interventi di artroplastica d'anca e di ginocchio, l'artroscopia presenta un rischio minore. Nove studi prospettici condotti fra il 1989 ed il 2002 hanno valutato il rischio di TVP in seguito ad artroscopia di ginocchio in assenza di tromboprofilassi. Gli studi, eterogenei per metodo diagnostico utilizzato e per tempo di arruolamento, hanno evidenziato TVP dal 2 al 18% e TEV dall'1 al 5%. L'artroscopia terapeutica sembra a maggior rischio dell'artroscopia diagnostica (Demers 1998; Jaureguito 1999).

Due studi randomizzati controllati su pochi pazienti hanno valutato la tromboprofilassi nei pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio (Wirth 2001; Michot 2002). Il primo confrontava EBPM (reviparina) 1750 axa U/die per 7-10 giorni vs nessuna profilassi su 239 pazienti valutati al termine dello studio con ecocolor Doppler. Fra i controlli, il 4% dei pazienti era risultato positivo per TVP contro l'1% nel gruppo sperimentale, ma i risultati non erano significativi e lo studio presenta dei limiti metodologici. L'altro studio, su 130 pazienti sottoposti ad artroscopia diagnostica o terapeutica e randomizzati a dalteparina per 30 giorni o a nessuna profilassi ha trovato una differenza significativa fra le percentuali di TVP (16% vs 2% p 0,004) in favore dell'eparina. In nessuno dei due gruppi sono state rilevate emorragie maggiori.

Raccomandazioni per l'artroscopia del ginocchio

Si raccomanda la mobilizzazione attiva e precoce senza farmacoprofilassi di routine (ACCP 2B).

Nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi o con procedure prolungate si raccomanda profilassi con EBPM (ACCP 2B).

7.4. Quando iniziare la profilassi negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore

Le due questioni da affrontare riguardano:

1. se la profilassi debba essere iniziata prima o dopo l'intervento;
2. eventualmente quanto tempo dopo l'intervento (Raskob 2003).

Poiché la TEV può originarsi durante l'intervento, per un lungo periodo si è iniziata la profilassi prima dell'intervento stesso. In Europa, la profilassi con EBPM si inizia generalmente la sera precedente l'intervento (10-12 ore prima) mentre negli Stati Uniti si inizia 12-24 ore dopo l'intervento. Le revisioni sistematiche su questo argomento (Kearon 1995; Hull 1999; Strebel 2002) hanno raggiunto conclusioni diverse: per Kearon non vi è differenza in termini di efficacia fra una profilassi iniziata prima ed una iniziata dopo l'intervento chirurgico; per Hull una profilassi preoperatoria è più efficace e sicura di quella post-operatoria; per Strebel, infine, iniziare la profilassi con EBPM dopo l'intervento produce un effetto protettivo simile alla profilassi con lo stesso farmaco, iniziata preoperatoriamente. Per la maggior parte dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore si possono applicare entrambe le strategie, sebbene il beneficio aggiuntivo dell'iniziare preoperatoriamente sia minimo. Invece nei pazienti a grave rischio emorragico la dose iniziale di EBPM dovrebbe essere somministrata 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico quando l'emostasi sia accertata attraverso una verifica del sito chirurgico. La somministrazione della profilassi nell'immediato perioperatorio è più efficace (Raskob 2003). Una revisione sistematica che comparava la profilassi con EBPM a quella con AVK mostra una maggiore efficacia delle EBPM som-

ministrate in una dose equivalente alla metà di quella usuale per rischio elevato, in prossimità dell'intervento chirurgico (ovvero <2 ore prima o 6-8 ore dopo). Gli studi in cui la terapia con EBPM era iniziata 12-24 ore prima o 18-24 ore dopo l'intervento non mostravano efficacia superiore al controllo. D'altra parte, la somministrazione delle EBPM in prossimità dell'intervento può aumentare il rischio di sanguinamento.

Le stesse considerazioni sulla tempistica della somministrazione sono riportate negli studi su hirudin, fondaparinux, melagatran e ximelagatran, la cui somministrazione ravvicinata all'intervento aumenta sia l'efficacia della profilassi sia il rischio di sanguinamento, con rapporti efficacia/rischio diversi per tipo di farmaco utilizzato.

Raccomandazioni sul tempo di inizio della profilassi*

Nelle procedure ortopediche maggiori la decisione relativa ai tempi di inizio della profilassi farmacologica si basa sul bilancio fra effetto antitrombotico del farmaco e il rischio di indurre sanguinamento (ACCP 1A).

La sola EBPM presenta minime differenze fra somministrazione preoperatoria e post-operatoria ed entrambe le opzioni sono accettabili (ACCP 1A).

* In Italia si utilizza prevalentemente la somministrazione preoperatoria in accordo con le schede tecniche dei farmaci.

7.5. Screening della trombosi venosa profonda prima della dimissione

Gli studi disponibili (Robinson 1997; Leclerc 1998; Schmidt 2003) non supportano l'efficacia di uno screening estensivo predimissione per decidere circa il proseguimento della profilassi.

Raccomandazioni sullo screening per la trombosi venosa profonda

Nei pazienti asintomatici in seguito ad interventi chirurgici maggiori di ortopedia si raccomanda di non utilizzare in forma routinaria lo screening con ultrasonografia Doppler alla dimissione per decidere circa il proseguimento della profilassi (ACCP 1A). Il criterio clinico deve rappresentare l'elemento di orientamento (GdL 1C).

7.6. Durata della profilassi

La tromboprofilassi non dovrebbe essere interrotta alla dimissione del paziente (Anderson 2002) poiché è stato provato che l'attivazione della coagulazione persiste per almeno 4 settimane nei pazienti sottoposti ad artroprotesi totale dell'anca (Dahl 1995; Arnesen 2003) ed il rischio di TEV permane per 3 mesi (Sikorski 1981; Lotke 1994; Trowbridge 1994; Dahl 1995; Bergqvist 1996; Pellegrini 1996; White 1998; Dahl 2000).

Tre revisioni sistematiche di studi su pazienti con artroprotesi dell'anca o del ginocchio (Cohen 2001; Eikelboom 2001; Douketis 2002) hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del proseguimento post-dimissione della profilassi. Non sono state riportate emorragie nei pazienti a cui erano somministrate EBPM dopo la dimissione.

I pazienti sottoposti ad artroprotesi totale dell'anca hanno riportato esiti migliori in termini di riduzione della tromboembolia asintomatica rispetto ai pazienti sottoposti ad artroprotesi totale del ginocchio (OR cumulativo 0,33 95% IC 0,19-0,56 NNT 62 vs OR cumulativo 0,74 95% IC 0,26-2,15, ns, NNT 250) (Eikelboom 2001).

Una revisione sistematica (Hull 2001) di studi che confrontavano il proseguimento della profilassi vs placebo dopo la dimissione dei pazienti sottoposti a protesi dell'anca in elezione mostrava la riduzione dei rischi di TVP totali (RR 0,41 IC 95% 0,32-0,54), trombosi venosa prossimale (RR 0,31 IC 95% 0,20-0,47) e TEV sintomatica (RR 0,36 IC 95% 0,20-0,67); gli episodi di sanguinamento erano riportati come rari.

Una successiva metanalisi (O'Donnell 2003) di studi su pazienti sottoposti ad artroprotesi dell'anca includeva i soli studi nei quali fossero state prese precauzioni metodologiche per impedire che la conoscenza degli esiti dello screening per TVP favorisse la sovrastima degli eventi sintomatici. Questi studi includevano pazienti che avevano ricevuto profilassi con EBPM in ospedale e pazienti cui era stata proseguita la profilassi dopo la dimissione. I pazienti cui era stata prescritta la profilassi post-dimissione (non è specificata la durata) ottenevano esiti non significativamente migliori in termini di TEV sintomatica (con una riduzione assoluta di rischio di (1,6% IC 95% 0,2-3,3 ns), EP sintomatica (riduzione assoluta di rischio 0,36% IC 95% 0,30-1,36 ns) ed EP fatale.

Anche gli AVK sono stati studiati per la prosecuzione della profilassi dopo la dimissione dei pazienti con artroprotesi dell'anca (Prandoni 2002); 350 pazienti sono stati assegnati a ricevere warfarin (obiettivo INR 2,0-3,0) per 9 giorni fino alla dimissione o a proseguire per 4 settimane dopo la dimissione. Il risultato in favore del prolungamento della profilassi è stato tale da causare l'interruzione dello studio (RR 9,4 IC 95% 1,2-73,5). Il confronto diretto con le EBPM ne ha però mostrato la relativa minore efficacia protettiva per TEV sintomatica ed emorragia.

Nei *pazienti sottoposti ad artroprotesi totale del ginocchio* il proseguimento della profilassi con EBPM per 28 giorni dopo l'intervento non ha mostrato né una riduzione della TVP (screening attivo) né una riduzione della riospedalizzazione in confronto alla profilassi per 7-10 giorni.

Nei *pazienti sottoposti a chirurgia per la frattura dell'anca* il prolungamento della tromboprofilassi post-dimissione è stato indagato in due studi. Uno studio osservazionale (Thaler 2001) su 897 pazienti trattati con enoxaparina perioperatoria (40-60mg/die) per 5 settimane riscontrava tromboembolia sintomatica in 7 pazienti (0,8%) e nessun caso di EP. Il 5% dei pazienti aveva però riportato emorragia grave, tra cui 5 casi di emorragia intracranica, ed ematoma della ferita chirurgica con necessità di re-intervento. In uno studio in doppio cieco (Eriksson 2003) su 656 pazienti trattati con fondaparinux 2,5 mg sc/die per 7 giorni è stata fatta una randomizzazione per la continuazione della profilassi vs placebo per ulteriori 3 settimane con risultati favorevoli al proseguimento (riduzione del rischio relativo del 96% per TVP obiettivamente confermata e dell'89% per TEV, entrambe sintomatiche), senza differenze statisticamente significative per complicanze emorragiche.

Raccomandazioni sulla durata della profilassi

Si raccomanda che i pazienti sottoposti ad artroprotesi totale dell'anca, artroprotesi totale del ginocchio o trattamento chirurgico della frattura d'anca ricevano tromboprofilassi con EBPM (alle dosi per alto rischio), fondaparinux (2,5 mg/die) o AVK (INR target 2,5; INR range 2,0-3,0) per almeno 10 giorni (ACCP 1A).

Si raccomanda che i pazienti sottoposti ad artroprotesi totale d'anca o ad intervento chirurgico per la frattura dell'anca ricevano un'estensione della profilassi fino a 28-35 giorni dopo l'intervento chirurgico (ACCP 1A).

Le opzioni di profilassi raccomandate per l'artroprotesi totale d'anca includono EBPM (ACCP 1A), AVK (ACCP 1A) o fondaparinux (ACCP 1C+).

Le opzioni consigliate in seguito a chirurgia per la frattura dell'anca sono fondaparinux (ACCP 1A), EBPM (ACCP 1C+), o AVK (ACCP 1C+).

7.7. Traumi isolati distali degli arti inferiori

Si fa riferimento alle fratture degli arti inferiori, lesioni dei legamenti, delle cartilagini, del ginocchio, della caviglia e del tendine di Achille. Si tratta di condizioni molto comuni, che talvolta richiedono interventi chirurgici, ma poco studiate dal punto di vista dei possibili rischi tromboembolici.

I fattori di rischio per TEV riportati negli studi relativi ai traumi degli arti inferiori sono: l'età (Hjelmstedt 1968; Spannagel 1993; Kock 1995; Abelseth 1996), la presenza di frattura (Kujath 1993) e l'obesità (Spannagel 1993), ma potrebbero essere considerati gli altri fattori addizionali (vedi tabelle 3.1 e 3.3).

Quattro studi randomizzati controllati (Kujath 1993; Kock 1995; Jorgensen 2002; Lassen 2002) con screening (ultrasuoni o flebografia) per TEV, condotti fra il 1993 ed il 2002 hanno mostrato un'incidenza del 4-29% nei pazienti senza profilassi e dello 0-11% nei pazienti sottoposti a profilassi con nadroparina ≈ 3000 U/die, certoparin 3000 U/die, reviparina 1750 U/die e tinzaparina 3500 U/die. Le lesioni riguardavano in due studi fratture degli arti inferiori trattate con apparecchio gessato e due fratture con lesioni dei legamenti.

In sintesi, la profilassi con EBPM riduce la frequenza di TVP asintomatica in particolare nei pazienti con lesioni dei tendini e/o altri fattori di rischio aggiuntivi. In molti contesti, soprattutto europei, la tromboprofilassi è una procedura corrente, tuttavia non è chiaro se la tromboprofilassi di routine nei pazienti con lesioni isolate distali degli arti inferiori sia da indi-

care. In attesa di nuovi studi, la scelta deve essere effettuata dal medico. Attualmente non si è in grado di stabilire quali pazienti possano beneficiare della profilassi né quale tipo, dose e durata di profilassi siano maggiormente indicati.

Raccomandazioni sulle lesioni isolate distali degli arti inferiori

Si suggerisce che la tromboprofilassi routinaria non sia usata in pazienti con traumi isolati distali degli arti inferiori in assenza di lesioni tendinee (GdL) o di altri fattori aggiuntivi di rischio (ACCP 2A).

7.8. Neurochirurgia

7.8.1. Chirurgia cerebrale

Le procedure di neurochirurgia maggiore sono considerate a rischio moderato.

I fattori di rischio specifici per i pazienti neurochirurgici includono: chirurgia intracranica (piuttosto che spinale), malattia oncologica, durata prolungata della procedura, immobilità o disuso prolungato ed età avanzata (Chan 1999; Marras 2000; Anderson 2001; Walsh 2001).

In particolare, i pazienti con neoplasia cerebrale sono a rischio elevato di TEV sia peri- che post-operatoria (Chan 1999; Marras 2000; Anderson 2001; Walsh 2001). Tre diversi studi in pazienti con glioma riportano un'incidenza di TVP o EP rilevate con metodo oggettivo nel periodo post-operatorio di 5 settimane, 12-15 mesi, pari al 21-31% (Ruff 1983; Brandes 1997; Anderson 2001).

Le raccomandazioni basate su evidenze relative alla tromboprofilassi nei pazienti neurochirurgici comprendono:

1. uso perioperatorio di CPI con o senza CCG;
2. uso perioperatorio di ENF;
3. uso post-operatorio di EBPM (Iorio 2000; Geerts 2001).

I diversi studi (Turpie 1989; Melon 1991; Nurmohamed 1996; Wautrecht 1996; Agnelli 1998; Anderson 2001) presi in considerazione nella LG

dell'ACCP, settima revisione (Geerts 2004), cui la presente LG fa riferimento, suggeriscono l'uso di mezzi di CPI associato o no a CCG come profilassi routinaria per i pazienti sottoposti a neurochirurgia maggiore in elezione. Altre opzioni accettabili includono l'uso perioperatorio di ENF e l'uso post-operatorio di EBPM.

Il rischio di emorragia intracranica non appare aumentato nei pazienti cui era stata somministrata ENF perioperatoria (Cerrato 1978; Boeer 1991; Frim 1992; Nurmohamed 1996; Wautrecht 1996; Agnelli 1998; Dickinson 1998; Wen 1998; Macdonald 1999; Constantini 2001; Raabe 2001), ma è necessario considerare con cautela la somministrazione perioperatoria o post-operatoria precoce di EBPM nei pazienti sottoposti a craniotomia (Boeer 1991; Frim 1992; Nurmohamed 1996; Wautrecht 1996; Agnelli 1998, 1999; Dickinson 1998; Wen 1998; Macdonald 1999; Raabe 2001) fino a che non siano disponibili altre informazioni.

La combinazione di profilassi farmacologica con EBPM e CCG appare più efficace delle sole calze, in due ampi studi sui pazienti neurochirurgici (Nurmohamed 1996; Agnelli 1998). Anche la combinazione di ENF con i mezzi di profilassi meccanica appare efficace (Goldhaber 2002).

Raccomandazioni in chirurgia cerebrale

Si raccomanda la tromboprofilassi routinaria per i pazienti sottoposti a neurochirurgia maggiore (ACCP 1A).

Si raccomanda l'uso di mezzi di CPI con o senza CCG nei pazienti sottoposti a neurochirurgia intracranica (ACCP 1A).

Alternative accettabili alle opzioni precedentemente indicate sono: la profilassi con ENF (ACCP 2B) o l'uso post-operatorio di EBPM (ACCP 2A).

Si raccomanda la combinazione di profilassi meccanica (CCG e/o mezzi di CPI) e di profilassi farmacologica (ENF o EBPM) nei pazienti neurochirurgici ad alto rischio (ACCP 2B).

7.8.2. Chirurgia spinale in elezione

Gli studi sui rischi di TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia spinale in elezione sono scarsi e di qualità metodologica incerta (Catre 1997; Geert

2004). Una revisione sistematica di 20 studi sulle complicanze della fusione lombare ha riportato il 3,7% di TVP e il 2,2% di EP (Turner 1992).

In due studi in cui si è effettuata la venografia routinaria in pazienti sottoposti a chirurgia spinale, in assenza di profilassi si è identificata TVP nel 18% dei casi su un totale di 205 pazienti. L'età e la chirurgia lombare vs chirurgia cervicale rappresentavano fattori predittivi indipendenti di TVP (Tetzlaff 1994; Oda 2000).

Altri fattori di rischio sembrano rappresentati da: approccio chirurgico anteriore o antero/posteriore (forse per rischi di interferenza sulle vene iliache o sulla cava inferiore), intervento per malattia oncologica, procedure prolungate e riduzione della mobilità post-operatoria (Geerts 2004). Diversi studi prospettici hanno rilevato incidenza di TVP ed EP nei pazienti in chirurgia spinale cui era stata applicata profilassi con CPI e CCG (Smith 1994; Andreshak 1997; Dearborn 1999; Chang 2002).

Piccoli studi hanno mostrato l'efficacia dell'ENF (Gallus 1976) ed enoxaparina (Macouillard 1993) ma in definitiva le evidenze su questi pazienti sono scarse.

Raccomandazioni in chirurgia spinale in elezione

Per i pazienti sottoposti a chirurgia spinale in elezione senza fattori di rischio addizionali si raccomanda di non utilizzare tromboprofilassi, a parte una precoce e persistente mobilizzazione (ACCP 1C).

Si raccomanda l'adozione di profilassi nei pazienti sottoposti a chirurgia spinale che abbiano qualche fattore di rischio addizionale come: età avanzata, presenza di malattia oncologica, presenza di deficit neurologico, precedente TEV o approccio chirurgico anteriore (ACCP 1B).

Per pazienti con fattori di rischio addizionali si raccomanda una delle seguenti opzioni: ENF post-operatorie (ACCP 1C+), EBPM post-operatorie (ACCP 1B), CPI perioperatoria (ACCP 1B). Altre possibilità perioperatorie sono: solo uso di CCG (ACCP 2B) oppure CPI + CCG (ACCP 2C). In pazienti con fattori multipli di rischio si raccomanda l'uso combinato di ENF o EBPM con calze e/o compressione intermittente (ACCP 1C+).

8. Traumi

I pazienti politraumatizzati o con traumi maggiori hanno un rischio di TVP superiore al 50% (Kudsk 1989; Geerts 1994, 2001). L'EP rappresenta la terza causa di morte nei pazienti che sopravvivono oltre la prima giornata (O'Malley 1990; Rogers 1993; Smith 1994; Acosta 1998; Geerts 2001). In uno studio prospettico su 443 pazienti con traumi maggiori non sottoposti a profilassi antitrombotica, la flebografia dimostrava una percentuale di TVP del 58%, in particolare con trombosi venosa prossimale del 18% (Geerts 2001). Anche con l'impiego routinario della profilassi antitrombotica l'incidenza di TVP resta del 27% mentre quella di TVP prossimale si riduce al 7%, come dimostrato con monitoraggio settimanale mediante ecocolor Doppler (Meissner 2003) del circolo venoso profondo.

Numerosi studi sul trauma (Velmahos 2000; Geerts 2001, 2004; Rogers 2002; Meissner 2003) hanno evidenziato i fattori di rischio indipendentemente associati con la probabilità di sviluppare TEV: traumi della colonna vertebrale, fratture pelviche o degli arti inferiori, intervento chirurgico, età avanzata, presenza di cateteri venosi centrali o riparazione di vasi venosi di maggior calibro, prolungata immobilità, durata dell'ospedalizzazione. In alcuni studi è stata dimostrata una relazione fra l'entità del trauma ed il rischio di TEV (Velmahos 2000; Cipolle 2002). Altri contributi, tuttavia, non la confermano (Geerts 1994; Rogers 2002; Meissner 2003).

I pazienti con trauma che interessa un solo sistema e non di interesse ortopedico hanno un rischio inferiore rispetto ai pazienti con politraumi e fratture degli arti inferiori e del bacino (Geerts 1994, 2000; Abelseth 1996). Alcuni dati suggeriscono anche che i pazienti con traumi aperti hanno un rischio inferiore rispetto a quelli con traumi chiusi (Knudson 1994; Frezza 1996).

Sebbene l'uso routinario di profilassi nei pazienti traumatizzati sia stato raccomandato 60 anni fa (Bauer G 1944), si dispone tuttora di un numero molto esiguo di studi su tali pazienti (Fisher 1995; Geerts 1996; Haentjens 1996; Knudson 1996; Cohn 1999; Elliott 1999).

Pertanto, le raccomandazioni sulla profilassi si basano su pochi studi e/o su studi in altri pazienti ad alto rischio, non traumatizzati (Abelseth 1996; Pasquale 1998; Geerts 2001; Rogers 2002).

La profilassi meccanica potrebbe trovare impiego in pazienti a rischio emorragico elevato. Le CCG non sono mai state studiate nei traumatizzati ma la CPI è stata studiata su 149 pazienti dando risultati migliori della PVP (al giorno 8, lo screening con ultrasuoni ha rilevato TVP nel 6,5% dei pazienti trattati con CPI e nel 21% dei pazienti che avevano utilizzato una PVP). Knudson (1994, 1996) ha provato l'efficacia della CPI per i pazienti con trauma cranico. Una metanalisi di studi (Velmahos 2000) che confrontavano la CPI vs nessun intervento non ha identificato alcun beneficio significativo nella riduzione di TVP (or 0,77 IC 95% 0,27-2,24 ns). Si stima che almeno un terzo dei pazienti con trauma non possa utilizzare la CPI a causa di fratture degli arti inferiori, presenza di apparecchio gessato e medicazioni. Inoltre, si sono osservati problemi dovuti alla scarsa collaborazione da parte dei pazienti (Comerota 1992; Huk 1998; Cornwell 2002). La profilassi meccanica non può essere raccomandata routinariamente nei pazienti con trauma, tuttavia può trovare impiego in caso di rischio emorragico.

Le EBPM sono state confrontate all'ENF in uno studio randomizzato controllato su 344 pazienti con trauma maggiore (Geerts 1996) mostrando efficacia superiore. Poiché la profilassi non elimina il rischio di TVP nei pazienti con trauma grave, si è tentato di effettuare uno *screening sistematico con ultrasuoni* (Burns 1993; Napolitano 1995; Knudson 1996; Brasel 1997; Greenfield 1997; Headrick 1997; van den Berg 1999; Gearhart 2000). Il problema principale di questo approccio è rappresentato dalla scarsa sensibilità dell'indagine con ultrasuoni nei pazienti asintomatici (Satiani 1997; Kearon 1998). L'accuratezza degli ultrasuoni va migliorando nel tempo, tuttavia si è osservato che questa metodica non ha valore predittivo per l'EP (Burns 1993; Knudson 1996; Piotrovski 1996; Cipolle 2002). Si stima che circa il 25% dei pazienti non possa essere sottoposto a questa procedura a causa dei traumi stessi, o della presenza di apparecchi gessati o altri appa-

rati di contenzione (Greenfield 1997; Gearhart 2000; Hammers 1996). In sintesi, sebbene non sia applicabile a tutti i pazienti traumatizzati, lo screening con ultrasuoni può essere impiegato nei pazienti ad alto rischio ai quali non sia possibile somministrare una precoce profilassi (Schwarcz 2001). L'inserimento di filtri cavali è fortemente controindicato come profilassi anti-TEV (Brasel 1997; Montgomery 1997; Spain 1997; McMurty 1999; Girard 2002; Maxwell 2002), ma trova indicazione in presenza di TVP prossimale accertata in pazienti con controindicazione assoluta a terapie anti-coagulanti (Geerts 2004).

Nei pazienti traumatizzati a rischio moderato o alto, la somministrazione di EBPM deve essere iniziata non appena verificata l'emostasi (Pasquale 1998; Geerts 2001; Rogers 2001, 2002). Le principali controindicazioni ad una precoce somministrazione di EBPM riguardano la presenza di emorragia intracranica, emorragia in corso o non controllata, coagulopatia maggiore, lesioni del midollo spinale associate con ematoma perispinale. Le lesioni del capo senza emorragia, lacerazioni o contusioni degli organi interni, l'eventuale presenza di ematoma retroperitoneale associato con frattura pelvica non costituiscono di per sé controindicazioni alla tromboprofilassi con EBPM, purché non vi sia evidenza di emorragia in corso (Norwood 2001, 2002). La maggior parte dei pazienti traumatizzati può iniziare la tromboprofilassi purché sia stata accertata l'avvenuta emostasi. Nei pazienti con controindicazioni alla profilassi con EBPM si possono utilizzare i mezzi meccanici (come le CCG o la CPI) su entrambi gli arti inferiori in attesa di avviare appropriata profilassi farmacologica. Non ci sono studi specifici sulla durata ottimale della profilassi sui pazienti traumatizzati ed i dati possono solo essere estrapolati da studi su altri pazienti ad alto rischio.

Raccomandazioni per i pazienti traumatizzati

Si raccomanda che tutti i pazienti traumatizzati con almeno un fattore di rischio per TEV siano sottoposti, ove possibile, a profilassi antitrombotica (ACCP 1A).

In assenza di controindicazioni maggiori si raccomanda la profilassi con EBPM da iniziare non appena questa possa essere considerata priva di rischi (ACCP 1A).

Si raccomanda la profilassi antitrombotica meccanica con CPI o con l'elasto-compressione degli arti inferiori nei casi in cui la somministrazione di EBPM debba essere ritardata a causa di emorragia o alto rischio emorragico (ACCP 1B).

Si raccomanda lo screening con ultrasuoni in pazienti ad alto rischio per TEV (ad esempio, in presenza di traumi della colonna vertebrale, fratture pelviche o dell'arto inferiore, traumi cranici maggiori o per la presenza di cateteri venosi femorali) oppure che non siano stati sottoposti a profilassi o che ne abbiano ricevuto profilassi con modalità inadeguata (ACCP 1C).

Si raccomanda di non utilizzare filtri cavali come profilassi primaria della TEV nei pazienti traumatizzati (ACCP 1C).

Si raccomanda la prosecuzione della profilassi antitrombotica sino alla dimissione includendo comunque il periodo riabilitativo in regime di ricovero (ACCP 1C). Per i pazienti impossibilitati alla mobilizzazione si suggerisce di continuare la profilassi con EBPM o con farmaci AVK mantenendo un INR 2,5 (range 2,0-3,0) anche dopo la dimissione ospedaliera.

8.1. Lesioni traumatiche del midollo spinale

In assenza di profilassi, i pazienti con lesioni acute del midollo spinale hanno l'incidenza di TVP più elevata fra tutti i pazienti ospedalizzati (CSCM 1997; Geerts 2001; Rogers 2002) ed il livello della lesione (lesione completa vs lesione incompleta), non sembra modificare il rischio di TEV (Powell 1999; SCITI 2003). Nei pazienti con lesioni del midollo spinale sottoposti a screening di routine è stata riscontrata la presenza di TVP asintomatica nel 60-100% dei casi. Nonostante un aumento della consapevolezza circa i rischi connessi alla TEV, l'EP resta la terza causa di morte per questi pazienti (Waring 1991; DeVivo 1999) e questa tendenza non si è ridotta negli anni come mostra un registro di oltre 280.000 pazienti con lesioni del midollo spinale (1973-1978 e 1992-1998) (De Vivo 1999). In particolare, fra i pazienti traumatizzati le lesioni midollari costituiscono un rischio di TEV elevatissimo pari a un OR 8,6 (Geerts 1994). Fra i pazienti con lesioni del midollo i fattori di rischio addizionali per TVP sono l'età (Waring 1991; SCITI 2003), le fratture concomitanti degli arti inferiori (Maxwell 2002), i deficit motori

degli arti inferiori ed il ritardo nella somministrazione della profilassi (Kulkarni 1992; Aito 2002).

Il periodo di maggior rischio di TVP nei pazienti con lesioni acute del midollo spinale è quello immediatamente successivo al trauma, tuttavia la TVP, l'EP e l'EP fatale possono insorgere anche durante il periodo della riabilitazione (Merli 1988; Yelnik 1991; Colachis 1993; Gunduz 1993; Kim 1994; Powell 1999; Deep 2001; SCITI 2003).

La necessità di effettuare la tromboprofilassi a tutti questi pazienti si basa sui dati di incidenza di TVP ed EP e sulle evidenze disponibili.

Una serie di piccoli studi condotti fra il 1982 ed il 2003 (Green 1982, 1988, 1990; Merli 1988; Geerts 1996; SCITI 2003) ha evidenziato la superiorità del trattamento con EBPM sull'ENF e sulla CPI.

Prima di avviare la profilassi è necessario verificare l'avvenuta emostasi (Geerts 2004). In caso di dubbio si può applicare la profilassi con mezzi meccanici al momento del ricovero, sostituendola con opportuna profilassi farmacologica non appena cessato il rischio emorragico (CSCM 1997; Ball 2001; Geerts 2001).

Per quanto riguarda la durata della profilassi, questa dovrebbe essere protratta per tutto il periodo della riabilitazione somministrando EBPM o AVK a dosaggio terapeutico (INR 2,0-3,0) (CSCM 1997; Geerts 2001; Hadley 2002; SCITI 2003). In presenza di ematoma perispinale confermato, la profilassi con EBPM deve essere posticipata di 1-3 giorni. Anche la somministrazione di AVK dovrebbe essere ritardata di almeno 1 settimana, tuttavia la profilassi deve proseguire per un minimo di 3 mesi o fino al completamento della riabilitazione (CSCM 1997; Geerts 2001).

I pazienti con lesioni del midollo nei quali la profilassi sia posticipata dovrebbero essere sottoposti a screening con ultrasuoni (CSCM 1997; Aito 2002).

Raccomandazioni per i pazienti con lesioni del midollo spinale

Si raccomanda la tromboprofilassi per tutti i pazienti con lesioni acute del midollo spinale (ACCP 1A).

Si raccomanda di non utilizzare ENF o CCG o CPI come unica modalità di profilassi (ACCP 1A).

I pazienti con lesioni acute del midollo spinale devono essere sottoposti a tromboprofilassi con EBPM dopo verifica dell'avvenuta emostasi (ACCP 1B). È preferibile l'uso combinato di CPI associata con ENF (ACCP 2B) o EBPM (ACCP 2C) all'impiego di sola EBPM.

Nei casi in cui la profilassi farmacologica immediata non sia indicata, si raccomanda l'uso della CPI e/o CCG (ACCP 1C+).

Non è raccomandato l'inserimento di filtri cavali come profilassi principale contro l'EP (ACCP 1C).

Si raccomanda che la profilassi sia proseguita durante la fase di riabilitazione con EBPM o AVK (INR 2,0-3,0) (ACCP 1C).

9. Farmaci antitrombotici ed anestesia o analgesia neurassiale

Il blocco neurassiale (anestesia spinale o epidurale e analgesia) costituisce una pratica di efficacia comprovata (Rodgers 2000; Rigg 2002). L'uso di antitrombotici può aumentare il rischio raro ma devastante di ematomi perispinali (Vandermeulen 1994; Horlocker 2003). Infatti, l'eventuale sanguinamento all'interno del canale spinale può produrre compressione del midollo spinale con conseguente paraplegia e pertanto la gravità di questa possibile complicanza impone cautela nell'uso di farmaci antitrombotici nei pazienti sottoposti a blocco neurassiale.

Nel 1997 un parere del Food and Drug Administration (Lumpkin 1998; Wysowski 1998) riferiva di 41 pazienti negli Stati Uniti che avevano sviluppato ematomi perispinali dopo aver ricevuto l'EPBM (enoxaparina) in concomitanza dell'anestesia spinale o epidurale.

Alcuni di questi pazienti avevano anomalie spinali preesistenti e un terzo di essi era stato trattato con farmaci che interferiscono con l'emostasi. Il 90% dei casi si era verificato in pazienti sottoposti a tromboprolifassi con enoxaparina per artroprotesi d'anca, di ginocchio o chirurgia spinale. Diversi pazienti ebbero deficit neurologici, fra cui paralisi permanente, nonostante fossero stati sottoposti a laminectomia decompressiva. Queste complicanze sono state riportate anche in seguito a somministrazioni di ENF, seppure con minore frequenza.

I pazienti che sviluppano ematoma perispinale hanno più di un fattore di rischio per emorragia locale o sistemica come disturbi dell'emostasi, anomalie anatomiche o vascolari della colonna vertebrale, inserimento traumatico dell'ago o del catetere, tentativi di inserimento ripetuti, inserimento in presenza di alti dosaggi di anticoagulanti, uso di catete-

re epidurale continuo, somministrazione contestuale di farmaci che provocano aumento del sanguinamento, dosaggi elevati di anticoagulanti, età avanzata e sesso femminile (Vandermeulen 1994; Lumpkin 1998; Wysowski 1998). La stessa rimozione del catetere epidurale, soprattutto in presenza di un effetto anticoagulante, può essere associata con un ematoma (Vandermeulen 1994). L'incidenza di ematomi perispinali ed il valore predittivo dei vari fattori di rischio rimangono sconosciuti e questo limite si riflette sulle raccomandazioni disponibili che sono basate su scarse evidenze e prevalentemente su suggerimenti di buona pratica (Horlocker 1997, 1998, 2003). Una discussione dettagliata di questi dati si trova sul sito dell'American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (www.asra.com).

L'adozione dell'anestesia neurassiale e dell'analgesia epidurale post-operatoria richiede un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi potenziali. Un'anamnesi accurata deve identificare i pazienti a maggior rischio emorragico e quelli in trattamento con farmaci che influenzano l'emostasi (Geerts 2004). L'American Society of Regional Anesthesia ritiene che sia possibile effettuare un blocco neurassiale e contemporaneamente effettuare una tromboprofilassi anticoagulante anche con ENF o con EBPM, purché vi sia la necessaria cautela.

I suggerimenti che seguono possono migliorare la sicurezza del blocco neurassiale nei pazienti già sottoposti o che dovranno essere sottoposti a profilassi con anticoagulanti:

1. L'anestesia o l'analgesia neurassiale devono essere evitate nei pazienti con disturbi del sistema coagulativo.
2. L'anestesia neurassiale dovrebbe essere generalmente evitata in quei pazienti la cui emostasi preoperatoria sia inficiata da farmaci antitrombotici. Gli antinfiammatori non steroidei e l'aspirina non sembrano aumentare il rischio di ematomi perispinali. Gli effetti degli inibitori delle piastrine tienopiridine, clopidogrel e ticlopidine, sono meno noti e se ne consiglia la sospensione 5-14 giorni prima della procedura. Nei pazienti cui siano somministrati anticoagulanti preoperatori, l'inserimento dell'ago spinale o del catetere epidurale deve essere rimanda-

to fino alla riduzione degli effetti anticoagulanti. La somministrazione di dosi di profilassi di EBPM deve essere distanziata di 8-12 ore dalla procedura anestesiológica; in caso di dosi terapeutiche è richiesto un intervallo di almeno 18 ore.

3. La profilassi anticoagulante dovrebbe essere rimandata se durante l'inserimento dell'ago nello spazio epidurale si verifica un'emorragia.
4. La rimozione del catetere epidurale dovrebbe essere effettuata quando l'effetto anticoagulante è al minimo (ad esempio, subito prima della prevista successiva iniezione sc).
5. La profilassi anticoagulante deve essere effettuata almeno 2 ore dopo la rimozione dell'ago spinale o del catetere epidurale.
6. In caso di profilassi con AVK come il warfarin, si raccomanda di non prolungare l'analgia epidurale per più di 1 o 2 giorni a causa degli effetti imprevedibili dell'anticoagulante. Inoltre, se si adotta una profilassi con AVK contestualmente all'analgia per via epidurale, l'INR dovrebbe essere inferiore a 1,5 alla rimozione del catetere.
7. La profilassi con fondaparinux sembra essere sicura nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale, ma non ci sono informazioni circa il suo impiego con analgesia epidurale continua.

La lunga emivita del fondaparinux e la modalità di escrezione renale suscitano preoccupazione circa la possibilità di accumulo del farmaco, soprattutto negli anziani a causa della ridotta funzionalità renale. Pertanto si sconsiglia l'uso di fondaparinux associato con analgesia epidurale fino a che non siano disponibili dati per una valutazione completa. I pazienti in profilassi anticoagulante ed uso contestuale di analgesia epidurale devono essere monitorati frequentemente per eventuali segni o sintomi di compressione midollare. Questi sintomi comprendono: intorpidimento e debolezza progressiva degli arti inferiori, disfunzioni intestinali o vescicali e dolore lombare. In caso di sospetto ematoma spinale è necessario effettuare delle indagini diagnostiche ed intervenire chirurgicamente per ridurre il rischio di paralisi permanente.

Raccomandazioni per l'anestesia o l'analgesia neurassiale

Per tutti i pazienti sottoposti ad anestesia e/o analgesia neurassiale è necessario applicare speciale cautela nell'adottare la profilassi anticoagulante (ACCP 1C+).

L'esecuzione di puntura spinale o peridurale deve essere eseguita dopo almeno 10-12 ore dall'ultima dose di EBPM (GdL 1C).

Il catetere deve essere rimosso solo dopo che siano passate almeno 10-12 ore dall'ultima dose di EBPM e la dose successiva non deve essere somministrata prima che siano trascorse almeno 2 ore dalla rimozione del catetere (GdL 1C).

10. Terapia intensiva

I pazienti che necessitano di terapia intensiva possono avere precedenti fattori di rischio multipli per TEV (Cook 2000; Geerts 2002) dovuti a:

- condizioni precedenti alla terapia intensiva (sottoposizione ad intervento chirurgico, trauma, sepsi, malattia oncologica, immobilizzazione, ictus, età avanzata, insufficienza cardiaca o respiratoria, pregressa TEV e gravidanza);
- condizioni connesse alla degenza in terapia intensiva (immobilizzazione, sedazione farmacologica, accessi venosi centrali, procedure chirurgiche, sepsi, ventilazione meccanica, vasocostrittori, insufficienza cardiaca o respiratoria, dialisi e deplezione degli anticoagulanti endogeni) (Cook 2000, 2003; Geerts 2002).

L'uso di farmaci vasoattivi può ridurre l'efficacia della tromboprofilassi. Uno studio su 760 pazienti in terapia intensiva mostrava che i pazienti trattati con farmaci vasopressori avevano livelli più bassi di anti-Xa con EBPM rispetto a chi non ne riceveva. Si ritiene che questo effetto possa essere dovuto ad una ridotta perfusione sc e relativo assorbimento dei farmaci. L'incidenza di TVP nei pazienti in terapia intensiva varia dal 10 al 100%, riflettendo l'ampia tipologia di tale categoria di pazienti (Attia 2001; Geerts 2002). Cinque serie di casi (990 pazienti) in cui i pazienti erano sottoposti ad ecocolor Doppler al momento dell'ammissione in terapia intensiva, mostrano la presenza di TVP nel 5,5% dei pazienti (Goldberg 1996; Harris 1997; Schonhofer 1998; Fraisse 2000; Cook 2003).

Cinque studi riportano dati su screening per TVP su pazienti non sottoposti a tromboprofilassi (Moser 1981; Cade 1982; Goldberg 1996;

Kapoor 1999; Fraisse 2000) dando risultati variabili fra il 13 e 31%. Pur non essendoci molte informazioni specifiche sui rischi di TEV nei pazienti in terapia intensiva, è possibile estrapolare i dati rilevati sui pazienti chirurgici, quelli con trauma e lesioni della spina dorsale (Geerts 1994, 2001, 2002; Attia 2001). Tali dati autorizzano a considerare quasi tutti i pazienti in terapia intensiva a rischio moderatamente alto per TEV.

Le prove sull'efficacia della profilassi nei pazienti in terapia intensiva provengono da 4 studi randomizzati controllati (Cade 1982; Kapoor 1999; Fraisse 2000; Goldhaber 2000). Nei primi 3 (rispettivamente 119, 791 e 169 pazienti) l'ENF si mostrava più efficace del placebo, nel quarto (Goldhaber 2000) l'enoxaparina si dimostrava più efficace dell'ENF.

Questi risultati sono corroborati da ulteriori 4 studi osservazionali (Hirsch 1995; Marik 1997; Ibrahim 2002; Cook 2003) che mostrano un'elevata incidenza di TVP nei pazienti non sottoposti a profilassi.

Considerate le condizioni specifiche dei reparti di terapia intensiva e le prove disponibili (Levi 1998), si suggerisce di formalizzare le procedure di profilassi nelle documentazioni cliniche assistenziali (protocolli e check-list).

Raccomandazioni per la terapia intensiva

Si raccomanda che tutti i pazienti siano stratificati per rischio tromboembolico all'ammissione in terapia intensiva e che ricevano adeguata tromboprofilassi (ACCP 1A).

Per i pazienti ad alto rischio emorragico si raccomanda l'uso di profilassi meccanica (CCG o CPI) fino alla cessazione del rischio di sanguinamento (ACCP 1C).

Per i pazienti a rischio moderato di TEV si raccomanda ENF o EBPM (ACCP 1A).

Per i pazienti ad alto rischio, come quelli con trauma maggiore o chirurgia ortopedica, si raccomanda EBPM (ACCP 1A).

11. Pazienti con malattia oncologica

La presenza di malattia oncologica raddoppia il rischio di TEV e triplica il rischio di EP post-chirurgica (Huber 1992; Gallus 1997; Kakkar 1999, 2001; Bergqvist 2001; White 2003); è inoltre un determinante indipendente di scarsa risposta alla profilassi (ovvero di sviluppo di TVP anche in presenza di profilassi) (Kakkar 1985; Huber 1992; Flordal 1996; Gallus 1997).

La riduzione del rischio di TVP e di EP è stata ottenuta attraverso la somministrazione di ENF (IMT 1975; Clagett 1988) e di EBPM, che sono risultate efficaci almeno quanto l'ENF nei pazienti oncologici sottoposti ad intervento chirurgico (ENOXACAN 1997; McLeod 2001; Mismetti 2001; Kakkar 2001).

In questi pazienti è di particolare importanza la scelta del dosaggio, come è stato dimostrato dagli studi clinici che hanno confrontato fra loro diversi regimi di profilassi (Clarke-Pearson 1983, 1990, 1993; Bergqvist 1995, 2002; Rasmussen 2002). Ad esempio, nelle pazienti in oncologia ginecologica l'ENF è risultata più efficace se somministrata 3/die piuttosto che 2/die, mentre nei pazienti in chirurgia generale con malattia oncologica la somministrazione di 5.000 U sc/die di dalteparina è risultata più efficace di 2500 U/die.

Due studi (Bergqvist 2002; Rasmussen 2002) hanno mostrato che il proseguimento per 3 settimane di profilassi con EBPM ha ridotto del 60% il rischio di TVP rilevata flebograficamente a distanza.

Raccomandazioni per i pazienti con malattia oncologica

Si raccomanda che i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con malattia oncologica, ricevano una profilassi adeguata (ACCP 1A).

Il GdL riconosce che la profilassi post-chirurgica non esaurisce le problematiche tromboemboliche del paziente oncologico, tuttavia non affronta altri interventi per rimanere nell'ambito dell'oggetto della presente LG.

Per ulteriori approfondimenti si rimanda alla LG dell'ACCP, settima revisione (Geerts 2004).

Sintesi per i pazienti

I pazienti che, in seguito ad un ricovero ospedaliero, debbano rimanere immobilizzati a lungo rischiano una patologia delle vene degli arti inferiori detta trombosi venosa profonda.

Generalmente sono a rischio i pazienti con trauma grave e fratture o quelli che devono affrontare interventi chirurgici importanti.

Circa 1 paziente su 20 riporta gonfiore alle gambe causato dalla trombosi o difficoltà a respirare causata da un trombo arrivato ai polmoni attraverso il circolo sanguigno. Una embolia polmonare, così si chiama la malattia che si rischia, può essere mortale in 6 pazienti su 1000. I pazienti più a rischio sono gli anziani, le persone in sovrappeso, chi ha già sofferto di trombosi e le persone con il tumore.

La Regione Lazio incoraggia gli ospedali ad adottare delle procedure per ridurre i rischi:

- i pazienti devono muoversi e camminare appena possibile, e se sono costretti a letto devono muovere le gambe;
- i pazienti devono, se possibile, bere acqua o altri liquidi; alcuni pazienti riceveranno dal personale infermieristico delle calze elastiche o altri presidi che devono essere indossati come indicato e controllati ogni giorno per verificarne il corretto posizionamento.

Alcuni pazienti riceveranno dei farmaci che hanno l'effetto di ridurre il rischio che si formino dei trombi nel sangue. Questi farmaci in alcuni casi possono aumentare il sanguinamento anche a livello della ferita chirurgica, ma è importante ricordare che prevengono rischi peggiori. Se avete delle domande sui rischi di trombosi e sulle misure di prevenzione che vi vengono suggerite, parlatene con gli infermieri ed i medici.

APPENDICI

A. Indagini diagnostiche di screening della tromboembolia venosa

Test del fibrinogeno marcato

Usato a scopo di ricerca, è stato abbandonato per il rischio di trasmissione di malattie virali, essendo un prodotto estratto da sangue umano. Ha comunque scarsa specificità e sensibilità.

Pletismografia ad impedenza

È scarsamente utilizzata in Italia e, comunque, ha una bassa accuratezza nello screening dei pazienti asintomatici ad alto rischio.

Flebografia

È stata considerata il gold standard in tutti i trial per la sua alta sensibilità, ma presenta molti limiti: 1) non è disponibile in molti centri "medici"; 2) non evidenzia i trombi piccoli e periferici; 3) non è diagnostica nel 20-40% dei casi; 4) ha una certa variabilità interosservatore; 5) è invasiva e, quindi, non ben accettata al paziente; 6) fa uso di mezzo di contrasto iodato (ipersensibilità, reazioni allergiche, può indurre insufficienza renale); 7) è costosa.

Ultrasuoni (ecocolor Doppler)

È attualmente il mezzo di screening della TEV, sia come studio "completo" degli assi venosi sia come semplice compressione ultrasonora (CUS), perché altamente accurata per le TEV sintomatiche, ampiamente e diffusamente disponibile, non invasiva e ripetibile nel tempo. Ha una sensibilità ridotta nei pazienti asintomatici ed è fortemente operatore-dipendente.

Imaging radiologico (angio-TC ed angio-RM)

L'angio-TC viene utilizzata soprattutto per lo studio del circolo pelvico e delle vene cave. Fa uso di radiazioni ionizzanti e di mezzo di contrasto iodato; non è effettuabile in tutti i centri; non è ripetibile in tempi brevi; è costosa.

L'angio-RM viene utilizzata soprattutto per lo studio del circolo pelvico e delle vene cave. Non impiega radiazioni né mezzo di contrasto iodato, ma è effettuabile solo in pochi centri ed è costosa. Non può essere, inoltre, eseguita in pazienti claustrofobici e in quelli portatori di pacemaker e/o protesi metalliche.

D-dimero

I D-dimeri sono prodotti dalla degradazione della fibrina stabilizzata ad opera della plasmina. Sono composti da 2 identiche subunità derivanti da 2 molecole di fibrinogeno.

Elevati livelli di D-dimeri si correlano alla presenza di un incremento della formazione di fibrina e di un efficiente sistema fibrinolitico.

Sono sensibilmente associati con il processo di formazione/dissoluzione della fibrina che si verifica durante la trombosi.

Non sono specifici della TEV in quanto risultano elevati in numerose condizioni cliniche (nelle flogosi, nelle neoplasie, dopo interventi chirurgici ed in gravidanza)

La presenza di bassi livelli di D-dimeri esclude una TEV in atto, alti livelli di D-dimeri sono aspecifici.

B. Elenco delle principali Linee Guida italiane disponibili sulla profilassi della tromboembolia venosa in chirurgia

Organismo ed anno	Titolo	Sito web
SIAPAV, Siset 2002	LG Siset per la profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore	www.siset.org/lineeguida/all_pdf/Siset_ORTOPEDIA.pdf
SIAPAV, Siset, SIDV-GIUV, CIF [sd]	LG per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda	www.siapav.it/ita/lineeguida/trombven.pdf
SIAPAV, Siset, CIF, FCSA SIMEU, SIMG [sd]	Guida per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda in medicina generale	www.lineeguida.info/TVPguida.pdf
Regione Piemonte [sd]	Sospetta EP Percorso aziendale di adattamento di linee guida internazionali	www.asl12.piemonte.it/upload/CE/embolia_polmonare.pdf
AO Giovanni Battista Torino 2001	TVP LG aziendali per la profilassi della malattia tromboembolica venosa	www.cpo.it/lineeguida/lgprofilassitvp.pdf
Agenzia Servizi Sanitari Regionali [sd]	Valutazione preoperatoria del paziente da sottoporre a chirurgia elettiva LG nazionali di riferimento	www.assr.it/plg/chirurgia_elettiva.pdf
AO S. Camillo Roma [sd]	LG di profilassi tromboembolica in chirurgia	www.scamilloforlanini.rm.it/chirgen1/Linee%20guida%20Prof.%20FTV.DOC
Ospedale Niguarda Milano 2000	Profilassi malattia tromboembolica Profilassi_della_malattia_tromboembolica.pdf	www.ospedaleniguarda.it/bandietc/
SIFL [sd]	LG su diagnosi, prevenzione e terapia della malattia tromboembolica	www.sifl.it/cont/2400car/0502/0401/
Collegio Italiano di Flebologia 2003	LG su diagnosi, prevenzione e terapia della malattia tromboembolica	www.flebologia.unisi.it/lineeguida/lineeguida2003.htm#MALATTIA%20TROMBOEMBOLICA
USL 3 Pistoia [sd]	LG sulla profilassi antitrombotica e l'impiego di eparina	http://sanita.cineca.it/public/arno/usl903/epar.htm

Glossario

ACCP = American College of Chest Physicians

BMI = *Body mass index*

EBPM = Eparine a basso peso molecolare

ENF = Eparina non frazionata

EP = Embolia polmonare

CCG = Calze elastiche a compressione graduata

CPI = Compressione pneumatica intermittente

GdL = Gruppo di Lavoro che ha sviluppato la presente LG

IC = Intervalli di confidenza intorno ad una stima (ad esempio, una misura di rischio); indicano i limiti all'interno dei quali, con una probabilità pari, ad esempio, al 95%, quella misura è riscontrabile nella popolazione da cui il campione, su cui la stima è stata calcolata, proviene

INR = *International normalized ratio*

LG = Linee Guida

Mobilizzazione precoce = Mobilizzazione nelle 24 ore

NNH = *Number needed to harm*; simile al *number needed to treat* ma per i danni invece che per i benefici

NNT = *Number needed to treat*; indica il numero di pazienti che è necessario trattare per evitare un evento negativo; è l'inverso della riduzione assoluta di rischio che a sua volta corrisponde alla differenza fra la pro-

porzione di eventi nel gruppo esposto e la proporzione di eventi nel gruppo non esposto

ns = Non statisticamente significativo; i valori di p non consentono di rigettare l'ipotesi nulla ed i risultati ottenuti potrebbero essere effetto del caso

OR = *Odds ratio*; è il rapporto tra la probabilità che un evento si verifichi e la probabilità che lo stesso evento non si verifichi; si utilizza nel caso di eventi rari come stima del rischio relativo

PM = Peso molecolare

Post-operatorio = Periodo di 30 giorni successivi all'intervento chirurgico

Potenza statistica = Indica il grado di attendibilità delle risposte relativamente all'ampiezza del campione: più il campione è ampio, più è alto il grado di attendibilità delle risposte; ciò significa che, dato un certo livello di confidenza, più è ampio il campione, più è piccolo l'intervallo di confidenza

PVP = Pompa venosa plantare

RCT = Studi randomizzati controllati; la randomizzazione garantisce la casualità dell'assegnazione dei pazienti al trattamento sperimentale o al trattamento di controllo

Riduzione del rischio = Corrisponde alla sottrazione tra il rischio negli esposti ed il rischio nei non esposti

RR = Rischio relativo o rapporto di rischio; corrisponde alla proporzione di eventi in un gruppo esposto rapportato alla proporzione di eventi in un gruppo non esposto

sc = Sotto cute

SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TC = Tomografia computerizzata

TEV = Tromboembolia venosa

TVP = Trombosi venosa profonda

TVS = Trombosi venosa superficiale

Bibliografia

- Belseth G, Buckley RE, Pineo GE et al. 1996, Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip, *J Orthop Trauma*, 10: 230-5.
- Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ et al. 1998, Lethal injuries and time to death in a level I trauma center, *J Am Coll Surg*, 186: 528-33.
- Agnelli G 1999, Prevention of venous thromboembolism after neurosurgery, *Thromb Haemost*, 82: 925-30
- Agnelli G, Cosmi B, Di Filippo P et al. 1992, A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dermatan sulphate for prevention of deep vein thrombosis in hip fracture, *Thromb Haemost*, 67: 203-8.
- Agnelli G, Cosmi B, Ranucci V et al. 1991, Impedance plethysmography in the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in hip surgery: a venography-controlled study, *Arch Intern Med*, 151: 2167-71.
- Agnelli G, Piovella F, Buon cristiani P et al. 1998, Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery, *N Engl J Med*, 339: 80-5.
- Aito S, Pieri A, D'Andrea M et al. 2002, Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients, *Spinal Cord*, 40: 300-3.
- Allen NH, Jenkins JD, Smart CJ 1978, Surgical haemorrhage in patients given subcutaneous heparin as prophylaxis against thromboembolism, *BMJ*, 1: 1326
- Amaragiri SV, Lees TA 2001, Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis (Cochrane Review), Oxford: The Cochrane Library, Issue 3 (update software).
- Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN et al. 1993, Efficacy and cost of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty, *Ann Intern Med*, 119: 1105-12.

- Anderson FA, Huang W, Sullivan C et al. 2001, The continuing risk of venous thromboembolism following operation for glioma: findings from the Glioma Outcomes Project [abstract], *Haemost Thromb*, 86 (suppl): OC902.
- Anderson FA, Spencer FA 2003, Risk factors for venous thromboembolism, *Circulation*, 107: I9-I16.
- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. 1991, A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study, *Arch Intern Med*, 151: 933-8.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. 1992, The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients, *Arch Intern Med*, 152: 1660-4.
- Anderson FA Jr, White K, Hip and Knee Registry Investigators 2002, Prolonged prophylaxis in orthopedic surgery: insights from the United States, *Semin Thromb Hemost*, 28 (suppl): 43-6.
- Andreshak TG, An HS, Hall J et al. 1997, Lumbar spine surgery in the obese patient, *J Spinal Disord*, 10: 376-9.
- Angelides NS, Nicolaides AN, Fernandes J et al. 1977, Deep venous thrombosis in patients having aorto-iliac reconstruction, *Br J Surg*, 64: 517-8.
- Angermeier KW, Jordan GH 1994, Complications of the exaggerated lithotomy position: a review of 177 cases, *J Urol*, 151: 866-8.
- Ansari S, Warwick D, Ackroyd CE et al. 1997, Incidence of fatal pulmonary embolism after 1,390 knee arthroplasties without routine prophylactic anticoagulation, except in high-risk cases, *J Arthroplasty*, 12: 599-602.
- Arnesen H, Dahl OE, Aspelin T et al. 2003, Sustained prothrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin, *Thromb Haemost*, 1: 971-5.
- Asplund K, Esraëlsson K, Schampi I 2001, Haemodilution for acute ischaemic stroke (Cochrane Review), Oxford: The Cochrane Library, Issue 3 (update software).
- ATC - Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994, Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients, *BMJ*; 308: 235-46.
- Atkins D, Eccles M, Flottorp S et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group, *BMC Health Serv Res* 2004, 4: 38.
- Attia J, Ray JG, Cook DJ et al. 2001, Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults, *Arch Intern Med*, 161: 1268-79.

- Bailey JP, Kruger MP, Solano FX et al. 1991, Prospective randomized trial of sequential compression devices vs low-dose warfarin for deep venous thrombosis prophylaxis in total hip arthroplasty, *J Arthroplasty*, 6 (suppl): S29-S35.
- Ball PA 2001, Critical care of spinal cord injury, *Spine*, 26 (suppl): S27-S30.
- Barnes RW, Brand RA, Clarke W et al. 1978, Efficacy of graded compression antiembolism stockings in patients undergoing total hip arthroplasty, *Clin Orthop*, 132: 61-7.
- Bauer G 1944, Thrombosis following leg injuries, *Acta Chir Scand*, 90: 229-48.
- Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR et al. 2001, Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery, *N Engl J Med*, 345: 1305-10.
- Beisaw NE, Comerota AJ, Groth HE et al. 1988, Dihydroergotamine/heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: a controlled, prospective randomized multicenter trial, *J Bone Joint Surg Am*, 70: 2-10.
- Belch JJF, Lowe GDO, Pollock JG et al. 1979, Low dose heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after aortic bifurcation graft surgery, *Thromb Haemost*, 42: 1429-33.
- Bergqvist D 1983, Postoperative thromboembolism: frequency, etiology, prophylaxis, Berlin: Springer-Verlag.
- Bergqvist D 2001, Venous thromboembolism and cancer: prevention of VTE, *Thromb Res*, 102: V209-V213.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. 2002, Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer, *N Engl J Med*, 346: 975-80.
- Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O et al. 1996, Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement, *N Engl Med*, 335: 696-700.
- Bergqvist D, Bergentz SE, Bornmyr S et al. 1985, Deep vein thrombosis after renal transplantation: a prospective analysis of frequency and risk factors, *Eur Surg Res*, 17: 69-74.
- Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA et al. 1995, Low-molecular-weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients, *Br J Surg*, 82: 496-501.
- Bergqvist D, Hallbook T 1980, Prophylaxis of postoperative venous thrombosis in a controlled trial comparing dextran 70 and low-dose heparin, *World J Surg*, 4: 239-43.

- Bigg SW, Catalona WJ 1992, Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: a prospective trial, *Urology*, 39: 309-13.
- Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz P, et al. 1999, Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system, *J Bone Joint Surg Br*, 81: 654-9.
- BOA-Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study Group 2000, Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery: a randomised trial, *Lancet*, 355: 346-51.
- Boeer A, Voth E, Henze T et al. 1991, Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54: 466-7.
- Borgstrom S, Greitz T, van der Linden W et al. 1965, Anticoagulant prophylaxis of venous thrombosis in patients with fractured neck of the femur: a controlled clinical trial using venous phlebography, *Acta Chir Scand*, 129: 500-8.
- Borris LC, Christiansen HM, Lassen MR et al. 1989, Comparison of real-time B-mode ultrasonography and bilateral ascending phlebography for detection of postoperative deep vein thrombosis following elective hip surgery, *Thromb Haemost*, 61: 363-5.
- Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G et al. 1997, Incidence and risk of thromboembolism during treatment of high-grade gliomas: a prospective study, *Eur J Cancer*, 33: 1592-6.
- Brasel KJ, Borgstrom DC, Weigelt JA 1997, Cost-effective prevention of pulmonary embolus in high-risk trauma patients, *J Trauma*, 42: 456-62.
- Brenner DW, Fogle MA, Schellhammer PF 1989, Venous thromboembolism, *J Urol*, 142: 1403-11.
- Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA et al. 2001, A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty, *J Arthroplasty*, 16: 293-300.
- Browse NL, Burnand KG, Thomas ML 1988, Diseases of the veins: pathology, diagnosis and treatment, London: Edward Arnold.
- Buehler KO, D'Lima DD, Petersilge WJ et al. 1999, Late deep venous thrombosis and delayed weight bearing after total hip arthroplasty, *Clin Orthop*, 361: 123-30.
- Burns GA, Cohn SM, Frumento RJ et al. 1993, Prospective ultrasound evaluation of venous thrombosis in high-risk trauma patients, *J Trauma*, 35: 405-8.
- Cade JF 1982, High risk of the critically ill for venous thromboembolism, *Crit Care Med*, 10: 448-50.

- Caprini JA, Arcelus JI, Laubach M et al. 1995, Postoperative hypercoagulability and deep-vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy, *Surg Endosc*, 9: 304-9.
- Cass AJ, Jennings SA, Greenhalgh RM 1986, Leg swelling after aortic surgery, *Int Angiol*, 5: 207-8.
- Catre MG 1997, Anticoagulation in spinal surgery: a critical review of the literature, *Can J Surg*, 40: 413-9.
- Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F 1978, Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients, *J Neurosurg*, 49: 378-81.
- Chan AT, Atiemo A, Diran LL et al. 1999, Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis, *J Thromb Thrombolysis*, 8: 139-42.
- Chang JY, Kostuik J, Sieber A 2002, Complications of spinal fusion in treatment of adult spinal deformity [abstract], *Spine J*, 2: 55S.
- Ciccone WJ, Fox PS, Neumyer M et al. 1998, Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement, *J Bone Joint Surg Am*, 80: 1167-74.
- CIF-Collegio Italiano di Flebologia 2000, Linee Guida diagnostico-terapeutiche delle malattie delle vene e dei linfatici, *Acta Phlebologica*, 1 (suppl. 1) (*Acta Phlebologica*, revisione 2003, 4: 1-2).
- Cipolle MD, Wojcik R, Seislove E et al. 2002, The role of surveillance duplex scanning in preventing venous thromboembolism in trauma patients, *J Trauma*, 52: 453-62.
- Cisek LJ, Walsh PC 1993, Thromboembolic complications following radical retro-pubic prostatectomy: influence of external sequential pneumatic compression devices, *Urology*, 42: 406-8.
- Clagett GP, Reisch JS 1988, Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis, *Ann Surg*, 208: 227-40.
- Clarke-Pearson DL, Coleman RE, Synan IS et al. 1983, Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin, *Am J Obstet Gynecol*, 145: 606-13.
- Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS et al. 1987, Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecology patients and creation of a prognostic model, *Obstet Gynecol*, 69: 146-50.
- Clarke-Pearson DL, DeLong E, Synan IS et al. 1990, A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis, *Obstet Gynecol*, 75: 684-9.

- Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan I et al. 2003, Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression, *Obstet Gynecol*, 101: 157-63.
- Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R et al. 1993, A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery, *Am J Obstet Gynecol*, 168: 1146-54.
- Coe NP, Collins RE, Klein LA et al. 1978, Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots, *Surgery*, 83: 230-4.
- Cohen AT, Bailey CS, Alikhan R et al. 2001, Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin reduces symptomatic venous thromboembolism following lower limb arthroplasty: a meta-analysis, *Thromb Haemost*, 85: 940-1.
- Cohn SM, Moller BA, Feinstein AJ et al. 1999, Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured patients, *Vasc Surg*, 33: 219-23.
- Colachis SC, Clinchot DM 1993, The association between deep venous thrombosis and heterotopic ossification in patients with acute traumatic spinal cord injury, *Paraplegia*, 31: 507-12.
- Collins R, Baigent C, Sandercock P, Peto R 1994, Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. Antiplatelet Trialists' Collaboration, *BMJ*, 5; 309: 1215-7 (Review. No abstract available).
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al. 1988, Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery, *N Engl J Med*, 318: 1162-73.
- Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL et al. 2003, Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement: a randomized, double-blind study, *J Thromb Haemost*, 2003: 2119-30.
- Colwell CW, Collis DK, Paulson R et al. 1999, Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty: evaluation during hospitalization and three months after discharge, *J Bone Joint Surg Am*, 81: 932-40.
- Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA et al. 1994, Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep

- venous thrombosis after elective hip replacement: a clinical trial comparing efficacy and safety, *J Bone Joint Surg Am*, 76: 3-14.
- Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA et al. 1995, Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty, *Clin Orthop*, 321: 19-27.
- Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN et al. 1997, The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis, *Ann Surg*; 226: 306-13; discussion 313-4.
- Comerota AJ, Katz ML, White JV 1992, Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail?, *Am J Surg*, 164: 265-8.
- Comp PC, Voegeli T, McCutchen JW et al. 1998, A comparison of danaparoid and warfarin for prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement, *Orthopedics*, 21: 1123-8.
- Constantini S, Kanner A, Friedman A et al. 2001, Safety of perioperative minidose heparin in patients undergoing brain tumor surgery: a prospective, randomized, double-blind study, *J Neurosurg*, 94: 918-21.
- Cook D, Attia J, Weaver B et al. 2000, Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients, *J Crit Care*, 15: 127-32.
- Cook DJ, Crowther M, Meade M et al. 2003, Deep venous thrombosis in medical-surgical ICU patients: prevalence, incidence and risk factors [abstract], *Crit Care*, 7 (suppl): S54 COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 1109-14.
- Cornwell EE, Chang D, Velmahos G et al. 2002, Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis, *Am Surg*, 68: 470-3.
- Crippa L, Ravasi F, D'Angelo SV et al. 1995, Diagnostic value of compression ultrasonography and fibrinogen-related parameters for the detection of postoperative deep vein thrombosis following elective hip replacement: a pilot study, *Thromb Haemost*, 74: 1235-9.
- Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J et al. 1991, A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy, *Arch Intern Med*, 151: 333-7.
- CSCM-Consortium for Spinal Cord Medicine 1997, Prevention of thromboembolism in spinal cord injury, *J Spinal Cord Med*, 20: 259-83.
- Dabrowiecki S, Rosc D, Jurkowski P 1997, The influence of laparoscopic cholecystectomy on perioperative blood clotting and fibrinolysis, *Blood Coagul Fibrinolysis*, 8: 1-5.
- Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H et al. 1995, Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery, *Thromb Res*, 80: 299-306.

- Dahl OE, Gudmundsen TE, Haukeland L 2000, Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients, *Acta Orthop Scand*, 71: 47-50.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL et al. 1996, Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy, *Lancet*, 348: 977-80.
- Davidson BL, Elliott CG, Lensing AW et al. 1992, Low accuracy of color Doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients, *Ann Intern Med*, 117: 735-8.
- Davies JA 1996, Pathology and pathogenesis of venous thromboembolism, in: Tooke JE, Lowe GD (eds.), *A textbook of vascular medicine*, London: Arnold, 489-504.
- Davies LM, Richardson GA, Cohen AT 2000, Economic evaluation of enoxaparin as postdischarge prophylaxis for deep vein thrombosis (DVT) in elective hip surgery, *Value Health*, 3: 397-406.
- Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB et al. 1999, Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery, *Spine*, 24: 1471-6.
- Dechavanne M, Ville D, Berruyer M et al. 1989, Randomized trial of a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted-dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep-vein thrombosis after elective hip surgery, *Haemostasis*, 19: 5-12.
- Deep K, Jigajinni MV, McLean AN et al. 2001, Prophylaxis of thromboembolism in spinal injuries: results of enoxaparin used in 276 patients, *Spinal Cord*, 39: 88-91.
- Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS et al. 1998, Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy, *Arch Intern Med*, 158: 47-50.
- DeVivo MJ, Krause JS, Lammertse DP 1999, Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury, *Arch Phys Med Rehabil*, 80: 1411-9.
- Dexter SP, Griffith JP, Grant PJ et al. 1997, Activation of coagulation and fibrinolysis in open and laparoscopic cholecystectomy, *Blood Coagul Fibrinolysis*, 8: 1-5.
- Dickinson LD, Miller LD, Patel CP et al. 1998, Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors, *J Neurosurg*, 43: 1074-81.
- Donat R, Mancey-Jones B 2002, Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate (TURP): a study on TED stocking prophylaxis and literature review, *Scand J Urol Nephrol*, 36: 119-23.

- Dorffler-Melly J, de Jonge E, de Pont AC et al. 2002, Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors, *Lancet*, 359: 849-50.
- Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ et al. 2002, Shortduration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes, *Arch Intern Med*, 162: 1465-71.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD 2001, Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials, *Lancet*, 358: 9-15.
- Elliott CG, Dudney TM, Egger M et al. 1999, Calf-thigh sequential pneumatic compression compared with plantar venous pneumatic compression to prevent deep-vein thrombosis after non-lower extremity trauma, *J Trauma*, 47: 25-32.
- ENOXACAN Study Group 1997, Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicenter trial with venographic assessment, *Br J Surg*, 84: 1099-103.
- Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR et al. 2001, Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery, *N Engl J Med*, 345: 1298-304.
- Eriksson BI, Ekman S, Baur M et al. 1997, Regional block anaesthesia versus general anaesthesia: are different antithrombotic drugs equally effective in patients undergoing hip replacement? Retrospective analysis of 2354 patients undergoing hip replacement receiving either recombinant hirudin, unfractionated heparin or enoxaparin [abstract], *Thromb Haemost*, 77 (suppl): 487-8.
- Eriksson BI, Ekman S, Kalebo P et al. 1996, Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393, *Lancet*, 347: 635-9.
- Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S et al. 1997, Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement, *J Bone Joint Surg Am*, 79: 326-33.
- Eriksson BI, Kalebo P, Anthmyr BA et al. 1991, Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes, *J Bone Joint Surg Am*, 73: 484-93.

- Eriksson BI, Lassen MR, the PENTasaccharide in Hip-FRActure Surgery Plus (PENTHIFRA Plus) Investigators 2003, Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study, *Arch Intern Med*, 163: 1337-42.
- Fareed J, Haas S, Sasahar A 1999, Past, present and future considerations on low-molecular-weight heparin differentiation: an epilogue, *Semin Thromb Hemost*, 25 (suppl 3): 145-7.
- Farkas JC, Chapuis C, Combe S et al. 1993, A randomised controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery, *Eur J Vasc Surg*, 7: 554-60.
- Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V et al. 1994, Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a comparison between unfractionated and lowmolecular-weight heparin, *J Bone Joint Surg Am*, 76: 1814-8.
- Fender D, Harper WM, Thompson JR et al. 1997, Mortality and fatal pulmonary embolism after primary total hip replacement: results from a regional hip register, *J Bone Joint Surg Br*, 79: 896-9.
- Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ et al. 1995, Effectiveness of leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis, *J Orthop Trauma*, 9: 1-7.
- Fitzgerald RH, Spiro TE, Trowbridge AA et al. 2001, Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty: a randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin, *J Bone Joint Surg Am*, 83: 900-6.
- Fitzmaurice D, Hobbs FD, McManus R 2004, Thromboembolism, *Clin Evid*, 12: 285-308.
- Fletcher JP, Batiste P 1997, Incidence of deep vein thrombosis following vascular surgery, *Int Angiol*, 16: 65-8.
- Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US et al. 1996, Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations, *Eur J Surg*, 162: 783-9.
- Fordyce MJF, Ling RSM 1992, A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement, *J Bone Joint Surg Br*, 74: 45-9.
- Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM et al. 2000, Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD, *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 1109-14.

- Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC et al. 2003, Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement, *N Engl J Med*, 349: 1703-12.
- Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD et al. 2002, Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind trial, *Ann Intern Med*, 137: 648-55.
- Francis CW, Pellegrini VD, Leibert KM et al. 1996, Comparison of two warfarin regimens in the prevention of venous thrombosis following total knee replacement, *Thromb Haemost*, 75: 706-11.
- Francis CW, Pellegrini VD, Marder VJ et al. 1992, Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement, *JAMA*, 267: 2911-5.
- Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH et al. 2000, A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty, *J Bone Joint Surg Am*, 82: 929-38.
- Frezza EE, Siram SM, van Thiel DH et al. 1996, Venous thromboembolism after penetrating chest trauma is not a cause of early death, *J Cardiovasc Surg*, 37: 521-4.
- Frim DM, Barker FG, Poletti CE et al. 1992, Postoperative low-dose heparin decreases thromboembolic complications in neurosurgical patients, *J Neurosurg*, 30: 830-2.
- Fujita T, Kostuik JP, Huckell CB et al. 1998, Complications of spinal fusion in adult patients more than 60 years of age, *Orthop Clin North Am*, 29: 669-78.
- Gallus AS 1997, Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer, *Thromb Haemost*, 78: 126-32.
- Gallus AS, Hirsh J, O'Brien SE et al. 1976, Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin, *JAMA*, 235: 1980-2.
- Gallus AS, Raman K, Darby T 1983, Venous thrombosis after elective hip replacement-the influence of preventive intermittent calf compression and of surgical technique, *Br J Surg*, 70: 17-9.
- Gearhart MM, Luchette FA, Proctor MC et al. 2000, The risk assessment profile score identifies trauma patients at risk for deep vein thrombosis, *Surgery*, 128: 631-40.
- Geerts WH, Code KI, Jay RM et al. 1994, A prospective study of venous thromboembolism after major trauma, *N Engl J Med*, 331: 1601-6.
- Geerts WH, Code KI, Singer S et al. 1997, Thromboprophylaxis after radical prostatectomy: a survey of Canadian urologists [abstract], *Thromb Haemost*, 77 (suppl): 124.

- Geerts W, Cook D, Selby R et al. 2002, Venous thromboembolism and its prevention in critical care, *J Crit Care*, 17: 95-104.
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. 2001, Prevention of venous thromboembolism, *Chest*, 119 (suppl 1): 132S-175S.
- Geerts WH, Jay RM, Code KI et al. 1996, A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma, *N Engl J Med*, 335: 701-7.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. 2004, Prevention of venous thromboembolism (Review). The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, *Chest*, 126 (suppl 3): 338S-400S.
- GHAT-German Hip Arthroplasty Trial Group 1992, Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement: a randomized trial, *Arch Orthop Trauma Surg*, 111: 110-20.
- Gillespie W, Murray D, Gregg PJ et al. 2000, Risks and benefits of prophylaxis against venous thromboembolism in orthopedic surgery, *J Bone Joint Surg Br*, 82: 475-9.
- Ginsberg JS, Gent M, Turkstra F et al. 2000, Post-thrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study, *Arch Intern Med*, 160: 669-72.
- Girard P, Stern JB, Parent F 2002, Medical literature and vena cava filters: so far so weak, *Chest*, 122: 963-7.
- Girasole GJ, Cuomo F, Denton JR et al. 1994, Diagnosis of deep vein thrombosis in elderly hip-fracture patients by using the duplex scanning technique, *Orthop Rev*, 23: 411-6.
- Goldberg SK, Lippmann ML, Walkenstein MD et al. 1996, The prevalence of DVT among patients in respiratory failure: the role of DVT prophylaxis [abstract], *Am J Respir Crit Care Med*, 153: A94.
- Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M et al. 2002, Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis, *Chest*, 122: 1933-7.
- Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC et al. 2000, New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment, *Chest*, 118: 1680-4.
- Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ et al. 1997, A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women, *JAMA*, 277: 642-5.
- Goldhaber SZ, Savage DD, Garison RJ et al. 1983, Risk factors for pulmonary embolism: the Farmingham Study, *Am J Med*, 74: 1023-8.

- Greaves M, Baglin T 2000, Laboratory testing for heritable thrombophilia: impact on clinical management of thrombotic disease (annotation), *Br J Haematol*, 109; 699-703.
- Green D, Lee MY, Ito VY et al. 1988, Fixed vs adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury, *JAMA*, 260: 1255-8.
- Green D, Lee MY, Lim AC et al. 1990, Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecularweight heparin, *Ann Intern Med*, 113: 571-4.
- Green D, Rossi EC, Yao JS et al. 1982, Deep vein thrombosis in spinal cord injury: effect of prophylaxis with calf compression, aspirin, and dipyridamole, *Paraplegia*, 20: 227-34.
- Greenfield LJ, Proctor MC, Rodriguez JL et al. 1997, Post-trauma thromboembolism prophylaxis, *J Trauma*, 42: 100-3.
- Greer IA 1997, Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thromboembolism in obstetrics and gynecology, *Baillieres Clin Obstet Gynecol*, 11: 403-30.
- Gunduz S, Ogur E, Mohur H et al. 1993, Deep vein thrombosis in spinal cord injured patients, *Paraplegia*, 31: 606-10.
- Haake DA, Berkman SA 1989, Venous thromboembolic disease after hip surgery: risk factors, prophylaxis, and diagnosis, *Clin Orthop*, 242: 212-31.
- Haas SB, Flosbach CW 1994, Antithromboembolic efficacy and safety of enoxaparin in general surgery, *Eur J Surg*, 571 (suppl): 37-43.
- Haas SB, Insall JN, Scuderi GR et al. 1990, Pneumatic sequential compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty, *J Bone Joint Surg Am*, 72: 27-31.
- Hadley MN 2002, Deep venous thrombosis and thromboembolism inpatients with cervical spinal cord injuries, *J Neurosurg*, 50 (suppl): S73-S80.
- Haentjens P 1996, Thromboembolic prophylaxis in orthopedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low-molecular-weight heparin (nadroparin calcium), *Injury*, 27: 385-90.
- Halkin H, Goldberg J, Modan M et al. 1982, Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis, *Ann Intern Med*, 96: 561-5.
- Hamer JD 1972, Investigation of oedema of the lower limb following successful femoropopliteal by-pass surgery: the role of phlebography in demonstrating venous thrombosis, *Br J Surg*, 59: 979-82.

- Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH et al. 1970, Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur: a phlebographic study of the effect of prophylactic anticoagulation, *J Bone Joint Surg Br*, 52: 268-89.
- Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF 1994, Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review, *J Neurosurg*, 34: 280-96.
- Hammers LW, Cohn SM, Brown JM et al. 1996, Doppler color flow imaging surveillance of deep vein thrombosis in high risk trauma patients, *J Ultrasound Med*, 15: 19-24.
- Hamulyak K, Lensing AWA, van der Meer J et al. 1995, Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? *Thromb Haemost*, 74: 1428-31.
- Handoll HHG, Farrar MJ, McBirnie J et al. 2002, Heparin, low-molecular-weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures, *Cochrane Database Syst Rev*, 4:CD000305.
- Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H 1997, Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. The Study of Men Born in 1913, *Arch Intern Med*, Aug 11-25, 157: 1665-70.
- Harris LM, Curl GR, Booth FV et al. 1997, Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients, *J Vasc Surg*, 26: 764-9.
- Headrick JR, Barker DE, Pate LM et al. 1997, The role of ultrasonography and inferior vena cava filter placement in high-risk trauma patients, *Am Surg*, 63: 1-8.
- Hedlund PO 1975, Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease: a study of 316 patients, using the ¹²⁵I-fibrinogen uptake test, *Scand J Urol Nephrol (suppl)*, 27: 1-100.
- Hedlund PO, Blomback M 1981, The effects of low-dose heparin treatment on patients undergoing transvesical prostatectomy, *Urol Res*, 9: 147-52.
- Hefley WF, Nelson CL, Puskarich-May CL 1996, Effect of delayed admission to the hospital on the preoperative prevalence of deep-vein thrombosis associated with fractures about the hip, *J Bone Joint Surg Am*, 78: 581-3.
- Heilmann L, von Tempelhoff GF, Schneider D 1998, Prevention of thrombosis prophylaxis in gynecologic malignancy, *Clin Appl Thromb Hemost*, 4: 153-9.
- Heinzer H, Hammerer P, Graefen M et al. 1998, Thromboembolic complication rate after radical retropubic prostatectomy: impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphoceles and hematomas, *Eur Urol*, 33: 86-90.
- Heit JA, Berkowitz SD, Bona R et al. 1997, Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (ardepardin sodium) compared to warfarin for the prevention of

- venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study, *Thromb Haemost*, 77: 32-8.
- Heit JA, Colwell CW, Francis CW et al. 2001, Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study, *Arch Intern Med*, 161: 2215-21.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. 2001, The epidemiology of venous thromboembolism in the community, *Thromb Haemost*, 86: 452-63.
- Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD et al. 2001, Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study, *J Vasc Surg*, 33: 1022-7.
- Heit J, Neemeh J, Hyers T et al. 1991, Operating characteristics of cuff impedance plethysmography in the diagnosis of deep-vein thrombosis following total hip or knee arthroplasty [abstract], *Blood*, 78 (suppl): 214a.
- Hendolin H, Mattila MAK, Poikolainen E 1981, The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the legs after open prostatectomy, *Acta Chir Scand*, 147: 425-9.
- Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ 1995, Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care, *JAMA*, 274: 335-7.
- Hjelmstedt A, Bergvall U 1968, Incidence of thrombosis in patients with tibial fractures: a phlebographic study, *Acta Chir Scand*, 134: 209-18.
- Hoek JA, Nurmohamed MT, Hamelynck KJ et al. 1992, Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low-molecular-weight heparinoid, *Thromb Haemost*, 67: 28-32.
- Hollyoak M, Woodruff P, Muller M et al. 2001, Deep venous thrombosis in postoperative vascular surgical patients: a frequent finding without prophylaxis, *J Vasc Surg*, 34: 656-60.
- Horlocker TT, Heit JA 1997, Low-molecular-weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anaesthetic management, *Anaesth Analg*, 85: 874-85.
- Horlocker TT, Wedel DJ 1998, Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis, *Reg Anaesth Pain Med*, 23: 164-77.
- Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al. 2003, Regional anaesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anaesthesia and Anticoagulation), *Reg Anaesth Pain Med*, 28: 172-97.

- Howard AW, Aaron SD 1998, Low-molecular-weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized trials, *Thromb Haemost*, 79: 902-6.
- Huber O, Bounameaux H, Borst F et al. 1992, Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk, *Arch Surg*, 127: 310-3.
- Hui AC, Heras-Palou C, Dunn I et al. 1996, Graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after hip and knee replacement, *J Bone Joint Surg Br*, 78: 550-4.
- Huk M, Lynsky D, O'Callaghan T et al. 1998, Compliance of sequential compression device for deep vein thrombosis prophylaxis in the adult trauma patient: surgical intensive care unit vs intermediate care [abstract], *Crit Care Med*, 26 (suppl): A47.
- Hull RD, Brant RF, Pineo GF et al. 1999, Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement, *Arch Intern Med*, 159: 137-41.
- Hull RD, Delmore TJ, Hirsh J et al. 1979, Effectiveness of intermittent pulsatile elastic stockings for the prevention of calf and thigh vein thrombosis in patients undergoing elective knee surgery, *Thromb Res*, 16: 37-45.
- Hull RD, Pineo GF, Stein PD et al. 2001, Extended out-of hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review, *Ann Intern Med*, 135: 858-69.
- Hull RD, Raskob GE, Gent M et al. 1990, Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement, *JAMA*, 263: 2313-7.
- Hull R, Raskob GE, Pineo G et al. 1993, A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation, *N Engl J Med*, 329: 1370-6.
- Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D et al. 2002, Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis, *Crit Care Med*, 30: 771-4.
- IMT-International Multicentre Trial 1975, Prevention of fatal pulmonary embolism by low doses of heparin, *Lancet*, 2: 45-51.
- lorio A, Agnelli G 2000, Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis, *Arch Intern Med*, 160: 2327-32.
- ISTAT 2004, La mortalità per causa nelle regioni italiane anni 2000 e 2002, *Informazioni*, n. 11, disponibile su: http://www.istat.it/dati/catalogo/20040728_00/

- Jackson MR, Clagett GP 2001, Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease, *Chest*, 119 (suppl): 283S-299S.
- Jackson MR, Johnson WC, Williford WO et al. 2002, The effect of anticoagulation therapy and graft selection on the ischemic consequences of femoropopliteal bypass graft occlusion: results from a multicenter randomized clinical trial, *J Vasc Surg*, 35: 292-8.
- Jaureguito JW, Greenwald AE, Wilcox JF et al. 1999, The incidence of deep venous thrombosis after arthroscopic knee surgery, *Am J Sports Med*, 27: 707-10.
- Jorgensen JO, Lalak NJ, North L et al. 1994, Venous stasis during laparoscopic cholecystectomy, *Surg Laparosc Endosc*, 4: 128-33.
- Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O 1993, Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low-molecular-weight heparins, *Br J Surg*, 80: 689-704.
- Jorgensen PS, Strandberg C, Willie-Jorgensen P et al. 1998, Early preoperative thromboprophylaxis with Klexane in hip fracture surgery: a placebo-controlled study, *Clin Appl Thromb Hemost*, 4: 140-2.
- Kaempffe FA, Lifeso RM, Meinking C 1991, Intermittent pneumatic compression versus Coumadin: prevention of deep vein thrombosis in low-extremity total joint arthroplasty, *Clin Orthop*, 269: 89-97.
- Kakkar AK, Haas S, Walsh D et al. 2001, Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery [abstract], *Thromb Haemost*, 86 (suppl): OC1732.
- Kakkar AK, Williamson RCN 1999, Prevention of venous thromboembolism in cancer patients, *Semin Thromb Haemost*, 25: 239-43.
- Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA et al. 1993, Low-molecular-weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery, *Lancet*, 341: 259-65.
- Kakkar VV, Howe CT, Flanc C et al. 1969, Natural history of postoperative deep-vein thrombosis, *Lancet* 2: 230-3.
- Kakkar VV, Howes J, Sharma V et al. 2000, A comparative, double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of postoperative venous thromboembolism, *Thromb Haemost*, 83: 523-9.
- Kakkar VV, Murray WJ 1985, Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thromboembolism: a co-operative study, *Br J Surg*, 72: 786-91.
- Kalodiki E Nicolaidis AN 1997, Graded compression stockings for the prevention of deep-vein thrombosis, *J Bone Joint Surg Br*, 79: 507-8.

- Kapoor M, Kupfer YY, Tessler S 1999, Subcutaneous heparin prophylaxis significantly reduces the incidence of venous thromboembolic events in the critically ill [abstract], *Crit Care Med*, 27 (suppl): A69.
- Kay TW, Martin FI 1986, Heel ulcers in patients with long-standing diabetes who wear antiembolism stockings, *Med J Aust*, Sep 15, 145: 290-1.
- Kearon C 2001, Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis in postoperative patients, *Semin Thromb Haemost*, 27: 3-8.
- Kearon C 2003, Natural history of venous thromboembolism, *Circulation*, 107: 122-30.
- Kearon C, Hirsh J 1995, Starting prophylaxis for venous thromboembolism postoperatively, *Arch Intern Med*, 155: 366-72.
- Kearon C, Julian JA, Newman TE et al. 1998, Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis, *Ann Intern Med*, 128: 663-77.
- Khaw FM, Moran CG, Pinder IM et al. 1993, The incidence of fatal pulmonary embolism after knee replacement with no prophylactic anticoagulation, *J Bone Joint Surg Br*, 75: 940-1.
- Kibel AS, Creager MA, Goldhaber SZ et al. 1997, Late venous thromboembolic disease after radical prostatectomy: effect of risk factors, warfarin and early discharge, *J Urol*, 158: 2211-5.
- Killewich LA, Aswad MA, Sandager GP et al. 1997, A randomized, prospective trial of deep venous thrombosis prophylaxis in aortic surgery, *Arch Surg*, 132: 499-504.
- Kim YH, Oh SH, Kim JS 2003, Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty, *J Bone Joint Surg Br*, 85: 661-5.
- Kim SW, Charalal JT, Park KW et al. 1994, Prevalence of deep venous thrombosis in patients with chronic spinal cord injury, *Arch Phys Med Rehabil*, 75: 965-8.
- Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J et al. 1994, The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep vein thrombosis in the elderly, *Arch Intern Med*, 154: 861-6.
- Knudson MM, Lewis FR, Clinton A et al. 1994, Prevention of venous thromboembolism in trauma patients, *J Trauma*, 37: 480-7.
- Knudson MM, Morabito D, Paiement GD et al. 1996, Use of low-molecular-weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients, *J Trauma*, 41: 446-59.
- Koch A, Bouges S, Ziegler S et al. 1997, Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analysis, *Br J Surg*, 84: 750-9.

- Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H et al. 2001, Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data, *Thromb Res*, 102: 295-309.
- Koch MO, Smith JA 1997, Low-molecular-weight heparin and radical prostatectomy: a prospective analysis of safety and side effects, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 1: 101-4.
- Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J et al. 1995, Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilization of the leg, *Lancet*, 346: 459-61.
- Kudsk KA, Fabian TC, Baum S et al. 1989, Silent deep vein thrombosis in immobilized multiple trauma patients, *Am J Surg*, 158: 515-9.
- Kujath P, Spannagel U, Habscheid W 1993, Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb, *Haemostasis*, 23 (suppl): 20-6.
- Kulkarni JR, Burt AA, Tromans AT et al. 1992, Prophylactic low dose heparin anticoagulant therapy in patients with spinal cord injuries: a retrospective study, *Paraplegia*, 30: 169-72.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. 1996, Inherited thrombophilia. Part 2, *Tromb Haemost*, 76: 824-34.
- Larsen JF, Ejstrup P, Svendsen F et al. 2001, Randomized study of coagulation and fibrinolysis during and after gasless and conventional laparoscopic cholecystectomy, *Br J Surg*, 88: 1001-5.
- Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI et al. 2002, Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison, *Lancet*, 359: 1715-20.
- Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM et al. 1991, Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties: comparison of LMW heparin and placebo, *Acta Orthop Scand*, 62: 33-8.
- Leandri P, Rossignol G, Gautier J-R et al. 1992, Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life: experience with 620 consecutive cases, *J Urol*, 147: 883-7.
- Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L et al. 1992, Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery: a randomized, double-blind trial comparing a low-molecular-weight heparin fragment [enoxaparin] to placebo, *Thromb Haemost*, 67: 417-23.
- Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L et al. 1996, Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty: a randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin, *Ann Intern Med*, 124: 619-26.

- Leclerc JR, Gent M, Hirsh J et al. 1998, The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty, *Arch Intern Med*, 158: 873-8.
- Leizorovicz A 1996, Comparison of the efficacy and safety of low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis. An updated meta-analysis, *Drugs*, 52 (suppl 7): 30-7.
- Lensing AWA, Doris CI, McGrath FP et al. 1997, A comparison of compression ultrasound with color Doppler ultrasound for the diagnosis of symptomless postoperative deep vein thrombosis, *Arch Intern Med*, 157: 765-8.
- Levi D, Kupfer Y, Seneviratne C et al. 1998, Computerized order entry sets and intensive education improve the rate of prophylaxis for deep vein thrombophlebitis [abstract], *Chest*, 114 (suppl): 280S.
- Levine MN, Gent M, Hirsh J et al. 1996, Ardeparin (lowmolecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism: a randomized trial in patients undergoing knee surgery, *Arch Intern Med*, 156: 851-6.
- Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J et al. 1991, Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin, *BMJ*, 303: 543-8.
- Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F et al. 1983, Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement, *N Engl J Med*, 309: 954-8.
- Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L et al. 1999, APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee: a prospective study, *Thromb Haemost*, 81: 18-21.
- Lindberg F, Rasmussen I, Siegbahn A et al. 2000, Coagulation activation after laparoscopic cholecystectomy in spite of thromboembolism prophylaxis, *Surg Endosc*, 14: 858-61.
- Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D 1991, Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1968, *Br J Surg* 78: 849-52.
- Lotke PA, Palevsky H, Keenan AM et al. 1996, Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after total joint arthroplasty, *Clin Orthop*, 324: 251-8.
- Lotke PA, Steinberg ME, Ecker ML 1994, Significance of deep venous thrombosis in the lower extremity after total joint arthroplasty, *Clin Orthop*, 229: 25-30.
- Lowe GD 1984, Blood rheology and venous thrombosis, *Clin Hemorheol*, 4: 571-88.

- Lowe GD, Campbell AF, Meek DR et al. 1978, Subcutaneous ancrod in prevention of deep vein thrombosis after operation for fractured neck of femur, *Lancet*, ii: 698-700.
- Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG et al. 1999, Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. European Concerted Action on Thrombosis, *Thromb Haemost*, 81: 879-86.
- Lowe GD, Osborne DH, McArdle BM et al. 1982, Prediction and selective prophylaxis of venous thrombosis in elective gastrointestinal surgery, *Lancet*, 1: 409-12.
- Lumpkin MM 1998, FDA public health advisory, *Anaesthesiology*, 88: 27A-28A.
- Lynch AF, Bourne RB, Rorabeck CH et al. 1988, Deep-vein thrombosis and continuous passive motion after total knee arthroplasty, *J Bone Joint Surg Am*, 70: 11-4.
- Macdonald RL, Amidei C, Lin G et al. 1999, Safety of perioperative subcutaneous heparin for prophylaxis of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy, *J Neurosurg*, 45: 245-51.
- Macklon NS, Greer IA 1996, Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynecology: the Scottish experience, *Scott Med J*, 41: 83-6.
- Macouillard G, Castagnera L, Claverie JP et al. 1993, Prevention of deep venous thrombosis in spinal surgery: comparison of intermittent sequential pneumatic compression versus low-molecular-weight heparin [abstract], *Thromb Haemost*, 69: 646.
- Magnusson M, Eriksson BI, Kalebo P et al. 1996, Is color Doppler ultrasound a sensitive screening method in diagnosing deep vein thrombosis after hip surgery?, *Thromb Haemost*, 75: 242-5.
- Mahomed NN, Barrett JA, Latz JN et al. 2003, Rates and outcomes of primary and revision total hip replacement in the United States Medicare population, *J Bone Joint Surg Am*, 85: 27-32.
- Marras LC, Geerts WH, Perry JR 2000, The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review, *Cancer*, 89: 640-6.
- Marik PE, Andrews L, Maini B 1997, The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients, *Chest*, 111: 661-4.
- Maxwell RA, Chavarria-Aguilar M, Cockerham WT et al. 2002, Routine prophylactic vena cava filtration is not indicated after acute spinal cord injury, *J Trauma*, 52: 902-6.
- McKenna R, Galante J, Bachmann F et al. 1980, Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression, *BMJ*, 280: 514-7.

- McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW et al. 2001, Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian Colorectal DVT Prophylaxis Trial: a randomized, double-blind trial, *Ann Surg*, 233: 438-44.
- McMurty AL, Owings JT, Anderson JT et al. 1999, Increased use of prophylactic vena cava filters in trauma patients failed to decrease overall incidence of pulmonary embolism, *J Am Coll Surg*, 189: 314-20.
- Meissner MH, Chandler WL, Elliott JS 2003, Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability? *J Trauma*, 54: 224-31.
- Melon E, Keravel Y, Gaston A et al. 1991, Deep venous thrombosis prophylaxis by low-molecular-weight heparin in neurosurgical patients [abstract], *Anaesthesiology*, 75: A214.
- Merli GJ, Herbison GJ, Ditunno JF et al. 1988, Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients, *Arch Phys Med Rehabil*, 69: 661-4.
- Michot M, Conen D, Holtz D et al. 2002, Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized trial of prophylaxis with low-molecular-weight heparin, *Arthroscopy*, 18: 257-63.
- Mismetti P, Laporte S, Darmon JY et al. 2001, Meta-analysis of low-molecular-weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery, *Br J Surg*, 88: 913-30.
- Mohr DN, Silverstein MD, Ilstrup DM et al. 1992, Venous thromboembolism associated with hip and knee arthroplasty: current prophylactic practices and outcomes, *Mayo Clin Proc*, 67: 861-70.
- Montgomery KD, Geerts WH, Potter HG et al. 1997, Practical management of venous thromboembolism following pelvic fractures, *Orthop Clin North Am*, 28: 397-404.
- Moser KM, LeMoine JR 1981, Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med*, 94: 439-44.
- Moser KM, LeMoine JR, Nachtwey FJ et al. 1981, Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: frequency in a respiratory intensive care unit, *JAMA*, 246: 1422-4.
- Mulroy MF 2004, Indication for and contraindication to regional anaesthesia. Annual Meeting Refresher Course Lecture, New Orleans: American Society of Anaesthesiologists, 507 (1-5).
- Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJK 1996, Thromboprophylaxis and death after total hip replacement, *J Bone Joint Surg Br*, 78: 863-70.

- Napolitano LM, Garlapati VS, Heard SO et al. 1995, Asymptomatic deep venous thrombosis in the trauma patient: is an aggressive screening protocol justified?, *J Trauma*, 39: 651-9.
- Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E et al. 2003, Efficacy and safety of bempiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial, *J Thromb Haemost*, 1: 425-32.
- Neal DE 1997, The national prostatectomy audit, *Br J Urol*, 79 (suppl): 69-75.
- NHS-National Institute for Clinical Excellence 2003, <http://www.cemach.org.uk/publications/CEMDreports/cemdr.pt>
- Nicolaides AN, Arcelus J, Belcaro G et al. 1992, Prevention of venous thromboembolism. European Consensus Statement (Review), *Int Angiol*, 11: 151-9.
- Nicolaides A, Irving D, Pretzell M et al. 1973, The risk of deep-vein thrombosis in surgical patients, *Br J Surg*, 60: 312.
- NIH Consensus Conference 1986, Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism, *JAMA*, 256: 744-9.
- Nilsen DWT, Naess-Andresen KF, Kierulf P et al. 1984, Graded pressure stockings in prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement, *Acta Chir Scand*, 150: 531-4.
- Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T 1992, A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population, *J Intern Med*, 232: 155-60.
- Norgren L, Austrell C, Brummer R et al. 1996, Low incidence of deep vein thrombosis after total hip replacement: an interim analysis of patients on low-molecular-weight heparin vs sequential gradient compression prophylaxis, *Int Angiol*, 15 (suppl): 11-4.
- Norgren L, Toksvig-Larsen S, Magyar G et al. 1998, Prevention of deep vein thrombosis in knee arthroplasty: preliminary results from a randomized controlled study of low-molecular-weight heparin vs foot pump compression, *Int Angiol*, 17: 93-6.
- Norwood SH, McAuley CE, Berne JD et al. 2001, A potentially expanded role for enoxaparin in preventing venous thromboembolism in high risk blunt trauma patients, *J Am Coll Surg*, 192: 161-7.
- Norwood SH, McAuley CE, Berne JD et al. 2002, Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries, *Arch Surg*, 137: 696-702.

- Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR et al. 1992, Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery: a meta-analysis, *Lancet*, 340: 152-6.
- Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CMA et al. 1996, Low-molecular-weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery, *Thromb Haemost*, 75: 233-8.
- Oda T, Fuji T, Kato Y et al. 2000, Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery, *Spine*, 25: 2962-7.
- O'Donnell M, Linkins LA, Kearon C et al. 2003, Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin following elective hip arthroplasty: a systematic review, *Arch Intern Med*, 163: 1362-6.
- Olin JW, Graor RA, O'Hara P et al. 1993, The incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection, *J Vasc Surg*, 18: 1037-41.
- O'Malley KF, Ross SE 1990, Pulmonary embolism in major trauma patients, *J Trauma*, 30: 748-50.
- Paiement G, Wessinger SJ, Waltman AC et al. 1987, Low-dose warfarin versus external pneumatic compression for prophylaxis against venous thromboembolism following total hip replacement, *J Arthroplasty*, 2: 23-6.
- Paiement G, Wessinger SJ, Waltman AC et al. 1988, Surveillance of deep vein thrombosis in asymptomatic total hip replacement patients: impedance plethysmography and fibrinogen scanning versus roentgenographic phlebography, *Am J Surg*, 155: 400-4.
- Palmer AJ, Schramm W, Kirchof B et al. 1997, Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thromboembolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials, *Haemostasis*, 27: 65-74.
- Pasquale M, Fabian TC 1998, Development at EAHCoPMG: practice management guidelines for trauma from the Eastern Association for the Surgery of Trauma, *J Trauma*, 44: 941-57.
- Pellegrini VD, Clement D, Lush-Ehmann C et al. 1996, Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty, *Clin Orthop*, 333: 27-40.
- PEP-Pulmonary Embolism Prevention 2000, Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial, *Lancet*, 355: 1295-302.
- Perez JV, Warwick DJ, Case CP et al. 1995, Death after proximal femoral fracture: an autopsy study, *Injury*, 26: 237-40.

- Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini P et al. 1989, Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular-weight heparin Cy 216: a multicentre, double-blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo (STEP), *Int Surg*, 74: 205-10.
- Phillips CB, Barrett JA, Losina E et al. 2003, Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement, *J Bone Joint Surg Am*, 85: 20-6.
- Piotrowski JJ, Alexander JJ, Brandt CP et al. 1996, Is deep vein thrombosis surveillance warranted in high-risk trauma patients?, *Am J Surg*, 172: 210-3.
- Planes A, Vochelle N, Darmon JY et al. 1996, Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo, *Lancet*, 348: 224-8.
- Planes A, Vochelle N, Mazas F et al. 1988, Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low-molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement, *Thromb Haemost*, 60: 407-10.
- Porteous MJ, Nicholson EA, Morris LT et al. 1989, Thigh length versus knee length stockings in the prevention of deep vein thrombosis, *Br J Surg*, 76: 296-7.
- Porter JM, Lindell TD, Lakin PC 1972, Leg edema following femoropopliteal autogenous vein bypass, *Arch Surg*, 105: 883-8.
- Powell M, Kirshblum S, O'Connor KC 1999, Duplex ultrasound screening for deep vein thrombosis in spinal cord injured patients at rehabilitation admission, *Arch Phys Med Rehabil*, 80: 1044-6.
- Powers PJ, Gent M, Jay RM et al. 1989, A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip, *Arch Intern Med*, 149: 771-4.
- PNGL (Piano Nazionale Linee Guida) 2002, Manuale metodologico, Roma (www.pnlg.it).
- Prandoni P, Bagatella P, Bernardi E et al. 1996, Use of an algorithm for administering subcutaneous heparin in the treatment of deep venous thrombosis, *Ann Intern Med*, 125: 299-302.
- Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P et al. 2002, Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study, *Arch Intern Med*, 162: 1966-71.
- Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. 1996, The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis, *Ann Intern Med*, 125: 1-7.

- Prins MH, Hirsh J 1990, A comparison of general anaesthesia and regional anaesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review, *Thromb Haemost*, 64: 497-500.
- Prisco D, De Gaudio AR, Carla R et al. 2000, Videolaparoscopic cholecystectomy induces a hemostasis activation of lower grade than does open surgery, *Surg Endosc*, 14: 170-4.
- Proctor MC, Greenfield LJ 1997, Pulmonary embolism: diagnosis, incidence and implications, *Cardiov Surg*, 5: 77-81.
- Prothero SR, Parkes JC, Stinchfield FE 1966, Complications after low-back fusion in 1000 patients: a comparison of two series one decade apart, *J Bone Joint Surg Am*, 48: 57-69.
- Raabe A, Gerlach R, Zimmermann M et al. 2001, The risk of haemorrhage associated with early postoperative heparin administration after intracranial surgery, *Acta Neurochir (Wien)*, 143: 1-7.
- Rader CP, Kramer C, Konig A et al. 1998, Low-molecular-weight heparin and partial thromboplastin time-adjusted unfractionated heparin in thromboprophylaxis after total knee and total hip arthroplasty, *J Arthroplasty*, 13: 180-5.
- Rahr HB, Fabrin K, Larsen JF et al. 1999, Coagulation and fibrinolysis during laparoscopic cholecystectomy, *Thromb Res*, 93: 121-7.
- Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP et al. 1996, The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery, *Chest*, 109: 82-5.
- Raskob GE, Hirsh J 2003, Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery, *Chest*, 124 (suppl): 379S-385S.
- Rasmussen MS 2002, Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis, *Cancer Treat Rev*, 28: 141-4.
- RD Heparin Arthroplasty Group 1994, RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty, *J Bone Joint Surg Am*, 76: 1174-85.
- Registro Nominativo delle Cause di Morte 2006, Regione Lazio.
- Reilly MK, McCabe CJ, Abbott WM et al. 1982, Deep venous thrombophlebitis following aortoiliac reconstructive surgery, *Arch Surg*, 117: 1210-1.
- Richard H, White MD, Sharmeen G et al. 2000, Predictors of Rehospitalization for Symptomatic Venous Thromboembolism after Total Hip Arthroplasty, *N Engl J Med*, 343: 1758-64.
- Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS et al. 2002, Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial, *Lancet*, 359: 1276-82.

- Roberts TS, Nelson CL, Barnes CL et al. 1990, The preoperative prevalence and postoperative incidence of thromboembolism in patients with hip fractures treated with dextran prophylaxis, *Clin Orthop*, 255: 198-203.
- Robinson KS, Anderson DR, Gross M et al. 1997, Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study: a randomized, controlled trial, *Ann Intern Med*, 127: 439-45.
- Roderick P, Ferris G, Wilson K et al. 2005, Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis, *Health Technol Assess*, 9: iii-iv, ix-x, 1-78.
- Rodgers A, Walker N, Schug S et al. 2000, Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials, *BMJ*, 321: 1493.
- Rogers FB 2001, Venous thromboembolism in trauma patients: a review, *Surgery*, 130: 1-12.
- Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G et al. 2002, Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST Practice Management Guidelines Work Group, *J Trauma*, 53: 142-64.
- Rogers FB, Shackford SR, Wilson J et al. 1993, Prophylactic vena cava filter insertion in severely injured trauma patients: indications and preliminary results, *J Trauma*, 35: 637-41.
- Rogers PH, Walsh PN, Marder VJ et al. 1978, Controlled trial of low-dose heparin and sulfipyrazone to prevent venous thromboembolism after operation on the hip, *J Bone Joint Surg Am*, 60: 758-62.
- Rossignol G, Leandri P, Gautier JR et al. 1991, Radical retropubic prostatectomy: complications and quality of life (429 cases, 1983-1989), *Eur Urol*, 19: 186-91.
- Ruff RL, Posner JB 1983, Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma, *Ann Neurol*, 13: 334-6.
- Sagar S, Massey J, Sanderson JM 1975, Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism, *BMJ*, 2: 257-9.
- Salvati EA, Pellegrini VD, Sharrock NE et al. 2000, Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement, *J Bone Joint Surg Am*, 82: 252-70.
- Samama CM, Clergue F, Barre J et al. 1997, Low-molecular-weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery, *Br J Anaesth*, 78: 660-5.

- Sandler DA, Martin JF 1989, Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?, *J R Soc Med*, 82: 203-5.
- Satiani B, Falcone R, Shook L et al. 1997, Screening for major deep vein thrombosis in seriously injured patients: a prospective study, *Ann Vasc Surg*, 11: 626-9.
- Santiani B, Kuhns M, Evans WE 1980, Deep venous thrombosis following operations upon the abdominal aorta, *Surg Gynecol Obstet*, 151: 241-5.
- Schmidt B, Michler R, Klein M et al. 2003, Ultrasound screening for distal vein thrombosis is not beneficial after major orthopedic surgery: a randomized controlled trial, *Thromb Haemost*, 90: 949-54.
- Schonhofer B, Kohler D 1998, Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, *Respiration*, 65: 173-7.
- Schünemann HJ, Jaeschke J, Cook D et al. 2006, An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations for guidelines and recommendations, *Am J Respir Crit Care Med* (in press).
- Schünemann HJ, Munger H, Brower S et al. 2004, Methodology for guideline development for the Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, *Chest*, 126 (suppl 3): 174S-178S.
- Schroder HM, Andreassen M 1993, Autopsy-verified major pulmonary embolism after hip fracture, *Clin Orthop*, 293: 196-203.
- Schwarz TH, Quick RC, Minion DJ et al. 2001, Enoxaparin treatment in high-risk trauma patients limits the utility of surveillance venous duplex scanning, *J Vasc Surg*, 34: 447-52.
- SCITI-Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators 2003, Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin, *J Trauma*, 54: 1116-26.
- SCITI-Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators 2003, Prevention of venous thromboembolism in the rehabilitation phase after spinal cord injury: prophylaxis with low-dose heparin or enoxaparin, *J Trauma*, 54: 1111-5.
- Seagroatt V, Tan HS, Goldacre M 1991, Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate, and postoperative mortality, *BMJ*, 303: 1431-5.

- Sebeseri O, Kummer H, Zingg E 1975, Controlled prevention of post-operative thrombosis in urological diseases with depot heparin, *Eur Urol*, 1: 229-30.
- Sevitt S, Gallagher NG 1959, Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients: a trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middle-aged and elderly patients with fractured necks of femur, *Lancet*, ii: 981-9.
- Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP 2001, Intraoperative, perioperative, and long term complications of radical prostatectomy, *Urol Clin North Am*, 28: 639-53.
- Sieber PR, Rommel FM, Agusta VE et al. 1997, Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy?, *J Urol*, 158: 869-71.
- SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network 1999, Antithrombotic therapy, *SIGN Publication*, 36, available at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/full-text/36/index.html>
- SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2003, Prophylaxis of venous thromboembolism: a national clinical guideline 2002, *SIGN Publication*, 62, available at: <http://www.sign.ac.uk>
- Sikorski JM, Hampson WG, Staddon GE 1981, The natural history and aetiology of deep vein thrombosis after total hip replacement, *J Bone Joint Surg Br*, 63: 171-7.
- Sleight MW 1982, The effect of prophylactic subcutaneous heparin on blood loss during and after transurethral prostatectomy, *Br J Urol*, 54: 164-5.
- Smith MD, Bressler EL, Lonstein JE et al. 1994, Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after major reconstructive operations on the spine, *J Bone Joint Surg Am*, 76: 980-5.
- Snook GA, Chrisman OD, Wilson TC 1981, Thromboembolism after surgical treatment of hip fractures, *Clin Orthop*, 155: 21-4.
- Sobolewski AP, Deshmukh RM, Brunson BL et al. 1995, Venous hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy, *J Laparosc Surg*, 5: 363-9.
- Soderdahl DW, Henderson SR, Hansberry KL 1997, A comparison of intermittent pneumatic compression of the calf and whole leg in preventing deep venous thrombosis in urological surgery, *J Urol*, 157: 1774-6.
- Sorenson RM, Pace NL 1992, Anaesthetic techniques during surgical repair of femoral neck fractures: a meta-analysis, *Anaesthesiology*, 77: 1095-104.
- Spain DA, Richardson JD, Polk HC et al. 1997, Venous thromboembolism in the high risk trauma patient: do risks justify aggressive screening and prophylaxis? *J Trauma*, 42: 463-9.

- Spannagel U, Kujath P 1993, Low-molecular-weight heparin for the prevention of thromboembolism in outpatients immobilized by plaster cast, *Semin Thromb Haemost*, 19 (suppl): 131-41.
- Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S et al. 1977, Femoral vein thrombosis and total hip replacement, *BMJ*, 2: 223-5.
- Strebelt N, Prins M, Agnelli G et al. 2002, Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery?, *Arch Intern Med*, 162: 1451-6.
- Stringer MD, Steadman CA, Hedges AR et al. 1989, Deep vein thrombosis after elective knee surgery: an incidence study in 312 patients, *J Bone Joint Surg Br*, 71: 492-7.
- Stulberg BN, Insall JN, Williams GW et al. 1984, Deep-vein thrombosis following total knee replacement: an analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties, *J Bone Joint Surg Am*, 66: 194-201.
- Sullivan SD, Kahn SR, Davidson BL et al. 2003, Measuring the outcomes and pharmacoeconomic consequences of venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgery, *Pharmacoeconomics*, 21: 477-96.
- Tetzlaff JE, Yoon HJ, O'Hara J et al. 1994, Influence of anaesthetic technique on the incidence of deep venous thrombosis after elective lumbar spine surgery [abstract], *Reg Anaesth Pain Med*, 19 (suppl): 28.
- Thaler HW, Roller RE, Greiner N et al. 2001, Thromboprophylaxis with 60 mg enoxaparin is safe in hip trauma surgery, *J Trauma*, 51: 518-21.
- Thomas DP 1997, Does Low-molecular-weight heparin cause less bleeding?, *Thromb Haemost*, 78: 1422-5.
- THRIFT II - Second Thromboembolic Risk Factors (THRIFT II) Consensus Group, 1998, Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients, *Phlebology*, 13: 87-97.
- Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C et al. 1995, Differences in mortality after fracture of hip: the East Anglian audit, *BMJ*, 310: 904-8.
- Trowbridge A, Boese CK, Woodruff B et al. 1994, Incidence of posthospitalization proximal deep venous thrombosis after total hip arthroplasty: a pilot study, *Clin Orthop*, 299: 203-8.
- Turner JA, Ersek M, Herron L et al. 1992, Patient outcomes after lumbar spinal fusions, *JAMA*, 268: 907-11.
- Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI et al. 2002, Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial, *Lancet*, 359: 1721-6.

- Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI et al. 2003, Relevance of venographic distal thrombus assessment in venous thromboembolism (VTE) prophylaxis studies: lessons from the fondaparinux (Arixtra) database in major orthopedic surgery [abstract], *J Thromb Haemost*, 1 (suppl): P2066.
- Turpie AGG, Hirsh J, Gent M et al. 1989, Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients: a randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control, *Arch Intern Med*, 149: 679-81.
- Turpie AGG, Levine MN, Hirsh J et al. 1986, A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery, *N Engl J Med*, 315: 925-9.
- Van Arsdalen KN, Barnes RW, Clarke G et al. 1983, Deep vein thrombosis and prostatectomy, *Urology*, 21: 461-3.
- Van Beek EJ, Buller HR, ten Cate JW 1996, Epidemiology of venous thromboembolism, in: Tooke JE, Lowe GD (eds.), *A textbook of vascular medicine*, London: Arnold, 465-78.
- Van den Berg E, Bahr W, Hess J et al. 2003, Duplex screening for quality assurance of postoperative thromboembolism prophylaxis in neurosurgery: Krefeld Study Thrombo 2000 [abstract], *J Thromb Haemost*, 1 (suppl): P1460.
- Van den Berg E, Bathgate B, Panagakos E et al. 1999, Duplex screening as a method of quality assurance of perioperative thromboembolism prophylaxis, *Int Angiol*, 18: 210-9.
- Vandendris M, Kutnowski M, Futeral B et al. 1980, Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-dose heparin in open prostatectomy, *Urol Res*, 8: 219-21.
- Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J 1994, Anticoagulants and spinal-epidural anaesthesia, *Anaesth Analg*, 79: 1165-77.
- Vara-Thorbeck R, Rossell J 1988, Invited commentary, *World J Surg*, 12: 353-5.
- Velmahos GC, Kern J, Chan LS et al. 2000, Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report. Part II. Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters, *J Trauma*, 49: 140-4.
- Walsh DC, Kakkar AK 2001, Thromboembolism in brain tumors, *Curr Opin Pul Med*, 7: 326-31.
- Waring WP, Karunas RS 1991, Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease, *Paraplegia*, 29: 8-16.
- Warwick D, Bannister GC, Glew D et al. 1995, Perioperative low-molecular-weight heparin: is it effective and safe?, *J Bone Joint Surg Br*, 77: 715-9.

- Warwick D, Harrison J, Glew D et al. 1998, Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement, *J Bone Joint Surg Am*, 80: 1158-66.
- Warwick D, Harrison J, Whitehouse S 2002, A randomised comparison of a foot pump and low-molecular-weight heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement, *J Bone Joint Surg Br*, 84: 344-50.
- Wautrecht JC, Macquaire V, Vandesteene A et al. 1996, Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients with brain tumors: a controlled, randomized study comparing graded compression stockings alone and with intermittent sequential compression, correlation with pre- and postoperative fibrinolysis: preliminary results, *Int Angiol*, 15 (suppl): 5-10.
- Wells PS, Lensing AW, Davidson BL et al. 1995, Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery: a meta-analysis, *Ann Intern Med*, 122: 47-53.
- Wells PS, Lensing AW, Hirsh J 1994, Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis, *Arch Intern Med*, 154: 67-72.
- Wen DY, Hall WA 1998, Complications of subcutaneous low-dose heparin therapy in neurosurgical patients, *Surg Neurol*, 50: 521-5.
- West JL, Anderson LD 1992, Incidence of deep vein thrombosis in major adult spinal surgery, *Spine*, 17: S254-S257.
- Westrich GH, Sculco TP 1996, Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty: pneumatic planter compression and aspirin compared with aspirin alone, *J Bone Joint Surg Am*, 78: 826-34.
- Westrich GH, Weksler BB, Glueck CJ et al. 2002, Correlation of thrombophilia and hypofibrinolysis with pulmonary embolism following total hip arthroplasty: an analysis of genetic factors, *J Bone Joint Surg Am*, 83A: 2161-7.
- White RH, Gettner S, Newman JM et al. 2000, Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty, *N Engl J Med*, 343: 1758-64.
- White RH, Romano PS, Zhou H et al. 1998, Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty, *Arch Intern Med*, 158: 1525-31.
- White RH, Zhou H, Romano PS 2003, Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures, *Thromb Haemost*, 90: 446-55.

- Wilkins RR, Stanton JR 1953, Elastic stockings in the prevention of pulmonary embolism. II. A progress report, *N Engl J Med*, 248: 1087-90.
- Wilkins RW, Mixer G Jr, Stanton JR et al. 1952, Elastic stockings in the prevention of pulmonary embolism, a preliminary report, *N Engl J Med*, 246: 360-4.
- Wille-Jorgensen P, Ott P 1990, Predicting failure of low-dose heparin in general surgical procedures, *Surg Gynecol Obstet*, 171: 126-30.
- Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR et al. 2003, Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD001217.
- Williams JT, Palfrey SM 1988, Cost effectiveness and efficacy of below knee against above knee graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis, *Phlebologie*, 41: 809-11.
- Williams WE, Wisniewski TF 1994, Pre-operative anticoagulant prophylaxis in elderly patients with proximal femur fractures [abstract], *J Bone Joint Surg Br*, 76: 79.
- Wilson D, Cooke EA, McNally MA et al. 2002, Altered venous function and deep venous thrombosis following proximal femoral fracture, *Injury*, 33: 33-9.
- Wilson NV, Das SK, Kakkar VV et al. 1992, Thrombo-embolic prophylaxis in total knee replacement: evaluation of the A-V Impulse System, *J Bone Joint Surg Br*, 74: 50-2.
- Wilson YG, Allen PE, Skidmore R et al. 1994, Influence of compression stockings on lower-limb venous haemodynamics during laparoscopic cholecystectomy, *Br J Surg*, 81: 841-4.
- Wirth T, Schneider B, Misselwitz F et al. 2001, Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with lowmolecular weight heparin (reviparin): results of a randomized controlled trial, *Arthroscopy*, 17: 393-9.
- Wroblewski BM, Siney PD, Fleming PA 1998, Fatal pulmonary embolism after total hip arthroplasty: diurnal variations, *Orthopedics*, 21: 1269-71.
- Wysowski DK, Talarico L, Bacszanyi J et al. 1998, Spinal and epidural hematoma and low-molecular-weight heparin, *N Engl J Med*, 338: 1774-5.
- Yelnik A, Dizien O, Bussel B et al. 1991, Systematic lower limb phlebography in acute spinal cord injury in 147 patients, *Paraplegia*, 29: 253-60.
- Yol S, Kartal A, Caliskan U et al. 2000, Effect of laparoscopic cholecystectomy on platelet aggregation, *World J Surg*, 24: 734-7.
- Zahn HR, Skinner JA, Porteous MJ 1999, The preoperative prevalence of deep vein thrombosis in patients with femoral neck fractures and delayed operation, *Injury*, 30: 605-7.
- Zincke H, Oesterling JE, Blute ML et al. 1994, Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer, *J Urol*, 152: 1850-7.

