

Regione Siciliana

1

Sistema Regionale Linee Guida

## Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso



## **Regione Siciliana - Assessorato alla Salute**

### **Lucia Borsellino**

Dirigente Generale  
Dipartimento Attività sanitarie e Osservatorio Epidemiologico

### **Maurizio Guizzardi**

Dirigente Generale  
Dipartimento Pianificazione Strategica

### **Giuseppe Murolo**

Dirigente Responsabile Servizio 5 - Qualità, Governo Clinico, Sicurezza dei Pazienti  
Dipartimento Attività sanitarie e Osservatorio Epidemiologico

### **Giovanni De Luca**

Dirigente Responsabile U.O. Qualità e Governo Clinico  
Dipartimento Attività sanitarie e Osservatorio Epidemiologico

### **Rosalia Traina**

Dirigente Responsabile Servizio 7 - farmaceutica  
Dipartimento Pianificazione Strategica

## **Coordinatore Gruppo di Lavoro Multidisciplinare Regionale**

### **Vincenzo Parrinello**

Responsabile U.O. per la Qualità e Rischio Clinico, AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele" di Catania

## **Hanno collaborato**

### **Giuseppe Saglimbeni**

Responsabile Funzione Aziendale Rischio Clinico, AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele" di Catania

### **Gabriella Patanè**

Responsabile Qualità e Rischio Clinico per la funzione infermieristica del PO G. Rodolico,  
AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele" di Catania

### **Pasquale Cananzi**

Assessorato della Salute - Dipartimento Pianificazione Strategica  
Servizio 7 "Farmaceutica"

### **Giovanna Fantaci**

Assessorato della Salute  
Dipartimento Attività sanitarie e Osservatorio Epidemiologico  
Servizio 5 - "Qualità, Governo Clinico, Sicurezza dei Pazienti"

## **Gruppo di Lavoro Multidisciplinare Regionale**

### **Egidio Avarotti**

direttore U.O.C. di ortopedia e traumatologia. ospedale " Gravina" di Caltagirone – ASP Catania

### **Abele Ajello**

Dirigente medico U.O.C. Cardiologia, A.O. Ospedali Riuniti Cervello-Villa Sofia, Palermo, Past-President ANMCO-Sicilia

### **Walter Onofrio Bertolino**

Reponsabile U.O. S. di Gravidanze a rischio, A.O. Ospedali Riuniti Cervello-Villa Sofia, Palermo,

### **Sebastiano Bianca**

Dirigente medico U.O. C. di Genetica Medica – Dipartimento Materno - Infantile, ARNAS “Garibaldi”, Catania,

### **Giovanni De Luca**

Dirigente Responsabile U.O.B. Qualità e Governo clinico - DASOE

### **Giuseppe Ettore**

direttore U.O. C. di ginecologi e ostetricia, ARNAS “Garibaldi”, Catania, Segretario regionale AOGOI

### **Antonino Mirabella**

Dirigente medico U.O. C. di chirurgia generale e d’urgenza, A.O. Ospedali Riuniti Cervello-Villa Sofia, Palermo,

### **Francesco Mugno**

Dirigente medico U.O. C. di Angiologia, A.O.U. “Policlinico-Vittorio Emanuele”, Catania

### **Giuseppe Murolo**

Dirigente Servizio 5, Qualità, Governo Clinico e Sicurezza del paziente - DASOE

### **Gabriele Nicolosi**

Dirigente medico U.O. C. Medicina Interna, A.O. Ospedali Riuniti Cervello-Villa Sofia, Palermo,

### **Vincenzo Parrinello**

Responsabile U.O. per la Qualità e Rischio Clinico, AOU “Policlinico-Vittorio Emanuele”, Catania

### **Sergio Siragusa**

Professore Associato di Ematologia, CRR per le Coagulopatie rare nel bambino e nell’adulto, U.O.C. di Ematologia, AOU Policlinico “P. Giaccone”, Palermo  
Referente della Siset per la Regione Sicilia,

### **Conflitti di interesse**

Tutti i componenti del Gruppo di Lavoro Aziendale Multidisciplinare hanno dichiarato che non esistono conflitti d'interesse con la redazione del presente percorso diagnostico-terapeutico.

### **Modalità di aggiornamento**

Il presente documento sarà aggiornato in seguito alla produzione di una nuova versione della linea guida di riferimento, o alla conoscenza di nuove evidenze scientifiche o all'accadere di segnalazioni di eventi avversi conseguenti alla sua applicazione e comunque entro 3 anni dalla data di pubblicazione.

*Nell'ambito delle organizzazioni sanitarie si va sempre più affermando l'idea di un'assistenza basata sull'appropriatezza dei profili di cura intesa come capacità dell'organizzazione di fornire un'assistenza sicura ed efficace, basata sulle migliori evidenze scientifiche, utilizzando al meglio le risorse disponibili, concetti peraltro che trovano riscontro nelle indicazioni dei Piani Sanitari Nazionali e Regionali.*

*Con lo sviluppo delle **“Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso”** la Regione Siciliana ha voluto accogliere questa sfida cercando, attraverso il lavoro svolto da un team multidisciplinare, di conciliare rigore metodologico ed esperienza allo scopo di ridurre l'incidenza del Tromboembolismo venoso e delle sue complicanze, spesso fatali, che nella nostra Regione, a fronte di un ingente impiego di risorse, registra ancora oggi significativi tassi di incidenza.*

*D'altronde pare necessario sottolineare come l'appropriatezza nell'impiego di farmaci o altri dispositivi costituisca elemento essenziale per l'ottimizzazione delle risorse, in particolare in Sicilia dove ancora oggi si registrano livelli di spesa farmaceutica decisamente superiori rispetto ad altre aree del Paese.*

*A tal proposito pare opportuno evidenziare come nella nostra Regione si registrino, in relazione alla prevenzione del tromboembolismo venoso, tassi di utilizzo delle eparine a basso peso molecolare di gran lunga superiori alla media nazionale, infatti nel corso dell'anno 2010 il consumo di eparina a basso peso molecolare in Sicilia è stato di 97,23 DDD per 1000 abitanti a fronte di 51,73 del resto d'Italia.*

*Ancora più incomprensibili peraltro appaiono le differenze registrate fra le diverse province della nostra Regione con picchi di consumi di 125,27 DDD per mille abitanti a Messina e di 119,65 a Catania a fronte di 71,85 a Ragusa.*

*Le **“Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso”** sono state realizzate per influire su tali difformi ed immotivati comportamenti non giustificabili dal punto di vista epidemiologico e scientifico e anche allo scopo di incidere sui comportamenti dei clinici riducendone la variabilità.*



*Nelle presenti raccomandazioni, gli operatori sanitari troveranno elementi, anche in relazione alle diverse pratiche assistenziali, per una valutazione delle misure e dei metodi da adottare per la prevenzione del tromboembolismo venoso.*

*Le “**Raccomandazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso**” dovranno essere strumento della quotidiana pratica clinica e di miglioramento della qualità dell’assistenza, ed elemento attraverso il quale innescare processi di cambiamento “virtuosi” e garantire sicurezza, efficacia ed efficienza nelle prestazioni sanitarie.*

Lucia Borsellino

Dirigente Generale Dipartimento per le Attività Sanitarie  
e Osservatorio Epidemiologico  
Assessorato Regionale della Salute



Introduzione .....	10
1 La strategia di ricerca.....	16
2 Il percorso di adattamento .....	25
3 Il razionale della profilassi del tromboembolismo venoso .....	25
4 Gli obiettivi generali .....	26
5 Gli utilizzatori finali .....	26
6 Gli intenti.....	26
7 I quesiti.....	27
8 Classificazione delle evidenze e delle raccomandazioni.....	28
9 La valutazione del rischio di tromboembolismo venoso .....	30
9.1 La valutazione clinica del rischio tromboembolismo venoso .....	30
9.2 Le indagini di laboratorio nella valutazione del rischio tromboembolico .....	36
10 Misure generali.....	37
10.1 La mobilizzazione e gli esercizi di gamba .....	37
10.2 L'idratazione .....	37
11 Metodi meccanici.....	38
11.1 Le calze a compressione elastica graduata.....	38
11.2 La compressione pneumatica intermittente .....	39
11.3 Le pompe meccaniche plantari.....	40
12 Metodi farmacologici.....	40
12.1 Gli antiaggreganti .....	40
12.2 Eparina non frazionata ed eparine a basso peso molecolare.....	40
12.3.1 Somministrazione, dosaggio e monitoraggio.....	42
12.3.2 Reversibilità dell'effetto anticoagulante delle eparine .....	43
12.4 Gli eparinoidi.....	43
12.5 Il fondaparinux .....	43
12.6 Le irudine .....	43
12.7 I destrani .....	44



12.8	Anticoagulanti orali .....	44
12.9	Nuovi agenti orali .....	45
12.10	La profilassi combinata farmacologica e meccanica.....	45
13	Chirurgia generale .....	47
13.1	Rischio di tromboembolismo venoso .....	47
13.2	Gli antiaggreganti piastrinici .....	49
13.3	L’eparina frazionata.....	49
13.4	L’eparina a basso peso molecolare .....	50
13.5	Il fondaparinux .....	50
13.6	Metodi meccanici.....	50
13.7	Metodi combinati meccanici e farmacologici.....	51
13.8	Durata della profilassi.....	52
14	Chirurgia laparoscopica .....	54
15	Chirurgia bariatrica .....	55
16	Chirurgia ginecologica .....	56
16.1	Il rischio di tromboembolismo venoso .....	56
16.2	Le eparine .....	56
16.3	Metodi meccanici.....	56
17.	Chirurgia ortopedica .....	57
17.1	Le eparine .....	59
17.2	Il fondaparinux .....	59
17.3	Anticoagulanti orali .....	59
17.4	Aspirina.....	60
17.5	Rivaroxaban .....	60
17.6	Dabigatran.....	61
17.7	Metodi meccanici.....	61
17.8	Durata della profilassi.....	62
17.9	Il rischio di emorragie.....	63
18.	Chirurgia urologica .....	66



19.	Neurochirurgia e trauma cranico .....	67
20.	I traumi della colonna vertebrale.....	68
21.	Cardiochirurgia e chirurgia toracica.....	68
20.1	Chirurgia toracica .....	68
20.2	Chirurgia cardiaca.....	69
22.	Chirurgia vascolare .....	70
22.1.1	Chirurgia vascolare maggiore .....	70
22.2	Chirurgia plastica e ricostruttiva .....	71
22.3	Otorinolaringoiatria.....	71
23.	La tromboprofilassi nei pazienti internistici.....	74
23.1	La tromboprofilassi farmacologica per prevenire il tromboembolismo venoso asintomatico e sintomatico .....	74
23.2	La tromboprofilassi meccanica per prevenire il tromboembolismo venoso asintomatico e sintomatico .....	76
23.3	L'ictus.....	77
23.4	La sindrome coronarica acuta e insufficienza cardiaca classe III e IV NYHA .....	78
23.5	Pazienti neoplastici .....	79
23.6	Pazienti ricoverati in rianimazione.....	80
24.	La profilassi del tromboembolismo venoso nella gravidanza e nel puerperio.....	82
24.1	I fattori di rischio.....	82
24.2	Valutazione del rischio di tromboembolismo venoso prima del parto ...	84
24.3	Metodi di tromboprofilassi in gravidanza .....	85
24.3.1	Gli anticoagulanti .....	85
24.3.2	I metodi meccanici .....	88
24.3.3	Selezione per la tromboprofilassi prenatale.....	88
24.3.4	Tromboembolismo venoso ricorrente.....	89
24.3.5	Parto e puerperio.....	90
24.3.6	Selezione della tromboprofilassi postpartum .....	92



24.4	Prevenzione del tromboembolismo materno e dell'unità feto-placentare in pazienti trombofiliche.....	93
25.	Il tromboembolismo venoso correlato ai viaggi .....	95
25.1	Il rischio di tromboembolismo venoso .....	95
25.2	Metodi di profilassi .....	95
25.2.1	L'esercizio.....	95
25.2.2	Profilassi meccanica.....	96
25.2.3	Profilassi farmacologica .....	96
26.	Bibliografia.....	98



## Introduzione

Il tromboembolismo venoso è una delle più frequenti patologie del sistema circolatorio. Nei paesi occidentali si stima che sia la terza malattia cardiovascolare dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus, con un caso ogni 1.000 abitanti per anno.

Nonostante le prove a sostegno dell'efficacia della profilassi del tromboembolismo venoso, nei pazienti ospedalizzati l'attuazione delle raccomandazioni è incompleta. Ciò vale in particolare per pazienti con patologie mediche<sup>1</sup> ma anche per quelli ammessi nei reparti di chirurgia.<sup>2</sup>

È probabile che il tromboembolismo venoso sarà un problema crescente per il sistema sanitario, a causa della preminenza dell'età come fattore di rischio e l'aumentare dell'età della popolazione.<sup>3</sup>

Tuttavia, a fronte dell'osservazione della letteratura e dell'esperienza empirica, che le modalità di applicazione delle raccomandazioni sulla profilassi del tromboembolismo venoso sia incompleta, occorre rilevare come in Sicilia i consumi di eparine a basso peso molecolare e di fondaparinux siano ben al di sopra della media nazionale, con una disparità di tromboembolismo venoso anche tra le singole provincie.

I dati di consumo (estrapolati dal Progetto SFERA) delle eparine a basso peso molecolare e del Fondaparinux in Italia, in Sicilia e nelle ASP per l'anno 2010, fanno registrare un incremento, in termini di spesa netta, superiore in Sicilia rispetto al dato nazionale (+8% vs +4.7%).

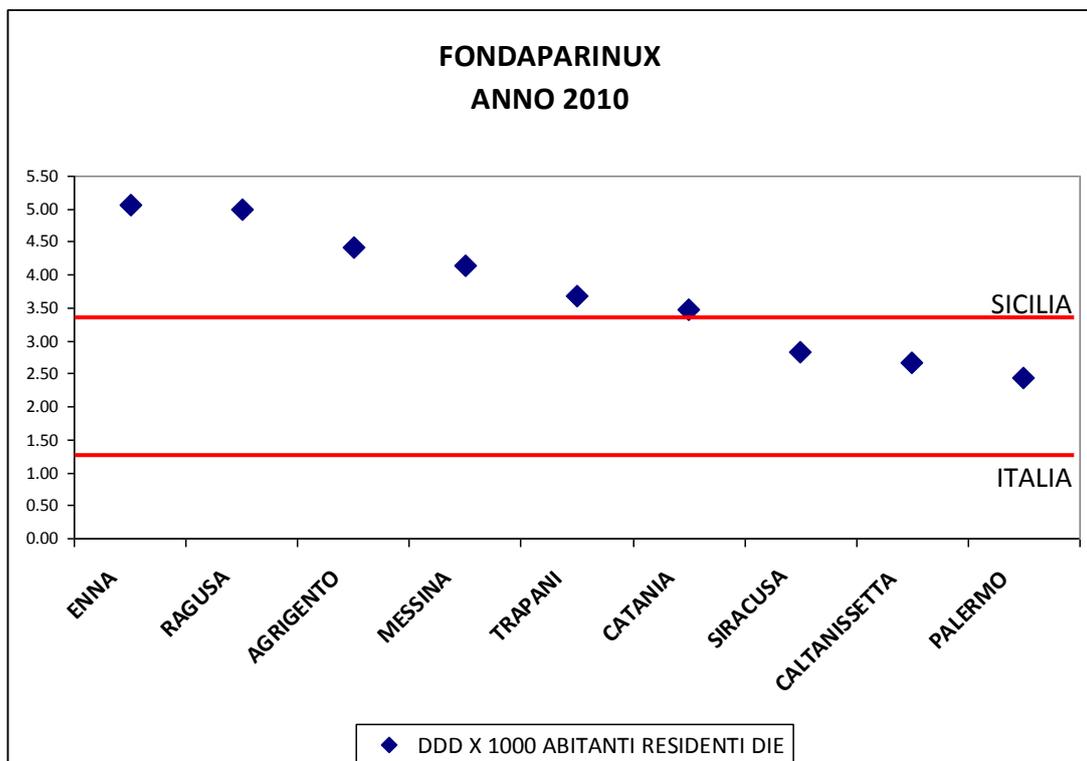
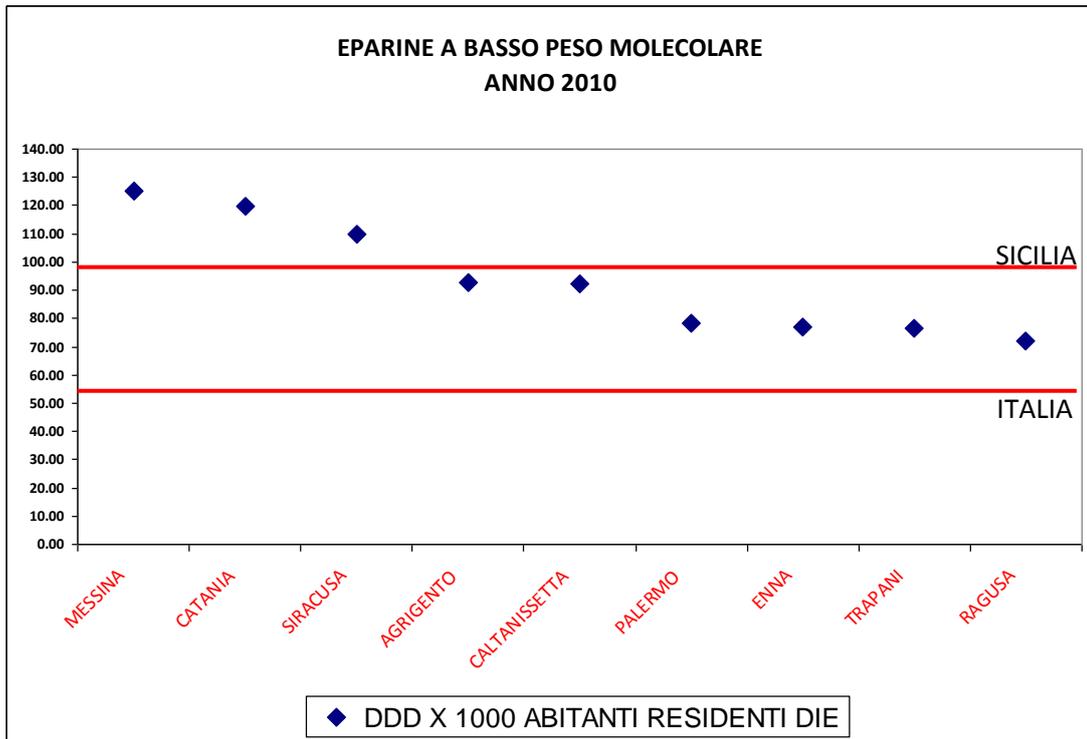
In termini di unità, si registra un decremento pari a -2.9% in Italia, mentre in Sicilia i valori relativi alle unità sono rimasti invariati.

La DDD x 1000 ab. Res. Die per eparine a basso peso molecolare e fondaparinux in Sicilia è quasi doppia rispetto al dato nazionale (110.69 vs 53.10), con un incremento superiore (+9.7% vs +7.7%), con una spesa netta in Sicilia x 1000 AB. RES. di € 7.566,80 a fronte di una spesa netta in Italia x 1000 AB. RES. € 3.960,76.<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Fonte dati: Pasquale Cananzi, Silvana Mansueto, Paola Cutroneo. eparine a basso molecolare e Fondaparinux: farmacoutilizzazione e farmacovigilanza in Italia e Sicilia - anno 2010. Centro Regionale di Farmacovigilanza





Fonte dati: Assessorato della Salute - Dipartimento Pianificazione Strategica  
Servizio 7 "Farmaceutica"

Il percorso di redazione ha preso avvio dalla condivisione tra i componenti il gruppo di lavoro multidisciplinare regionale di alcuni fondamentali aspetti metodologici ad iniziare dalla definizione di linee guida, dal ruolo che esse assumono nel governo clinico e dal ruolo che le organizzazioni sanitarie devono assumere nel processo di produzione delle raccomandazioni cliniche.

Il gruppo di lavoro multidisciplinare regionale ha innanzitutto condiviso la definizione di linea guida, termine con il quale si identificano l'insieme delle *“raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate in modo sistematico per assistere medici e/o pazienti nelle decisioni relative alle indicazioni di utilizzo di specifici interventi sanitari.”* (Institute of Medicine – Washington, 1992).

Anche sulla scorta di tale definizione, il gruppo di lavoro multidisciplinare regionale, ha condiviso il principio che le linee guida rappresentano uno degli strumenti di orientamento delle pratiche professionali per indirizzarle verso un utilizzo clinicamente appropriato delle risorse, incoraggianti, pertanto, procedure assistenziali sicure, efficaci e che non disperdano risorse. Più in particolare, le linee guida rappresentano lo strumento attraverso il quale governare quella parte di variabilità clinica sostenuta da una carenza di conoscenze.

Oggi, in molti paesi, l'elaborazione di linee guida avviene da parte di organizzazioni dedicate che, con il supporto dei professionisti esperti e attraverso percorsi metodologici, ne garantiscono la buona qualità scientifica.

Poichè, pertanto, l'elaborazione delle linee guida deve avvenire attraverso un processo rigoroso di revisione sistematica della letteratura scientifica pertinente e della sua valutazione critica sia dal punto di vista della validità metodologica e sia dal quello della trasferibilità dei risultati, e di contro non sono facilmente disponibili le competenze metodologiche e le risorse tecniche richieste per elaborarle, il gruppo di lavoro multidisciplinare regionale ha concordato con l'opinione diffusa in letteratura che a livello locale, dotarsi di linee guida cliniche non significa produrle ex novo.



Quindi il percorso di redazione ha previsto:

- la ricerca delle linee guida nelle banche dati nazionali ed internazionali,
- la valutazione delle linee guida con la check-list AGREE,
- l'adattamento locale.

Il presente documento definisce le raccomandazioni cliniche in tema di "Profilassi del tromboembolismo venoso" e costituisce l'adattamento locale della linea guida n. 122 "*Prevention and management of venous thromboembolism*" redatta da SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) pubblicata nel sito <http://www.sign.org>.

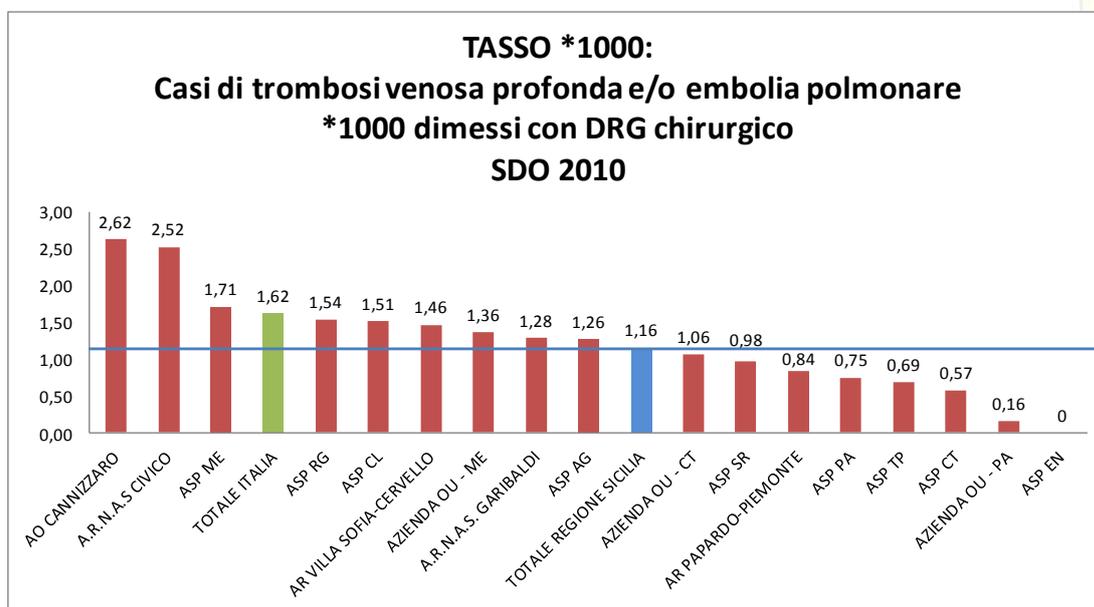
Le fasi successive prevedranno il coinvolgimento dei rappresentanti delle discipline coinvolte nella gestione del tromboembolismo venoso, compresa la medicina generale, l'implementazione delle raccomandazioni ed il monitoraggio del livello di adesione tra i clinici utilizzatori.

Non è agevole misurare l'entità degli eventi connessi con il rischio tromboembolico (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare). Tuttavia uno degli indicatori più utilizzati dalle organizzazioni sanitarie nazionali ed internazionali è il PSI 12, suggerito dall'AHRQ (Agency for Research and Healthcare Quality), nell'ambito di un set di indicatori sulla sicurezza del paziente.

L'indicatore è un tasso di occorrenza calcolato sulla base di un algoritmo che utilizza come fonte di dati le schede di dimissione ospedaliera, elaborato secondo le modalità descritte nella tabella sottostante.

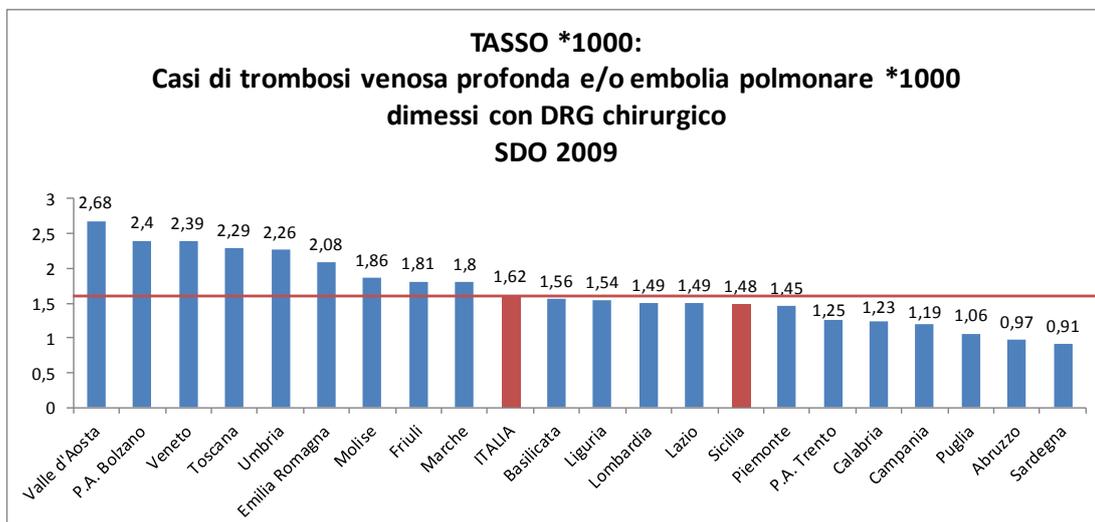
<b>definizione:</b>	<b>casi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare per 1.000 dimessi con DRG chirurgico</b>
<b>numeratore:</b>	n° dimessi con trombosi venosa profonda o embolia polmonare in diagnosi secondaria
<b>Denominatore:</b>	n° dimessi con DRG chirurgico
<b>note per l'elaborazione:</b>	<p>codifiche ICD9-CM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>embolia polmonare: 415.11; 415.19</li> <li>trombosi venosa profonda: 453.40; 453.41; 453.42; 451.11; 451.19; 451.2; 451.81; 451.9; 453.8; 453.9</li> </ul> <p>sono esclusi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i dimessi con diagnosi principale di embolia polmonare o trombosi venosa profonda;</li> <li>i dimessi appartenenti alla MDC 14;</li> <li>i pazienti con procedura principale di "interruzione della vena cava" (codice di procedura: 38.7), quando questa è l'unica procedura effettuata;</li> <li>i pazienti con procedura secondaria di "interruzione della vena cava" (codice di procedura: 38.7), quando questa procedura viene eseguita il giorno stesso o il precedente dell'intervento principale.</li> </ul>
<b>fonte:</b>	Sistema Informativo Regionale - Flusso SDO
<b>razionale:</b>	l'indicatore intende identificare i casi di trombosi venosa profonda/embolia polmonare insorti in pazienti sottoposti a intervento chirurgico; è utile per valutare l'efficacia (appropriatezza, tempestività, durata) della prevenzione di malattia tromboembolica del paziente chirurgico.

Nella tabella successiva è riportato il risultato dell'indicatore PSI 12 – AHRQ delle Aziende Ospedaliere e Sanitarie della Regione Siciliana, confrontato con il nazionale, che tuttavia è riferito alle SDO del 2009.



Fonte dati: **Assessorato della Salute - Dipartimento Attività sanitarie e Osservatorio Epidemiologico SERVIZIO 7 - "Osservatorio epidemiologico"**

Nella tabella successiva è riportato il risultato dell'indicatore PSI 12 – AHRQ di tutte le regioni, confrontato con il nazionale, riferito alle SDO del 2009.



**Fonte dati:** Ministero della Salute - Rapporto annuale sull'attività di ricovero Ospedaliero  
Dati SDO 2009

Al pari di altri indicatori che tentano di misurare la qualità dell'assistenza sanitaria, anche questo non è esente da critiche: è dipendente dalla corretta compilazione della SDO, non tiene conto dell'età della popolazione di riferimento né della complessità dei casi chirurgici, potrebbe non rappresentare fedelmente le dimensioni di un problema che può manifestarsi anche dopo la dimissione. Tuttavia l'indicatore PSI 12 – AHRQ è riconosciuto essere ad oggi, tra quelli disponibili, uno dei più affidabili.

Ulteriori informazioni si potrebbero avere considerando i riammessi in ospedale a 30 giorni con trombosi venosa profonda o embolia polmonare in diagnosi principale.

## 1 La strategia di ricerca

È stata condotta una ricerca delle linee guida presenti in letteratura.

Sono state consultate 12 banche dati, è stata fatta una ricerca su MEDLINE ed una ricerca libera su Google.

Sono state reperite 20 linee guida.

Nelle tabelle successive è dettagliata la strategia di ricerca.

<b>Banca dati consultata</b>	Canadian Medical Association Infobase
<b>Indirizzo http</b>	<a href="http://www.cma.ca/clinicalresources/practiceguidelines">http://www.cma.ca/clinicalresources/practiceguidelines</a>
<b>Strategia di ricerca</b>	Venous AND Thromboembolism AND prevention
<b>Data consultazione</b>	25 luglio 2011
<b>Criteri di esclusione</b>	Sono reperibili 6 linee guida che fanno riferimento al rischio del tromboembolismo venoso legato ai contraccettivi orali o al trattamento del tromboembolismo venoso

n.	Titolo Linee guida	Agenzia di pubblicazione	Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento
0			

<b>Banca dati consultata</b>	Health Services/Technology Assessment Text
<b>Indirizzo http</b>	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/</a>
<b>Strategia di ricerca</b>	Venous AND Thromboembolism AND prevention AND guideline
<b>Data consultazione</b>	25 luglio 2011
<b>Criteri di esclusione</b>	Sono reperibili 2 documenti: uno è relativo alla prevenzione del tromboembolismo venoso post-trauma.

n.	Titolo Linee guida	Agenzia di pubblicazione	Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento
0			



<b>Banca dati consultata</b>	National Guidelines Clearinghouse
<b>Indirizzo http</b>	<a href="http://www.guideline.gov/browse/by-topic.aspx">http://www.guideline.gov/browse/by-topic.aspx</a>
<b>Strategia di ricerca</b>	Venous AND Thromboembolism AND prevention AND guideline
<b>Data consultazione</b>	25 luglio 2011
<b>Criteri di esclusione</b>	Sono reperibili 79 documenti. Numerose linee guida fanno riferimento ad affezioni cardiologiche, allo stroke o alla profilassi delle trombosi arteriose periferiche e sono state escluse. Sono state escluse anche quelle relative a specifiche popolazioni di pazienti, alla diagnosi ed al trattamento della trombosi venosa profonda e quelle relative all'utilizzo di specifici farmaci o dispositivi.

n.	Titolo Linee guida	Agenzia di pubblicazione	Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento
1	Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline.	Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency	2010
2	Prevention of venous thromboembolism. (8th edition)	American College of Chest Physicians - Medical Specialty Society	2008
3	Venous thromboembolism prophylaxis.	Institute for Clinical Systems Improvement - Nonprofit Organization	2010
4	Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital.	National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions - National Government Agency	2010
5	Deep venous thrombosis.	Finnish Medical Society Duodecim - Professional Association	2006
6	Prevention of venous thrombosis.	Finnish Medical Society Duodecim - Professional Association.	2008
7	Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.	American College of Obstetricians and Gynecologists - Medical Specialty Society	2007
8	Venous thromboembolism (TROMBOEMBOLISMO VENOSO).	University of Michigan Health System - Academic Institution	2009

<b>Banca dati consultata</b>	NLH Guidelines		
<b>Indirizzo http</b>	<a href="http://www2.evidence.nhs.uk/frequently-asked-questions#gen5">http://www2.evidence.nhs.uk/frequently-asked-questions#gen5</a>		
<b>Strategia di ricerca</b>	Venous AND Thromboembolism AND prevention AND guideline		
<b>Data consultazione</b>	25 luglio 2011		
<b>Criteri di esclusione</b>	Sono reperibili 1182 documenti, la gran parte dei quali non sono pertinenti.		
n.	Titolo Linee guida	Agenzia di pubblicazione	Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento
1	Prevention and management of venous thromboembolism	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2010
2	Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital	National Clinical Guideline Centre - Acute and Chronic Conditions (formerly the National Collaborating Centre for Acute Care) at The Royal College of Physicians	2010
3	Prevention of venous thromboembolism. (8th edition)	American College of Chest Physicians - Medical Specialty Society	2008



<b>Banca dati consultata</b>	National Health and Medical Research Council		
<b>Indirizzo http</b>	<a href="http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/subject/Clinical%20practice%20guidelines">http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/subject/Clinical%20practice%20guidelines</a>		
<b>Strategia di ricerca</b>	Venous AND Thromboembolism AND prevention AND guideline		
<b>Data consultazione</b>	25 luglio 2011		
<b>Criteri di esclusione</b>	Sono reperibili diverse centinaia di documenti. Solo uno è pertinente.		
n.	Titolo Linee guida	Agenzia di pubblicazione	Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento
1	Clinical Practice Guideline For the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Admitted to Australian Hospitals	National Health and Medical Research Council. Australian Government	2009



Banca dati consultata	New Zealand Guidelines Group
Indirizzo http	<a href="http://www.nzgg.org.nz/">http://www.nzgg.org.nz/</a>
Strategia di ricerca	Venous AND Thromboembolism AND prevention AND guideline
Data consultazione	25 luglio 2011
Criteri di esclusione	È reperibile un documento relativo alla gestione e riabilitazione nei pazienti con frattura di anca.

n.	Titolo Linee guida	Agenzia di pubblicazione	Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento
0			

Banca dati consultata	Sistema Nazionale Linee Guida
Indirizzo http	<a href="http://www.snlg-iss.it/">http://www.snlg-iss.it/</a>
Strategia di ricerca	
Data consultazione	25 luglio 2011
Criteri di esclusione	Non sono disponibili linee guida nazionali o regionali sulla profilassi del tromboembolismo venoso

n.	Titolo Linee guida	Agenzia di pubblicazione	Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento
0			

Banca dati consultata	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Indirizzo http	<a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html">http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html</a>
Strategia di ricerca	
Data consultazione	25 luglio 2011
Criteri di esclusione	

n.	Titolo Linee guida	Agenzia di pubblicazione	Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento
1	Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline.	Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency	2010

<b>Banca dati consultata</b>	Canadian Task Force on Preventive Health Care		
<b>Indirizzo http</b>	<a href="http://www.canadiantaskforce.ca/">http://www.canadiantaskforce.ca/</a>		
<b>Strategia di ricerca</b>	Venous AND Thromboembolism AND prevention AND guideline		
<b>Data consultazione</b>	25 luglio 2011		
<b>Criteri di esclusione</b>	Non sono disponibili linee guida sulla profilassi del tromboembolismo venoso		
<b>n.</b>	<b>Titolo Linee guida</b>	<b>Agenzia di pubblicazione</b>	<b>Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento</b>
	0		

<b>Banca dati consultata</b>	U.S. Preventive Services Task Force 3rd ed		
<b>Indirizzo http</b>	<a href="http://www.ahrq.gov/qual/vtguide/vtguide.pdf">http://www.ahrq.gov/qual/vtguide/vtguide.pdf</a>		
<b>Strategia di ricerca</b>	Venous AND Thromboembolism AND prevention AND guideline		
<b>Data consultazione</b>	25 luglio 2011		
<b>Criteri di esclusione</b>	Sono reperibili diversi numerosi documenti, ma solo uno è pertinente		
<b>n.</b>	<b>Titolo Linee guida</b>	<b>Agenzia di pubblicazione</b>	<b>Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento</b>
1	Preventing Hospital-Acquired Venous Thromboembolism	Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services	2008

<b>Banca dati consultata</b>	Public Health Agency of Canada		
<b>Indirizzo http</b>	<a href="http://www.phac-aspc.gc.ca/dpg-eng.php">http://www.phac-aspc.gc.ca/dpg-eng.php</a>		
<b>Strategia di ricerca</b>	Venous AND Thromboembolism AND prevention AND guideline		
<b>Data consultazione</b>	25 luglio 2011		
<b>Criteri di esclusione</b>	Sono reperibili diversi numerosi documenti, ma nessuno è pertinente		
<b>n.</b>	<b>Titolo Linee guida</b>	<b>Agenzia di pubblicazione</b>	<b>Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento</b>
	0		



<b>Banca dati consultata</b>	Prodigy Guidance
<b>Indirizzo http</b>	http://prodigy.clarity.co.uk/home
<b>Strategia di ricerca</b>	Venous AND Thromboembolism AND prevention AND guideline
<b>Data consultazione</b>	25 luglio 2011
<b>Criteri di esclusione</b>	Sono reperibili diversi numerosi documenti, ma nessuno è pertinente

n.	Titolo Linee guida	Agenzia di pubblicazione	Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento
----	--------------------	--------------------------	--

0

<b>Banca dati consultata</b>	PUBMED
<b>Indirizzo http</b>	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
<b>Strategia di ricerca</b>	((("Venous Thromboembolism"[Mesh]) AND "prevention and control" [Subheading] AND ("guideline" [pt] OR "practice guideline" [pt] OR "health planning guidelines" [mh] OR "consensus development conference" [pt] OR "consensus development conference, nih" [pt] OR "consensus development conferences" [mh] OR "consensus development conferences, nih" [mh] OR "guidelines" [mh] OR "practice guidelines" [mh] OR (consensus [ti] AND statement [ti])))
<b>Data consultazione</b>	25 luglio 2011
<b>Criteri di esclusione</b>	Sono reperibili 20 pubblicazioni. Sono state escluse quelle relative alla profilassi in specifiche popolazioni di pazienti.

n.	Titolo Linee guida	Agenzia di pubblicazione	Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento
1	Korean guidelines for the prevention of venous thromboembolism.	J Korean Med Sci. 2010 Nov;25(11):1553-9. Epub 2010 Oct 26.	2010
2	Thromboembolism--risk, prevention and therapy. Practice Guideline.	Orv Hetil. 2009 Dec 27;150(52):2335-404. Hungarian	2009
3	Polish guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism: 2009 update.	Pol Arch Med Wewn. 2009;119 Suppl 1:1-69. Review. Polish.	2009
4	Venous thromboembolism:prophylaxis in clinical patients. Part III.	Rev Assoc Med Bras. 2009 Jul-Aug;55(4):372-7. Review. Portuguese	2009
5	Venous thromboembolism--prophylactic and therapeutic practice guideline.	S Afr Med J. 2009 Jun;99(6):467-8, 470-3.	2009

<b>Ricerca libera</b>	GOOGLE			
<b>Indirizzo http</b>				
<b>Strategia di ricerca</b>	linee guida profilassi tromboembolismo venoso			
<b>Data consultazione</b>	25 luglio 2011			
<b>Criteri di esclusione</b>				
n.	Titolo Linee guida	Agenzia di pubblicazione	Anno di pubblicazione / ultimo aggiornamento	
1	Linee guida per la diagnosi, profilassi e terapia del tromboembolismo venoso	Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi	2000	
2	tromboembolismo venoso	Società Italiana di chirurgia vascolare ed endovascolare	2009	
3	Linee Guida sulla Diagnosi, Prevenzione e Terapia della Malattia tromboembolica	Collegio Italiano di Flebologia In accordo con: Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare Società Italiana di Diagnostica Vascolare, Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Società Italiana per lo Studio della Microcircolazione ACTA PHLEBOLOGICA vol. 4 - n. 1-2 - agosto 2003	2003	
4	Linee Guida per la Diagnosi, la Profilassi e la Terapia del Tromboembolismo Venoso	gruppo di lavoro per le linee guida sul tromboembolismo venoso della società italiana per lo studio dell'emostasi e della trombosi	2003	
5	International Consensus Statement	Cardiovascular Disease Educational and Research Trust Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust European Venous Forum International Surgical Thrombosis Forum International Union of Angiology and Union Internationale du Phlebologie	2006	

Le linee guida reperibili on line ed in lingua inglese sono state 11.

Tali linee guida sono state sottoposte, da 6 componenti il gruppo di lavoro, ad analisi critica utilizzando la check list AGREE ed. 2003.

La valutazione è stata effettuata sommando gli score, sia dei singoli item che compongono ogni singola area di valutazione come punteggio area-specifico, e standardizzando il totale come percentuale del punteggio massimo possibile per quell' area:

$$\frac{\text{punteggio ottenuto} - \text{minimo punteggio possibile}}{\text{massimo punteggio possibile} - \text{minimo punteggio possibile}}$$

I risultati sono dettagliati nella tabella successiva.

Linea guida	obiettivo e motivazione	coinvolgimento delle parti in causa	rigore della elaborazione	chiarezza e presentazione	applicabilità	indipendenza editoriale
Prevention and management of venous thromboembolism. SIGN	92%	65%	87%	85%	56%	92%
Venous thromboembolism: reducing the risk. NICE	92%	75%	74%	81%	56%	67%
Clinical Practice Guideline For the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Admitted to Australian Hospitals	78%	39%	71%	75%	44%	78%
Prevention of venous thromboembolism. (8th edition) American College of Chest Physicians	53%	48%	64%	69%	44%	38%
Venous thromboembolism prophylaxis. ICSI	67%	40%	50%	73%	28%	71%
Preventing Hospital-Acquired Venous Thromboembolism AHRQ	63%	25%	56%	72%	48%	17%
Linee guida per la diagnosi, profilassi e terapia del tromboembolismo venoso Siset	61%	29%	48%	56%	25%	29%
International Consensus Statement	53%	25%	40%	54%	39%	29%
Venous thromboembolism (TROMBOEMBOLISMO VENOSO). University of Michigan	58%	25%	36%	48%	17%	25%
Korean guidelines for the prevention of venous thromboembolism.	61%	23%	32%	42%	8%	13%
Venous thromboembolism prophylactic and therapeutic practice guideline. SAMJ	39%	23%	26%	44%	6%	17%

La linea guida, pertanto, che ha ottenuto il maggior consenso dei componenti il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare relativamente al rigore metodologico di redazione è stata la linea guida "***Prevention and management of venous thromboembolism.***" redatta da SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) pubblicata nel sito <http://www.sign.org>.

## 2 Il percorso di adattamento

La contestualizzazione delle raccomandazioni è avvenuta attraverso il confronto tra i componenti del Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare che ha analizzato le singole raccomandazioni, non rilevando ostacoli alla loro implementazione.

Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ha ritenuto opportuno integrare la linea guida di riferimento del SIGN rispetto ai fattori di rischio ed inserendo dei suggerimenti di buone pratiche basate sulle esperienze dei componenti del Gruppo medesimo.

## 3 Il razionale della profilassi del tromboembolismo venoso

Il rischio di tromboembolismo venoso è significativamente aumentato nei pazienti che sono ricoverati in ospedale dopo traumi, interventi chirurgici o immobilizzati per una affezione internistica, e anche nelle donne in gravidanza e puerperio.

In molti pazienti, la trombosi venosa profonda rimane asintomatica, ma in altri può causare complicanze od essere mortale.<sup>3, 7, 11, 26</sup>

Il razionale per la profilassi si basa sulla sua efficacia, sull'andamento asintomatico, sulla sua elevata prevalenza in ospedale, nelle pazienti in stato di gravidanza o puerperio, e le conseguenze potenzialmente invalidanti o fatali.<sup>3, 23, 26-29</sup>

Ci sono prove che la profilassi di routine riduce la morbilità, la mortalità e i costi nei pazienti ospedalizzati a rischio di trombosi venosa profonda e embolia polmonare, come evidenziato da numerose linee guide internazionali.<sup>3, 26, 29</sup>

Dati recenti indicano, tuttavia, che l'implementazione delle linee guida NICE 2007 "*Tromboembolismo venoso: la riduzione del rischio di tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)*" nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico non è stata seguita da nessuna riduzione misurabile della frequenza di trombosi

venosa profonda, embolia polmonare o della mortalità dopo chirurgia ortopedica.<sup>30</sup>

Lo screening per la trombosi venosa profonda asintomatica e il suo trattamento sono costosi, poco sensibili e non convenienti rispetto alla profilassi di routine nei pazienti a rischio.<sup>3, 26, 29</sup>

#### 4 Gli obiettivi generali

La linea guida "*Prevention and management of venous thromboembolism*" redatta da SIGN, identifica gruppi di pazienti adulti a rischio di tromboembolismo venoso e descrive le metodiche disponibili di profilassi e metodi appropriati di profilassi per specifici gruppi di pazienti.

Nella linea guida "*Prevention and management of venous thromboembolism*" redatta da SIGN sono descritti gli importanti progressi nella diagnosi di trombosi venosa profonda e embolia polmonare, l'uso di algoritmi diagnostici che comprendono il D-dimero; inoltre contiene raccomandazioni sulle opzioni di trattamento della trombosi in varie regioni anatomiche, tra cui la scelta della terapia anticoagulante e la sua durata.

Tali aspetti non stati inclusi nel presente documento.

#### 5 Gli utilizzatori finali

Le raccomandazioni contenute nel presente documento sono indirizzate ai medici ospedalieri di tutte le discipline, ai medici di medicina generale, ai farmacisti ed agli infermieri.

#### 6 Gli intenti

Le raccomandazioni del presente documento, come dichiarato nella linea guida di riferimento, non sono da intendersi o da utilizzarsi come uno standard di trattamento. Gli standard sono determinati sulla base dei dati clinici disponibili per ogni caso e sono soggetti ai cambiamenti delle conoscenze scientifiche, al miglioramento delle tecnologie e dei modelli di cura.

L'adesione alle raccomandazioni non garantisce un risultato positivo in ogni caso. Le raccomandazioni non dovrebbero essere interpretate come comprendenti tutti i metodi di cura adeguati o ne dovrebbero escludere altri metodi accettabili di cura volti agli stessi risultati.



Il giudizio finale deve essere affidato al professionista sanitario appropriato, responsabile delle decisioni cliniche relative ad una particolare procedura clinica o ad un piano di trattamento.

A questo giudizio si deve giungere anche dopo la discussione delle opzioni con il paziente.

Si consiglia, tuttavia, che scostamenti significativi rispetto alle presenti raccomandazioni o ai percorsi locali che ne derivano, siano motivati e ampiamente documentati nella cartella clinica del paziente.

## 7

### I quesiti

Le raccomandazioni contenute nel presente documento intendono rispondere ai seguenti quesiti:

1. quali sono i fattori di rischio del tromboembolismo venoso (tromboembolismo venoso)?
2. nei pazienti sottoposti a procedure invasive, che dovrebbero ricevere la profilassi per la prevenzione della tromboembolismo venoso, qual è la profilassi più efficace (compresa la durata del trattamento) nel ridurre l'incidenza di tromboembolismo venoso (asintomatica, sintomatica e fatale)?
3. nei pazienti internistici, che dovrebbero ricevere la profilassi per la prevenzione della tromboembolismo venoso, qual è la profilassi più efficace (compresa la durata del trattamento) nel ridurre l'incidenza di tromboembolismo venoso (asintomatica, sintomatica e fatale)?
4. nella gravidanza e nel puerperio, qual è la profilassi più efficace (compresa la durata del trattamento) nel ridurre l'incidenza di tromboembolismo venoso (asintomatica, sintomatica e fatale)?
5. quali sono i rischi di tromboembolia venosa associata a viaggi a lunga distanza e quale trattamento per la profilassi è più efficace nel ridurre l'incidenza di tromboembolismo venoso?

## 8 Classificazione delle evidenze e delle raccomandazioni

**Livello delle evidenze**

<b>1++</b>	<b>Meta-analisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT di elevata qualità</b> E' molto improbabile che problemi metodologici alterino le conclusioni dello studio
<b>1+</b>	<b>Meta-analisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT di buona qualità</b> E' improbabile che problemi metodologici alterino le conclusioni dello studio
<b>1-</b>	<b>Meta-analisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT di scarsa qualità</b> E' probabile o molto probabile che la qualità dello studio non garantisca la validità delle conclusioni
<b>2++</b>	<b>Revisioni sistematiche o singoli studi caso-controllo o di coorte di elevata qualità</b> E' molto improbabile che fattori confondenti e la qualità dello studio alterino le conclusioni dello studio
<b>2+</b>	<b>Studi caso-controllo o studi di coorte di buona qualità</b> E' improbabile che fattori confondenti e la qualità dello studio alterino le conclusioni dello studio
<b>2-</b>	<b>Studi caso-controllo o studi di coorte di scarsa qualità</b> E' probabile o molto probabile che la qualità dello studio non garantisca la validità delle conclusioni
<b>3</b>	<b>Case reports, serie di casi</b>
<b>4</b>	<b>Opinione di esperti</b>

**Grado delle raccomandazioni**

Il grado di raccomandazione si riferisce alla forza delle prove su cui si basa la raccomandazione. Non riflette l'importanza clinica della raccomandazione.

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Almeno una metanalisi, revisione sistematica o RCT classificato come 1++ ed applicabile alla popolazione target</li> <li>Una revisione sistematica di RCT o un corpo di evidenza consistente principalmente in studi classificati come 1+, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un insieme di evidenze che include studi classificati come 2++, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati</li> <li>Evidenza estrapolata da studi classificati come 1++ o 1+</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un insieme di evidenze che include studi classificati come 2+, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati</li> <li>Evidenza estrapolata da studi classificati come 2++</li> </ul>
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Livello di evidenza 3 o 4</li> <li>Evidenza estrapolata da studi classificati come 2+</li> </ul>



Inoltre, il simbolo  identifica punti della migliore pratica clinica individuata sulla base dell'esperienza del gruppo di lavoro della linea guida di riferimento.



Mentre il simbolo  identifica punti della migliore pratica clinica individuata sulla base dell'esperienza del gruppo di lavoro regionale.

## 9 La valutazione del rischio di tromboembolismo venoso

Il tromboembolismo venoso è una malattia multifattoriale, risultato della coincidenza di diversi fattori di rischio che possono essere raggruppati come:

- Individuali ereditari, come ad esempio la trombofilia;
- Individuali acquisiti, come ad esempio l'obesità, il cancro e l'utilizzo di alcuni farmaci come i contraccettivi orali;
- il risultato di una malattia intercorrente o una procedura, o altra causa di riduzione temporanea della mobilità, ad esempio a seguito di traumi o interventi chirurgici importanti, gravi disturbi medici, gravidanza, o lunghi viaggi.

In oltre un terzo dei casi di pazienti con tromboembolismo venoso, i fattori di rischio sono facilmente identificabili attraverso una accurata l'esame clinico ed una raccolta anamnestica.

Non ci sono prove sufficienti per dimostrare l'effetto sinergico delle interazioni tra i fattori di rischio, anche se l'interazione tra fattore V di Leiden e l'uso del contraccettivi orali, per esempio, ha dimostrato di essere moltiplicativa del rischio.<sup>32</sup>

### 9.1 La valutazione clinica del rischio tromboembolismo venoso

I fattori di rischio del tromboembolismo venoso e del tromboembolismo venoso ricorrente sono elencati nella tabella successiva.

Poiché il rischio di tromboembolismo venoso e di sanguinamento può cambiare nel tempo a causa della evoluzione della malattia, degli interventi e dei trattamenti, è necessario rivalutare il rischio per tutto il periodo del ricovero e alla dimissione.

Alcune linee guida propongono una classificazione del rischio di tromboembolismo venoso con attribuzione di uno score, sostanzialmente arbitrario, basato sull'odds ratio del fattore di rischio considerato. (Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati – Regione Toscana)

La linea guida di riferimento del SIGN (al pari di altre come la n. 92 del NICE "Venous thromboembolism: reducing the risk") non utilizza tale

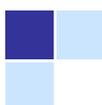


classificazione ma è possibile ugualmente identificare una gerarchia di gravità dei fattori di rischio considerati.

Tab 1

<p>ETA' <sup>7,33-36</sup></p>	<p>L'incidenza del primo episodio di Tromboembolismo Venoso aumenta esponenzialmente con l'età.</p> <p>Nella popolazione generale:</p> <p>&lt;40 anni - l'incidenza annuale di 1 / 10, 000</p> <p>60-69 anni - l'incidenza annuale di 1 / 1, 000</p> <p>&gt; 80 anni - l'incidenza annuale di 1 / 100</p> <p>Può essere influenzata dalla immobilità<sup>37</sup> e dall'attivazione della coagulazione<sup>38,39</sup></p>
<p>OBESITÀ <sup>7,33,34,37,40,41, 80</sup></p>	<p>Il rischio Tromboembolismo Venoso è di 2 a 3 volte se obesi (indice di massa corporea &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>) Può essere influenzato dalla immobilità<sup>37</sup> e dall'attivazione della coagulazione<sup>38,39</sup></p> <p>Hazard ratio (HR) 1,6 (IC 95% 1,1-2,4)</p>
<p>VENE VARICOSE <sup>34,42</sup></p>	<p>Il rischio tromboembolismo venoso è di 1,5-2,5 volte, dopo interventi maggiori di chirurgia generale o ortopedica; il rischio tromboembolismo venoso è basso rischio dopo l'intervento chirurgico vene varicose<sup>22,43</sup></p>
<p>STORIA FAMILIARE DI TROMBOEMBOLISMO VENOSO</p>	<p>Una anamnesi positiva per almeno un parente di primo grado che avuto un tromboembolismo venoso in età &lt;50 anni o più di un parente di primo grado con storia di tromboembolismo venoso senza distinzione di età è un indicatore di aumentato rischio di un primo episodio di tromboembolismo venoso (ma non di tromboembolia venosa ricorrente).<sup>44</sup></p>
<p>TROMBOFILIA <sup>45-47,48</sup></p>	<p>Bassi livelli di inibitori della coagulazione (antitrombina, proteina c o s); resistenza alla proteina c attivata (es. fattore v di Leiden); fattori della coagulazione alta (I, II, tra cui protrombina g20210a, VIII, IX, XI); gli anticorpi antifosfolipidi; omocisteina alta: aumentano da 1,5 a 2,5 volte il rischio di tromboembolismo venoso.<sup>47,49,50</sup></p> <p>Valori di lipoproteina elevati (a) &gt; 300 mg/l: aumentano il rischio tromboembolismo venoso di 1,8 volte.<sup>51</sup></p>

La profilassi del tromboembolismo venoso



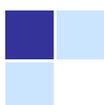
<b>ALTRI STATI TROMBOTICI</b>	<p>cancro: rispetto alla popolazione generale, il rischio di tromboembolismo venoso di tromboembolia venosa ricorrente è aumentato 5-7 volte. il rischio varia con il tipo di cancro. un ulteriore maggiore rischio è associato con la chirurgia, la chemioterapia, l'uso di agenti stimolanti eritropoiesi e centrale cateteri venosi.<sup>52,53</sup></p> <p>L'insufficienza cardiaca, l'infarto miocardico recente / ictus, la sindrome metabolica: aumentano di 2 volte il rischio di tromboembolismo venoso.<sup>54</sup></p> <p>Una grave infezione acuta, una infezione cronica da HIV 55, le malattie infiammatorie intestinali, la sindrome nefrosica, le malattie mieloproliferative, la paraproteinemica, la malattia di Bechet, l'emoglobinuria parossistica notturna, l'anemia falciforme.<sup>56</sup></p>
<b>CONTRACCETTIVI ORALI COMBINATI, RELACEMENT TERAPIA ORMONALE E ANTI-ESTROGENI</b>	<p>I contraccettivi orali combinati: rispetto alle donne che non li utilizzano, quelle che assumono i contraccettivi orali hanno un rischio maggiore da 3 a 6 volte.<sup>57-60</sup></p> <p>Rispetto alle donne che assumono di contraccettivi orali combinati con progestinici di seconda generazione, le donne che assumono di contraccettivi orali combinati contenenti progestinici di terza generazione hanno un ulteriore aumento del rischio di tromboembolismo venoso di 1,7 volte.<sup>61</sup> Il rischio di tromboembolismo venoso post-operatorio nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati è aumentato di 2,5 volte.<sup>42</sup></p> <p>Non ci sono evidenze che i contraccettivi orali progestinici siano associati ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso, ma alte dosi di progestinici usati per trattare i problemi ginecologici sono associati ad un rischio di tromboembolismo venoso di 6 volte maggiore.</p> <p>Le donne che assumono estrogeni per via orale nel corso della terapia ormonale sostitutiva hanno un rischio di tromboembolismo venoso 2,5 volte maggiore; il rischio non è aumentato con la somministrazione trans dermica della terapia ormonale sostitutiva.<sup>62</sup></p> <p>La trombofilia ereditaria aumenta ulteriormente il rischio tromboembolismo venoso donne che assumono di contraccettivi orali combinati o contraccettivi estrogeni orali come terapia ormonale sostitutiva.<sup>63,64</sup></p> <p>Il raloxifene e tamoxifene sono associati ad un rischio di tromboembolismo venoso maggiore di 2 a 3 volte.<sup>65-68</sup></p>



GRAVIDANZA E PUERPERIO	<p>Il rischio di tromboembolismo venoso durante la gravidanza rispetto è di circa 10 volte maggiore rispetto alle donne non gravide e, durante il puerperio, di 25 volte maggiore rispetto alle donne non gravide e non puerpere.<sup>68</sup></p> <p>Le donne incinte e le puerpere con trombofilia presentano un rischio di tromboembolismo venoso aumentato rispetto alle donne in gravidanza e durante il puerperio senza trombofilia.<sup>64,68-70</sup></p>
IMMOBILITÀ	<p>Per esempio, il riposo a letto più di 3 giorni, l'ingessatura, e la paralisi aumentano il rischio di tromboembolismo venoso di 10 volte; aumenta con la durata dell'immobilità.</p>
IMMOBILITÀ DURANTE I VIAGGI 33,71	<p>Un viaggio di durata &gt; 4 ore aumenta il rischio di tromboembolismo venoso di 2-3 volte</p>
RICOVERO <sup>33,71</sup>	<p>I traumi, le malattia acuta, gli intervento chirurgico aumentano di 10 volte il rischio di tromboembolismo venoso</p>
ANESTESIA	<p>Il rischio di tromboembolismo venoso postoperatorio è aumentato da 2 a 3 volte nell'anestesia generale rispetto alla spinale / epidurale</p>
CATETERI VENOSI CENTRALI	<p>Rispetto agli accessi nella succlavia, quelli femorali hanno un aumentato rischio di tromboembolismo venoso di 11,5 volte.<sup>73</sup></p> <p>Il rischio di trombosi è leggermente aumentato ne pazienti con catetere venoso centrale nei pazienti con protrombina g20210a o fattore V di leiden rispetto al rischio nei pazienti positivi per protrombina wild-type e fattore V.<sup>74</sup></p>
PRECEDENTE TROMBOEMBOLISMO VENOSO SECONDARIO <sup>75</sup>	<p>Le recidive hanno un tasso di incidenza del 5% all'anno dopo un tromboembolismo venoso primitivo</p>
SESSO MASCHILE <sup>76</sup>	<p>Rispetto alle donne, gli uomini hanno un aumentato rischio relativo (RR) di tromboembolia venosa ricorrente (RR 1,6, intervallo di confidenza al 95% (CI) 1,2 a 2,0). i rischi relativi più elevati riportati in alcuni studi<sup>77,78</sup> possono essere spiegati da fattori sesso-specifici presenti al momento del primo episodio di tromboembolismo venoso.<sup>79</sup></p>



**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ritiene che il rischio legato all'insufficienza cardiaca vada circoscritto alle classi III e IV NYHA**





**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ritiene che tra i fattori di rischio debbano considerarsi anche l'insufficienza respiratoria acuta e cronica, le malattie autoimmunitarie e le malattie linfoproliferative.**



**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ritiene che sia opportuno sottolineare che l'identificazione di una condizione di rischio non rappresenti in sé una condizione necessaria e sufficiente per intraprendere una profilassi del tromboembolismo venoso, la cui indicazione scaturisce dalla valutazione individuale complessiva del rischio.**

Esistono diversi algoritmi per la valutazione del rischio di tromboembolismo venoso.



**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare raccomanda che ogni ospedale utilizzi delle schede validate di valutazione del rischio tromboembolico, che devono fare parte integrante della cartella clinica.**



**D**

- **Tutti i pazienti ricoverati in ospedale dovrebbero essere singolarmente valutati per il rischio di tromboembolismo venoso ed di emorragie.**
- **I rischi e i benefici della profilassi devono essere discussi con il paziente.**
- **È consigliato l'utilizzo di un metodo di valutazione con una check list.**
- **La valutazione deve essere ripetuta regolarmente e almeno ogni 48 ore.**

✓

**Tutti i pazienti dovrebbero essere valutati per il loro rischio individuale di trombosi rispetto a un aumento del rischio di sanguinamento con la profilassi farmacologica.**

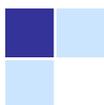
✓

**La valutazione dei rischi dovrebbe essere condivisa con il paziente / accompagnatore e l'esito della discussione dovrebbe essere registrato formalmente come parte del processo di routine del consenso informato al trattamento.**

La profilassi del tromboembolismo venoso

Studi indicano che l'adesione alle linee guida sulla profilassi della tromboembolismo venoso è generalmente scarsa, in particolare nei reparti di medicina,<sup>1</sup> e vi è la necessità di assicurare che i pazienti internistici a rischio ricevano una tromboprofilassi appropriata.

Sono stati esaminati gli interventi atti a migliorare il rispetto della tromboprofilassi; una revisione della letteratura ha concluso che la distribuzione passiva di linee guida è inadeguata e che per migliorare la compliance è necessario un sistema di promemoria che coinvolga attivamente il personale sanitario.<sup>82</sup>



in uno studio randomizzato, il ricorso ad avvisi elettronici ha comportato un miglioramento della conformità della profilassi e una riduzione dei costi correlati al tromboembolismo venoso.<sup>83</sup>

**B**

**Gli ospedali dovrebbero adottare approcci che aumentino la compliance alle linee guida sulla tromboprofilassi venosa e migliorino i risultati sui pazienti.**

**D**

**Dovrebbero essere sviluppate e aggiornate raccomandazioni locali sulla tromboprofilassi venosa, per specifici gruppi di paziente.**

## 9.2

### Le indagini di laboratorio nella valutazione del rischio tromboembolico

Il ricorso di routine alle indagini di laboratorio per lo screening della trombofilia prima della esposizione del paziente a situazioni di rischio, come la prescrizione di contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva, la gravidanza, la chirurgia maggiore o l'inserimento del catetere venoso centrale non è correlata ad un vantaggio costo-efficacia.

**D**

**Lo screening di routine mediante esami di laboratorio per la trombofilia ereditaria non è raccomandato.**



## 10 Misure generali

### 10.1 La mobilizzazione e gli esercizi di gamba

L'immobilizzazione aumenta il rischio di trombosi venosa profonda di circa 10 volte.<sup>33,71</sup>

Una meta-analisi di studi randomizzati controllati sul riposo a letto in diverse patologie mediche non ha provato che il riposo a letto sia utile in una qualche patologia.<sup>84</sup>

Nei pazienti immobilizzati gli esercizi delle gambe riducono la stasi venosa e dovrebbero essere incoraggiati.

2+  
1+



**Nei pazienti recentemente immobilizzati dovrebbe essere incoraggiata la mobilizzazione precoce e gli esercizi delle gambe.**

### 10.2 L'idratazione

L'emoconcentrazione incrementa la viscosità ematica e induce un rallentamento del flusso ematico, specialmente nelle vene profonde dei pazienti immobilizzati.<sup>85</sup>

4



**Ai pazienti immobilizzati dovrebbe essere garantita una adeguata idratazione.**

## 11 Metodi meccanici

I metodi meccanici di profilassi antitrombotica incrementano la velocità del flusso ematico nelle vene delle gambe e riducono la stasi venosa.

Essi comprendono:

- le calze a compressione elastica graduata;
- i sistemi di compressione pneumatica intermittente;
- le pompe meccaniche plantari.

Le infezioni crociate sono un rischio quando i dispositivi sono riutilizzati.



**Quando il sistema meccanico è riutilizzato per altri pazienti, dovrebbero essere prese adeguate precauzioni per prevenire le infezioni crociate.**



### 11.1 Le calze a compressione elastica graduata

Le calze a compressione elastica graduata sono disponibili in commercio sia sotto il ginocchio e che sopra il ginocchio. Le più studiate sono quelle al di sopra del ginocchio.<sup>3,7,26,86-88</sup>

Gli studi che confrontano le calze sopra il ginocchio e quelle sotto il ginocchio sono poco numerosi per determinare se esse siano ugualmente efficaci, anche se una meta-analisi ha suggerito che non esiste nessuna grande differenza in termini di efficacia nei pazienti chirurgici.<sup>89</sup>



**Le calze a compressione elastica graduata sopra il ginocchio o sotto il ginocchio possono essere utilizzate per la profilassi della trombosi venosa profonda nei pazienti chirurgici a condizione che non ci siano controindicazioni e che si presti attenzione alla corretta applicazione.**



La tabella successiva riassume le controindicazioni e le precauzioni all'utilizzo delle calze a compressione elastica.

È stato suggerito che il 15-20% dei pazienti non può effettivamente indossare le calze a compressione elastica a causa delle dimensioni o della forma insolita dell'arto.<sup>3</sup>

#### CONTROINDICAZIONI E PRECAUZIONI ALL'UTILIZZO DELLE CALZE A COMPRESSIONE ELASTICA GRADUATA

CONTROINDICAZIONI	PRECAUZIONI
Edema massivo delle gambe	Selezionare con precisione la dimensione
Edema polmonare - insufficienza cardiaca	Applicare con cura
Arteriopatia periferica severa	Verificare giornalmente la circonferenza della gamba
Neuropatia periferica severa	Non piegarla in basso
Gravi deformità delle gambe	Rimuoverla giornalmente per non più di 30 min
Dermatite	



**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ritiene che tra le controindicazioni all'utilizzo delle calze a compressione elastica graduata debbano essere comprese anche le ulcere degli arti inferiori miste, vasculitiche e/o ed infette.**

### 11.2 La compressione pneumatica intermittente

I sistemi di compressione pneumatica intermittente comprimono periodicamente i muscoli del polpaccio e/o della coscia, stimolando la fibrinolisi<sup>91</sup> ed il flusso ematico.

I sistemi di compressione vengono utilizzati immediatamente prima dell'intervento chirurgico e spesso anche in associazione alle calze a compressione elastica durante e dopo l'intervento chirurgico.

### 11.3 Le pompe meccaniche plantari

Le pompe meccaniche plantari sono state sviluppate per fornire una profilassi meccanica a quei pazienti che non possono caricare su arto e sono utilizzate esclusivamente in chirurgia ortopedica.

## 12 Metodi farmacologici

### 12.1 Gli antiaggreganti

Una meta-analisi di 53 RCT sull'utilizzo degli antiaggreganti piastrinici (usualmente aspirina) nella profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale ed ortopedica ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di trombosi venosa profonda asintomatica (26% vs 35%), di embolia polmonare (0.6% vs 1.6%) e di embolia polmonare fatale (0.2% vs 0.6%); con una tendenza non significativa ad una più bassa mortalità ed un significativo incremento di emorragie maggiori.<sup>6,8</sup>

1++



Gli studi di buona qualità che confrontano il trattamento con aspirina e gli altri metodi sono troppo pochi.

In assenza di prove, tuttavia, e di fronte ai numerosi dati provenienti da RCT sulla eparina e sul fondaparinux, l'uso di aspirina come agente esclusivo per la profilassi tromboembolismo venoso non è appropriato.

### 12.2 Eparina non frazionata ed eparine a basso peso molecolare

L'eparina non frazionata e diverse eparine a basso peso molecolare sono attualmente autorizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso.<sup>31,92,93</sup>

Esse presentano modalità di sintesi, caratteristiche chimiche e biologiche diverse, ma non è chiaro se queste caratteristiche influenzino o meno l'efficacia e la sicurezza.<sup>94</sup>

Per la profilassi del tromboembolismo venoso, l'eparina viene somministrata per via sottocutanea in dosi più basse di quelle utilizzate per il trattamento.



A queste dosi l'eparina non frazionata e le eparine a basso peso molecolare hanno un modesto effetto sul tempo parziale di tromboplastina (APTT).

Le eparine a basso peso molecolare hanno un'emivita più lunga rispetto all'eparina non frazionata, cosicché, per la profilassi, l'eparina a basso peso molecolare può essere utilizzata in monosomministrazione, rispetto all'eparina non frazionata che richiede una somministrazione ogni 8-12 ore.

La profilassi eparinica deve essere effettuata per almeno 5 giorni (durata minima della profilassi nei RCT) o prescritta alla dimissione se questa è stata precoce.

Una profilassi più lunga potrebbe essere indicata nei pazienti immobilizzati e in quelli ortopedici.

In generale, basse dosi di eparina perioperatorie non sono controindicate nei pazienti che già assumono aspirina.

I principali effetti collaterali delle eparine (non frazionata e a basso peso molecolare) comprendono il sanguinamento e la trombocitopenia.

Le eparine a basso peso molecolare sono escrete per via renale ed è stato osservato che un peggioramento della filtrazione glomerulare aumenta l'accumulo, e quindi il rischio di sanguinamento.



**La profilassi post-dimissione deve essere discussa con le cure primarie prima di una dimissione del paziente dall'ospedale.**



**A causa dell'emivita, della minore tendenza a causare la trombocitopenia e della monosomministrazione, le eparine a basso peso molecolare sono da preferire all'eparina non frazionata.**



**Nell'insufficienza renale, il ricorso all'eparina non frazionata (ad eccezione per le dosi di profilassi nella dalteparina) può essere preferibile se c'è il rischio di accumulo di eparine a basso peso molecolare.**

### 12.3.1 Somministrazione, dosaggio e monitoraggio

Per la tromboprofilassi venosa, sia l'eparina non frazionata che le eparine a basso peso molecolare sono somministrate per via sottocutanea.

In generale, il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di bassi dosaggi di eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare non è necessaria. Poiché le eparine a basso peso molecolare hanno uno scarso effetto sul APTT, anti-Xa plasmatico dovrebbe essere misurato solo se necessario.<sup>92, 95</sup>

Il monitoraggio può avere importanza:

- in gravidanza
- agli estremi del peso corporeo (sottopeso/obesità)
- nelle complicazioni come emorragie o overdose accidentali
- nei pazienti con insufficienza renale, considerato il più alto dosaggio terapeutico delle eparine a basso peso molecolare.<sup>95</sup>

La conta piastrinica deve essere monitorata con esame iniziale.



**Per valutare la trombocitopenia da eparina, il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ritiene che una contra piastrinica debba essere ripetuta dopo 7-10 giorni.**



### 12.3.2 Reversibilità dell'effetto anticoagulante delle eparine

Poiché l'emivita dell'eparina non frazionata è breve, se si verifica un modesto sanguinamento, di solito è sufficiente sospendere la somministrazione.

Se si verifica una grave emorragia, deve essere somministrato il solfato di protamina,<sup>31,92</sup> che, tuttavia, è meno efficace nel contrastare l'effetto delle eparine a basso peso molecolare.

### 12.4 Gli eparinoidi

Il danaparoid è efficace per la profilassi della trombosi venosa profonda nei pazienti sottoposti a chirurgia generale od ortopedica ma non è ampiamente utilizzato con questa indicazione.<sup>96</sup>

È anche efficace nel trattamento dei pazienti con trombocitopenia da eparina, anche se, in alcuni casi, vi è una reattività crociata<sup>31,92,97</sup> e può essere utilizzato come profilassi a breve termine nei pazienti con una anamnesi positiva per trombocitopenia da eparina.<sup>31</sup>

Come l'eparina non frazionata, deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale.

### 12.5 Il fondaparinux

Il pentasaccaride sintetico fondaparinux è un inibitore indiretto altamente selettivo del fattore X.

È autorizzato per la tromboprofilassi venosa nei pazienti internistici e nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica degli arti inferiore o a chirurgia addominale. Dovrebbe essere usato con cautela in pazienti con insufficienza renale.<sup>98</sup>

### 12.6 Le irudine

Le irudine sono inibitori diretti e specifici della trombina, che a differenza delle eparine non richiedono antitrombina circolante.

Il liperudin è una irudina ricombinante ed è efficace nel trattamento del tromboembolismo venoso in pazienti con trombosi e trombocitopenia da eparina.<sup>92</sup>

Va usato con cautela in pazienti con insufficienza renale.

### 12.7 I destrani

I destrani endovena appaiono meno efficaci delle eparine nella profilassi della tromboembolismo venoso asintomatico, ma possono essere ugualmente efficaci nella profilassi dell'embolia polmonare.<sup>3</sup>

Tuttavia, i destrani non sono molto diffusi a causa della poca maneggevolezza e degli effetti avversi tra cui reazioni allergie (anafilattiche in rare occasioni), sanguinamento e sovraccarico di liquidi (specialmente nei pazienti con insufficienza renale o cardiaca).<sup>101</sup>



**I destrani non dovrebbero essere somministrati nei pazienti con insufficienza renale o cardiaca.**

Sono stati segnalati casi di reazione anafilattica nelle donne sottoposte a taglio cesareo con conseguente ipertono uterino, marcata sofferenza fetale e una elevata incidenza di morte fetale.<sup>102</sup>



**I destrani non dovrebbero essere evitati nel periparto.**

### 12.8 Anticoagulanti orali

Il Warfarin è efficace nella profilassi del tromboembolismo venoso nella chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori e nella chirurgia generale.<sup>3</sup>

Tuttavia, non è ampiamente usato per questa indicazione perché il suo utilizzo richiede il monitoraggio quotidiano dell'INR ed aumenta il



rischio di emorragie dopo traumi o interventi chirurgici,<sup>3,26</sup> e dopo l'anestesia spinale o epidurale.

Nei pazienti in terapia a lungo termine con anticoagulanti orali, come il warfarin (ad esempio per fibrillazione atriale o valvulopatia cardiaca / protesi) che sono immobilizzati per malattie, traumi o interventi chirurgici, la prosecuzione degli anticoagulanti orali può essere una misura idonea e sufficiente per la profilassi del tromboembolismo venoso, dopo una opportuna valutazione del rischio.

Tuttavia, l'INR deve essere controllato e la dose di anticoagulante regolata in riferimento al rischio di trombosi e emorragie, soprattutto dopo un trauma o interventi chirurgici.



**Nei pazienti in terapia a lungo termine con anticoagulanti orali (warfarin e acenocumarolo), che sono immobilizzati per malattie, traumi o interventi chirurgici, la prosecuzione della somministrazione di anticoagulanti orali può essere una misura idonea e sufficiente per profilassi del tromboembolismo venoso.**

## 12.9

### Nuovi agenti orali

Il dabigatran e il rivaroxaban inibiscono rispettivamente la trombina e il fattore Xa. Sono attivi per via orale e hanno una farmacocinetica riproducibile che consente un dosaggio fisso senza richiedere il monitoraggio della coagulazione.

## 12.10

### La profilassi combinata farmacologica e meccanica

Una revisione sistematica Cochrane ha concluso che, rispetto alla compressione pneumatica intermittente da sola, l'associazione di questa la tromboprofilassi farmacologica comporta una riduzione significativa sia della trombosi venosa profonda sintomatica (da circa il 4% al 1%, OR 0,43, IC 95% da 0,24-0,76) che dell'embolia polmonare (da circa 3% a 1%, OR 0,39, IC 95% 0,25-0,63).<sup>103</sup>

1++

La maggiore efficacia può riflettere un effetto combinato sulla stasi venosa e l'ipercoagulabilità.



Tutti gli interventi chirurgici comportano un rischio di tromboembolismo venoso e dovrebbe essere prestata attenzione ai fattori di rischio modificabili.

Ad esempio, anche se ci sono pochi dati sul rischio di tromboembolismo venoso nelle donne che assumono anche contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva, un ampio studio epidemiologico ha suggerito un aumento del rischio intorno a 2 volte.<sup>105</sup>

È probabile che l'interruzione dei trattamenti ormonali prima dell'intervento programmato riduca il rischio di tromboembolismo venoso, ma dovrebbero essere presi in considerazione il rischio di gravidanze indesiderate e l'insorgenza dei sintomi debilitanti della menopausa.

### 13 Chirurgia generale

La valutazione individuale dei rischi di sanguinamento e trombosi deve essere eseguita prendendo in considerazione le caratteristiche della procedura chirurgica.

Una evidenza di buona qualità è stata identificata da una meta-analisi e da revisioni sistematiche eseguite sui gruppi misti e stratificati di pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale.<sup>106-110</sup>

È ragionevole generalizzare i risultati di questi studi a tutti i pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia addominale.

Sono state eseguiti analisi separate su varie procedure chirurgiche.<sup>106-110</sup> Alcuni pazienti avevano una neoplasia come fattore aggiuntivo di rischio, ma ogni paziente dovrebbe essere valutato singolarmente.

#### 13.1 Rischio di tromboembolismo venoso

Studi osservazionali su pazienti sottoposti a chirurgia addominale che non hanno ricevuto una tromboprofilassi specifica, hanno mostrato una significativa incidenza di trombosi venosa profonda e embolia polmonare<sup>3, 6, 9, 26, 29, 104</sup>

In assenza di tromboprofilassi specifica, il rischio medio di TROMBOEMBOLISMO VENOSO ottenuto da studi osservazionale su questi pazienti è	
tromboembolismo venoso asintomatico	25%
tromboembolismo venoso asintomatico prossimale	7%
tromboembolismo venoso sintomatico	6%
embolia polmonare non fatale	1-2%
embolia polmonare fatale	0,5%

La mobilitazione precoce dopo chirurgia a cielo aperto e il maggiore ricorso alle procedure laparoscopiche con il recupero più veloce può ridurre l'incidenza di trombosi venosa profonda, ma la popolazione sottoposta a chirurgia sta invecchiando ed è aumentata la comorbidità.

Un ampio studio prospettico per coorte nel Regno Unito (The Million Women Study) ha indicato che il rischio di tromboembolismo venoso dopo un intervento chirurgico è notevolmente aumentato nelle prime 12 settimane dopo un'operazione.

Anche se il rischio varia con il tipo di intervento chirurgico, il rischio risulta aumentato anche dopo un intervento chirurgico in day surgery.

I più alti livelli di rischio sono stati associati alla chirurgia oncologica.

Nel complesso, tra le donne sottoposte ad intervento chirurgico è stato evidenziato un aumento del rischio di 70 volte, con l'insorgenza di tromboembolismo venoso entro sei settimane dall'intervento (rischio relativo 69,1, IC 95% 63,1-75,6) ed un rischio di 10 volte dopo intervento in day surgery (rischio relativo 9,6, 95% CI 8,0-11,5), rispetto alla popolazione di donne non sottoposte ad intervento.<sup>18</sup>

I tassi di incidenza standardizzati nelle 12 settimane dopo l'intervento in regime di ricovero ammonta a 2,6 per 1.000 pazienti.

Questo varia sensibilmente con il tipo di intervento chirurgico.



Il più alto tasso, di 7.7, si osserva nella sostituzione dell'anca o del ginocchio e, per i pazienti con neoplasia (tasso 4.3) .

### 13.2 Gli antiaggreganti piastrinici

Una meta-analisi di 53 RCT 6,8 e un trial sulla prevenzione dell'embolia polmonare<sup>111</sup> concludono che non vi è alcuna significativa riduzione della mortalità totale (3,9% 4,0% v); viene confermato un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori (7,7% contro 6,2%) che è di entità sovrapponibile alla riduzione di trombosi venosa profonda o embolia polmonare sintomatiche. Vi è una significativa riduzione di embolia polmonare fatale (0,2% vs 0,6%; NNT 250).

1++  
1-

### 13.3 L'eparina frazionata

Una meta-analisi di RCT 9 tra cui un ampio studio <sup>112</sup>, hanno rilevato che basse dosi di eparina non-frazionata per via sottocutanea riducono significativamente l'incidenza di trombosi venosa profonda asintomatica, trombosi venosa profonda sintomatica e embolia polmonare, embolia polmonare fatale, e la mortalità totale nei pazienti chirurgici. È stato osservato anche un aumento significativo di sanguinamento maggiore (da circa il 4% al 6%), ma non dei sanguinamenti fatali. Per i pazienti sottoposti a chirurgia addominale, l'eparina non frazionata per via sottocutanea è efficace nel ridurre i rischi di trombosi venosa profonda, di embolia polmonare e nel ridurre la mortalità.<sup>9, 113</sup>

1++

Una revisione sistematica di studi randomizzati e studi clinici controllati hanno rilevato che nella chirurgia del colon-retto la tromboprofilassi riduce il tromboembolismo venoso. L'eparina non frazionata è risultata efficace tanto quanto l'eparina a basso peso molecolare in associazione alle calze antritrombotiche.<sup>114, 115</sup>

1+



### 13.4 L'eparina a basso peso molecolare

Meta-analisi di RCT hanno dimostrato che eparine a basso peso molecolare per via sottocutanea profilattica presentano una efficacia ed un rischio di sanguinamento simili alla eparina non frazionata nei pazienti sottoposti a chirurgia, <sup>116,117</sup> compresi quelli sottoposti ad intervento per cancro. <sup>118</sup>

L'eparina non frazionata ha dimostrato di ridurre significativamente sia l'embolia polmonare fatale che la mortalità postoperatoria. <sup>9,112</sup>

Numerosi RCT sulle eparine a basso peso molecolare hanno usato per, motivi etici, eparina non frazionata (o altri metodi di profilassi) nel gruppo di controllo, piuttosto che iniezioni di placebo o nessun profilassi specifica.

1++

Le eparine a basso peso molecolare sono efficaci quanto l'eparina non frazionata nel ridurre il rischio di trombosi venosa profonda e embolia polmonare e il rischi sanguinamento sono equivalenti. <sup>116, 117</sup>

1++

Le eparine a basso peso molecolare possono essere somministrate una volta al giorno invece di due o tre volte al giorno ed è meno probabile che determinino una trombocitopenia indotta da eparina. <sup>119</sup>

1+

### 13.5 Il fondaparinux

In un RCT, il fondaparinux somministrato dopo l'intervento è stato altrettanto efficace rispetto alle eparine a basso peso molecolare nel ridurre il rischio di tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico addominale alto rischio, con tassi di emorragie equivalenti. <sup>120</sup>

1+

### 13.6 Metodi meccanici

I pazienti che sono posizionati in posizione litotomica durante gli interventi chirurgici che durano più di quattro ore sono a rischio di sindrome compartimentale. <sup>121-123</sup>

L'uso concomitante delle calze a compressione elastica o compressione intermittente può aumentare questo rischio; uno studio suggerisce che



è più sicuro evitare il ricorso ad entrambi i metodi di tromboprofilassi meccanica nei pazienti che dovranno mantenere la posizione litotomica per periodi prolungati.<sup>124, 125</sup>

Una meta-analisi di RCT sull'utilizzo delle calze a compressione elastica nella prevenzione della trombosi venosa profonda asintomatica nei pazienti chirurgici ha osservato che la trombosi venosa profonda asintomatica è insorta nel 8,6% dei pazienti rispetto al 27% dei controlli (odds ratio, OR 0,34, IC 95% da 0,25-0,46)<sup>88</sup> Questi risultati sono coerenti con una precedente meta-analisi,<sup>86</sup> e con le relazioni storiche di efficacia delle calze elastiche nella profilassi dell'embolia polmonare.<sup>87, 126</sup>

1++  
1+

L'uso delle calze a compressione elastica riduce il tasso di trombosi venosa profonda, rispetto a nessuna tromboprofilassi, e aumenta l'efficacia delle eparine basso peso molecolare e dell'eparina frazionata. La compressione pneumatica intermittente è un'alternativa.<sup>86-88, 126</sup>

1+

L'analisi di un gruppo studi sulla compressione pneumatica intermittente nella prevenzione della trombosi venosa profonda asintomatica dopo la chirurgia non ortopedica ha mostrato una riduzione del rischio relativo di circa il 68%.<sup>26</sup>

Risultati simili sono stati dimostrati nella chirurgia ortopedica (interventi in elezione sull'anca).<sup>26</sup> Uno studio osservazionale ha evidenziato che la compressione pneumatica intermittente ha ridotto il rischio di reospedalizzazione per trombosi venosa sintomatica dopo chirurgia elettiva della anca.<sup>127</sup>

2+  
4

## 13.7

**Metodi combinati meccanici e farmacologici**

Una meta-analisi di RCT ha scoperto che, in combinazione con le calze a compressione elastica, la profilassi farmacologica o la compressione pneumatica intermittente sono più efficaci nella profilassi tromboembolismo venoso, riducendo l'incidenza di trombosi venosa profonda asintomatica nei pazienti chirurgici (OR 0,24, IC 95% da 0,15-0,37)<sup>88</sup>

1+

### 13.8 Durata della profilassi

Ci sono buone evidenze che il tromboembolismo venoso si verifichi dopo la dimissione dall'ospedale con un picco a tre settimane.<sup>18</sup>

Uno studio randomizzato di 300 pazienti, sottoposti a chirurgia addominale o pelvica, cui è stata somministrata per 9 o 28 giorni eparina basso peso molecolare, riporta solo due casi di trombosi venosa profonda prossimale nel gruppo sottoposto a profilassi di breve durata e uno nel gruppo sottoposto a profilassi di più lunga durata.<sup>128</sup>

Studi che hanno confrontato la profilassi farmacologica standard rispetto ad una profilassi di lunga durata hanno mostrato una piccola riduzione del tasso di tromboembolismo venoso sintomatico nella profilassi di più lunga durata; tuttavia la profilassi estesa non è ritenuta conveniente.<sup>129</sup>

In una revisione sistematica sulla tromboprofilassi perioperatoria di lunga durata nei pazienti con neoplasie, sono state identificate solo evidenze di bassa qualità, senza dati sulle trombosi venose profonde sintomatiche.

Un regime di profilassi di lunga durata era associato ad un tasso significativamente più basso di trombosi venosa profonda asintomatica (rischio relativo 0,21, 95% CI 0,05 a 0,94) e a nessuna differenza significativa nella mortalità a tre mesi.<sup>130</sup>

1+

4



1++



A

**Nei pazienti sottoposti a chirurgia addominale che sono a rischio a causa della procedura o di fattori di rischio individuali, è raccomandata una tromboprofilassi sia con metodi meccanici, salvo controindicazioni, sia con eparine a basso peso molecolare per via sottocutanea, che con eparina frazionata o fondaparinux.**

**A**

**Le calze a compressione elastica sono raccomandate per la profilassi nei pazienti chirurgici, in assenza di controindicazioni.**

**D**

**La compressione pneumatica intermittente è consigliata per la profilassi della trombosi venosa profonda nei pazienti chirurgici.**

**A**

**Nei pazienti sottoposti a chirurgia addominale, le calze a compressione elastica sono raccomandate da sole quando i metodi farmacologici sono controindicati, per esempio a causa di rischio di sanguinamento elevato.**

**A**

**Nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica addominale, è raccomandata la prescrizione della tromboprofilassi con eparine a basso peso molecolare per 4 settimane dall'intervento.<sup>269</sup>**

**C**

**L'aspirina non è raccomandata come unico agente farmacologico per la profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti chirurgici, poichè altri agenti disponibili sono più efficaci.**

✓

**La tromboprofilassi farmacologica è generalmente continuata fino alla dimissione. L'estensione della profilassi deve essere considerata caso per caso, per esempio quando più fattori di rischio sono presenti.**



**L'uso delle calze a compressione elastica dovrebbe continuare fino al ritorno del livello di mobilità alle condizioni antecedenti allo stato di malattia.**

14

### Chirurgia laparoscopica

In teoria, la riduzione della degenza e la deambulazione precoce dei pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica dovrebbe far diminuire il rischio di tromboembolismo rispetto alla chirurgia a cielo aperto.

L'aumento della pressione intra-addominale e il posizionamento in anti-trendelemburg, richiesto per la maggior parte degli interventi di chirurgia laparoscopica, tuttavia, aumenta la stasi venosa agli arti inferiori e può aumentare i rischi. La chirurgia laparoscopica comprende procedure di varia durata. Nella valutazione del rischio di tromboembolismo, è difficile separare i rischi legati alle modalità di intervento, cioè laparoscopica vs chirurgia a cielo aperto, dalle condizioni di base del paziente.

Ci sono prove consistenti che l'incidenza del tromboembolismo venoso, conseguente a procedure laparoscopiche in pazienti sottoposti a profilassi, è basso.<sup>131, 132</sup>

Tuttavia, i tassi di tromboembolismo venoso sembrano essere bassi a seguito chirurgia laparoscopica anche quando i tassi di profilassi sono bassi. Metodi meccanici e particolarmente la compressione pneumatica intermittente possono ridurre la stasi venosa degli arti inferiori. Gli studi mostrano una bassa incidenza di tromboembolismo venoso dopo l'uso di calze a compressione elastica, la compressione pneumatica intermittente o le eparine basso peso molecolare da soli o in associazione.<sup>133, 134</sup>



2+

Regione Siciliana - Assessorato della Salute



**La tromboprofilassi dovrebbe essere considerata nei pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica.**

**Dovrebbero essere considerati i metodi meccanici, da soli o in combinazione con eparina non frazionata, eparine basso peso molecolare o fondaparinux.**





**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ritiene di raccomandare la tromboprofilassi negli interventi chirurgia laparoscopica di durata > di 30 minuti.**

## 15 Chirurgia bariatrica

L'obesità è un fattore di rischio del tromboembolismo venoso.

Secondo limitate evidenze fornite da un piccolo numero di studi, l'incidenza di tromboembolismo venoso dopo chirurgia bariatrica è basso, e vanno dal 1-3%, anche se i dati sono per lo più derivati da registri.<sup>113, 135</sup>

L'evidenza dell'efficacia della profilassi in questi pazienti è scarsa.



**I pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica dovrebbero ricevere una profilassi antitrombotica come consigliato per quelli sottoposti a chirurgia generale.**

**Potrebbe essere necessario aumentare i dosaggi di eparina nei a causa dell'obesità.**

**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ritiene che, nei pazienti obesi, la variazione della posologia delle eparine debba essere definita attraverso il monitoraggio della variazione dell'antiXa**

## 16 Chirurgia ginecologica

### 16.1 Il rischio di tromboembolismo venoso

Il cancro è il fattore di rischio più significativo per le pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica.<sup>136, 137</sup> Nelle pazienti sottoposte a interventi chirurgici ginecologici per via addominale il rischio tromboembolico venoso è maggiore rispetto a quelle sottoposte a interventi chirurgici ginecologici per via vaginale.

2+

Il rischio di tromboembolismo venoso nelle pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica laparoscopica per patologie benigne è basso, ma dovrebbero essere presi in considerazione l'eventuale presenza di ulteriori fattori di rischio.<sup>107</sup>

4

### 16.2 Le eparine

Una revisione sistematica ha dimostrato che le pazienti sottoposte a chirurgia per neoplasie ginecologiche che sono state sottoposte a profilassi con eparina non frazionata o con eparine a basso peso molecolare, presentano tassi significativamente ridotti di trombosi venosa profonda (riduzione del rischio relativo RRR 0.58, IC 95% da 0,35-0,95) rispetto a quelle non sottoposte a profilassi né con eparina non frazionata né con eparine a basso peso molecolare.<sup>138</sup>

Non ci sono prove sufficienti per affermare che eparina non frazionata è migliore delle eparine a basso peso molecolare.<sup>138</sup> Anche il regime ottimale e la durata del trattamento è incerto per queste pazienti.

In un RCT è riportato che su 332 pazienti sottoposti a chirurgia addominale o pelvica per neoplasie e sottoposte a profilassi con eparine a basso peso molecolare per un mese dopo l'intervento l'RRR per trombosi venosa profonda è 0,6, a confronto con quelle sottoposte a profilassi per una settimana, (IC 95% 0,1-0,82).<sup>139</sup>

1+

### 16.3 Metodi meccanici

Non ci sono prove sufficienti per stabilire se i metodi meccanici sono efficaci o se aumentano l'efficacia della profilassi farmacologica con eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare in chirurgia ginecologica.



**B**

**Nelle pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica, quando la valutazione del rischio privilegia la tromboprofilassi farmacologica, possono essere utilizzati eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare.**

✓

**I metodi meccanici possono essere considerati in aggiunta ai metodi farmacologici.**

## 17. Chirurgia ortopedica

Ci sono forti evidenze che la profilassi farmacologica riduce il rischio di tromboembolismo venoso in pazienti con sostituzione dell'anca o del ginocchio o con frattura dell'anca.<sup>107, 110,140</sup>

In più, ci sono evidenze che la profilassi farmacologica riduce il rischio di embolia polmonare fatale (RR 0,27, 95% CI 0,10-0,74 per qualsiasi eparina e 0,44, IC 95% 0,28-0,68 per antiaggreganti piastrinici), ma non riduce tutte le cause di mortalità.<sup>6, 8,9,111,116,117</sup>

Eparine e farmaci antiaggreganti piastrinici aumentano il tasso di sanguinamento (RR 1.42, IC 95% 0,84-2,42 per qualsiasi eparina versus controllo, e RR 1,24, 95% CI 1,12-1,37 per qualsiasi farmaco antiaggregante piastrinico, soprattutto aspirina rispetto ai controlli)<sup>6,8,9,111,116,117</sup>

1++  
1+  
2++  
4

Uno studio osservazionale ha concluso che la mortalità nei pazienti sottoposti ad interventi in anestesia generale di protesi totale di anca o artroplastica del ginocchio e sottoposti a profilassi con una qualsiasi delle eparine a basso peso molecolare, fondaparinux, rivaroxaban o dabigatran, è superiore a quella osservata nei pazienti sottoposti ad analoghi interventi in anestesia regionale con o senza profilassi con eparina o compressione pneumatica e aspirina.<sup>141</sup>

Tuttavia, è necessaria cautela nell'interpretazione questi risultati a causa dei dubbi relativi alla comparabilità dei gruppi di questo studio.

Comunque, il tasso di tromboembolismo venoso dopo chirurgia ortopedica degli arti inferiori maggiore rimane superiore a quello di altre forme di chirurgia<sup>18</sup>, rafforzando la necessità di cercare misure di tromboprofilassi efficaci ma sicure.<sup>141</sup>

Una revisione sistematica su pazienti ad alto rischio ha indicato che l'associazione della profilassi farmacologica con la compressione riduce l'incidenza di embolia polmonare sintomatica (da 2,7% al 1,1%) e trombosi venosa profonda (dal 4,0% al 1,6%), rispetto alla sola compressione. anche l'associazione della compressione con la profilassi farmacologica rispetto alla profilassi farmacologica da sola riduce l'incidenza di trombosi venosa profonda (da 4,21% al 0,65%), anche se non si sono verificati eventi sufficienti per stabilire se ci fosse un beneficio sull'incidenza di embolia polmonare.<sup>103</sup> In uno studio randomizzato in chirurgia dell'anca, tuttavia, l'uso di calze a compressione graduata nei pazienti trattati con fondaparinux non offriva benefici aggiuntivi.<sup>142</sup>

In un trial sulla prevenzione dell'Embolia polmonare (PEP), 13.356 pazienti sottoposti a chirurgia dell'anca con fratture e 4.088 sottoposti a artroplastica elettiva dell'anca sono stati randomizzati con aspirina (160 mg al giorno, ha iniziato prima dell'intervento e continuata per 35 giorni) o placebo, ma l'aspirina è stata data in aggiunta a qualsiasi altra tromboprofilassi ritenuta necessaria<sup>111</sup>. I pazienti non sono stati sottoposti a screening per trombosi venosa profonda asintomatiche. I benefici sono stati limitati ai pazienti con frattura dell'anca.<sup>111</sup>

3

1++

1-



### 17.1 Le eparine

L'eparina a basso peso molecolare è stata ampiamente studiata nella chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori ed è efficace. Le eparine a basso peso molecolare riducono il rischio di trombosi venosa profonda (asintomatico e sintomatico) di circa il 60% rispetto al placebo. eparine a basso peso molecolare è più efficace del eparina non frazionata e del warfarin nel ridurre trombosi venosa profonda.<sup>111,143-148</sup>

Un ampio RCT ben condotto ha dimostrato che l'efficacia della somministrazione della prima dose di eparina a basso peso molecolare entro otto ore (in media  $6,6 \pm 2,4$  ore) dalla fine dell'intervento è sovrapponibile alla somministrazione della prima dose un'ora prima della chirurgia, con una tendenza ad abbassare complicanze emorragiche rispetto alla dose preoperatoria.<sup>149, 150</sup>

1++  
1-

### 17.2 Il fondaparinux

Nella sostituzione totale dell'anca, il fondaparinux è leggermente più efficace della enoxaparina nel ridurre il trombosi venosa profonda, l'incidenza di trombosi venosa profonda asintomatiche, ma non di quelle sintomatiche.<sup>151</sup>

Alcuni studi hanno dimostrato una non significativa maggiore incidenza di eventi emorragici con fondaparinux rispetto alle eparine a basso peso molecolare.<sup>110, 151.152</sup>

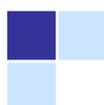
1+  
4

### 17.3 Anticoagulanti orali

Gli antagonisti della vitamina K sono efficaci, ma non ampiamente utilizzati in Europa come unico metodo di profilassi.<sup>107, 110.153</sup>

Sono meno efficaci delle eparine a basso peso molecolare (RR 1,5), con un aumento del rischio di emorragia e complicanza a carico della ferita.<sup>152, 154</sup>

1+  
1-  
2++  
4



### 17.4 Aspirina

L'aspirina riduce il rischio di trombosi venosa profonda di circa il 25-30% rispetto al placebo, ma può essere meno efficace delle eparine a basso peso molecolare / fondaparinux / warfarin, anche se sono stati effettuati pochi confronti diretti.<sup>155</sup> Se un paziente ha un elevato rischio di eventi trombotici arteriosi (stent coronarici, instabile angina, ictus), tuttavia, l'aspirina deve essere continuata nel periodo perioperatorio per ridurre il rischio.<sup>156</sup> Uno studio randomizzato ha indicato che un eparinoide è più efficace dell'aspirina nei pazienti con frattura dell'anca.<sup>157</sup> Non ci sono prove sufficienti per sostenere l'uso di aspirina come unica agente per la tromboprofilassi venosa, tuttavia nei pazienti che richiedono l'aspirina per altri motivi, vi è un ulteriore piccola riduzione del rischio di tromboembolismo venoso.<sup>155, 158</sup>

1+  
2++  
4

### 17.5 Rivaroxaban

Rivaroxaban è un inibitore orale del fattore Xa. Tre RCT, gli studi RECORD, hanno rilevato che il Rivaroxaban ha una maggiore efficacia nella prevenzione della trombosi venosa profonda rispetto a enoxaparina nella sostituzione totale dell'anca e nella sostituzione totale del ginocchio (profilassi estesa di 35 giorni a nella sostituzione totale dell'anca , 14 giorni in sostituzione totale del ginocchio),<sup>159-161</sup>

Nel RECORD 1, il rivaroxaban 10 mg una volta al giorno a partire dopo intervento è stato significativamente più efficace dell'enoxaparina 40 mg per via sottocutanea una volta al giorno iniziata la sera prima dell'intervento di sostituzione totale dell'anca con una sicurezza simile (riduzione del rischio assoluto (ARR) per l'end point primario di qualsiasi, trombosi venosa profonda, embolia polmonare non fatale o morte entro 36 giorni 2,6%, 95% CI 1,3 a 3,7).<sup>159</sup> In RECORD 3, il rivaroxaban 10 mg una volta al giorno è risultato più efficace enoxaparina 40 mg per via sottocutanea una volta al giorno nella sostituzione totale del ginocchio, con tassi simili di sanguinamento (ARR per il primario punto finale di ogni trombosi venosa profonda, embolia polmonare non fatale o morte per qualsiasi causa entro 13 a 17 giorni dopo l'intervento chirurgico 9,2%, 95% CI 5,9-12,4).<sup>160</sup>

1+



**17.6 Dabigatran**

Il Dabigatran per via orale è un inibitore diretto della trombina. Una RCT, lo studio RE-NOVATE, hanno stato rilevato che il dabigatran etexilato alla dose di 220 mg o 150 mg una volta al giorno (a partire da un mezza dose 1-4 ore dopo l'intervento) ha avuto un profilo di sicurezza simile a enoxaparina 40 mg per via sottocutanea una volta al giorno (iniziata la sera prima dell'intervento) nel PTA e si è dimostrato efficace in relazione all' end point primario di qualsiasi tromboembolismo venoso o morte.<sup>162</sup> Utilizzando le stesse dosi giornaliere, risultati simili sono stati riportati in sostituzioni articolari di ginocchio riportate nel RE-MODEL studio.<sup>163</sup> Una meta-analisi che ha incluso questi due studi e un terzo studio di confronto tra dabigatran etexilato con l' enoxaparina 30 mg due volte al giorno, ha confermato che non ci sono state differenze significative in nessuno dei risultati analizzati.<sup>164</sup>

1+

Rivaroxaban e dabigatran sono agenti interessanti perché sono somministrati per via orale, la durata della profilassi può essere gestita facilmente, hanno una farmacocinetica e dinamica prevedibile e non necessitano di monitoraggio.

Tuttavia, dovrebbe essere presa in considerazione la mancanza di una facile reversibilità.

**17.7 Metodi meccanici**

Una recente revisione Cochrane ha rilevato che le calze a compressione elastica sono efficaci, da sole o in combinazione con un altro metodo di profilassi, nel diminuire il rischio di trombosi venosa profonda nei pazienti ospedalizzati.<sup>88</sup> La difficoltà principale della compressione pneumatica intermittente è la compliance del paziente. Per essere efficaci, i dispositivi devono essere usati continuamente, durante il riposo a letto nel periodo post-operatorio.

1++

Uno studio multicentrico osservazionale dei pazienti sottoposti a sostituzione elettiva dell'anca ha osservato che la combinazione delle calze a compressione e la profilassi farmacologica sembra essere più efficace nel ridurre trombosi venosa profonda asintomatiche rispetto

1+

alla sola profilassi farmacologica.<sup>34</sup>

La pompa plantare è stata sviluppata per offrire una profilassi meccanica ai pazienti che non sono in grado di caricare sull'arto ed è stata utilizzata solo in chirurgia ortopedica. Dati di RCT ne suggeriscono l'efficacia nella prevenzione della trombosi venosa profonda.<sup>165-174</sup> Non vi è alcuna evidenza che questi dispositivi riducono sintomatica trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Sono state riportati casi di necrosi cutanea e il disagio comportato dall'utilizzo del dispositivo può portare ad una scarsa compliance.<sup>165</sup>

2+

### 17.8 Durata della profilassi

La maggior parte degli episodi di tromboembolismo venoso post operatorio si verificano dopo la dimissione dall'ospedale, anche se è stata effettuata la profilassi durante il ricovero.<sup>18</sup>

Ci sono forti evidenze sulla durata prolungata (dopo la dimissione ospedaliera) della tromboprofilassi.

Una revisione sistematica ha trovato un RR di 0,36 e NNT di 36 per la tromboembolia venosa sintomatica con eparine a basso peso molecolare.<sup>175</sup> Il beneficio della profilassi ampliata al periodo post dimissione con eparine a basso peso molecolare è maggiore nelle sostituzioni di anca rispetto alle sostituzioni di ginocchio.<sup>176</sup>

Nella sostituzione di ginocchio, l'incidenza di trombosi venosa profonda sintomatica è stata ridotta dal 2,7% al 1,1% nei pazienti sottoposti a profilassi con eparine a basso peso molecolare estesa a dopo la dimissione, rispetto a quelli che hanno ricevuto la profilassi solo in ospedale.<sup>177</sup> La riduzione assoluta del rischio di embolia polmonare è stata più modesto 0,4% (95% intervallo di confidenza, CI 0,3-1,4, NNT 278), e per embolia polmonare fatale la riduzione è stata dello 0,1%, (95% CI 0,1-0,3, NNT 1093).<sup>177</sup> La durata ottimale della profilassi estesa non è chiara.

1++

La profilassi prolungata con fondaparinux è efficace dopo la chirurgia per frattura dell'anca.<sup>107, 178</sup>

1+

4



La linea guida SIGN 111 raccomanda che, quando viene utilizzato in fondaparinux nella frattura dell'anca dovrebbe essere continuato per 28 giorni nei pazienti senza controindicazioni.<sup>179</sup>

### 17.9 Il rischio di emorragie

Tutte le forme di profilassi farmacologica sono associate ad un aumentato rischio di sanguinamento, soprattutto di ematoma della ferita, una complicanza importante nell'intervento di sostituzione articolare.

Un confronto dei dati pubblicati è difficile in quanto non esiste una definizione univoca di gravità del sanguinamento.<sup>180</sup>

Una meta-analisi di 21 studi e 20.523 pazienti ha dimostrato che rispetto alle eparine a basso peso molecolare il rischio relativo di 'sanguinamento maggiore' è di 0,59 per il warfarin (95% CI 0,44-0,80), 1,52 per eparina non frazionata (95% CI 1,04-2,23) e 1,52 per il pentasaccaride (95% CI 1,11-2,09)<sup>181</sup>

Un studio ha provato che il rischio complessivo di sanguinamento maggiore o clinicamente significativo è stato del 5% con eparine a basso peso molecolare.<sup>182</sup> Un altro studio ha mostrato che il rischio di 'sanguinamento maggiore' (ictus o pericolo di vita per emorragia gastrointestinale) era più basso rispetto all'aspirina.<sup>183</sup> L'introduzione della tromboprofilassi farmacologica post-operatoria riduce la preoccupazione per l'insorgenza dell'ematoma del canale vertebrale centrale neurassiale associato alle tecniche di anestesia regionale, che sono ampiamente praticate nella chirurgia ortopedica degli arti inferiori.<sup>184</sup>

Le prove sulla efficacia della tromboprofilassi farmacologica per la piccola chirurgia ortopedica sono deboli. Un piccolo studio randomizzato, controllato con placebo, ha evidenziato una elevata incidenza di TVP, prevalentemente distale, rilevata attraverso lo screening dopo l'intervento chirurgico per rottura del tendine di achille e immobilizzazione, senza alcuna riduzione degli eventi trombotici

1+  
1-  
4

2-



venosa profonda con una profilassi con eparine a basso peso molecolare per sei settimane.<sup>185</sup> Un risultato simile è stato trovato in uno studio sulla chirurgia della caviglia per fratture.<sup>186</sup> In relazione alla immobilizzazione dell'arto inferiore dopo la frattura, una revisione Cochrane ha concluso che eparine a basso peso molecolare riduce significativamente l'incidenza di trombosi venosa profonda, ma i dati dello studio sono eterogenei.<sup>187</sup>

**A**

**Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per artroprotesi d'anca o di ginocchio è raccomandata la profilassi farmacologica (con eparine a basso peso molecolare, fondaparinux, rivaroxaban o dabigatran) in associazione con la profilassi meccanica a meno di controindicazioni.**

**A**

**La somministrazione deve essere prolungata.**



**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare raccomanda che, ove appropriata, la durata minima della trombo profilassi debba essere di 10 giorni, e che, negli interventi di protesi d'anca e di protesi del ginocchio, la tromboprofilassi con eparine a basso peso molecolare debba essere estesa a 35 giorni.<sup>2</sup>**

**La ulteriore prosecuzione del trattamento è in relazione a fattori di rischio individuali specifici, aggiuntivi o subentranti.**

2

Consenso intersocietario sulla profilassi antitrombotica in chirurgia protesica dell'anca, del ginocchio e nelle fratture del collo del femore. [http://www.siaarti.it/documenti/pdf\\_doc/file\\_11.pdf](http://www.siaarti.it/documenti/pdf_doc/file_11.pdf)



**C**

**Poichè altri agenti sono più efficaci per la prevenzione della trombosi venosa profonda, l'aspirina non è raccomandata come unico agente farmacologico per la profilassi tromboembolismo venoso nei pazienti ortopedici.**

**C**

- I pazienti con un rischio aumentato di sanguinamento dovrebbero essere sottoposti esclusivamente a profilassi meccanica;**
- se il rischio di sanguinamento è diventato accettabile allora dovrebbero essere aggiunta una profilassi farmacologica.**

**A**

**Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica, la pompa plantare è raccomandata per la profilassi in alternativa alla compressione pneumatica intermittente.**

✓

**I pazienti sottoposti a procedure ortopediche meno invasive e immobilizzazione con apparecchio gessato dovrebbero essere valutati per il rischio di trombosi e di sanguinamento e dovrebbe essere presa in considerazione una tromboprofilassi farmacologica con eparina o fondaparinux, in particolare in quei pazienti che saranno oggetto di immobilità prolungata.**

✓

**I pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per tromboembolismo venoso, come precedente tromboembolismo venoso, dovrebbero essere valutati per una profilassi prolungata.**

## 18. Chirurgia urologica

Ci sono stati pochi studi randomizzati sulla tromboprofilassi in chirurgia urologica.

Nonostante la scarsità di prove nei pazienti urologici, il rischio di tromboembolismo venoso in chirurgia urologica è simile a quello osservato in chirurgia generale e ginecologica, così le raccomandazioni possono essere estrapolate da queste.<sup>107</sup>

Il rischio di tromboembolismo venoso in chirurgia transuretrale è basso e l'uso della profilassi anticoagulante può aumentare il rischio di sanguinamento.<sup>188</sup> A meno che il paziente non abbia altri fattori di rischio per tromboembolismo venoso, la profilassi meccanica e la mobilizzazione precoce sono adeguati.<sup>107,189-191</sup>

Il rischio di tromboembolismo venoso nelle procedure di laparoscopia urologica è basso e la profilassi farmacologica può aumentare il rischio di sanguinamento. La profilassi meccanica (le calze a compressione elastica e / o la compressione pneumatica intermittente) e la mobilizzazione precoce sono adeguata a meno che il paziente non presenti fattori di rischio aggiuntivi per tromboembolismo venoso.<sup>107</sup>

Nelle principali procedure urologiche a cielo aperto, come la prostatectomia radicale e la cistectomia, è raccomandata la profilassi meccanica con o senza profilassi farmacologica.<sup>9,192</sup>

Tuttavia, i dati su questi pazienti sono scarsi.<sup>107</sup>

1+  
1-  
2+  
3  
4



**D**

**Ai pazienti sottoposti a chirurgia urologica dovrebbe essere proposta la profilassi meccanica con compressione pneumatica intermittente o calze a compressione elastica.**

**D**

**Ai pazienti sottoposti a chirurgia urologica che hanno fattori di rischio aggiuntivi per tromboembolismo venoso dovrebbe essere proposta la profilassi meccanica e eparine a basso peso molecolare.**

## 19. Neurochirurgia e trauma cranico

I pazienti sottoposti a interventi maggiori di neurochirurgia sono ad alto rischio di tromboembolismo venoso. Il rischio di trombosi venosa profonda è di circa il 20% e il rischio di trombosi venosa profonda prossimale è di circa il 5%.<sup>3</sup>

Nei pazienti con trauma cranico, il rischio è simile.<sup>193</sup>

La tromboprofilassi meccanica è di solito raccomandata in ragione della preoccupazione derivante dal rischio di emorragie intracraniche potenzialmente devastanti che possono essere correlate alla profilassi farmacologica.

**In un piccolo RCT, le calze a compressione elastica, sia da sole che in associazione con la compressione pneumatica intermittente, si sono dimostrate più efficaci rispetto a nessun intervento.**<sup>194</sup>

1+

Una meta-analisi sulla tromboprofilassi nei pazienti neurochirurgici ha concluso che entrambi i metodi meccanici e farmacologici sono sicuri ed efficaci. Non c'era una differenza statisticamente significativa nei tassi di eventi emorragici intracranici negli studi in doppio tra i pazienti trattati con EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE rispetto a quelli trattati con profilassi meccanica.

1+

**A**

**Nei pazienti neurochirurgici è raccomandata la profilassi meccanica di routine (calze a compressione elastica o compressione pneumatica intermittente).**

**B**

**L'associazione della profilassi meccanica con eparine a basso peso molecolare può essere presa in considerazione nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per tromboembolismo venoso, come ad esempio i pazienti con neoplasia intracranica.**

## 20. I traumi della colonna vertebrale

Le lesioni del midollo spinale sono associate ad un elevato rischio di tromboembolismo venoso.<sup>196</sup> Piccoli studi randomizzati e non randomizzati suggeriscono che la tromboprofilassi con eparina può essere utile e che le eparine a basso peso molecolare sono da preferire alla eparina non frazionata a causa del minor rischio di sanguinamento.

I pochi dati disponibili supportano l'uso di metodi meccanici in associazione con l'eparina. La durata appropriata della tromboprofilassi è incerta.<sup>196</sup>

2-

## 21. Cardiochirurgia e chirurgia toracica

Ci sono poche evidenze che riguardano specificamente la chirurgia cardiaca o toracica. Il gruppo di lavoro della linea guida di riferimento ha identificato due linee guida ed una revisione.<sup>107, 129, 197</sup>

In una revisione sistematica sull'efficacia delle modalità combinate nella prevenzione del tromboembolismo venoso, due dei 17 studi inclusi nella revisione riguardavano specificamente la chirurgia cardiotoracica, ed hanno dimostrato che per tromboembolismo venoso i metodi di profilassi in chirurgia cardiotoracica in associazione sono più efficaci rispetto a quando vengono utilizzati da soli.



### 20.1 Chirurgia toracica

Molti pazienti sottoposti a chirurgia toracica hanno il cancro e la mobilitazione dopo l'intervento può essere rallentata. Le evidenze sulla prevenzione del tromboembolismo venoso è estremamente limitata. Le linee guida dell'american college of chest physicians "sulla prevenzione del tromboembolismo venoso" raccomandano, per la chirurgia toracica, la tromboprofilassi di routine con eparine a basso peso molecolare o eparina non frazionata o fondaparinux.

Nei pazienti con alto rischio di sanguinamento, per una ottimale tromboprofilassi meccanica, è raccomandato l'utilizzo delle calze a compressione elastica di misura appropriata e / o la compressione pneumatica intermittente.<sup>107</sup>

Le linee guida del NICE sulla riduzione del rischio di tromboembolismo

4

venoso nei pazienti ricoverati in ospedale raccomanda che ai pazienti sottoposti a chirurgia toracica proposta una profilassi meccanica e, per quei pazienti non a rischio di sanguinamenti, in associazione alla profilassi farmacologica con le eparine a basso peso molecolare.<sup>110</sup>

**D**

**Ai pazienti sottoposti a chirurgia toracica dovrebbe essere proposta la profilassi meccanica con compressione pneumatica intermittente o calze a compressione elastica**

**D**

**Ai pazienti sottoposti a chirurgia toracica che non sono ad alto rischio di sanguinamento dovrebbe essere proposta una tromboprofilassi farmacologica con eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare in aggiunta alla tromboprofilassi meccanica.**

## 20.2 Chirurgia cardiaca

L'incidenza di tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca con le tecniche moderne è incerto e la necessità per la tromboprofilassi è contestata. Con l'eccezione del bypass aorto-coronarico (CABG), la maggior parte delle procedure in genere richiedono un trattamento postoperatorio con anticoagulanti.<sup>107</sup> Non è chiaro se la tromboprofilassi postoperatoria dovrebbe essere proposta ai pazienti sottoposti a CABG, soprattutto perché alla maggior parte, durante la procedura e dopo l'intervento, viene di solito somministrata eparina e farmaci antiaggreganti, che probabilmente forniscono anche una certa protezione dal tromboembolismo venoso. Inoltre, la profilassi potrebbe non essere praticabile nei pazienti che hanno subito il prelievo delle vene.<sup>107</sup> Per i pazienti ad alto rischio e non in trattamento con anticoagulanti per via parenterale, NICE raccomanda metodi meccanici e di prendere in considerazione la somministrazione di eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare a seconda delle caratteristiche del singolo paziente in termini rischio di sanguinamento e di trombosi.<sup>110</sup>

Gli agenti farmacologici utilizzati durante le procedure cardiache possono alterare la scelta della profilassi.<sup>110</sup>

**D**

**Ai pazienti sottoposti a CABG dovrebbe essere proposta la tromboprofilassi meccanica, ove possibile.**

**D**

**Ai pazienti sottoposti a CABG che non sono ad alto rischio di sanguinamento può essere proposta la tromboprofilassi farmacologica con eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare in aggiunta alla tromboprofilassi meccanica.**

## 22. Chirurgia vascolare

La chirurgia vascolare comprende la chirurgia aortica, la chirurgia arteriosa periferica, l'inserimento di dispositivi endovenosi e la chirurgia delle vene varicose. L'incidenza di tromboembolismo venoso nei pazienti con grave malattia arteriosa periferica è elevata. La qualità delle evidenze sul beneficio delle misure profilattiche in questi pazienti, tuttavia, è scarsa nelle malattie venose l'incidenza di tromboembolismo venoso conseguente a semplici interventi per vene varicose è bassa poiché queste sono un fattore di rischio per tromboembolismo venoso.



### 22.1.1 Chirurgia vascolare maggiore

L'incidenza di tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a chirurgia vascolare addominale è simile a quella dei pazienti sottoposti a chirurgia generale addominale.<sup>26,198</sup> Alla maggior parte di questi pazienti viene somministrata una terapia anticoagulazione sistemica durante l'esecuzione delle procedure.<sup>199</sup> Una meta-analisi sulla tromboprofilassi in chirurgia aortica ha concluso che non vi era alcuna evidenza a sostegno del ricorso routinario alla profilassi, ma dovrebbe essere considerata caso per caso, per quelli ad alto rischio.<sup>199</sup>

I pazienti con ischemia critica degli arti o i pazienti che hanno subito un'amputazione sono ad alto rischio di tromboembolismo venoso.<sup>198,200</sup>

1++  
3  
4

I metodi di tromboprofilassi meccanica possono essere controindicati nei pazienti con affezioni vascolari ma di solito può essere somministrata eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare. Alla maggior parte di questi pazienti viene somministrata aspirina e una statina, che dovrebbero essere continuati.<sup>201</sup>

**D**

**Per i pazienti con ischemia critica degli arti o che sono sottoposti a chirurgia addominale o vascolare periferica (compresa l'amputazione), dovrebbe presa in considerazione la tromboprofilassi.**

## 22.2 Chirurgia plastica e ricostruttiva

Studi osservazionali indicano che il Tromboembolismo Venoso è una complicanza frequente degli interventi di chirurgia plastica e ricostruttiva, compresa addominoplastica e gli interventi ricostruzione del seno.<sup>202</sup> L'obesità e l'assunzione di terapie ormonali sono fattori contribuenti.<sup>203</sup> Gli ustionati sembrano essere a rischio particolarmente alto di tromboembolismo venoso.<sup>202</sup>

Vi è una mancanza di evidenze sulla tromboprofilassi nella chirurgia plastica e ricostruttiva.



**Per i pazienti in attesa di un intervento di chirurgia plastica e ricostruttiva deve essere presa in considerazione la profilassi meccanica e farmacologica con EBPM**

## 22.3 Otorinolaringoiatria

Molti pazienti sottoposti a chirurgia ORL sono a rischio relativamente basso di tromboembolismo venoso a causa della giovane età, della brevità della procedura e dell'assenza di immobilità post-operatoria.

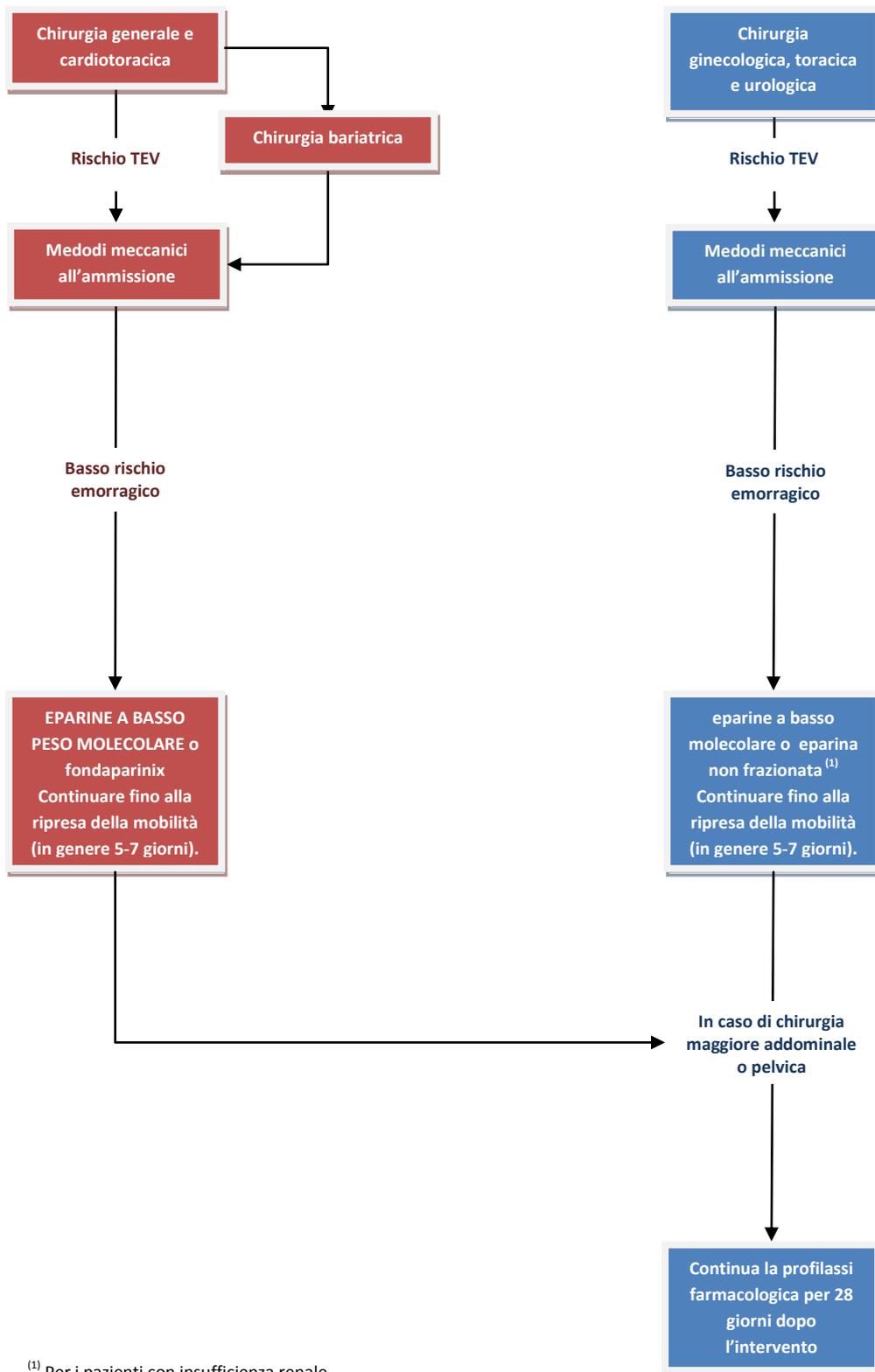
Procedure più invasive, per esempio la laringectomia, possono avere un rischio più elevato.



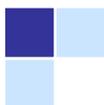
**Per i pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia ORL può essere presa in considerazione la profilassi meccanica e farmacologica con eparine a basso peso molecolare.**



La profilassi del tromboembolismo venoso



<sup>(1)</sup> Per i pazienti con insufficienza renale



### 23. La tromboprofilassi nei pazienti internistici

La maggior parte degli studi riportati dalla linea guida di riferimento del SIGN hanno utilizzato per la profilassi l'enoxaparina, la daltaparina ed il fondaparinux.

#### 23.1 La tromboprofilassi farmacologica per prevenire il tromboembolismo venoso asintomatico e sintomatico

Una revisione sistematica ha trovato una incidenza di tromboembolismo venoso sintomatica tra i pazienti internistici (con esclusione dei pazienti con ictus o un evento coronarico acuto) in un intervallo compreso tra l'1% e il 6%.<sup>205</sup>

L'aspirina è comunemente usata per prevenire infarto miocardico nella popolazione anziana. L'aspirina riduce l'incidenza di tromboembolismo venoso nei pazienti internistici ad alto rischio di circa il 25%, ma con un incremento di emorragie.<sup>155</sup>

1+



Meta-analisi hanno dimostrato che i pazienti trattati con aspirina in associazione con eparine a basso dosaggio non hanno un trend significativo di maggiore efficacia nella prevenzione della tromboembolia venosa con un aumento del rischio di emorragie.<sup>6,8,111</sup>

1++



La maggior parte degli studi sulla tromboprofilassi farmacologica per prevenire il tromboembolismo venoso asintomatico e sintomatico nei pazienti internistici hanno usato eparina non frazionata, eparine a basso peso molecolare o fondaparinux e hanno incluso coorti eterogenee, comprendenti i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, malattie respiratorie, sepsi non polmonari, cancro e ictus. C'è una forte evidenza sulla efficacia in cinque meta-analisi,<sup>206-210</sup> con una segnalazione di indice di rischio pari a 0,52 (IC 95% da 0,29-0,91, NNT 241) per l'embolia polmonare, un indice di rischio di 0,53 (IC 95% 0,25-1,08, NNT 271, non significativo) per la trombosi venosa profonda sintomatica, e un indice di rischio pari a 0,49 (IC 95% da 0,38-0,64, NNT 33) per la trombosi venosa profonda asintomatica.<sup>209</sup> Non è stata trovata una riduzione della mortalità complessiva, anche se una revisione sistematica ha riportato una significativa riduzione dell'embolia polmonare fatale (NNT 400).<sup>206</sup> Si è notato un complessivo

1+



beneficio con la prevenzione della tromboembolismo venoso, nonostante un aumento significativo del rischio di sanguinamento. Una revisione Cochrane riporta risultati analoghi.<sup>211</sup> Una meta-analisi riporta che le eparine a basso peso molecolare sono più efficaci della eparina non frazionata,<sup>210</sup> ma altri non hanno trovato una differenza significativa.<sup>211, 212</sup> Le eparine a basso peso molecolare, tuttavia, hanno meno probabilità di causare ematoma nel sito di iniezione,<sup>210</sup> e forse di sanguinamenti maggiori.<sup>211</sup>

Le eparine a basso peso molecolare sono associate ad una minore incidenza di trombocitopenia rispetto alla eparina non frazionata. In uno studio randomizzato controllato su pazienti acuti internistici anziani, il fondaparinux è risultato efficace nella prevenzione della trombosi venosa profonda asintomatica e sintomatica.<sup>213</sup>

La profilassi prolungata (dopo la dimissione) può essere considerata quando sussiste il rischio dovuta alla immobilità e alla malattia, ma la durata ottimale è sconosciuta.

**Il Gruppo di Lavoro Multidisciplinare Regionale alla luce di recenti studi (Exclaim), evidenzia che il trattamento prolungato fino a trenta giorni dopo la dimissione debba essere riservato ai soggetti di sesso femminile in post-acuzie, anziani con età > di 75 anni, con alto numero di fattori di rischio e basso rischio di sanguinamento maggiore e vada in ogni caso concordato e condiviso con la paziente.**



**A**

**Quando la valutazione del rischio indica il ricorso alla tromboprofilassi, deve essere somministrata eparina non frazionata, eparine a basso peso molecolare o fondaparinux.**

**L'aspirina non è raccomandata come unico agente farmacologico per la profilassi tromboembolismo venoso nei pazienti internistici.**

### 23.2 La tromboprofilassi meccanica per prevenire il tromboembolismo venoso asintomatico e sintomatico

Ci sono alcune evidenze sull'utilizzo dei metodi meccanici nei pazienti internistici.

A differenza dei metodi farmacologici, quelli meccanici non aumentano il rischio di sanguinamento e possono essere preferiti nei pazienti nei quali i rischi di sanguinamento superano i benefici della profilassi farmacologica antitrombotica.

I metodi meccanici sono controindicati nei pazienti a rischio di necrosi cutanea ischemica, ad esempio quelli con ischemia critica degli arti o gravi neuropatie periferiche.<sup>88, 214</sup>

I dati relativi alla efficacia dei metodi meccanici della tromboprofilassi nei pazienti internistici sono inadeguati. La maggior parte degli studi sulle calze a compressione elastica riguardavano i pazienti chirurgici, sui quali il beneficio è stato confermato (vedi paragrafo 5.1.6).

Un rapporto di Health Technology Assessment (HTA) sui metodi meccanici, anticoagulanti orali, destrano, e anestesia regionale nella tromboprofilassi ha identificato un totale di soli 257 pazienti internistici in due trials.<sup>140</sup>

1+



### 23.3 L'ictus

Ai pazienti con ictus ischemico generalmente viene somministrata l'aspirina.

La tromboprofilassi farmacologica di routine per la tromboembolia venosa con eparina non frazionata / eparine a basso peso molecolare / fondaparinux non è raccomandata nei pazienti con ictus acuto, poiché il beneficio della riduzione della tromboembolismo venoso è controbilanciato da un aumento del sanguinamento.<sup>216</sup> Laddove il rischio di tromboembolismo venoso è ritenuto particolarmente elevato, si raccomanda di preferire le eparine a basso peso molecolare rispetto alla eparina non frazionata.<sup>217</sup>

1+

In un ampio studio multicentrico randomizzato sull'utilizzo delle calze a compressione elastica lunghe, nei pazienti con ictus è stato dimostrato che non vi è riduzione di tromboembolismo venoso, con gli eventi avversi (principalmente lesioni cutanee).<sup>218</sup> I risultati non si spiegavano con la gravità della paralisi.

Un ampio studio (n = 3.114) sulle calze sopra il ginocchio contro quelle sotto il ginocchio nei pazienti con ictus (CLOT 2) ha concluso che, sebbene le calze sopra il ginocchio sono più efficaci di quelle sotto il ginocchio nella prevenzione della trombosi venosa profonda (6,3% versus 8,8% per i sopra il ginocchio contro sotto il ginocchio, rispettivamente), queste non sono tali da produrre benefici clinicamente importanti per i pazienti con ictus.<sup>219</sup>

1++

La linea guida di riferimento del SIGN si limita a suggerire le seguenti raccomandazioni.

**A**

**Le calze a compressione elastica non devono essere utilizzate di routine nei pazienti con ictus.**

**A**

**Nei pazienti con stroke non emorragico ad alto rischio di tromboembolismo venoso, sono raccomandate le eparine a basso peso molecolare.**



**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ritiene tuttavia che, riguardo alla tromboprofilassi nel paziente con ictus, si debba fare riferimento a quanto contenuto nella linea guida SPREAD.**

#### 23.4 La sindrome coronarica acuta e insufficienza cardiaca classe III e IV NYHA

Nella sindrome coronarica acuta, i pazienti in cui l'elettrocardiogramma indica una ischemia con o senza innalzamenti dei marcatori cardiaci, e i pazienti in scompenso cardiaco classe III e IV NYHA, devono ricevere dosi terapeutiche di eparine a basso peso molecolare o fondaparinux come parte della gestione dell'ischemia cardiaca.<sup>220</sup>

**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ritiene che, nei pazienti con insufficienza cardiaca classe III NYHA, con fattori di rischio aggiuntivi (es.: allettamento) la tromboprofilassi è raccomandata.**



**Nei pazienti con insufficienza cardiaca classe IV NYHA, la profilassi è sempre raccomandata.**

**Nei pazienti con sindrome coronarica acuta la tromboprofilassi è raccomandata in caso di allettamento > 3 giorni o in presenza di un fattore di rischio tromboembolico aggiuntivo.**



### 23.5 Pazienti neoplastici

I malati di cancro sono a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso (vedi Tabella 1). Il rischio è legato alla malignità, alla chemioterapia, alla immobilità, all'ospedalizzazione ed all'impianto di dispositivi intravenosi.

Una revisione Cochrane sull'utilizzo di anticoagulanti per prevenire la trombosi correlata all'impianto di dispositivi intravenosi nei pazienti con tumore, ha segnalato, rispetto al warfarin che l'uso dell'eparina comporta una tendenza ad una minore incidenza di trombosi venosa profonda sintomatica.<sup>221</sup>

Un grande recente trial randomizzato con dosi fisse warfarin 1 mg / die o dose adattata (INR 1,5-2,0) non ha dimostrato alcuna riduzione della trombosi del catetere.<sup>222</sup>

L'effetto degli anticoagulanti sulla sopravvivenza nei pazienti con tumore è stata studiata in una revisione Cochrane su cinque RCT sul warfarin rispetto al placebo.<sup>223</sup> C'è stato aumentato sanguinamento, senza significative riduzione della mortalità, tranne in un sottogruppo con tumore polmonare a piccole cellule.<sup>223</sup>

In una revisione sistematica tra cui otto RCT con le eparine a basso peso molecolare contro antagonisti della vitamina K,<sup>224</sup> tutti gli studi sono risultati negativi e non è stata rilevata nessuna differenza.

1++

**A**

**I pazienti con neoplasie maligne sono generalmente ad alto rischio di tromboembolismo venoso e devono essere valutati per la profilassi con eparine a basso peso molecolare, eparina non frazionata o fondaparinux durante il ricovero.**

**A**

**Né l'eparina, né gli antagonisti della vitamina K sono indicati con lo scopo di prolungare la sopravvivenza nelle neoplasie maligne.**

**A**

**Nei pazienti con tumore, il warfarin e l'eparina non sono raccomandati per prevenire la trombosi venosa profonda correlata al catetere venoso.**



**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ritiene che, a causa della complessità e peculiarità delle situazioni oncologiche, si debba fare riferimento a specifiche linee guida.<sup>269-273</sup>**

### 23.6 Pazienti ricoverati in rianimazione

I pazienti internistici e chirurgici ricoverati nei reparti di terapia intensiva hanno spesso molteplici fattori di rischio sia per trombosi che per emorragie. Una revisione sistematica ha concluso che non vi sono dati sufficienti per sostenere la raccomandazione di un uso routinario della tromboprofilassi con eparina.<sup>225</sup>

Altre forme di tromboprofilassi, comprese le misure meccaniche, non sono state adeguatamente studiate nell'ambito della terapia intensiva,<sup>226</sup> anche se un piccolo studio randomizzato di 120 pazienti ricoverati in terapia intensiva per trauma cranico/vertebrale<sup>227</sup> e un RCT su pazienti ricoverati in un reparto traumatologico<sup>228</sup> non hanno trovato significative differenze tra le eparine a basso peso molecolare e la compressione pneumatica intermittente nella incidenza di trombosi venosa profonda rilevata con screening ecografico.

**Il Gruppo di Lavoro Regionale Multidisciplinare ritiene che, nei pazienti ricoverati in rianimazione, in ragione dei molteplici fattori di rischio sia per trombosi che per emorragie, la scelta se eseguire o meno la trombo profilassi debba essere fatta dopo un attento bilancio rischio/beneficio.**

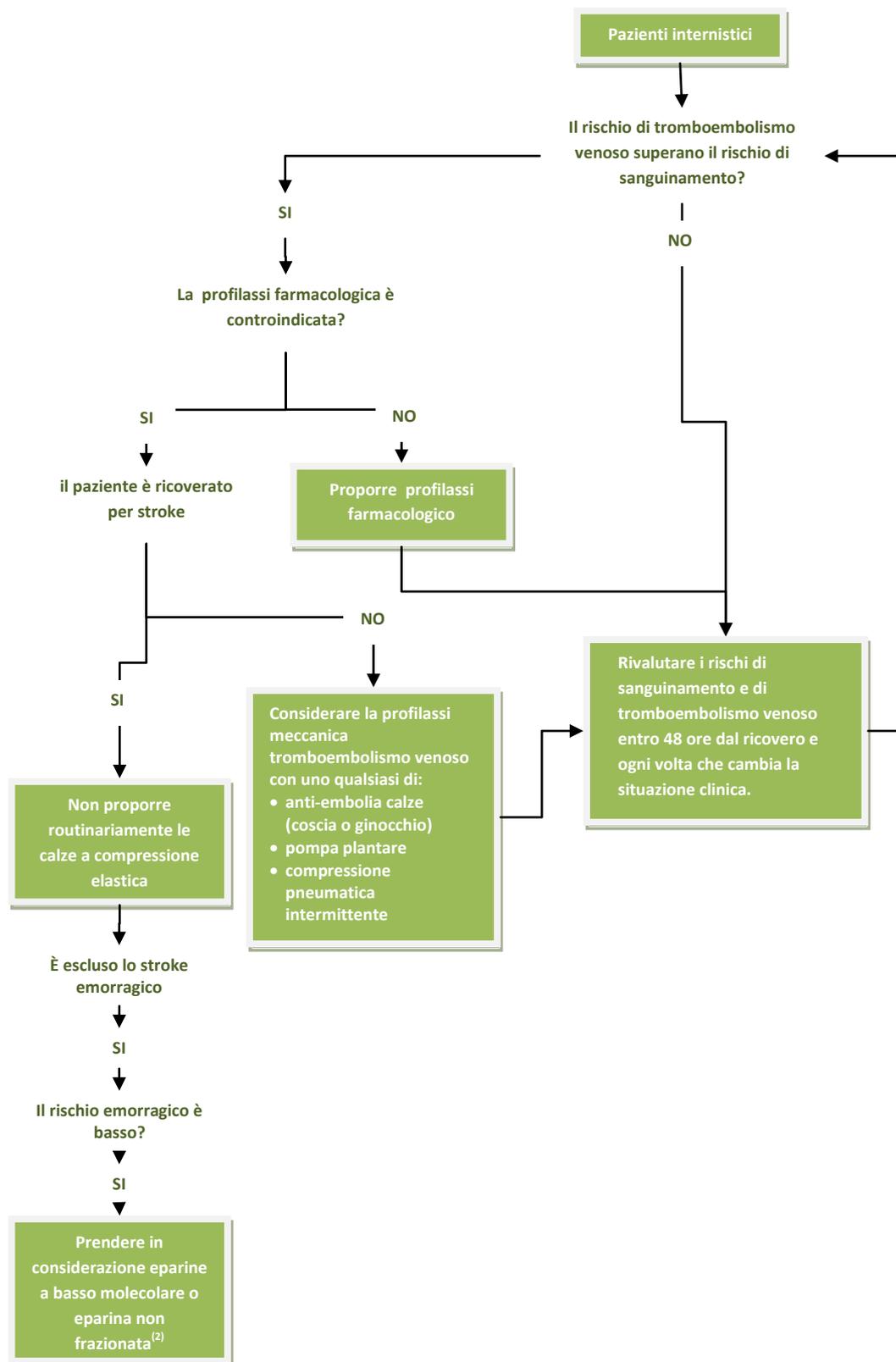


1-



1-





<sup>(1)</sup> Per i pazienti con insufficienza renale

## 24. La profilassi del tromboembolismo venoso nella gravidanza e nel puerperio

Il Tromboembolismo Venoso è almeno dieci volte più frequente nelle donne durante la gravidanza e il puerperio, rispetto alle donne non in gravidanza.<sup>229</sup> Il Tromboembolismo Venoso può complicare tutte le fasi della gravidanza, compreso il primo trimestre.



**Per la prevenzione e la gestione del tromboembolismo venoso in gravidanza, dovrebbe essere incoraggiato un approccio multidisciplinare.**

### 24.1 I fattori di rischio

I fattori di rischio per lo sviluppo di Tromboembolismo Venoso in gravidanza e il puerperio sono descritti bene negli studi per coorte. Questi sono stati presi in considerazione nelle linee guida nel Regno Unito e del Nord America recentemente aggiornate.<sup>229,230</sup> Studi per coorte hanno dimostrato che la presenza di molteplici fattori di rischio aumenta il rischio di Tromboembolismo Venoso.<sup>229,231,232</sup> Nel Regno Unito, oltre il 70% delle donne che sono colpite da una embolia polmonare prenatale, fatale o non fatale embolia polmonare, hanno fattori di rischio identificabili,<sup>233</sup> quindi molte embolie polmonari sono potenzialmente prevenibili con l'uso appropriato della tromboprofilassi.

2+  
4



**Fattori di rischio pre-esistenti**

precedente tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda o embolia polmonare)

trombofilia (ereditarie e acquisite, tra cui la sindrome antifosfolipidi)

storia familiare di tromboembolismo venoso in un parente di primo grado

età > 35 anni

obesità (indice di massa corporea (bmi) > 30 kg/m<sup>2</sup>) prima della gravidanza o nei primi mesi di gravidanza

parità > 3

vene varicose evidenti

paraplegia

malattie epatiche

Malattie infiammatorie, come ad esempio la malattia infiammatoria intestinale

Alcuni medici disturbi, ad esempio la sindrome nefrosica, alcune malattie cardiache, cancro in fase attiva, ictus

Disordini mieloproliferativi, quali ad esempio trombocitemia essenziale, policitemia vera

Fumo

Anemia

Abuso di droghe per via endovenosa, inclusa la stenosi della vena femorale

**fattori di rischio ostetrici**

Gravidanza multipla

Pre-eclampsia

Eccessiva perdita di sangue (> 1 litro) o trasfusioni di sangue

travaglio prolungato

Parto operativo

Parto cesareo

**Fattori di rischio transitori o nuova insorgenza**

Procedura chirurgica in gravidanza o puerperio, ad esempio la sterilizzazione dopo il parto

Iperemesi

Disidratazione

## 24.2 Valutazione del rischio di tromboembolismo venoso prima del parto

Durante la gravidanza e il puerperio, la presenza di molteplici fattori di rischio aumenta il rischio di tromboembolismo venoso.<sup>231</sup> Le donne con una storia personale di tromboembolismo venoso sono ad aumentato rischio di recidive durante la gravidanza e il puerperio.<sup>234</sup> I tassi di recidiva variano dal 1,4% al 11,1%.<sup>235</sup>

Il rischio di tromboembolia venosa ricorrente che si verifica durante la gravidanza è più elevato nelle donne che hanno già avuto un episodio primitivo o estrogeno-correlato rispetto a coloro la cui tromboembolismo venoso è stata provocata da un fattore di rischio transitorio che non è più presente<sup>235</sup>

I rischi segnalati di tromboembolismo venoso in gravidanza associati a difetti trombofilici variano notevolmente, sia in relazione alle patologie congenite si in relazione agli studi.<sup>69,236</sup> Le donne che sono eterozigote per la trombofilia ereditaria più comuni nel regno unito (fattore v di Leiden e protrombina g20210a) e che non hanno storia precedente di tromboembolismo venoso, sono a basso rischio assoluto di tromboembolismo venoso in gravidanza (<1%).<sup>237,238</sup> Le donne in gravidanza con una storia familiare di tromboembolismo venoso primitivo in un parente di primo grado o di tromboembolia venosa in una parente di primo grado in gravidanza o che faceva uso di contraccettivo orale o in terapia estrogenica sostitutiva, possono essere a rischio aumentato. I test per la trombofilia ereditaria possono essere utili per quantificare il rischio, ma prevalentemente quando il parente era affetto ha una trombofilia nota.

2  
3



Non vi sono evidenze sulla profilassi per prevenire il tromboembolismo venoso prenatale nelle donne con trombofilia asintomatica.<sup>69</sup>

**D**

**Tutte le donne dovrebbero essere valutate per i fattori di rischio di tromboembolismo venoso al momento della prima visita e ad ogni successivo controllo.**





**La raccolta anamnestica nelle donne dovrebbe comprendere l'anamnesi personale e familiare di tromboembolismo venoso e se sia stata posta una diagnosi oggettiva.**



**Il ricorso routinario ai test per la trombofilia in gravidanza non è indicato.**

### 24.3 Metodi di tromboprofilassi in gravidanza

#### 24.3.1 Gli anticoagulanti

Revisioni sistematiche hanno concluso che eparine a basso peso molecolare è un'alternativa sicura alla eparina non frazionata come anticoagulante durante la gravidanza e che le eparine a basso peso molecolare hanno un profilo di sicurezza preferibile.<sup>239-241</sup>

1++  
2++

La più grande di queste revisioni sistematiche ha incluso 64 studi che riportano 2.777 gravidanze in cui è stata utilizzata una eparina a basso peso molecolare per la tromboprofilassi o il trattamento di Tromboembolismo Venoso.<sup>239</sup> Non sono stati trovati studi che hanno confrontato la sicurezza o l'efficacia di eparine a basso peso molecolare rispetto alla terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K. Anche se non erano disponibili RCT che confrontassero eparine a basso peso molecolare con l'eparina non frazionata, per l'inclusione in questa revisione sistematica, gli autori hanno confrontato gli studi che descrivono l'uso di eparine a basso peso molecolare in gravidanza con i dati storici sull'utilizzo dell'eparina non-frazionata. Il rischio di trombocitopenia indotta da eparina è stato sostanzialmente inferiore con eparine a basso peso molecolare (non ci sono stati segnalati casi di trombocitopenia nelle 2.777 gravidanze) rispetto all'eparina non frazionata. L'incidenza di reazioni cutanee allergiche con eparine a basso peso molecolare era di 1,8% (95% CI, 1,34-2,37) e di fratture osteoporotiche di 0,04% (95% CI da 0.01 a 0.2). Emorragie clinicamente significative sono avvenute nel 1,98% delle pazienti (95% CI, da 1,5 a 2,57) e di solito erano attribuibili ad altre cause ostetriche.<sup>239</sup>

2++

Nelle pazienti che non tollerano l'eparina, di solito a causa di allergie cutanee, e dove non ci sono prove di trombocitopenia, può essere considerata come alternativa l'eparine a basso peso molecolare. Laddove il problema persista o nelle donne con trombocitopenia può essere considerato l'utilizzo di danaparoid. Una revisione di 91 gravidanze in 83 donne ha concluso che il danaparoid è un antitrombotico efficace e sicuro in gravidanza per le donne che sono intolleranti all'eparina.<sup>242</sup>

Gli antagonisti della vitamina K, come il warfarin, sono noti per essere teratogeni durante la gravidanza e possono anche causare emorragie fetali.<sup>243-246</sup>

2+  
2-  
3

In una revisione sistematica sulla terapia anticoagulante nelle donne gravide con protesi valvolari cardiache, l'uso di antagonisti della vitamina K per tutta la gravidanza è stata associata ad anomalie congenite nel 6,4% dei nati vivi (95% CI 4,6-8,9%).<sup>247</sup> Tuttavia, in uno studio prospettico multicentrico per coorte su antagonisti della vitamina K ed esito della gravidanza, ci sono stati solo due casi di embriopatia da cumarolici su 356 nati vivi (0,6%), suggerendo che l'effetto teratogeno del warfarin può essere inferiore rispetto quanto ipotizzato in precedenza.<sup>245</sup> La sostituzione di eparina entro le prime sei settimane gestazione sembra eliminare il rischio di embriopatia, anche se questo può aumentare il rischio di trombosi valvolare in donne con valvole cardiache meccaniche.<sup>248</sup>



2++  
2+



L'allattamento al seno non è controindicato sia con la terapia con eparina che con gli antagonisti della vitamina K.<sup>230, 249, 250</sup>

Studi per coorte hanno dimostrato che oltre il 40% del tromboembolismo venoso prenatale si è verificato nel primo trimestre di gravidanza.<sup>251-253</sup> Nel Regno Unito, le rilevazioni riservate effettuate nei casi di mortalità materna (2003 - 2005) hanno rilevato che i due terzi delle embolie polmonari prenatali si sono verificate nel primo trimestre,<sup>19</sup> con conseguente raccomandazione che, ove possibile, la tromboprofilassi prenatale dovrebbe essere iniziata nel primo trimestre

3  
4



di gravidanza.<sup>230</sup>

**C**

**Le eparine a basso peso molecolare sono gli agenti di scelta per la tromboprofilassi prenatale.**

**D**

**La tromboprofilassi prenatale dovrebbe generalmente essere iniziata nel primo trimestre di gravidanza.**

**C**

**Gli antagonisti della vitamina K producono effetti avversi nel feto e devono essere generalmente evitati in gravidanza. Nelle donne con valvole cardiache meccaniche, tuttavia, i rischi e i benefici degli antagonisti della vitamina K e dell'eparina dovrebbero essere valutati su base individuale.**

**C**

**Le donne in età fertile, in terapia con antagonisti della vitamina K, dovrebbero essere chiaramente informate del rischio di teratogenesi associata a questi agenti e dovrebbe essere raccomandato loro di rivolgersi ad un medico specialista se si sta pianificando una gravidanza o di rivolgersi, se sospettano una gravidanza, il più presto possibile (entro due settimane dal ritardo mestruale), ad un medico specialista.**

### 24.3.2 I metodi meccanici

Gli esperti raccomandano che tutte le donne con precedente tromboembolismo venoso o trombofilia precedentemente identificate devono indossare calze a compressione elastica per tutta la gravidanza e per almeno sei settimane dopo la nascita.<sup>48</sup>

4

## D

**Alle donne incinte considerate a maggior rischio di tromboembolia venosa deve essere consigliato di indossare calze a compressione elastica quando immobilizzate o ricoverate in ospedale.**

### 24.3.3 Selezione per la tromboprofilassi prenatale

Non ci sono prove di alta qualità per determinare quali pazienti devono ricevere la profilassi per la prevenzione della tromboembolismo venoso durante la gravidanza e il puerperio.

Una revisione sistematica Cochrane di trials che confrontano un metodo di tromboprofilassi con un placebo o nessun trattamento, e trials che confrontano metodi combinati di tromboprofilassi, conclude che non vi sono prove sufficienti su cui basare le raccomandazioni per la tromboprofilassi durante la gravidanza e il puerperio.<sup>254</sup>

1-

Le raccomandazioni nel Regno Unito e le linee guida degli Stati Uniti per la selezione delle pazienti candidate alla tromboprofilassi in gravidanza si basano su studi caso-controllo, e un piccolo numero di studi prospettici di coorte, o sono estrapolate da condizioni non di gravidanza.<sup>107,229,230</sup> C'è il rischio di un uso eccessivo della tromboprofilassi farmacologica in gravidanza e questo dovrebbe essere tenuto presente nella valutazione del rischio.

4



**D**

**Alle donne con un precedente tromboembolismo venoso primitivo, o tromboembolismo venoso legato agli estrogeni (inclusa la gravidanza), o tromboembolismo venoso secondario (correlato al viaggio), o precedenti tromboembolismo venoso ricorrenti, o altri fattori di rischio aggiuntivi per tromboembolismo venoso, dovrebbe essere proposta la tromboprofilassi prenatale con eparine a basso peso molecolare.**

**D**

**Alle donne considerate ad alto rischio di tromboembolismo venoso a causa di fattori di rischio multipli (tre o più) dovrebbe essere proposta la tromboprofilassi prenatale con eparine a basso peso molecolare.**

**D**

**Le donne con trombofilia ereditaria o acquisita e nessuna precedente storia di tromboembolismo venoso di solito non richiedono la tromboprofilassi farmacologica prenatale. Le eccezioni comprendono le donne con:**

- **difetti multipli trombofilici (tra cui l'omozigosi per fattore V di Leiden)**
- **carenza di antitrombina**
- **trombofilia ereditaria e una anamnesi familiare significativa di tromboembolia venosa, soprattutto se connessa con la gravidanza.**

#### 24.3.4 Tromboembolismo venoso ricorrente

Le donne non in gravidanza con tromboembolismo venoso ricorrente sono ad aumentato rischio di ulteriori episodi.<sup>107, 255</sup> E' prevedibile che queste donne siano ad alto rischio di tromboembolia venosa durante la gravidanza, anche se mancano dati a sostegno di ciò.<sup>230</sup> Alle donne che sono normalmente in terapia con warfarin deve essere consigliato di passare alla eparine a basso peso molecolare non appena la gravidanza è confermata e prima della sesta settimana di gravidanza.<sup>229</sup> In questa situazione possono essere opportune più dosi profilattiche ('dose

4

intermedia') o dosi terapeutiche di eparine a basso peso molecolare. Alcuni schemi di dosaggio suggeriti sono incluse nel rcog green-top guideline number <sup>37,230</sup> le donne con una storia di tromboembolia venosa ricorrente e che abitualmente non assumono anticoagulanti, dovrebbero iniziare eparine a basso peso molecolare una volta che la gravidanza è confermata.<sup>230</sup>

**D**

**Le donne con una storia di tromboembolismo venoso ricorrente, che sono normalmente scoagulate con un antagonista della vitamina k, dovrebbero passare ad eparine a basso peso molecolare alla dose intermedia o terapeutica, non appena la gravidanza è confermata.**

✓

**Le donne con una storia di tromboembolismo venoso primitivo, che sono normalmente scoagulate con un antagonista della vitamina K, dovrebbero essere indirizzati ad un ginecologo o ematologo con competenze in trombosi correlate con la gravidanza.**

#### 24.3.5 Parto e puerperio

Le donne devono essere informate di interrompere eparine a basso peso molecolare al momento della comparsa del travaglio o prima di un parto programmato per consentire loro la scelta dell'anestesia / analgesia regionale. Per le donne che hanno ricevuto dosi intermedie o terapeutiche di eparine a basso peso molecolare (ad esempio quelle che normalmente assumono warfarin al di fuori gravidanza), la dose di eparina deve essere ridotta alla dose profilattica il giorno prima dell'induzione al travaglio e se è il caso, continuata a questa dose durante il travaglio.

L'anestesia / analgesia regionale può essere avviata solo dopo una discussione con un anestesista esperto, nel rispetto dei protocolli locali di anestesia ostetrica. È importante discutere sulle implicazioni del trattamento con eparine a basso peso molecolare per l'anestesia / analgesia regionale con le donne prima del travaglio o del taglio



cesareo.<sup>230, 256</sup>

Per ridurre al minimo o evitare il rischio di ematoma epidurale:

- l'anestesia regionale non deve essere effettuato fino ad almeno 12 ore dopo la precedente dose profilattica di eparine a basso peso molecolare.<sup>184</sup>
- quando una donna si presenta, durante un regime di somministrazione intermedio o terapeutico di eparine a basso peso molecolare, l'anestesia regionale non dovrebbe essere effettuata per almeno 24 ore dall'ultima dose di eparine a basso peso molecolare.<sup>184</sup>
- eparine a basso peso molecolare non deve essere somministrata per due o quattro ore dopo la rimozione del catetere epidurale e il catetere epidurale non deve essere rimosso entro le 10-12 ore dalla più recente somministrazione.<sup>184</sup>

4

Le donne che stanno assumendo eparine a basso peso molecolare prima del parto e che sono candidate al taglio cesareo elettivo dovrebbero ricevere una dose di eparine a basso peso molecolare profilattica il giorno prima del parto; il giorno della parto, la dose mattutina dovrebbe essere omessa e l'intervento eseguito quella mattina.<sup>230</sup>

Sia con eparina non frazionata che con eparine a basso peso molecolare, vi è un aumentato rischio di ematoma della ferita a seguito di parto cesareo di circa il 2%.<sup>239</sup>

Le donne ad alto rischio di emorragia, comprese quelle con importante emorragia antepartum, possono essere gestiti meglio con eparina non frazionata o calze a compressione elastica.

Se una donna sviluppa un problema emorragico in corso di eparine a basso peso molecolare, il trattamento deve essere interrotto e deve essere richiesta una consulenza ematologica.



**Le donne devono essere informate di interrompere le iniezioni di eparine a basso peso molecolare non appena pensano di essere in travaglio.**

#### 24.3.6 Selezione della tromboprofilassi postpartum

Il periodo a più alto rischio di tromboembolismo venoso e embolia polmonare è durante il puerperio.<sup>238, 257</sup>

Nelle donne che assumono abitualmente un anticoagulante come il warfarin al di fuori della gravidanza, la ripresa del warfarin dovrebbe essere evitata almeno fino al terzo giorno dopo il parto.<sup>256</sup>

Le seguenti raccomandazioni per la selezione della tromboprofilassi dopo il parto si basano sulle linee guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists<sup>230</sup> e dell'American College of Chest Physicians.<sup>229</sup>

4

**D**

**Tutte le donne dovrebbero essere valutate dopo il parto per i fattori di rischio del tromboembolismo venoso.**

**D**

**Le donne con fattori di rischio multipli per Tromboembolismo Venoso devono essere valutate per la tromboprofilassi dopo il parto.**



**Il gruppo di Lavoro Multidisciplinare ritiene che per le donne con più fattori di rischio la valutazione debba essere fatta da un medico specialista esperto.**



**D**

**A tutte le donne che hanno avuto un parto cesareo d'emergenza e a quelle sottoposte a cesareo in elezione che hanno uno o più fattori di rischio aggiuntivi per tromboembolismo venoso, dovrebbe essere somministrata una tromboprofilassi con eparine a basso peso molecolare per sette giorni.**

**D**

**Alle donne con un precedente tromboembolismo venoso dovrebbe essere somministrata eparine a basso peso molecolare per sei settimane dopo il parto.**

**Le donne che sono note per avere una trombofilia ereditaria o acquisita dovrebbero essere valutate per la tromboprofilassi per sei settimane dopo il parto tenendo conto della storia familiare, di eventuali fattori di rischio personali e delle preferenze della paziente.**

**D**

**Le donne sottoposte a profilassi prenatale dovrebbe continuare dosi profilattiche per sei settimane dopo il parto.**

**Il warfarin è un'alternativa alla eparine a basso peso molecolare in questa situazione.**

**le donne che sono normalmente scoagulate con warfarin al di fuori della gravidanza possono ricominciare il warfarin tre giorni dopo il parto.**

#### 24.4

#### **Prevenzione del tromboembolismo materno e dell'unità fetoplacentare in pazienti trombofiliche**

Il gruppo di lavoro multidisciplinare regionale ritiene che evidenze della letteratura sulla possibilità di diagnosticare la presenza di uno stato trombofilico in donne in gravidanza con storia ostetrica caratterizzata da eventi riproduttivi avversi (poliabortività, morte endouterina fetale, preclampsia, gestosi, etc) o con anamnesi familiare fortemente suggestiva per

trombofilia congenita o acquisita, pongono la necessità di identificare piani di prevenzione e di profilassi efficace. I presidi farmacologici ad oggi identificati sono l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) e l'acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi secondo i meccanismi farmacologici noti che favoriscono la perfusione placentare e l'invasione trofoblastica.

In particolar modo si raccomanda la profilassi in pazienti trombofiliche con pregressa morte endouterina del II e del III trimestre in accordo a quanto suggerito dalla linea guida del Royal College.<sup>247</sup>

È auspicabile che vengano create precise indicazioni di schemi terapeutici alla luce delle più recenti conoscenze in merito al ruolo della trombofilia congenita e acquisita nel determinismo di alterazioni trombotiche del versante feto-placentare.

Le pazienti con indice di rischio elevato per fenomeni tromboembolici gravidici e dell'unità feto placentare devono essere indirizzate per la diagnosi e cura in Centri di Riferimento Regionale di documentata esperienza e appositamente identificati per la presenza di specifiche competenze interdisciplinari per il counseling, il piano terapeutico ed il follow-up.

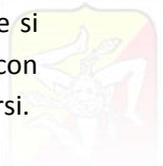
In merito alla profilassi finalizzata alla protezione dell'unità feto-placentare si prospetta il possibile utilizzo di terapia con EBPM e ASA nelle pazienti con accertata trombofilia genetica e/o acquisita e storia gravidica di eventi avversi.



**Il gruppo di lavoro regionale, in accordo a quanto stabilito dalla linea guida del Royal College, raccomanda la profilassi con eparine a basso peso molecolare solo nelle pazienti con pregressa morte endouterina del II e del III trimestre e/o trombofilia genetica (fattore V di Laiden e Fattore II).<sup>247</sup>**



**Per le altre situazioni di potenziale rischio tromboembolico, il gruppo di lavoro regionale, suggerisce che la valutazione debba essere fatta da un medico specialista esperto.**



## 25. Il tromboembolismo venoso correlato ai viaggi

### 25.1 Il rischio di tromboembolismo venoso

I dati epidemiologici indicano che il rischio assoluto di tromboembolismo venoso associato a lunghi viaggi aerei (> 4 ore) è analogo anche per altri modi di trasporto passivo, come l'auto e il treno.<sup>258</sup>

Una stima attendibile del rischio relativo è da 2 a 3 volte.<sup>258</sup> Una stima del rischio assoluto sulla base dei voli più frequenti (probabilmente una popolazione sana) è circa una tromboembolismo venoso in 4.600 voli di durata superiore a quattro ore.<sup>259</sup> L'aumento del rischio persiste fino a otto settimane dopo il viaggio.<sup>260,261</sup>

Il rischio di tromboembolismo venoso durante un volo aereo, è aumentato indipendentemente dalla statura e in quelli in sovrappeso ed è associato con la posizione in una poltrona vicina al finestrino,<sup>258,262</sup> l'uso della pillola contraccettiva e lo stato di portatore del fattore V di Leiden.<sup>258</sup> Non è stata identificata alcuna evidenza che suggerisca che la disidratazione abbia un ruolo nell'aumentare il rischio.<sup>263</sup>

Anche se l'ipossia ipobarica che simula le condizioni della cabina dell'aereo di linea non provoca l'attivazione della coagulazione,<sup>264</sup> vi è evidenza da uno studio sulla patogenesi della tromboembolismo venoso legata ai viaggi aerei che, nelle donne con fattore V di Leiden che usano i contraccettivi orali, la coagulazione del sangue si attiva durante i voli di lunga durata.<sup>265</sup>

2+  
3

### 25.2 Metodi di profilassi

#### 25.2.1 L'esercizio

Il flusso di sangue venoso popliteo sembra essere migliorato da esercizi fatti da seduti,<sup>266,267</sup> anche se la loro efficacia nella prevenzione del tromboembolismo venoso legati ai viaggi è stata contestata in un studio epidemiologico.<sup>262</sup>

2+

### 25.2.2 Profilassi meccanica

Non vi sono evidenze dirette, di alta qualità, che le calze a compressione elastica prevengano il tromboembolismo venoso sintomatico durante i viaggi a lunga percorrenza, anche se ci sono dati limitati che suggeriscono una riduzione degli eventi subclinici con le calze a compressione elastica.<sup>268</sup> L'uso delle le calze a compressione elastica si basa su estrapolazioni da altre situazioni, soprattutto perioperatorie.

È probabile che fattori patogeni diversi si applicano al tromboembolismo venoso correlato al viaggio. Le calze a compressione elastica lunghe sono inefficaci nella prevenzione tromboembolismo venoso dopo l'ictus (vedere paragrafo 6.3) e la loro apparente efficacia in altri pazienti internistici ospedalizzati è limitata (vedere paragrafo 6.2). L'utilizzo improprio può causare effetti negativi.<sup>218,268</sup>

1++  
1-



### 25.2.3 Profilassi farmacologica

Non ci sono dati provenienti da studi randomizzati sull'utilizzo della profilassi farmacologica per la prevenzione della tromboembolismo venoso legata ai viaggi.

Nelle persone ritenute a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso connessa ai viaggi, potrebbe essere presa in considerazione la profilassi con eparine a basso peso molecolare, somministrata in dose singola per via sottocutanea, il giorno di viaggio. Anche se questo approccio non è stato sottoposto a sperimentazione clinica, il rischio di effetti avversi è basso. Può essere somministrata ai pazienti che hanno subito in precedenza un tromboembolismo venoso provocato da viaggi a lunga percorrenza che non assumono warfarin, oppure quando il viaggio è necessario durante il periodo postoperatorio o in caso di fratture degli arti inferiori.



**I rischi e i possibili benefici di ogni intervento devono essere sempre discussi con il paziente prima di partire.**



**D**

**I viaggiatori devono essere avvertiti che il modo più sicuro è di deambulare prima, durante e dopo i viaggi.**

**Possono essere raccomandati esercizi degli arti inferiori da seduti.**

**L'uso di calze a compressione elastica per la prevenzione del tromboembolismo venoso durante e dopo i viaggi a lunga percorrenza non è raccomandata di routine.**

**quando vengono utilizzate, occorre prestare attenzione per garantire una misura adeguata.**



**Per i pazienti che assumono warfarin, è raccomandato il monitoraggio appropriato dell'INR e l'aggiustamento del dosaggio.**



**Nelle persone ritenute a rischio particolarmente elevato di tromboembolismo venoso correlato ai viaggi, può essere presa in considerazione la profilassi farmacologica. è utilizzabile per questo scopo l'eparine a basso peso molecolare.**

## 26. Bibliografia

- 1 Bergmann jF, Cohen AT, V.F. T, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost* 2010;103(4):736-48.
- 2 Cohen AT, Tapson VF, Bergmann jF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371(9610):387-94.
- 3 Geerts WH, Heit jA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, jr., et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(1 Suppl):132S-75S.
- 4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2002. (SIGN publication no. 62). [cited 15 September 2009] Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/index.html>
- 5 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antithrombotic therapy. Edinburgh: SIGN; 1999. (SIGN publication no. 36). [cited july 2009] Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/36/index.html>
- 6 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6923):235-46.
- 7 Bergqvist D. Postoperative thromboembolism: frequency, etiology, prophylaxis. Berlin: Springer-Verlag; 1983.
- 8 Collins R, Baigent C, Sandercock P, Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;309(6963):1215-7.
- 9 Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. 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* 1988;318(18):1162-73.
- 10 Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmuller A, juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous



- thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83(1):14-9.
- 11 Sandler DA, Martin jF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82(4):203-5.
  - 12 Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco , et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients ith previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009;124(3):256-8.
  - 13 Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *j Clin Pathol* 1997;50(7):609-10.
  - 14 Campling EA, Devlin HB, Hoile RW, Lunn jN. The report of he National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths 992/1993. London: National Confidential Enquiry into eriooperative Deaths; 1995. [cited Available from [http://www.cepod.org.uk/pdf/1992\\_3/Full%20Report%201992993.pdf](http://www.cepod.org.uk/pdf/1992_3/Full%20Report%201992993.pdf)
  - 15 Department of Health. Why mothers die: report on confidential inquiries into maternal deaths in the United Kingdom, 1994-1996. London: The Stationary Office; 1998. [cited Available from <http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/wmd/wmdhm.htm>
  - 16 Gillies TE, Ruckley CV, Nixon Sj. Still missing the boat with fatal pulmonary embolism. *Br j Surg* 1996;83(10):1394-5.
  - 17 Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *j Clin Pathol* 1989;42(2):135-9.
  - 18 Sweetland S, Green j, Liu B, Berrington de Gonzalez A, Canonico M, Reeves G, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ* 2009;339:b4583.
  - 19 CEMACH. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer, 2003-5. The seventh report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: CEMACH 2007. [cited Available from [http://www.cemach.org.uk/getattachment/26dae364-1fc9-4a29-a6cbafb3f251f8f7/Saving-Mothers%E2%80%99-Lives-2003-2005-\(Fullreport\).Aspx](http://www.cemach.org.uk/getattachment/26dae364-1fc9-4a29-a6cbafb3f251f8f7/Saving-Mothers%E2%80%99-Lives-2003-2005-(Fullreport).Aspx)
  - 20 Raskob GE, Silverstein R, Bratzler DW, Heit JA, White RH. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism:

- recommendations from a national workshop. *Am J Prev Med* 2010;38(4 Suppl):S502-9.
- 21 Bergqvist D, Jendteg S, Johansen L, Persson U, Odegaard K. Cost of long-term complications of deep venous thrombosis of the lower extremities: an analysis of a defined patient population in Sweden. *Ann Intern Med* 1997;126(6):454-7.
  - 22 Browse NL, Burnand KG, Thomas ML. Diseases of the veins: pathology, diagnosis and treatment. London: Edward Arnold; 1988.
  - 23 Franzeck UK, Schalch I, Jager KA, Schneider E, Grimm J, Bollinger A. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zurich study). *Circulation* 1996;93(1):74-9.
  - 24 Leizorovicz A. Long-term consequences of deep vein thrombosis. *Haemostasis* 1998;28(Suppl 3):1-7.
  - 25 Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125(1):1-7.
  - 26 Nicolaides AN, Arcelus J, Belcaro G, Bergqvist D, Borris LC, Buller HR, et al. Prevention of venous thromboembolism. European Consensus Statement, 1-5 November 1991, developed at Oakley Court Hotel, Windsor, UK. *Int Angiol* 1992;11(3):151-9.
  - 27 Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17(4):259-70.
  - 28 Donaldson GA, Williams C, Scannell JG, Shaw RS. A reappraisal of the application of the Trendelenburg operation to massive fatal embolism. Report of a successful pulmonary-artery thrombectomy using a cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1963;268:171-4.
  - 29 Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group.[see comment]. *BMJ* 1992;305(6853):567-74.
  - 30 Jameson SS, Bottle A, Malviya A, Muller SD, Reed MR. The impact of national guidelines for the prophylaxis of venous thromboembolism on the complications of arthroplasty of the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(1):123-9.



- 31 Guidance on prescribing. In: The British National Formulary No. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2008.
- 32 Vandembroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344(8935):1453-7.
- 33 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86(1):452-63.
- 34 Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, Turner RM, Bertina RM, Turpie AG, et al. 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* 1999;81(6):879-86.
- 35 Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. 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* 1991;151(5):933-8.
- 36 Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232(2):155-60.
- 37 Ageno W, Agnelli G, Imberti D, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Risk factors for venous thromboembolism in the elderly: Results of the master registry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(7):663-7.
- 38 Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol* 1997;97(4):775-84.
- 39 Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Reid E, Rumley J. Activated protein C resistance and the FV:R506Q mutation in a random population sample--associations with cardiovascular risk factors and coagulation variables. *Thromb Haemost* 1999;81(6):918-24.



- 40 Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348(9033):977-80.
- 41 Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med* 1983;74(6):1023-8.
- 42 Edmonds MJ, Crichton TJ, Runciman WB, Pradhan M. Evidencebased risk factors for postoperative deep vein thrombosis. *ANZ J Surg* 2004;74(12):1082-97.
- 43 Campbell B. Thrombosis, phlebitis, and varicose veins. *BMJ* 1996;312(7025):198-9.
- 44 Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009;169(6):610-5.
- 45 Greaves M, Baglin T. Laboratory testing for heritable thrombophilia: impact on clinical management of thrombotic disease annotation. *Br J Haematol* 2000;109(4):699-703.
- 46 Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, et al. Inherited thrombophilia: Part 2.[erratum appears in *Thromb Haemost* 1997 May;77(5):1047]. *Thromb Haemost* 1996;76(6):824-34.
- 47 Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, FJ VDM, Pabinger I, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005;3(3):459-64.
- 48 Haemostasis Thrombosis Task Force. British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;114(3):512-28.
- 49 Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3(2):292-9.
- 50 den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80(6):874-7.
- 51 Sofi F, Marcucci R, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Lipoprotein (a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):728-33.
- 52 Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality



- associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914-24.
- 53 Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study.[see comment]. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):529-35.
- 54 Ay C, Tengler T, Vormittag R, Simanek R, Dorda W, Vukovich T, et al. Venous thromboembolism - A manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica* 2007;92(3):374-80.
- 55 Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD, Keller TT, ten Cate H, van Gorp ECM, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *Neth J Med* 2005;63(4):129-36.
- 56 Austin H, Key NS, Benson JM, Lally C, Dowling NF, Whitsett C, et al. Sick cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. *Blood* 2007;110(3):908-12.
- 57 Hannaford PC, Owen-Smith V. Using epidemiological data to guide clinical practice: review of studies on cardiovascular disease and use of combined oral contraceptives. *BMJ* 1998;316(7136):984-7.
- 58 World Health Organization. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization; 1998. (WHO Technical Report Series no. 877). [cited Available from [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_877.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_877.pdf)
- 59 Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344(20):1527-35.
- 60 Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999;354(9190):1610-1.
- 61 Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323(7305):131-4.
- 62 Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336(7655):1227-31.

- 63 Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005;2(Suppl A):S18-27.
- 64 Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: Systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006;10(11):1-110.
- 65 Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A metaanalysis. *Thromb Haemost* 2008;99(2):338-42.
- 66 Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer* 2004;101(3):439-49.
- 67 Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2731-7.
- 68 Romero A, Alonso C, Rincon M, Medrano J, Santos JM, Calderon E, et al. Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121(1):8-17.
- 69 Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol* 2006;132(2):171-96.
- 70 Biron-Andreani C, Schved JF, Daures JP. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related venous thromboembolism: what is the exact risk? Results from a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2006;96(1):14- 8.
- 71 van Beek EJ, Buller HR, ten Cate JW. Epidemiology of venous thromboembolism. In: Tooke JE, Lowe GD, editors. *A textbook of vascular medicine*. London: Arnold; 1996. p.465-78.
- 72 Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321(7275):1493.
- 73 Hamilton HC, Foxcroft DR. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection in



- patients requiring long-term intravenous therapy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;
- 74 Dentali F, Gianni M, Agnelli G, Ageno W. Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6(1):70-5.
  - 75 Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332(25):1661-5.
  - 76 McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368(9533):371-8.
  - 77 Vossen CY, Walker ID, Svensson P, Souto JC, Scharrer I, Preston FE, et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(9):1992-7.
  - 78 Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004;350(25):2558-63.
  - 79 Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood* 2009;114(10):2031-6.
  - 80 Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008;168(15):1678-83.
  - 81 Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJ, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation* 2010;121(15):1706-12.
  - 82 Tooher R, Middleton P, Pham C, Fitridge R, Rowe S, Babidge W, et al. A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. *Ann Surg* 2005;241(3):397-415.

- 83 Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005;352(10):969-77.
- 84 Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999;354(9186):1229-33.
- 85 Lowe GDO. Blood rheology and venous thrombosis. *Clin Hemorheol* 1984;4(6):571-88.
- 86 Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994;154(1):67-72.
- 87 Wilkins RW, Mixer G, Stanton JR, Litter J. Elastic stockings in the prevention of pulmonary embolism: a preliminary report. *N Engl J Med* 1952;246(10):360-4.
- 88 Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2010 Issue 7* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD001484. pub2 2010;
- 89 Sajid MS, Tai NRM, Goli G, Morris RW, Baker DM, Hamilton G. Knee versus Thigh Length Graduated Compression Stockings for Prevention of Deep Venous Thrombosis: A Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32(6):730-6.
- 90 Kelly B, Wales A, Wilson A, Jackson B, Leiberman DP, Lowe GD. Getting research evidence into practice. *Health Bull* 2001;59(1):57-9.
- 91 Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R, et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 1997;226(3):306-13.
- 92 Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(1 Suppl):64S-94S.
- 93 Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337(10):688-98.
- 94 Fareed J, Haas S, Sasahar A. Past, present and future considerations on low molecular weight heparin differentiation: an epilogue. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(Suppl 3):145-7.



- 95 Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? *Thromb Haemost* 1994;72(3):330-4.
- 96 The TIFDED Study Group. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin *Haemostasis* 1999;29(6):310-7.
- 97 Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Oldmeadow M, et al. Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study. *Thromb Haemost* 2001;86(5):1170-5.
- 98 Bauersachs RM. Fondaparinux: an update on new study results. *Eur J Clin Invest* 2005;35(Suppl 1):27-32.
- 99 Francis RM, Brenkel IJ. Survey of use of thromboprophylaxis for routine total hip replacement by British orthopaedic surgeons. *Br J Hosp Med* 1997;57(9):427-31.
- 100 McEleny P, Bowie P, Robins JB, Brown RC. Getting a validated guideline into local practice: implementation and audit of the SIGN guideline on the prevention of deep vein thrombosis in a district general hospital. *Scott Med J* 1998;43(1):23-5.
- 101 Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA* 1994;271(22):1780-5.
- 102 Barbier P, Jonville AP, Autret E, Coureau C. Fetal risks with dextrans during delivery. *Drug Saf* 1992;7(1):71-3.
- 103 Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;
- 104 Campbell SE, Walke AE, Grimshaw JM, Campbell MK, Lowe GD, Harper D, et al. The prevalence of prophylaxis for deep vein thrombosis in acute hospital trusts. *Int J Qual Health Care* 2001;13(4):309-16.
- 105 Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6519):526.
- 106 Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen



- BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2004 Issue 1 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD001217 2004;
- 107 Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- 108 Bergqvist D. Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. Br J Surg 2004;91(8):965-74.
- 109 Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review. Curr Opin Pulm Med 2005;11(5):392-7.
- 110 National Clinical Guideline Centre - Acute and Chronic Conditions. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London: The Royal College of Physicians; 2010. (NICE Clinical Guideline CG92). [cited 21 Apr 2010] Available from <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12695/47920/47920.pdf>
- 111 Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 2000;355(9212):1295-302.
- 112 Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Thirwell J. Prevention of Fatal Postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial. Lancet 1977;1(8011):567-9.
- 113 Poulouse BK, Griffin MR, Zhu Y, Smalley W, Richards WO, Wright JK, et al. National analysis of adverse patient safety for events in bariatric surgery. Am Surg 2005;71(5):406-13.
- 114 Borly L, Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS. Systematic review of thromboprophylaxis in colorectal surgery -- an update. Colorectal Dis 2005;7(2):122-7.
- 115 Borly L, Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR. Thromboprophylaxis in colorectal surgery: A systematic review. Semin Colon Rectal Surg 2002;13(1):47-52.
- 116 Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in



- thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997;84(6):750-9.
- 117 Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001;102(4):295-309.
- 118 Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempos EV, Muti P, et al. Low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1261-9.
- 119 Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332(20):1330-5.
- 120 Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M, investigators P. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005;92(10):1212-20.
- 121 Harris SA, Karanjia ND. Risk of compartment syndrome and aortic thrombosis following prolonged surgery in the Lloyd-Davies position. *Br J Urol* 1996;77(5):752-3.
- 122 Turnbull D, Farid A, Hutchinson S, Shorthouse A, Mills GH. Calf compartment pressures in the Lloyd-Davies position: a cause for concern? *Anaesthesia* 2002;57(9):905-8.
- 123 Raza A, Byrne D, Townell N. Lower limb (well leg) compartment syndrome after urological pelvic surgery. *J Urol* 2004;171(1):5-11.
- 124 Turnbull D, Mills GH. Compartment syndrome associated with the Lloyd Davies position. Three case reports and review of the literature. *Anaesthesia* 2001;56(10):980-7.
- 125 Lachmann EA, Rook JL, Tunkel R, Nagler W. Complications associated with intermittent pneumatic compression. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73(5):482-5.
- 126 Wilkins RW, Stanton JR. Elastic stockings in the prevention of pulmonary embolism. II. A progress report. *N Engl J Med* 1953;248(26):1087-90.
- 127 White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous

- thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000;343(24):1758-64.
- 128 Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975-80.
- 129 National Institute for Clinical Excellence (NICE). Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. London: NICE; 2007. (NICE Clinical Guideline CG46).
- 130 Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Muti P, Schunemann HJ. Extended perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. A systematic review. *Thromb Haemost* 2008;100(6):1176-80.
- 131 White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90(3):446-55.
- 132 Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7(4):324-31.
- 133 Bounameaux H, Didier D, Polat O, Desmarais S, de Moerloose P, Huber O. Antithrombotic prophylaxis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Thromb Res* 1997;86(3):271-3.
- 134 Baca I, Schneider B, Kohler T, Misselwitz F, Zehle A, Muhe F. [Prevention of thromboembolism in minimal invasive interventions and brief inpatient treatment. Results of a multicenter, prospective, randomized, controlled study with a low molecular weight heparin]. *Chirurg* 1997;68(12):1275-80.
- 135 Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, Araujo DM, Alves ES, Lopes AA. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg* 2006;16(12):1645-55.
- 136 Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS, Coleman RE, Creasman WT. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecology patients and creation of a prognostic model. *Obstet Gynecol* 1987;69(2):146-50.



- 137 Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan I, McClelland RC, Maxwell GL. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):157-63.
- 138 Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):813-9.
- 139 Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2173-6.
- 140 Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. 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* 2005;9(49):1-78.
- 141 Sharrock NE, Gonzalez Della Valle A, Go G, Lyman S, Salvati EA. Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mortality rate after hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(3):714-21.
- 142 Cohen AT, Skinner JA, Warwick D, Brenkel I. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(7):887-92.
- 143 Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald Jr RH, Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82-A(7):929-38.
- 144 Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2199-207.
- 145 Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C, Waltman AC, Baum S, DeSanctis RW. Comparison of warfarin, low-molecular-weight dextran, aspirin, and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1974;56(8):1552-62.

- 146 Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, Van Melle G, Treyvaud JM, Livio JJ, et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983;309(16):954-8.
- 147 Planes A, Vochelle N, Mazas F, Mansat C, Zucman J, Landais A, et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988;60(3):407-10.
- 148 Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN, Roberts R, Wells PS, Hirsh J. Efficacy and cost of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 1993;119(11):1105-12.
- 149 Hull RD, Brant RF, Pineo GF, Stein PD, Raskob GE, Valentine KA. Preoperative vs postoperative initiation of low-molecularweight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med* 1999;159(2):137-41.
- 150 Hull RD, Pineo GF, Maclsaac S. Low-molecular-weight heparin prophylaxis: preoperative versus postoperative initiation in patients undergoing elective hip surgery. *Thromb Res* 2001;101(1):V155-62.
- 151 Nijkeuter M, Huisman MV. Pentasaccharides in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: a systematic review. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(5):338-44.
- 152 Ivanovic N, Beinema M, Brouwers JRBJ, Naunton M, Postma MJ. Thromboprophylaxis in total hip-replacement surgery in Europe: Acenocoumarol, fondaparinux, dabigatran and rivaroxban. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2007;7(1):49-58.
- 153 American Academy of Orthopaedic Surgeons. Clinical guideline on prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS); 2007. [cited Available from [http://www.aaos.org/research/guidelines/PE\\_guideline.pdf](http://www.aaos.org/research/guidelines/PE_guideline.pdf)
- 154 Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, Epinat M, Decousus H, Cucherat M. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: A meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2004;2(7):1058-70.



- 155 Watson HG, Chee YL. Aspirin and other antiplatelet drugs in the prevention of venous thromboembolism. *Blood Rev* 2008;22(2):107-16.
- 156 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
- 157 Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS, Powers PJ, Levine MN, Geerts WH, et al. Low-molecular-weight heparinoid organ is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation* 1996;93(1):80-4.
- 158 Chan EW. Role for aspirin after total hip replacement? *J Pharm Pract Res* 2006;36(3):214-7.
- 159 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2765-75.
- 160 Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2776-86.
- 161 Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9632):31-9.
- 162 Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370(9591):949-56.
- 163 Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5(11):2178-85.
- 164 Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101(1):77-85.



- 165 Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, et al. 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* 1999;81(4):654-9.
- 166 Bradley JG, Krugener GH, Jager HJ. The effectiveness of intermittent plantar venous compression in prevention of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1993;8(1):57-61.
- 167 Fordyce MJ, Ling RS. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74(1):45-9.
- 168 Gardner AM, Fox RH. The venous pump of the human foot--preliminary report. *Bristol Med Chir J* 1983;98(367):109-12.
- 169 Santori FS, Vitullo A, Stopponi M, Santori N, Ghera S. Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement. Comparison of heparin and foot impulse pump. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76(4):579-83.
- 170 Stannard JP, Harris RM, Bucknell AL, Cossi A, Ward J, Arrington ED. Prophylaxis of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty by using intermittent compression of the plantar venous plexus. *Am J Orthop* 1996;25(2):127-34.
- 171 Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. 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. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80(8):1158-66.
- 172 Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. Pneumatic plantar compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(6):826-34.
- 173 Wilson NV, Das SK, Kakkar VV, Maurice HD, Smibert JG, Thomas EM, et al. Thrombo-embolic prophylaxis in total knee replacement. Evaluation of the A-V Impulse System. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74(1):50-2.
- 174 Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G, Awal KA, Milne AA, et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;



- 175 Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, et al. 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* 2001;135(10):858-69.
- 176 Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001;358(9275):9-15.
- 177 O'Donnell M, Linkins LA, Kearon C, Julian J, Hirsh J. 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* 2003;163(11):1362-6.
- 178 Eriksson BI, Lassen MR, Investigators PEiH-FSP. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003;163(11):1337-42.
- 179 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of hip fracture in older people. Edinburgh: SIGN; 2009. [cited Available from <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign111.pdf>
- 180 Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306(4):189-94.
- 181 Muntz J, Scott DA, Lloyd A, Egger M. Major bleeding rates after prophylaxis against venous thromboembolism: systematic review, meta-analysis, and cost implications. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20(4):405-14.
- 182 Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375(9717):807-15.
- 183 Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17(3):183-96.
- 184 Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient:



- defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003;28(3):172-97.
- 185 Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Larfars G, et al. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: A randomized, placebocontrolled study. *J Orthop Trauma* 2007;21(1):52-7.
- 186 Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, Larfars G, Rosfors S, et al. Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebocontrolled, double-blind study. *Acta Orthop* 2007;78(4):528-35.
- 187 Testroote M, Stigter WAH, de VDC, Janzing HMJ. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Testroote Mark, Stigter Willem AH, de Visser Dianne C, Janzing Heinrich MJ. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008 Issue 4* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD006681.pub2 2008;
- 188 Neal DE. The National Prostatectomy Audit. *Br J Urol* 1997;79(Suppl 2):69-75.
- 189 Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003;169(5):1689-93.
- 190 Montgomery JS, Wolf JS, Jr. Venous thrombosis prophylaxis for urological laparoscopy: fractionated heparin versus sequential compression devices. *J Urol* 2005;173(5):1623-6.
- 191 Pareek G, Hedican SP, Gee JR, Bruskewitz RC, Nakada SY. Meta-analysis of the complications of laparoscopic renal surgery: comparison of procedures and techniques. *J Urol* 2006;175(4):1208-13.
- 192 Koya MP, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Venous thromboembolism in radical prostatectomy: is heparinoid prophylaxis warranted? *BJU Int* 2005;96(7):1019-21.
- 193 Brain Trauma Foundation AAoNS, Congress of Neurological Surgeons,. Guidelines for the management of severe traumatic



- brain injury. Deep vein thrombosis prophylaxis. *J Neurotrauma* 2007;24(Suppl 1):S32-6.
- 194 Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. 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* 1989;149(3):679-81.
- 195 Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest* 2008;134(2):237-49.
- 196 Teasell RW, Hsieh JT, Aubut JA, Eng JJ, Krassioukov A, Tu L, et al. Venous thromboembolism after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90(2):232-45.
- 197 Kakkos SK, Caprini JA, Nicolaidis AN, Reddy D. Combined modalities in the prevention of venous thromboembolism: A review of the literature. *Phlebology* 2006;21(Suppl 1):23-8.
- 198 Belch JJ, Lowe GD, Pollock JG, Forbes CD, Prentice CR. Low dose heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after aortic bifurcation graft surgery. *Thromb Haemost* 1980;42(5):1429-33.
- 199 Bani-Hani MG, Al-Khaffaf H, Titi MA, Jaradat I. Interventions for preventing venous thromboembolism following abdominal aortic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;
- 200 Libertiny G, Hands L. Deep venous thrombosis in peripheral vascular disease. *Br J Surg* 1999;86(7):907-10.
- 201 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of peripheral arterial disease. Edinburgh: SIGN; 2006. (SIGN publication no. 89). [cited Available from <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign89.pdf>]
- 202 Miskiewicz K, Perreault I, Landes G, Harris PG, Sampalis JS, Dionyssopoulos A, et al. Venous thromboembolism in plastic surgery: incidence, current practice and recommendations. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62(5):580-8.
- 203 203. Hatef DA, Kenkel JM, Nguyen MQ, Farkas JP, Abtahi F, Rohrich RJ, et al. Thromboembolic risk assessment and the efficacy of enoxaparin prophylaxis in excisional body contouring surgery. *Plast Reconstr Surg* 2008;122(1):269-79.
- 204 O'Hanlon S, Andrews PJ, Harcourt JP. Thromboprophylaxis in ENT patients: A national survey. *Int J Clin Pract* 2006;60(10):1250-3.

- 205 Dunn AS, Brenner A, Halm EA. The magnitude of an iatrogenic disorder: a systematic review of the incidence of venous thromboembolism for general medical inpatients. *Thromb Haemost* 2006;95(5):758-62.
- 206 Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Metaanalysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146(4):278-88.
- 207 Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi AS. Metaanalysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *Clin Ther* 2007;29(11):2395-405.
- 208 Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6(3):405-14.
- 209 Sjalander A, Jansson JH, Bergqvist D, Eriksson H, Carlberg B, Svensson P. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: a meta-analysis. *J Intern Med* 2008;263(1):52-60.
- 210 Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167(14):1476-86.
- 211 Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;
- 212 Bump GM, Dandu M, Kaufman SR, Shojanla KG, Flanders SA. How complete is the evidence for thromboembolism prophylaxis in general medicine patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Med* 2009;4(5):289-97.
- 213 Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332(7537):325-9.
- 214 Kay TW, Martin FI. Heel ulcers in patients with long-standing diabetes who wear antiembolism stockings. *Med J Aus* 1986;145(6):290-1.



- 215 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. Edinburgh: SIGN; 2008. (SIGN publication no. 108). [cited 10 Jun 2009] Available from <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf>
- 216 Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;
- 217 Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369(9570):1347-55.
- 218 Clots Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9679):1958-65.
- 219 The CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153(9):553-62.
- 220 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Acute coronary syndromes. Edinburgh: SIGN; 2007. (SIGN publication no. 93). [cited 10 Jun 2009] Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93/index.html>
- 221 Akl EA, Karmath G, Yosucio V, Kim SY, Barba M, Sperati F, et al. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. Akl EA, Karmath G, Yosucio V, Kim SY, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann HJ. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2007 Issue 3 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD006468.pub2 2007;
- 222 Young AM, Billingham LJ, Begum G, Kerr DJ, Hughes AI, Rea DW, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;373(9663):567-74.
- 223 Akl EA, Kamath G, Kim SY, Yosucio V, Barba M, Terrenato I, et al. Oral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer. Akl EA, Kamath G, Kim SY, Yosucio V, Barba M, Terrenato



- I, Sperati F, Schünemann HJ. Oral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2007 Issue 2* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD006466 2007;
- 224 Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schünemann HJ. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008 Issue 2* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD006650.pub2 2008;
- 225 Ribic C, Lim W, Cook D, Crowther M. Low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review. *J Crit Care* 2009;24(2):197-205.
- 226 Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001;161(10):1268-79.
- 227 Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, Guloglu R, Kizilirmak S, Buyukkurt D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. *World J Surg* 2004;28(8):807-11.
- 228 Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM, et al. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg* 2003;90(11):1338-44.
- 229 Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, American College of Chest P. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):844S-86S.
- 230 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium London: RCOG; 2009. (RCOG Green-top Guideline No. 37). [cited Available from <http://www.rcog.org.uk/files/rcogcorp/GT37ReducingRiskThrombo.pdf>
- 231 Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6(6):905-12.



- 232 Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359(19):2025-33.
- 233 Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115(4):453-61.
- 234 James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5):1311-5.
- 235 De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006;135(3):386-91.
- 236 Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *BMJ* 2007;334(7607):1318-21.
- 237 Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342(6):374-80.
- 238 Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):632-7.
- 239 Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106(2):401-7.
- 240 Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81(5):668-72.
- 241 Ensom MH, Stephenson MD. Low-molecular-weight heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy* 1999;19(9):1013-25.
- 242 Magnani HN. An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran). *Thromb Res* 2010;125(4):297-302.
- 243 Born D, Martinez EE, Almeida PA, Santos DV, Carvalho AC, Moron AF, et al. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: the



- effects of anticoagulation on mother, fetus, and neonate. *Am Heart J* 1992;124(2):413-7.
- 244 Holzgreve W, Carey JC, Hall BD. Warfarin-induced fetal abnormalities. *Lancet* 1976;2(7991):914-5.
- 245 Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006;95(6):949-57.
- 246 Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, et al. Coumarins during pregnancy: longterm effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001;85(4):609-13.
- 247 Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160(2):191-6.
- 248 McLintock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG* 2009;116(12):1585-92.
- 249 Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, Serlin MJ, Sibeon R, Baty JD, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1977;1(6076):1564-5.
- 250 McKenna R, Cole ER, Vasan U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983;103(2):325-7.
- 251 Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberri R, Gutierrez R, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007;97(2):186-90.
- 252 Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 1):730-4.
- 253 James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(1):216-9.
- 254 Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;
- 255 Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic



- disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
- 256 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. London: RCOG; 2007. (RCOG Green-top Guideline No. 28). [cited Available from <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT28ThromboembolicDisease2007.pdf>]
- 257 Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med 2005;143(10):697-706.
- 258 Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large populationbased case control study (MEGA study). PLoS Med 2006;3(8):e307.
- 259 Kuipers S, Schreijer AJM, Cannegieter SC, Buller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: A systematic review. J Intern Med 2007;262(6):615-34.
- 260 Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Buller HR, Rosendaal FR. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. PLoS Med 2007;4(9):e290.
- 261 Kelman CW, Kortt MA, Becker NG, Li Z, Mathews JD, Guest CS, et al. Deep vein thrombosis and air travel: record linkage study. BMJ 2003;327(7423):1072.
- 262 Schreijer AJM, Cannegieter SC, Doggen CJM, Rosendaal FR. The effect of flight-related behaviour on the risk of venous thrombosis after air travel. Br J Haematol 2009;144(3):425-9.
- 263 Schreijer AJ, Cannegieter SC, Caramella M, Meijers JC, Krediet RT, Simons RM, et al. Fluid loss does not explain coagulation activation during air travel. Thromb Haemost 2008;99(6):1053-9.
- 264 Toff WD, Jones CI, Ford I, Pearse RJ, Watson HG, Watt SJ, et al. Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during longhaul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation. JAMA 2006;295(19):2251-61.
- 265 Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC, Middeldorp S, Buller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. Lancet 2006;367(9513):832-8.

- 266 Coppens M, Schreijer AJ, Berger FH, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Buller HR. Mechanical prophylaxis for travellers' thrombosis: a comparison of three interventions that promote venous outflow. *J Thromb Haemost* 2007;5(7):1556-67.
- 267 Hitos K, Cannon M, Cannon S, Garth S, Fletcher JP. Effect of leg exercises on popliteal venous blood flow during prolonged immobility of seated subjects: implications for prevention of travel related deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007;5(9):1890-5.
- 268 Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deepvein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9267):1485-9.
- 269 Siragusa S, Armani U, Carpenedo M, Falanga A, Fulfaro F, Imberti D, Laurora R, Molinari AC, Prisco D, Silingardi M, Verso M, Visonà A. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Thromb Res.* 2011 Sep 29
- 270 Wagman LD, Baird MF, Bennett CL, Bockenstedt PL, Cataland SR, Fanikos J, Fogarty PF, Goldhaber SZ, Grover TS, Haire W, Hassoun H, Hutchinson S, Jahanzeb M, Lee J, Linenberger ML, Millenson MM, Ortel TL, Salem R, Smith JL, Streiff MB, Vedantham S; National Comprehensive Cancer Network. Venous thromboembolic disease. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008 Sep;6(8):716-53
- 271 Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v274-6
- 272 Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyil P, Trent D, Francis CW; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-5505
- 273 Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453



- 274 Royal College of Obstetricians RCOG Green-top Guideline Recurrent Miscarriage, Investigation and Treatment of Couples (Green-top 17). <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG17recurrentmiscarriage.pdf>

