E' utile la profilassi con eparina nei traumi degli arti inferiori per prevenire la TVP?

Data 09 settembre 2009
Categoria ortopedia

Le complicanze trombotiche sono comuni nelle fratture degli arti inferiori e la profilassi con Eparine a Basso Peso Molecolare è efficace nel ridurre l'incidenza di Trombosi Venosa Profonda ed Embolia Polmonare.

Una revisione sistematica (1) ha cercato di rispondere alla domanda trovando 6 RCT con un totale di 1490 pazienti con traumi o fratture immobilizzati con gesso. Il gruppo (n=750) in trattamento con Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) ha presentato un'incidenza di Trombosi Venosa Profonda (TVP) variabile dallo 0% al 37% (75/750) ed il gruppo di controllo dal 4,3% al 40% (134/740) con un Odds Ratio di 0,49, IC 0,34 a 0,72.

In quattro studi i pazienti inclusi presentavano una varietà di traumi diversi: da fratture a traumi dei tessuti molli e rotture di tendini (Jorgensen 2002; Kock 1995; Kujath 1993; Lassen 2002). Il rischio era in relazione al tipo di lesione, come l'esistenza di trauma ai tessuti molli, al tipo e alla durata dell'intervento chirurgico.

Due studi hanno considerato uno specifico gruppo di traumi (Lapidus 2007a , Lapidus 2007b).
Tre studi hanno fatto uso di Ultrasuoni (Kock 1995; Kujath 1993, Lapidus 2007a) e tre hanno usato la Venografia (Jorgensen 2002 ; Lapidus 2007b ; Lassen 2002) per la diagnosi di TVP.

La Venografia viene considerata il Gold Standard per la diagnosi ma è raramente usata nella pratica clinica. Gli US e il Doppler hanno una bassa sensibilità e specificità rispetto alla Venografia e questo potrebbe essere la spiegazione dell'ampia variabilità dei risultati.

Lo studio di Lassen (2002) ha incluso pazienti che hanno ricevuto fino a 4 giorni di EBPM (32% dei pazienti). Un altro studio trattava tutti i pazienti con EBPM per una settimana prima della randomizzazione (Lapidus 2007). Questo potrebbe livellare gli effetti nei due gruppi e sottostimare l'effetto del trattamento.

La dose di 3500 UI di tinzaparina potrebbe essere stata troppo bassa dal momento che uno studio ha mostrato un effetto antitrombotico simile usando 4500 UI di tinzaparina rispetto a 40 mg di enoxaparina, che viene considerata la dose standard in chirurgia ortopedica (Eriksson 2001). Questa possibilità potrebbe creare una sottostima dell'effetto profilattico.

Lo studio di Kujath (1993) comprendeva 253 pazienti dei quali 126 hanno ricevuto Fraxiparina e 127 nessuna profilassi. L'incidenza di TVP è stata del 16,5% (n=21) nel gruppo di controllo e 4,8% (n=6) nel gruppo attivo, Odds Ratio 0,25 (IC, 0,10-0,65).

Lo studio di Kock (1995) comprendeva 163 pazienti nel gruppo di controllo e 176 nel gruppo attivo. L'incidenza di TVP nel gruppo attivo è stata del 0% vs 4,3% (n=7) del gruppo di controllo, Odds Ratio 0,06, IC 0,00-1,04).

Nello studio di Jorgensen (2002) le TVP diagnosticate con venografia sono state 10 su 99 nel gruppo del trattamento e 18 su 106 nel gruppo di controllo. La differenza non è risultata statisticamente significativa, OR 0,55, IC 0,24-1,26.

Lo studio di Lassen (2002) ha trovato una TVP in 35 su 188 pazienti nel gruppo di controllo e in 17 su 188 pazienti nel gruppo di trattamento, OR 0,4, IC 0,24-0,83.

Lapidus et al hanno pubblicato 2 studi nel 2007. Uno sulla profilassi dopo trattamento chirurgico per rottura del tendine di Achille ha trovato un'alta incidenza di TVP: 37% nel gruppo di trattamento vs 40% del gruppo di controllo. La differenza non è risultata statisticamente significativa (p=0,8). L'altro studio sulla profilassi prolungata durante immobilizzazione dopo chirurgia della caviglia non ha evidenziato una differenza significativa: 21% nel gruppo di trattamento vs 31% del gruppo di controllo. (p=0,07)

Grafici dei risultati della metanalisi

[url]http://www.pillole.org/public/aspnuke/downloads/documenti/tabmetaeparine.pdf[/url]

Effettiavversi

Episodi di sanguinamento maggiore sono stati riportati in 2 pazienti su 750. Gli episodi di sanguinamento minore sono stati 14 tra i pazienti trattati e 2 tra i non trattati.

Gli autori della presente Revisione Sistematica consigliano di usare le EBPM in tutti i casi di traumi, con e senza apparecchio gessato, agli arti inferiori per tutto il periodo di immobilizzazione.

E' da sottolineare che, nonostante la profilassi con EBPM, l'incidenza di TVP va da 0% a 10%. (1)

Nessuno studio ha valutato la profilassi con Warfarin vs EBPM nelle fratture distali.

Cosa dicono le Linee Guida

L' American College of Chest Physicians (2) non raccomanda la profilassi generalizzata per le fratture isolate delle estremità distali al di sotto del ginocchio per via del costo e per evidenze insufficienti di una significativa riduzione delle TVP clinicamente importanti pur ammettendo che la profilassi diminuisce il rischio di TVP asintomatiche e che questo approccio è lo standard in Europa. Per via delle limitate evidenze, affermano, non sono in grado di aiutare il medico a decidere quali pazienti affidare alla profilassi lasciando la decisione al medico.

Le LG SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (6) affermano che non ci sono evidenze che qualsiasi metodo di prevenzione riduca il rischio di TVP clinicamente rilevabili nei pazienti con trauma.

Un International Consensus Statement del 2006 (7) dichiara che la profilassi della TVP nei traumi o fratture isolate sotto il ginocchio non sono da raccomandare a tutti ma solo dopo una valutazione del rischio individuale.

Una LG della Società Spagnola di Pneumologia (8) del 2008 raccomanda di non fare profilassi a tutti i pazienti con traumi isolati alle estremità inferiori ma solo se il paziente ha rischi aggiuntivi per TVP.

Le LG Italiane (9) raccomandano la profilassi con EBPM a dosi profilattiche dal momento dell'instaurarsi dell'immobilità per la frattura e per tutta la durata dell'immobilità o della ridotta mobilità.

Tali LG non citano la Revisione Sistematica della Cochrane. Inoltre attuare la profilassi in un paziente solo se presenta un fattore di rischio è molto difficile in quanto, anche se assenti, nella maggior parte dei casi non è possibile sapere se il paziente sia portatore di una trombofilia mai indagata.

Raccomandazioni per la pratica clinica

E' prassi comune che un paziente con traumi, distorsioni o fratture si rechi in pronto soccorso perché viene valutato subito con esame radiografico e visita e poi si rechi dal MMG con un suggerimento da parte dello specialista per una prescrizione di EBPM. Sarebbe buona pratica che il medico della struttura pubblica prescrivesse direttamente i farmaci sul modulario del servizio sanitario regionale, come previsto dalle vigenti norme, evitando conflitti tra il medico di medicina generale ed il paziente in quanto, oltre alla condivisione scientifica, esiste anche il problema del rispetto delle norme relative al rimborso di farmaci prescritti al di fuori delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC). Infatti non tutte le eparine hanno in scheda tecnica un' AIC che ne preveda l'uso a scopo preventivo della tromboembolia in pazienti non operati.

Dalla presente Revisione Sistematica si evince che occorre trattare tutti i pazienti con traumi, con o senza gesso, agli arti inferiori. I dati della metanalisi documentano l'utilità della profilassi in tutti i tipi di traumi e anche per le TVP sintomatiche esiste una differenza statisticamente significativa.

Domande senza risposta riguardano la dose di EBPM e la durata del trattamento. Come si è visto la TVP può insorgere anche nei pazienti trattati con EBPM. Negli studi recensiti si è usata una dose fissa e probabilmente la dose standard potrebbe essere quella di enoxaparina 40 mg o altra EBPM in dosi equivalenti.

Un'alternativa alla enoxaparina potrebbe essere il fondaparinux in dose di 2,5 mg/die. Questo nuovo farmaco si è dimostrato più efficace rispetto all' enoxaparina riducendo di circa il 50% gli eventi tromboembolici nei pazienti sottoposti a interventi per chirurgia maggiore ortopedica rispetto alla enoxaparina (3). Anche uno studio di costo-efficacia si è rivelato a favore del fondaparinux. (4) Il costo giornaliero di una fiala di Clexane 4000UI è di 5,45 contro i 6,75 dell'Arixtra 2,5 mg.

Il costo giornaliero, calcolato in base al prezzo di vendita al pubblico, di una fiala di Enoxaparina sodica 4000UI è di 5,45 contro i 6,75 dell'Arixtra 2,5 mg.
Va rilevato, però, che la maggior efficacia del fondaparinux si sostanzia prevalentemente nella diminuzione delle trombosi venose profonde asintomatiche che, di norma, tendono a scomparire senza complicazioni e non esiste una correlazione lineare tra reperti venografici ed esiti clinici, il dato in sé ha una valenza pratica incerta. Sulla base di criteri clinicamente più rilevanti, vale a dire mortalità, embolia polmonare fatale e non fatale o trombosi venosa profonda sintomatica ad 11 giorni non è emersa alcuna differenza tra fondaparinux ed enoxaparina.

ClementinoStefanetti

Bibliografia

1. Testroote M, Stigter W, de Visser DC, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization.
Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4)
2. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133;381S-453S.

3. Turpie AG. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med.2002;162:1833-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196081
4. Dranitsaris G. Pharmacoeconomic analysis of fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of thromboembolic events in orthopedic surgery patients. Fondaparinux Canadian Health Economic Study Investigators. Am J Cardiovasc Drugs.2004;4:325-33. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15449974
5. Calcolo del Rischio in Chirurgia Ortopedica. CeVEAS http://www.ceveas.it/flex/cm/pages/ServeAttachment.php/L/IT/D/D.edd407e3b5bc24ddab73/P/BLOB%3AID%3D65
6. Line Guida SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). 2002.
7. PREVENTION AND TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM. International Consensus Statement. 2006. http://www.venousdisease.com/International%20Consensus%20guidelines.pdf
8. Otero Candelera R. Prophylaxis of venous thromboembolism. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Arch Bronconeumol. 2008 Mar;44(3):160-9. http://external.doyma.es/pdf/260/260v44n03a13117244pdf001.pdf
9. Guida per la Diagnosi e il Trattamento della Trombosi Venosa Profonda in Medicina Generale. SIAPAV-SISET-CIF-FCSA-SIMEU-SIMG. 2002. http://www.siset.org/lineeguida/all_pdf/TVPguida.pdf

Commento di Roberto Dimitri *

La revisione della letteratura è ben strutturata e coglie gli aspetti ancora non risolti del problema:

-Come mai nonostante la profilassi eparinica l' incidenza della malattia trombo embolica non è azzerata?

-Come mai esistono differenze cosi' evidenti nella diagnosi di TVP post trauma o post-operatoria?

Purtroppo la letteratura scientifica è piena di lavori che valutano l'impatto della profilassi eparinica (in particolare nei pazienti ortopedici in generale) ma non esistono altrettanti lavori che prendano in considerazione l'utilizzo di piu' mezzi di profilassi (EBPM + elastocompressione + compressione pneumatica intermittente + mobilizzazione precoce e così via). Il tentativo è sempre quello di dimostrare che l'eparina è più efficace agli altri mezzi di prevenzione, ma c'è poco interesse a ribadire che conviene utilizzarli tutti per ottenere una riduzione ancora maggiore della complicanza TVP.

Anche la revisione eseguita in questo lavoro evidenzia come il rischio viene valutato prevalentemente nei riguardi dell'evento traumatico o dell'intervento chirurgico e non in relazione al profilo clinico del paziente.

In sostanza non tutti gli interventi ed i traumi sono a rischio di TVP, ma lo diventano se è il paziente portatore di numerosi fattori di rischio (obesità, cardiopatie, precedenti anamnestici per TVP, familiarità, scarsa attitudine alla deambulazione e così via).
La diagnosi di TVP post trauma o post procedura è purtroppo viziata da numerose variabili (fra cui la difficoltà ad eseguire un esame ecocolordoppler in un paziente magari ingessato o perché la diagnosi di TVP distale a volte può sfuggire all'esame eco). La migliore accuratezza diagnostica si ottiene con l'esame flebografico che tuttavia, per motivi economici e di gestione è stato praticamente abbandonato e non sarebbe comunque di routinaria applicazione.
In conclusione bisognerebbe valutare sempre il rischio individuale del paziente e stratificare il rischio non solo in base al trauma o all'intervento . La suddivisione del paziente in classi o score a maggior o minor rischio dovrebbe consentire di stabilire se la profilassi eparinica possa essere sufficiente, se la dose idonea allo scopo sia quella standard o vada adattata ad esempio al peso del paziente e se sia necessario associare altre tecniche di prevenzione non farmacologiche.

* *Professore a Contratto presso la Scuola di Specializzazione di Chirurgia Vascolare della Universita' degli Studi di Pisa*
Responsabile dell'Istituto Flebologico Italiano
Specialista in Chirurgia Generale e Chirurgia Vascolare

Bibliografia

Roberto Di Mitri, Mauro Ferrari, Alberto Balbarini, Raffaella Berchiolli: Il rischio trombo embolico in chirurgia ortopedica. Edito a stampa Giugno 2000 Caroti editori.

Sitmann Todd B et al: Prevention of perioperative deep venous thrombosis and pulmonary embolism Jackson. Medicine 1998.

Bounemeaux H et al: Integrating Pharmacologic and mechanical prophylaxis of venous thromboembolism. Thrombosis and Haemostasis 1999 Aug; 82(2):931-37.