



FRAGILITÀ E CUORE

# Prevenzione del tromboembolismo venoso nell'anziano nel 2007: nuove strategie antitrombotiche nel paziente medico e chirurgico

## Prevention of venous thromboembolism in the elderly in 2007: new antithrombotic strategies in medical and surgical patients

M. DI MINNO, A. TUFANO, A. PILOTTO\*, A. DE GREGORIO, M. DE CAPUA, G. DI MINNO\*

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Centro di Coordinamento regionale per le Emocoagulopatie, Università di Napoli "Federico II"; \* IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

Venous thromboembolism (VTE) is the third most common cause of cardiovascular disease in the general population. It is especially common in the elderly, its incidence being maximal in individuals older than 60 yrs of age: if the incidence in the general population is 1/1000 individuals/yr, after the 80s it is 3-fold higher. The pathogenesis of VTE is multifactorial, involving genetic determinants (hereditary thrombophilia, deficiency of natural anticoagulants, Factor V Leiden mutation, prothrombin G20210A mutation) as much as environmental conditions (surgery/trauma, HRT/oral contraception, malignancy, antiphospholipid syndrome, medical settings such as myocardial infarction, congestive heart failure, ischemic stroke with paralysis of the lower limbs). The co-existence of multiple factors enhances the risk of events, especially in older settings. In this respect, in older patients with medical risk factors undergoing surgical procedures, the risk of VTE will be higher than the risk associated with surgery alone or medical conditions alone (co-existence of elderly + medical + surgical risk factors). In this review, major recommendations on prevention of VTE in medical and surgical patients and in major risk categories, as summarized in the recent Guidelines of the American College of Chest Physicians (ACCP) will be discussed, with emphasis on older patients and on recent major randomized clinical trials in such setting. Alone or together with physical strategies, heparin and low-molecular weight heparins (LMWH) are recommended drugs for this prophylaxis. Newer anticoagulants (mainly fondaparinux) exhibit efficacy/safety profile as good as LMWH for thromboprophylaxis.

**Key words:** Pulmonary embolism, stroke, venous thromboembolism, prevention

### Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV), termine che si riferisce alla trombosi venosa profonda (TVP) e all'embolia polmonare (EP), rappresenta la più comune patologia cardiovascolare dopo l'infarto del miocardio e l'ictus ischemico cerebrale. L'incidenza annuale nella popolazione generale è circa 1 su 1000 abitanti<sup>1</sup>. Nell'età avanzata l'incidenza annuale è di 2 o 3 volte più alta (Tab. I)<sup>1-4</sup>. La patogenesi del TEV è multifattoriale, e coinvolge sia fattori acquisiti sia fattori ereditari (Tab. II) (la chirurgia, i traumi, la gravidanza e il puerperio, l'uso di contraccettivi orali, le neoplasie, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, alcune patologie mediche, come l'infarto del miocardio, lo scompenso cardiaco congestizio e l'ictus ischemico acuto con paralisi degli arti inferiori, le condizioni trombofiliche ereditarie, come il deficit di anticoagulanti naturali, la mutazione del fattore V tipo Leiden e la mutazione G20210A della protrombina). La presenza di più fattori predisponenti, contemporaneamente, amplifica di molto il rischio. Nei pazienti con condizioni di rischio mediche, così come nei pazienti che si sottopongono a interventi chirur-



**Tab. I.** Tromboembolismo venoso (TEV). Incidenza in relazione all'età.

Età (anni)	Persone / anno (%)
Popolazione generale	0,1
0-14	0,0006
15-24	0,0202
25-39	0,0393
40-54	0,0742
54-65	0,1
> 65	0,25

Da *Geriatrics* 1992;47:48-63; *Thromb Haemost* 1997;78:1-6.

gici (Tab. III), il rischio di TEV è ulteriormente aumentato in caso di coesistenza della condizione medica o chirurgica in atto con altri fattori, come ad esempio l'età avanzata, o un pregresso episodio di TEV<sup>5-8</sup>.

Nei paragrafi seguenti sono riassunte le principali raccomandazioni, tratte dai risultati di trial clinici randomizzati e dalle più recenti linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP)<sup>5</sup>, in tema di prevenzione della malattia tromboembolica venosa, in ambito sia medico sia chirurgico, e in diverse categorie di rischio. L'eparina e le eparine a basso peso molecolare (EBPM) rappresentano i farmaci di riferimento nella prevenzione primaria del TEV, accanto ai mezzi "fisici" (elastocompressione e compressione pneumatica intermittente). Alcuni nuovi farmaci anticoagulanti (il pentasaccaride fondaparinux, in particolare) si sono di recente aggiunti alle eparine come alternative sicure ed efficaci in tromboprofilassi.

**Tab. III.** Tromboembolismo venoso in chirurgia. Livelli di rischio.

Categorie	TVP distali%	TVP prossimali%	EP%	EP fatale%
A basso rischio: Chirurgia minore in pazienti < 40 anni, senza altri fattori di rischio	2	0,4	0,2	0,002
A moderato rischio: Chirurgia minore in pazienti con altri fattori di rischio Chirurgia non maggiore in pazienti di 40-60 anni, senza altri fattori di rischio Chirurgia maggiore in pazienti < 40 anni, senza altri fattori di rischio	10-20	2-4	1-2	0,1-0,4
Ad alto rischio: Chirurgia non maggiore in pazienti di età > 60 anni con altri fattori di rischio Chirurgia maggiore in pazienti > 40 anni con fattori di rischio aggiuntivi	20-40	4-8	2-4	0,4-1,0
Altissimo rischio: Chirurgia maggiore in pazienti > 40 anni con pregresso TEV, neoplasie, stati trombofilici Chirurgia ortopedica Traumi, lesione midollare	40-80	10-20	4-10	1,2-5,0

Da Geerts et al.<sup>5</sup>.

**Tab. II.** Fattori di rischio di tromboembolismo venoso.

Persistenti			Transitori
Ereditari	Acquisiti	Misti o poco noti	
Deficit prot. C	Età	Iperomocisteinemia	Chirurgia
Deficit prot. S	Neoplasie	Alti livelli di F VIII	Traumi minori
Deficit AT	S. APA	Alti livelli di F IX	Gravidanza
Fattore V Leiden	Storia di TEV	Alti livelli di F XI	Puerperio
Protrombina G20210A	APC resis. (non V Leiden)	Contraccettivi	
Disfibrinogenemia e ↑ fibrinogeno		Stasi	HRT

Da Martinelli I. *Thromb Haemost* 2001;86:395-403.

## Profilassi in medicina interna

L'importanza delle condizioni "mediche" di rischio di TEV sta nel fatto che la maggioranza dei pazienti con EP provengono da reparti di medicina interna piuttosto che di chirurgia e che l'EP massiva è responsabile del 4-8% della mortalità in reparti di medicina<sup>9-13</sup>. Studi necroscopici dimostrano infatti che dei pazienti deceduti in ospedale per EP, i 2/3 sono pazienti costretti a letto per malattie a carattere medico. Inoltre, dagli studi necroscopici è emerso che, nel corso di 30 anni, l'incidenza di TEV nei pazienti ospedalizzati (in reparti di medicina interna, chirurgia generale, malattie infettive, oncologia) non si è modificata, mentre si è verificata una riduzione dell'incidenza in chirurgia orto-

**Tab. IV.** EP fatale in pazienti medici e chirurgici: alto rischio. Incidenza di embolia polmonare fatale in % nel 1987\* in un ospedale svedese. Incidenza di EP fatale all'autopsia come % dei ricoveri totali.

Reparto	Pazienti ricoverati	Pazienti morti	Pazienti con necroscopia	% con EP fatali (n. casi)
Chirurgia generale	9209	246	80%	20
Chirurgia ortopedica	3434	84	70%	10
Infezioni	2220	120	84%	8
Pazienti medici	9956	639	76%	44
Neoplasie	1279	204	76%	11

\* Un'analisi longitudinale dell'incidenza di TEV ed EP fatale nel 1957, 1964, 1975 e 1987 (follow-up di 30 anni) ha mostrato la stessa incidenza nel corso del tempo di TEV ed EP fatali, a eccezione della chirurgia ortopedica dove si è osservata una riduzione. Da Lindblad et al.<sup>12</sup>.

**Tab. V.** Frequenza di TVP in pazienti "medici" e "chirurgici" senza profilassi.

	Frequenza di TVP* in %
Ictus	55
Ricovero in terapia intensiva	30
Infarto del miocardio	24
Pazienti medici	16
Chirurgia ortopedica maggiore	48-64
Chirurgia per traumi	58
Chirurgia urologia	41
Chirurgia generale	25
Chirurgia ginecologica	16

\* Dati ottenuti con venografia e fibrinogeno marcato.

Da Geerts et al. Chest 2001;119:51325; Attia et al. Arch Intern Med 2001;161:1268; Collins et al. N Engl J Med 1988;318:1162; Geerts et al. N Engl J Med 1994;331:1601.

pedica, dove sono state sviluppate linee guida di profilassi (Tab. IV)<sup>12</sup>. Nonostante gli studi sull'incidenza del TEV nei pazienti medici siano di numero minore rispetto agli studi sui pazienti chirurgici, l'incidenza delle TVP diagnosticate con metodi obiettivi, in alcune categorie di tipo medico, come i pazienti con ictus cerebrale ischemico con paralisi, risulta paragonabile all'incidenza riscontrata nei pazienti ortopedici, cioè pari circa al 50-60% (Tab. V). Invece, studi condotti usando fibrinogeno marcato o venografia hanno mostrato un rischio, nei pazienti internistici presi nel loro complesso, pari circa al 16% (Tab. V)<sup>5</sup>.

Per i pazienti internistici non esistono, al momento attuale, linee guida definitive riguardo alla profilassi del TEV, e ciò a causa di diversi fattori quali: l'eterogeneità esistente nei disegni dei differenti trias disponibili, i differenti metodi usati per la diagnosi di trombosi venosa profonda (TVP), e la stessa eterogeneità di tale popolazione di pazienti (diversi tipi di patologie mediche).

Studi di confronto tra eparina non frazionata (ENF) a basse dosi (5000 IU 2 o 3 volte al di) e placebo, per 10-14 giorni, nei pazienti medici, hanno tuttavia chiaramente mostrato una riduzione (del 67%) di TVP, con minime complicanze emorragiche<sup>14 15</sup>. Anche le eparine a basso peso moleco-

lare (EBPM) e il fondaparinux sono stati sperimentati con successo nella profilassi del TEV in pazienti "medici". Nello studio MEDENOX (*Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin*), sono stati arruolati 1102 pazienti ospedalizzati, affetti per lo più da scompenso cardiaco congestizio, insufficienza respiratoria acuta, infezioni acute. I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi: 1) enoxaparina 20 mg una volta al di; 2) enoxaparina 40 mg una volta al di; 3) placebo<sup>16</sup>. La durata del trattamento è stata di 6-14 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dall'incidenza di TVP, determinata con venografia, dopo, in media, 10 giorni di ospedalizzazione, e di embolia polmonare (EP) documentata. L'incidenza di TEV è risultata del 14,9% per i pazienti trattati con placebo, del 15% per quelli che ricevevano enoxaparina alla dose di 20 mg al di, e del 5,5% in coloro che ricevevano enoxaparina alla dose di 40 mg al di ( $p < 0,001$  per i 40 mg vs. placebo)<sup>16</sup>. Riguardo al rischio di complicanze emorragiche, emorragie maggiori sono state riscontrate nell'1,1% dei pazienti trattati con placebo, 0,3% in coloro che erano trattati con i 20 mg di enoxaparina e dell'1,7% in coloro che ricevevano 40 mg di enoxaparina<sup>16</sup>. Diversi studi, inoltre, hanno confrontato l'efficacia di ENF vs. EBPM, e i dati disponibili dimostrano che le EBPM sono efficaci quanto la ENF e, in alcuni di questi studi, anche più efficaci, e più sicure, dell'ENF<sup>17-22</sup>.

Riguardo poi al rischio di TEV in pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva, bisogna sottolineare che si tratta per lo più di pazienti che presentano multipli fattori di rischio tromboembolico<sup>23 24</sup>. Il rischio di TEV in questi casi, in assenza di profilassi, va dal 28% al 31%<sup>23 24</sup>. Esistono pochi ma indicativi studi, randomizzati, che supportano l'uso della profilassi del TEV in terapia intensiva<sup>23 24</sup>. L'uso di ENF a basse dosi ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di TEV in questi pazienti<sup>5</sup>. Anche le EBPM sono efficaci in questi pazienti, come dimostrato nello studio di Fraisse et al., in cui l'uso della nadroparina (dosi aggiustate per il peso corporeo, circa 65 U/kg al di) riduceva il rischio di TEV, rispetto al placebo, dal 28% al 16% ( $p = 0,045$ ). Lo studio, randomizzato, prospettico, in doppio cieco, ha valutato 223 pazienti con BPCO scompensata sottoposti a ventilazione meccanica<sup>23</sup>.

Accanto al MEDENOX, altri due studi con caratteristiche metodologiche molto solide sono stati condotti nella profilassi del paziente medico, il PREVENT e l'ARTEMIS<sup>25 26</sup>. Lo

**Tab. VI.** Profilassi del TEV in pazienti "medici". Linee guida ACCP 2004.

In pazienti con condizioni mediche acute che vengono ricoverati in ospedale per scompenso cardiaco o patologie respiratorie gravi oppure che sono costretti a letto in presenza di fattori di rischio aggiuntivi (neoplasie, pregresso TEV, sepsi, malattie neurologiche acute, malattie infiammatorie croniche intestinali): eparina standard a basse dosi o EBPM (40 mg al dì) (grado 1A)

Se controindicata la profilassi eparinica → Mezzi fisici di profilassi (grado 1C+).

Da Geerts et al. <sup>5</sup>.

studio PREVENT (*Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of VTE in Immobilized Patients*) ha mostrato l'efficacia della profilassi con EBPM in 3700 pazienti, randomizzati a ricevere dalteparina 5000 IU al dì *vs.* placebo, per 14 giorni <sup>25</sup>. Lo studio ARTEMIS (*ARixtra for ThromboEmbolic Prevention in a Medical Indications Study*) invece ha valutato una bassa dose di fondaparinux, 2,5 mg al dì s.c., per 14 giorni, *vs.* placebo, in 849 pazienti internistici <sup>26</sup>.

In conclusione si può affermare che, sebbene ancora largamente sottoutilizzata, la profilassi farmacologica (e in aggiunta i mezzi "fisici" di profilassi) è assolutamente da attuare in pazienti ricoverati per patologie mediche acute, con età superiore ai 40 anni e, soprattutto, in presenza di fattori di rischio aggiuntivi di TEV (Tab. VI).

## Profilassi del TEV in chirurgia

Nei pazienti che vengono sottoposti a intervento di chirurgia generale, vi è un rischio, in media del 15-30%, di sviluppare eventi tromboembolici <sup>5</sup>. Come già detto, il rischio è condizionato, non solo dalla procedura chirurgica in sé, ma anche da fattori di rischio aggiuntivi, e peculiari per ogni paziente. Pertanto la valutazione individuale del paziente è indispensabile per guidare la scelta della più opportuna strategia di profilassi antitrombotica. Tuttavia, in ambito chirurgico, esiste la possibilità di semplificare tale valutazione del rischio del singolo paziente attraverso la suddivisione in 4 possibili livelli (basso rischio, rischio intermedio, alto, altissimo) sulla base di caratteristiche come l'età (più o meno di 40 anni), il tipo di intervento (chirurgia maggiore o minore), la presenza di altri fattori come cancro o pregresso TEV (Tab. III).

In caso, ad esempio, di soggetti che devono sottoporsi a chirurgia minore, che abbiano meno di 40 anni e che non abbiano fattori di rischio trombotico (basso rischio), è raccomandabile solo la precoce mobilizzazione. In caso di pazienti a rischio intermedio di TEV (chirurgia minore in persone di 40-60 anni, chirurgia minore in pazienti < 40 anni con fattori di rischio aggiuntivi, chirurgia maggiore in pazienti < 40 anni, senza altri fattori di rischio) si deve effettuare profilassi con eparina a basse dosi (5000 IU s.c.

ogni 12 ore) o EBPM ( $\leq 3400$  IU s.c. al dì) più elastocompressione <sup>5</sup>.

In caso di pazienti ad alto rischio (pazienti > 60 anni, pazienti < 40 anni, con fattori di rischio aggiuntivi, da sottoporre a chirurgia maggiore), è raccomandabile l'uso di eparina a basse dosi (5000 IU s.c. ogni 8 ore) o EBPM (> 3400 IU s.c. al dì) e della compressione pneumatica intermittente <sup>5</sup>. La profilassi farmacologica va effettuata per un periodo di almeno 7 giorni o per tutto il periodo di immobilizzazione del paziente.

In chirurgia ortopedica maggiore (artroprotesi di anca e di ginocchio, chirurgia per frattura d'anca), dato l'alto rischio di TEV, è raccomandata la profilassi (con EBPM ad alte dosi, cioè > 3400 IU al dì s.c., da iniziare 12 ore prima o 12 ore dopo l'intervento) in tutti i pazienti <sup>5</sup>. Il pentasaccaride (fondaparinux), alla dose di 2,5 mg al dì s.c., iniziato 6-8 ore dopo l'intervento, ha mostrato efficacia superiore alle EBPM in ortopedia tanto da essere raccomandato in profilassi come alternativa alle EBPM dalle linee guida dell'ACCP <sup>5</sup>. In chirurgia ortopedica è raccomandato protrarre la profilassi dopo la dimissione, per un periodo di almeno 4 settimane <sup>5</sup>.

## Profilassi del TEV in oncologia

La trombosi rappresenta una comune complicanza delle neoplasie <sup>27</sup>, ed è la seconda più frequente causa di morte nei pazienti oncologici <sup>28-29</sup>. Pazienti con neoplasie rappresentano sino al 20% di tutti i pazienti con TVP ed EP documentate <sup>30</sup>. Il rischio tromboembolico è ulteriormente aumentato in questi pazienti dagli interventi chirurgici, dalla chemioterapia, radioterapia e ormonoterapia, dall'immobilizzazione protratta, nonché dalla presenza di cateteri venosi centrali (CVC) <sup>31-34</sup>. Si calcola che i pazienti oncologici abbiano un rischio di TEV aumentato di circa 6 volte rispetto ai pazienti non neoplastici <sup>31</sup>. Gli episodi tromboembolici si manifestano spesso in stadi avanzati della neoplasia, ma possono anche avvenire prima che la neoplasia dia segni clinici di sé, spesso anticipando la diagnosi del tumore.

Sfortunatamente, ancora non è stato individuato come esattamente prevedere quali pazienti, tra quelli con neoplasia, svilupperà una trombosi, anche perché tale rischio è variabile a seconda del tipo tumorale <sup>35-37</sup>.

Profilassi del TEV in chirurgia oncologica: I pazienti con neoplasie che si sottopongono a interventi chirurgici hanno un rischio di almeno 2 volte di sviluppare TVP postoperatorie, e un rischio aumentato di più di 3 volte di EP, rispetto a pazienti non oncologici sottoposti alle stesse procedure <sup>38-40</sup>. Peraltro, la presenza della neoplasia sembra costituire un predittore indipendente di scarsa risposta alla stessa profilassi perioperatoria.

Diversi studi hanno suggerito che l'eparina non frazionata e le EBPM riducono efficacemente il rischio di TEV in seguito alla chirurgia per cancro <sup>41-48</sup>.

Questi risultati sono stati confermati ulteriormente dallo studio ENOXACAN I, studio prospettico, randomizzato,

la sicurezza, valutata in termini di complicanze emorragiche, è risultata sovrapponibile fra le due eparine<sup>49</sup>. Per tale motivo e per i loro ben noti vantaggi (la monosomministrazione giornaliera, il profilo farmacologico più favorevole e la minore associazione con la trombocitopenia da eparina), le EBPM sono oggi considerate di scelta, rispetto alla ENF, in campo oncologico<sup>5</sup>. Questo studio ha anche sottolineato la necessità di utilizzare, in chirurgia oncologica, di dosi di EBPM più elevate rispetto alla chirurgia non oncologica, come peraltro già dimostrato dallo studio di Bergqvist et al. nel 1995<sup>50</sup>. Tale studio multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della EBPM dalteparina 5000 UI/die *vs.* 2500 UI/die in pazienti sottoposti a chirurgia addominale in elezione (2097 pazienti arruolati, di cui il 65% con neoplasie). L'incidenza di TVP era del 14,9% nei pazienti che ricevevano la dose 2500 UI/die rispetto all'8,5% di quelli che ricevevano la dose 5000 UI/die. Tale differenza era statisticamente significativa e non era associata a incremento, con la dose, delle complicanze emorragiche in questi pazienti<sup>50</sup>.

Riguardo alla durata ottimale della profilassi perioperatoria in pazienti oncologici, non solo esistono evidenze che il rischio di TEV si mantiene elevato per diverse settimane dopo gli interventi di chirurgia maggiore, ma, sulla base delle esperienze condotte in ambito ortopedico, si ritiene attualmente indicata una profilassi protratta fino a un mese dopo l'intervento<sup>5</sup>. Infatti lo studio ENOXACAN II, che ha paragonato l'efficacia della EBPM enoxaparina 4000 UI/die somministrata per una settimana, verso la stessa dose prolungata per quattro settimane dopo l'intervento, per la profilassi del TEV in chirurgia oncologica addominale e pelvica in elezione in 332 pazienti, ha dimostrato che la somministrazione di enoxaparina per quattro settimane, è più efficace nel ridurre le TVP postoperatorie rispetto alla somministrazione per una sola settimana dopo l'intervento, e tale vantaggio persiste nei 3 mesi successivi di follow-up<sup>51</sup>. La riduzione delle TVP è risultata statisticamente significativa passando dal 12% al 4,8% nei pazienti con profilassi estese (riduzione del 59% del rischio relativo)<sup>51</sup>. Tali dati sono stati confermati da una recente metanalisi che ha incluso 1037 pazienti oncologici, e che ha mostrato come la profilassi protratta per 4-5 settimane riduca significativamente il rischio di TEV ( $p = 0,0005$  per le TVP totali;  $p < 0,01$  per le TVP prossimali)<sup>52</sup>.

Sulla base dei dati della letteratura sinora disponibili, pertanto, nei pazienti oncologici candidati a interventi chirurgici, le più recenti linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) raccomandano l'adozione di profilassi con ENF (5000 UI ogni 8 ore) oppure con EBPM a dosi superiori alle 3400 U (raccomandazione di grado IA) in associazione ai mezzi fisici di profilassi<sup>5</sup>. Viene raccomandata altresì la profilassi con EBPM anche dopo la dimissione per un periodo complessivo di 4-5 settimane dalla chirurgia (grado 2A) (Tab. VII)<sup>5</sup>.

Profilassi in corso di trattamenti antitumorali farmacologici (chemioterapia e ormonoterapia): se nel paziente oncologico chirurgico esistono ormai in letteratura dati sufficientemente precisi sulle dosi e sulla durata della profilassi del TEV, il tipo di profilassi antitrombotica da attuare nei pa-

multicentrico, che ha arruolato 631 pazienti oncologici candidati a ricevere interventi di chirurgia addominale e pelvica, per confrontare l'efficacia e la sicurezza della EBPM enoxaparina 40 mg/die s.c. *vs.* ENF a basse dosi s.c. (5000 U x 3 al di)<sup>49</sup>. L'incidenza di TVP, valutata flebograficamente, è stata del 18,2% nei pazienti in profilassi con ENF, rispetto al 14,7% nel gruppo in profilassi con enoxaparina, indicando un'efficacia superiore della EBPM seppure non statisticamente significativa ( $p = NS$ ). Anche zienti oncologici non chirurgici non è ancora chiaramente stabilito. Infatti il rischio tromboembolico associato ai vari trattamenti antineoplastici è ancora in via di definizione. I dati più significativi e maggiori certezze sono disponibili solo per il tumore della mammella: in questa particolare neoplasia, il tipo di terapia (la terapia ormonale con tamoxifene, la chemioterapia, la terapia combinata) e il progredire dello stadio della malattia influenzano il rischio di TEV<sup>53 54</sup>. Il primo studio che ha valutato la profilassi antitrombotica in pazienti oncologici non chirurgici (oncologia medica) è quello di Levine et al. del 1994, che ha dimostrato l'efficacia del warfarin a basse dosi (*International Normalized Ratio* [INR] tra 1,3 e 1,9) nel ridurre in maniera significativa il rischio di TEV in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico in corso di chemioterapia<sup>54</sup>.

Tale schema di profilassi è tuttavia piuttosto complesso, nella gestione generale di queste pazienti peraltro già di per sé difficile. Per tale motivo, vi è grande interesse per un impiego delle EBPM nella tromboprofilassi in corso di chemioterapia. Lo studio FAMOUS (*Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study*), disegnato allo scopo di valutare la sopravvivenza a un anno di 382 pazienti con neoplasia avanzata trattati con dalteparina alla dose di 5000 U s.c. al di, *vs.* placebo, per circa 9 mesi, ha invece mostrato un tasso di TEV sintomatico sovrapponibile tra pazienti trattati e placebo<sup>55</sup>. Attualmente sono però in corso diversi trial clinici di tromboprofilassi specificamente basati sul ruolo delle EBPM in pazienti in corso di chemioterapia. Alcuni studi in corso come il TOPIC I e il TOPIC II, hanno valutato l'efficacia della EBPM certoparina in corso di chemio e radioterapia in pazienti affetti, rispettivamente, da carcinoma della mammella e carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule. Un altro studio, denominato PROTECHT, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, tuttora in corso, valuterà l'efficacia della tromboprofilassi con la EBPM nadroparina in 1200 pazienti trattati con chemioterapia per tumore in stadio avanzato del polmone, mammella, tratto gastrointestinale (stomaco, intestino, pancreas), ovaio, e della testa-collo.

Infine, lo studio multicentrico PRODIGE ha valutato l'efficacia della EBPM dalteparina in pazienti affetti da glioblastoma cerebrale, in stadio 3 e 4, sottoposti a trattamento chemioterapico, nei 6-12 mesi successivi alla exeresi chirurgica del tumore. Questi trial permetteranno di meglio definire l'efficacia e il rapporto rischio/beneficio della profilassi antitrombotica in pazienti oncologici medici. In attesa di tali risposte e sulla base della mancanza di definitivi dati sull'argomento, sembra opportuno *non attuare una profilassi "generalizzata"* ai pazienti oncologici sottoposti a terapia farmacologica antitumorale soprattutto se

si tratta di pazienti ambulatoriali, quindi non ospedalizzati, né immobilizzati a letto. D'altra parte, in condizioni particolari, come l'ospedalizzazione e l'eventuale sovrapposizione alla neoplasia e alla chemioterapia di ulteriori fattori di rischio tromboembolico, si dovrebbe attuare, in tali pazienti, una profilassi, alla stregua dei pazienti di medicina interna, come peraltro già dimostrato nello studio MEDENOX (20) e anche ribadito dalle più recenti linee guida dell'ACCP (grado 1A) <sup>5</sup>.

Profilassi del TEV associato a CVC: la presenza di un CVC rappresenta un fattore di rischio indipendente di trombosi venosa dell'arto superiore nella popolazione generale. Peraltro, la trombosi da CVC predispone i pazienti oncologici a infezione e sepsi da catetere, nonché alla necessità di valutare la rimozione e sostituzione del CVC <sup>5,56</sup>.

Così come non vi sono certezze riguardo alla profilassi in corso di chemioterapia, anche la reale dimensione del rischio tromboembolico associato al posizionamento del CVC non è ancora definita con certezza. Gli studi sinora disponibili in letteratura, che hanno valutato il rischio di TEV su base di studi flebografici o ecografici, hanno in realtà mostrato un'incidenza di TVP estremamente variabile <sup>57-59</sup>. I trial condotti in questo campo sono ancora poco numerosi e non consentono ancora di trarre conclusioni definitive sulla profilassi della TVP da CVC.

Nel 1990 uno studio prospettico, randomizzato, ha suggerito l'utilità della profilassi con warfarin a dosi fisse di 1 mg/die per la prevenzione delle TVP correlate ai CVC <sup>60</sup>. Successivamente un altro studio ha dimostrato l'efficacia della profilassi con EBPM nel prevenire le TVP CVC-correlate <sup>61</sup>. Tale studio è stato sospeso prematuramente e ha arruolato un numero limitato di pazienti. Il più recente studio ETHICS (Verso et al.), ha valutato la profilassi con enoxaparina alla dose di 4000 U s.c. al dì, *vs.* placebo, in 400

**Il tromboembolismo venoso (TEV), termine che si riferisce alla trombosi venosa profonda (TVP) e all'embolia polmonare (EP), rappresenta la più comune patologia cardiovascolare dopo l'infarto del miocardio e l'ictus ischemico cerebrale. Il TEV è patologia prevalentemente geriatrica, essendo massima la sua frequenza dopo i 60 anni. Di fatto, se l'incidenza annuale nella popolazione generale è circa 1 su 1000 abitanti, dopo gli 80 anni essa è tre volte più elevata. La patogenesi del TEV è multifattoriale, e coinvolge sia fattori acquisiti (la chirurgia, i traumi, l'uso di terapia ormonale sostitutiva/contraccettivi orali, le neoplasie, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, patologie mediche come l'infarto del miocardio, lo scompenso cardiaco congestizio e l'ictus ischemico acuto con paralisi degli arti inferiori), sia fattori ereditari (trombofiliche ereditarie, come il deficit di anticoagulanti naturali, la mutazione del fattore V tipo Leiden e la mutazione G20210A della protrombina). La presenza di più fattori predisponenti, contemporaneamente, amplifica di molto il rischio. Nei pazienti con condizioni di rischio mediche, così come**

#### Tab. VII. Linee guida ACCP 2004 in oncologia.

Nei pazienti oncologici si raccomanda l'uso di profilassi farmacologica peri-operatoria per l'elevato rischio di TEV, per una durata di 4 settimane (grado 1A)

Pazienti oncologici ospedalizzati costretti a letto o affetti da patologie mediche acute, devono ricevere tromboprolifassi (EBPM 40 mg/die) (grado 1A)

Non si raccomanda l'uso routinario della tromboprolifassi in tutti i pazienti oncologici ambulatoriali con CVC (grado 2B).

Da Geerts et al. <sup>5</sup>.

pazienti, per 42 giorni e ha mostrato una riduzione del RR di TEV a carico dell'arto superiore a 6 settimane, valutato con flebografia, del 21%, non statisticamente significativa, e un incremento di emorragie minori, in assenza di complicanze emorragiche maggiori <sup>62</sup>. La possibile spiegazione di questa discrepanza di dati tra i vecchi e i nuovi studi può essere dovuta al fatto che l'introduzione di nuovi cateteri e un miglioramento delle tecniche di inserimento dei cateteri stessi possa aver ridotto il rischio di TVP.

Pertanto, almeno al momento, non vi è consenso sull'efficacia di una profilassi estensiva in pazienti neoplastici con CVC. Tuttavia, nella pratica clinica, sarebbe opportuno prendere in considerazione la profilassi in casi selezionati di pazienti con fattori di rischio aggiuntivi (ad es. età avanzata, oppure malattia in fase metastatica).

Le recenti linee guida dell'ACCP <sup>5</sup> a tal proposito infatti non raccomandano la profilassi con EBPM o con il warfarin a dose fissa (Tab. VII). La profilassi con EBPM può essere considerata nel singolo paziente in presenza di altri fattori di rischio trombotico (grado 2B) <sup>5</sup>.

nei pazienti che si sottopongono a interventi chirurgici, il rischio di TEV è ulteriormente aumentato in caso di coesistenza della condizione medica o chirurgica in atto con altri fattori, come ad esempio l'età avanzata, o un pregresso episodio di TEV. In questa rassegna, sono riassunte le principali raccomandazioni, tratte dai risultati di trial clinici randomizzati e dalle più recenti linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP), in tema di prevenzione della malattia tromboembolica venosa, in ambito sia medico sia chirurgico, e in diverse categorie di rischio. L'eparina e le eparine a basso peso molecolare (EBPM) rappresentano i farmaci di riferimento nella prevenzione primaria del TEV, accanto ai mezzi "fisici" (elastocompressione e compressione pneumatica intermittente). Alcuni nuovi farmaci anticoagulanti (il fondaparinux, in particolare) si sono di recente aggiunti alle eparine come alternative sicure ed efficaci in tromboprolifassi.

**Parole chiave:** embolia polmonare, ictus, tromboembolismo venoso, prevenzione

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Hirsh J, Lee AY. *How we diagnose and treat deep vein thrombosis*. Blood 2002;99:3102-10.
- <sup>2</sup> Martinelli I. *Risk factors in venous thromboembolism*. Thromb Haemost 2001;86:395-403.
- <sup>3</sup> Di Minno G, Tufano A, Cerbone AM. *Antithrombotic drugs for older subjects. Guidelines formulated jointly by the SISET and SGG*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001;11:41-62.
- <sup>4</sup> Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. *The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly*. Arch Intern Med 1994;154:861-6.
- <sup>5</sup> Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. *Prevention of venous thromboembolism*. Chest 2004;126:S338-400.
- <sup>6</sup> Oger E, Bressollette L, Nonent M, Lacut K, Guias B, Couturad F, et al. *High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients. The TADEUS project*. Thromb Haemost 2002;88:592-7.
- <sup>7</sup> Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. *The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients*. Arch Intern Med 1992;152:1660-4.
- <sup>8</sup> Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Jamon C, et al.; Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients*. N Engl J Med 1999;341:793-800.
- <sup>9</sup> Bergmann JF, Elkharrat D. *Prevention of venous thromboembolic risk in non-surgical patients*. Haemostasis 1996;26(Suppl.2):16-23.
- <sup>10</sup> Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber I, Rodstein M. *Autopsy study of the elderly institutionalised patients*. Arch intern Med 1988;48:173-6.
- <sup>11</sup> Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. *Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study*. Arch Intern Med 1988;148:1425-6.
- <sup>12</sup> Lindblad B, Sternby NH, Berqvist D. *Incidence of venous thromboembolism verified by necroscopy over 30 years*. BMJ 1991;302:709-11.
- <sup>13</sup> Goldhaber SZ. *Venous thromboembolism prophylaxis in medical patients*. Thromb Haemost 1999;82:899-901.
- <sup>14</sup> Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. *Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin*. Scott Med J 1981;26:115-7.
- <sup>15</sup> Cade JF. *High-risk of the critically ill for VTE*. Crit Care Med 1982;10:448-50.
- <sup>16</sup> Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. *A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of VTE in acutely ill medical patients*. N Engl J Med 1999;341:793-800.
- <sup>17</sup> Bergmann J-F, Neuhart E. *A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness*. Thromb Haemost 1996;76:529-34.
- <sup>18</sup> Harenberg J, Schomaker U, Flosbach CW. *Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in the prevention of thromboembolic events in medical patients at increased thromboembolic risk [abstract]*. Blood 1999;94(Suppl.1):339a.
- <sup>19</sup> Harenberg J, Kallenbach B, Martin U, Dempfle CE, Zimmermann R, Kübler W, et al. *Randomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep-vein thrombosis in medical patients*. Thromb Res 1990;59:639-50.
- <sup>20</sup> Harenberg J, Roebruck P, Heene D. *Subcutaneous low-molecular weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients*. Haemostasis 1996;26:127-39.
- <sup>21</sup> Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. *The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin)*. Haemostasis 1996;26(Suppl.2):49-56.
- <sup>22</sup> Kleber FX, Witt C, Flosbach CW. *Study to compare the efficacy and safety of the LMWH enoxaparin and standard heparin in the prevention of thromboembolic events in medical patients with cardiopulmonary diseases*. Ann Hematol 1998;76(Suppl.1):A93.
- <sup>23</sup> Fraise F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feisel M, et al. *Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1109-14.
- <sup>24</sup> Kupfer Y, Anwar J, Senenviratne C. *Prophylaxis with subcutaneous heparin significantly reduces the incidence of deep venous thrombophlebitis in the critically ill [abstract]*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(Suppl.):A519.
- <sup>25</sup> Leizorovics A, Cohen AT, Darmon JY. *Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients*. Circulation 2004;110:874-9.
- <sup>26</sup> Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al.; ARTEMIS Investigators. *Efficacy and safety of Fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial (ARTEMIS)*. BMJ 2006;332:325-9.
- <sup>27</sup> Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. *Cancer and venous thromboembolism*. Lancet Oncol 2005;6:401-10.
- <sup>28</sup> Caine GJ, Stonelake PS, Lip GYH, Kehoe ST. *The hyper coagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate*. Neoplasia 2002;4:465-73.
- <sup>29</sup> Lee AYY, Levine MN. *Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes*. Circulation 2003;107:117-21.
- <sup>30</sup> Caine GJ, Stonelake PS, Rea D, Lip GYH. *Coagulopathic complications in breast cancer*. Cancer 2003;98:1578-86.
- <sup>31</sup> Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study*. Arch Intern Med 2000;160:809-15.
- <sup>32</sup> Falanga A, Donati MB. *Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy*. Int J of Hematol 2001;73:137-44.
- <sup>33</sup> Rickles FR, Falanga A. *Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer*. Thromb Res 2001;102:V215-24.
- <sup>34</sup> Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. *Venous thromboembolism and cancer*. Lancet 1998;351:1077-80.
- <sup>35</sup> Falanga A, Rickles FR. *Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patients*. Semin Thromb Haemost 1999;25:173-82.
- <sup>36</sup> Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. *Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics*. Thromb Haemost 2002;87:575-9.
- <sup>37</sup> Thodiyil PA, Kakkar AK. *Variations in relative risk of venous thromboembolism in different cancers*. Thromb haemost 2002;87:1076-7.
- <sup>38</sup> Gallus AS. *Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer*. Thromb Haemost 1997;78:126-32.
- <sup>39</sup> Kakkar AK, Williamson RCN. *Prevention of venous thromboem-*

- bolism in cancer patients.* *Semin Thromb Haemost* 1999;25:239-43.
- <sup>40</sup> Bergqvist D. *Venous thromboembolism and cancer: prevention of VTE.* *Thromb Res* 2001;102:V209-13.
- <sup>41</sup> Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, Hallbook T, Lindblad B, Risberg B, et al. *Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis.* *Br J Surg* 1986;73:204-8.
- <sup>42</sup> Bergqvist D, Matzsch T, Burmark US, Frisell J, Guillaud O, Hallbook T, et al. *Low molecular weight heparin given in the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in the prevention of thrombosis.* *Br J Surg* 1988;75:888-91.
- <sup>43</sup> Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. *Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in the prevention of postoperative thrombosis.* *Br J Surg* 1988;75:128-31.
- <sup>44</sup> Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, Boissel JP. *Prevention of postoperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicenter double-blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin.* *Br J Surg* 1991;78:412-6.
- <sup>45</sup> International Multicentre Trial. *Prevention of fatal pulmonary embolism by low doses of heparin.* *Lancet* 1975;2:45-51.
- <sup>46</sup> Clagett GP, Reisch JS. *Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis.* *Ann Surg* 1988;208:227-40.
- <sup>47</sup> Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. *Meta-analysis of low-molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery.* *Br J Surg* 2001;88:913-30.
- <sup>48</sup> McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, et al.; Canadian Colorectal Surgery DVT Prophylaxis Trial investigators. *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* 2001;233:438-44.
- <sup>49</sup> ENOXACAN Study Group. *Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment.* *Br J Surg* 1997;84:1099-103.
- <sup>50</sup> Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, Frisell J, Hallbook T, Hedberg M. *Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xa I units in 2070 patients.* *Br J Surg* 1995;82:496-501.
- <sup>51</sup> Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al.; ENOXACAN II Investigators. *Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer.* *N Engl J Med* 2002;346:975-80.
- <sup>52</sup> Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN. *Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients after cancer operations: a meta-analysis.* *J Thromb Haemost* 2005;3(Suppl.1):P2213.
- <sup>53</sup> Saphner T, Tormey DC, Gray R. *Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer.* *J Clin Oncol* 1991;9:286-94.
- <sup>54</sup> Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. *Double blind randomised trial of very low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer.* *Lancet* 1994;343:886-9.
- <sup>55</sup> Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. *Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS).* *J Clin Oncol* 2004;22:1944-8.
- <sup>56</sup> Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. *Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials.* *Chest* 1998;113:165-71.
- <sup>57</sup> Verso M, Agnelli G. *Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients.* *J Clin Oncol* 2003;21:3665-75.
- <sup>58</sup> Bona RD. *Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients.* *Semin Thromb Haemost* 1999;25:147-56.
- <sup>59</sup> Klerk CP, Smorenburg SM, Buller HR. *Thrombosis prophylaxis in patients populations with a central venous catheter: a systematic review.* *Arch Intern Med* 2003;163:1913-21.
- <sup>60</sup> Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, et al. *Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial.* *Ann Intern Med* 1990;112:423-8.
- <sup>61</sup> Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, et al. *Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices - prophylaxis with a low molecular weight heparin (fragmin).* *Thromb Haemost* 1996;75:251-3.
- <sup>62</sup> Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, Di Somma FC, Paoletti F, Ageno W, et al. *Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients.* *J Clin Oncol* 2005;23:4057-62.