SOCIETA' ITALIANA DI ANGIOLOGIA E PATOLOGIA VASCOLARE

MODELLO DI PERCORSO ASSISTENZIALE DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA

Elenco partecipanti al Gruppo di lavoro:

Annalisa Di Folca, Team Leader	SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale)
Raffaele Pesavento Team Leader	SIAPAV (Sezione Triveneta)
Ugo Alonzo	SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale)
Leonardo Aluigi	SIDV-GIUV
Alfio Amato	SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale)
Pier Luigi Antignani	SIDV-GIUV (Presidente Nazionale)
Alessandro Apollonio	SIAPAV (Sezione Lazio)
Elda Baggio	SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale)
Claudio Cimminiello	SIAPAV (Ufficio Studi e Ricerche)
Benilde Cosmi	SISET
Claudio Cricelli	SIMG
Paolo Frigatti	SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale)
Davide Imberti	SIAPAV (Sezione Emilia Romagna)
Giuseppe Leonardo	SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale)
Gianfranco Lessiani	SIAPAV (Sezione Abruzzo)
Gualtiero Palareti	SISET
Paolo Prandoni	SIAPAV (Sezione Triveneta)
Flavio Peinetti	SICVE (Presidente Nazionale)
Marco Rossi	SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale)
Lidia Rota Vender	ALT (Presidente Nazionale)
Carlo Setacci	SICVE (Past President)
Paolo Tondi	SIAPAV (Consiglio Direttivo Nazionale)
Salvatore Venosi	SICVE
Sabina Villalta	SIAPAV (Sezione Triveneta)
Adriana Visonà	SIAPAV (Presidente Nazionale)
Beniamino Zalunardo	SIAPAV (Sezione Triveneta)
Stefano Zingoni	FIMMG

Razionale del progetto:

Il piano sanitario nazionale 2011-2013 conferma e ribadisce l'importanza di attuare politiche di ammodernamento del sistema sanitario mediante un adeguato governo clinico. Il governo clinico, che deve assicurare risposte efficaci ai bisogni di salute e sicurezza delle cure, si attua mediante strategie per la qualità che devono essere soprattutto condivise fra tutti gli attori del sistema, compresi i pazienti. L'attuale, stringente necessità di un contenimento dei costi che si riflette inevitabilmente sulla gestione dei servizi sanitari non deve essere disgiunta dal mantenimento di elevati livelli di qualità, efficacia, sicurezza delle cure. E' di tutta evidenza che una particolare attenzione deve essere rivolta all'appropriatezza delle cure. Il dettato del piano sanitario nazionale è stato recepito nei piani sanitari regionali, i quali prevedono interventi di riorganizzazione strutturale e funzionale mirati soprattutto a realizzare una migliore appropriatezza clinica e la sostenibilità con le risorse disponibili. In questo contesto i piani sanitari regionali promuovono la realizzazione e la diffusione dei Percorsi Assistenziali (PA) anche detti Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA). I PA/PDTA sono strumenti in grado di applicare le raccomandazioni di linee guida basate su evidenze scientifiche relative ad una particolare patologia o problema clinico contestualizzandole nella specifica realtà sanitaria locale, caratterizzata da una peculiare organizzazione e risorse economiche, strumentali, professionali che rappresentano talora ostacoli all'implementazione di linee guida. La caratteristica più rilevante del PA/PDTA è quella di realizzare un processo di cura condiviso fra le varie componenti coinvolte nella presa in carico del paziente, in una logica di elevata integrazione ospedale-territorio e finalizzato all'offerta di un percorso praticabile ed appropriato. La realizzazione di un PA/PDTA è un processo articolato ed altamente standardizzato e prevede una sequenza di fasi, che includono la definizione della priorità del PA/PDTA, la costituzione del gruppo di lavoro interdisciplinare ed interprofessionale, la definizione del PA, la sua diffusione e la misurazione del suo impatto nella realtà organizzativa locale e ovviamente il suo periodico aggiornamento. La fase di realizzazione del PA/PDTA è articolata e prevede anch'essa diverse fasi finalizzate alla ricerca sistematica delle linee guida disponibili, un'analisi oggettiva della loro qualità metodologica e della capacità di adattamento locale, la scelta finale della linea guida di riferimento e il suo adattamento realtà organizzativa locale, dopo aver identificato le caratteristiche dell'organizzazione, le risorse disponibili, gli ostacoli alla sua applicazione.
Il ruolo assistenziale dell'angiologo moderno sarà significativamente influenzato dal processo globale di riorganizzazione dei sistemi sanitari regionali del nostro Paese ed è importante che l'angiologo ne diventi parte protagonista allo scopo di valorizzare il proprio ruolo di specialista a tutto tondo ed evitare, al contrario, fenomeni di marginalizzazione dovuti alla natura intrinsecamente multi-specialistica di alcune patologie.
Con questa ottica il Consiglio Direttivo della SIAPAV ha promosso un progetto di realizzazione di modelli di PA/PDTA da offrire ai propri soci e a chiunque ne possa avere beneficio con un duplice scopo, educazionale e professionale. Il socio potrà utilmente usare uno dei modelli disponibili di PA/PDTA della SIAPAV per avviare la creazione di un PA/PDTA di patologie vascolari presso la propria struttura sanitaria. I modelli di PA/PDTA della SIAPAV sono completamente sviluppati fino alla fase di integrazione della linea guida scelta in un percorso definito e potranno eventualmente essere proposti più di un percorso, tenendo presenti le più comuni realtà organizzative sanitarie italiane. Il socio SIAPAV, insieme al gruppo di lavoro locale, potranno implementare direttamente il PA/PDTA SIAPAV, adattandolo alle esigenze locali oppure potranno estrarne solo alcune

componenti ritenute utili o più semplicemente utilizzarlo come “template” per la realizzazione di un PA/PDTA locale “ex novo”.

Preparato da: ***[inserire il gruppo di lavoro aziendale multi professionale]***

Responsabile del processo***: [inserire nominativo responsabile medico referente/esperto]***

Verificato da: ***[inserire nominativi e ruoli dei delegati della Direzione Medica Ospedaliera/ Struttura-Ufficio Qualità ed Accreditamento]***

Approvato da: ***[inserire nominativo delegata/o della Direzione Sanitaria]***

Data: ……. Revisione:…… ***[Riportare a piè di pagina e sostituire data e revisione relativi al modello SIAPAV; sostituire il testo nell'intestazione principale]***

INDICE

1.	Premessa	Pag.6
2.	Scopo e campo di applicazione	Pag.8
3.	Riferimenti normativi	Pag.9
4.	Glossario e acronimi	Pag.10
5.	Metodologia di ricerca e valutazione della letteratura	Pag.12
6.	Modalità operative e responsabilità	Pag.13
6.1	Triage e valutazione medico infermieristica	Pag.13
6.2	Valutazione iniziale	Pag.14
6.3	Valutazione diagnostica	Pag.14
6.3.1	Modello clinico di probabilità pre-test: score di Wells	Pag.16
6.3.2	Dosaggio D-Dimero	Pag.16
6.3.3	Esame clinico-strumentale angiologico	Pag.18
6.3.4	Esami ecografici e strategie diagnostiche	Pag.18
6.3.5	Altre tecniche diagnostiche per immagini	Pag.20
6.3.6	Gestione del paziente con sospetta TVP nel week-end/ore notturne	Pag.20
6.4	Gestione del paziente in PS con TVP confermata	Pag.21
6.4.1	Terapia riperfusiva	Pag.21
6.4.2	Posizionamento di filtro cavale	Pag.24
6.4.3	Trattamento domiciliare	Pag.24
6.4.4	Ricovero	Pag.26
6.5	Gestione del paziente in PS con TVP esclusa	Pag.27
6.6	Follow-up	Pag.28
6.6.1	Paziente avviato al trattamento domiciliare	Pag.28
6.6.2	Paziente dimesso dopo un ricovero ordinario	Pag.28
7.	Tempi di attuazione	Pag.29
8.	Indicatori	Pag. 29
9.	Bibliografia	Pag. 30
10.	Elenco allegati	Pag. 31

1. PREMESSA

La malattia tromboembolica venosa o tromboembolismo venoso (TEV) è una condizione clinica caratterizzata dall'attivazione patologica della cascata coagulativa nel sistema circolatorio venoso con formazione di trombosi intra-luminale che con una certa frequenza può frammentarsi e/o dislocarsi dalla vena d'origine ed embolizzare nelle arterie polmonari. I fenomeni tromboembolici originano con maggiore frequenza nelle vene degli arti inferiori, ma possono insorgere anche in altri distretti venosi, nelle sezioni destre del cuore e nelle arterie polmonari.
Si definisce trombosi venosa profonda (TVP) l'ostruzione completa o parziale di una o più vene del circolo venoso profondo degli arti e/o dell'addome e pelvi. La TVP è una patologia vascolare potenzialmente severa perché può causare un'embolia polmonare (EP) con rischio di morte improvvisa, precoce o tardiva: in assenza di un tempestivo trattamento anticoagulante adeguato questa temibile complicanza si può verificare fino al 50% dei casi nei primi tre mesi. La TVP si associa inoltre molto frequentemente con la sindrome post-trombotica (SPT), complicazione tardiva spesso invalidante e gravata da elevati costi sociali ed economici. L'incidenza della TVP in Italia si attesta a circa 1 caso ogni 1000 soggetti per anno nella popolazione generale, varia con l'età con valori minimi durante l'infanzia e adolescenza (0,005%) ed aumento esponenziale fino allo 5-25/1000 nei pazienti tra i 70-80 anni. Dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus cerebrale ischemico il TEV è la patologia cardiovascolare più frequente e causa importante di mortalità e morbilità: è al terzo posto tra le cause di morte nella popolazione generale ed al primo posto nei pazienti ospedalizzati. Il TEV è inoltre in costante aumento per diversi motivi, fra i quali l'allungamento della vita media, l'incremento della chirurgia geriatrica e delle patologie traumatiche. La diagnosi della TVP rappresenta tuttora una sfida per il medico e per il sistema sanitario nel suo complesso: l'esordio clinico è frequentemente subdolo ed elusivo e rende difficoltosa una diagnosi precoce, critica per prevenire il danno embolico ed anche quello tardivo; fino al 70-80% delle TVP decorre asintomatica; il 50% dei pazienti con TVP prossimale ha una EP asintomatica; il 10-20% delle TVP localizzate alla gamba si estende alle vene prossimali; il 25-30% delle TVP è prossimale è sintomatica. La diagnosi della TVP, in passato basata sull'esecuzione di indagini radiologiche invasive, è attualmente caratterizzata dalla disponibilità di metodiche di immagine non invasive, ecografiche o radiologiche, generalmente caratterizzate da una buona accuratezza diagnostica. Nondimeno, le peculiari caratteristiche cliniche della TVP producono tuttora da una parte importanti ritardi diagnostici e dall'altra parte una quota non trascurabile di diagnosi falsamente negative o falsamente positive, con ovvie implicazioni cliniche in termini di mancato controllo della malattia o rischio di effetti collaterali farmacologici non necessari. A questo si deve aggiungere che le diverse strategie diagnostiche attualmente disponibili, basate sull'integrazione di dati clinici-anamnestici e strumentali, non sono sempre applicabili e/o adattabili alle diverse realtà sanitarie nel nostro Paese. Un altro elemento fondamentale nella corretta gestione della TVP già durante la fase acuta è l'inquadramento clinico-anamnestico complessivo (forme idiopatiche, forme secondarie, associazione con neoplasie, chemioterapia ecc.) perché influenza l'indicazione terapeutica, le modalità assistenziali e la presa in carico da parte dei sanitari. Di rilevante importanza è poi un corretto approccio alla terapia della TVP che deve essere mirata al rapido abbattimento del rischio di morte precoce, di recidive precoci, tardive e della SPT, senza dimenticare la necessità di un opportuno contenimento dei costi e delle risorse

socio-sanitarie, ottenibile per esempio con il trattamento domiciliare. In casi selezionati, infine, la terapia trombolitica resta un'opzione da considerare attentamente.

2. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il PA si prefigge come obiettivi specifici di:

- Migliorare la continuità dell'assistenza, in coerenza con le linee guida basate sulle prove di efficacia scelte dal GL;
- Offrire un percorso integrato e di qualità per garantire la presa in carico assistenziale del paziente con TVP;
- Migliorare i tempi dell'iter diagnostico terapeutico, fissando gli standard aziendali;
- Migliorare gli aspetti informativi e comunicativi con il paziente;
- Ottimizzare i livelli di qualità delle cure prestate e monitorarli attraverso l'identificazione di indicatori di processo e di esito e la messa a punto di un sistema di raccolta e analisi dei dati.

Il presente documento descrive il percorso del paziente che accede al Pronto Soccorso Ospedaliero con sospetto clinico di TVP per sintomi o segni suggestivi di recente comparsa, definisce le successive valutazioni clinico/diagnostiche per la conferma diagnostica, l'avvio del trattamento ed i criteri per la dimissione a domicilio o il ricovero. Lo scopo del percorso è quello di identificare correttamente i pazienti con TVP e definire i criteri di appropriatezza del ricovero nelle unità operative preposte o la dimissione a domicilio con affidamento al medico di medicina generale (MMG).
Sono state inoltre elaborate delle Istruzioni Operative (IO) collegate al Percorso Assistenziale:
- IO Modalità di esecuzione algoritmo diagnostico della TVP
- IO Modalità di gestione del trattamento iniziale della TVP
Non sono considerati, in questo documento, i pazienti che presentano:
· dolore toracico
· dispnea di recente insorgenza
· ogni altro sintomo/segno clinico suggestivo di EP
· TVP asintomatica; Trombosi venosa superficiale ai quali verranno dedicati percorsi specifici.

[NB: Il modello di PA proposto dalla SIAPAV prevede l'offerta, quando ritenuto utile, di un set di suggerimenti per modellare ulteriormente il P.A. in modo da renderlo più aderente alla realtà operativa locale; Il GdL locale potrà poi ulteriormente modificarlo in funzione delle risorse locali disponibili e al superamento degli eventuali ostacoli/barriere alla sua realizzazione.]

3. RIFERIMENTI NORMATIVI

[Se disponibile] Delibera del Direttore Generale n.XXXX del XX/XX/XXX "……" (Delibera/e relative allo sviluppo/adozione dei percorsi assistenziali ecc.).

[Inserire in questa sezione tutti i riferimenti alle normative regionali o nazionali, es. delibere regionali sui PA, PSSR, Leggi finanziarie ecc., di interesse]

4. GLOSSARIO E ACRONIMI

ACRONIMO	DEFINIZIONE
CUS/CCUS	**Ultrasonografia compressiva:** valutazione della vena prima e dopo compressione con sonda ecografica della sola femorale e poplitea o estesa a tutte le vene dell'arto (CCUS)
DD	**D-dimero:** prodotto di degradazione della fibrina
EBPM	**Eparine a Basso Peso Molecolare**: categoria di sostanze derivate dall'ENF ed a struttura chimica più semplice, somministrabili per via parenterale, che interferiscono con il meccanismo della coagulazione, inibendo prevalentemente il FXa
ECG	**Elettrocardiogramma:** registrazione e riproduzione grafica dell'attività elettrica del cuore
ECD:	**Eco Color Doppler** metodica diagnostica strumentale, basata sull'impiego di ultrasuoni, che abbina un sistema ecografico (informazioni prevalentemente morfologiche) ad un sistema doppler e un modulo colore (informazioni prevalentemente emodinamiche)
EGA	***Emogasanalisi;*** analisi dei gas nel sangue arterioso, venoso o capillare
ENF	**Eparina Non Frazionata** o eparina standard: sostanza farmacologica, somministrabile per via parenterale, che interferisce con il meccanismo della coagulazione, inibendo il FXa ed il FIIa
EP	**Embolia Polmonare**: occlusione parziale o totale di arterie polmonari causata da un coagulo distaccatosi da un trombo venoso
FANS	**Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei**: categoria di farmaci che possiedono effetto antinfiammatorio e struttura non steroidea
FC	**Filtro cavale**: dispositivo posizionato nella vena cava finalizzato all'interruzione parziale del flusso nella vena
GdL	**Gruppo di Lavoro**: insieme dei soggetti che hanno partecipato attivamente alla stesura del documento
IO	**Istruzione Operativa**: documento aziendale che include le istruzioni per gestire uno specifico processo tecnico-assistenziale
LLGG	**Linee Guida**: indicazioni procedurali, prodotte secondo le migliori evidenze scientifiche disponibili, finalizzate ad assistere gli operatori per decidere sulle modalità assistenziali più adeguate in specifiche circostanze
MMG	**Medico di Medicina Generale**: Medico di Famiglia, Medico Generalista
OBI	**Osservazione Breve Intensiva**: modalità di osservazione clinica prolungata in ambiente ospedaliero, generalmente non superiore alle 24-48 ore ed erogata dal PS o da una Unità di Medicina d'Urgenza
ORI	**Osservazione Rapida Intensiva**: modalità di osservazione clinica prolungata in ambiente ospedaliero, generalmente non superiore alle 72 ore ed erogata da una Unità di Medicina d'Urgenza o altra Unità di area medica
PPT	**Probabilità clinica pre-test:** valutazione dei sintomi e dei segni clinici mediante un sistema a punteggio o score al fine della diagnosi prima di eseguire una indagine diagnostica
PS	**Pronto Soccorso:** luogo di prima accoglienza per pazienti acuti di pertinenza medica e chirurgica

Rx	**Radiografia:** indagine che impiega raggi X
RMN	**Risonanza magnetica nucleare:** produce immagini di tipo tomografico digitale utilizzando campi magnetici e radiofrequenze
SPT	**Sindrome Post-Trombotica:** insieme di sintomi e segni che possono complicare in fase tardiva una trombosi venosa profonda
TAC	**Tomografia assiale computerizzata:** tecnica diagnostica che sfrutta le radiazioni ionizzanti per ottenere immagini dettagliate di aree specifiche dell'organismo ricavate con piani assiali
TAO	**Terapia Anticoagulante Orale**: trattamento con farmaci somministrati *per os* che interferiscono con il meccanismo della coagulazione, bloccando l'azione della Vitamina K oppure direttamente il fattore Xa o il fattore IIa
TEV	**Trombo Embolismo Venoso**: evento trombotico all'interno del sistema venoso associato o no ad embolia polmonare
TVP	**Trombosi venosa profonda:** ostruzione parziale o totale di una vena profonda degli arti, dell'addome/pelvi o dell'encefalo

5. METODOLOGIA DI RICERCA E VALUTAZIONE DELLA LETTERATURA

Come raccomandato dalle più recenti ed accreditate linee guida nazionali ed europee sulla realizzazione dei percorsi assistenziali sanitari ***[se disponibile dovrebbe essere anche o in alternativa inserito il riferimento ad eventuali documenti di Istruzione Operativa/Raccomandazione Aziendale sui PA]*** , il GdL ha preliminarmente eseguito la revisione della letteratura e la ricerca delle Linee Guida Nazionali e Internazionali attraverso le seguenti parole chiave: “Venous thrombosis”, “Vein thrombosis”, “Venous thromboembolism”, inserendo i seguenti limiti:”English, Italian, published in the last 3 years, Humans, Practice Guideline” (1-3).

Sono state consultate le seguenti Banche Dati: NCG (National Guideline Clearinghouse), CMA (Canadian Medical Association), NeLH GF (National Electronic Library for Health Guidelines Finder), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), PNLG (Piano Nazionale Linee Guida), Medline, NICE (National Institute of Clinical Excellence).
Le linee guida di interesse sono state preliminarmente identificate attraverso la ricerca bibliografica delle fonti citate e sono state successivamente valutate sulla base dei criteri proposti da Grilli et al. (4) (vedi allegato 1). Nonostante l’esclusione di almeno una linea guida dopo tale valutazione, il GdL ha deciso di inserirla comunque nella seconda fase di valutazione, nella quale sono stati applicati i criteri AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (5) (vedi allegato 2).

Il processo globale di valutazione delle linee guida si è concluso con la scelta della linea guida “NICE Clinical Guideline 144” del 2012 (6-8), che ha ottenuto il miglior punteggio ed è stata inoltre considerata più applicabile al sistema sanitario italiano (vedi allegato 3). Per alcuni aspetti specifici dl percorso assistenziale, il GdL ha deciso di prendere in considerazione anche le raccomandazioni presenti nella linee guida “Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2012 (9,10) e SIDV-GIUV, 2012 (11).

6. MODALITA' OPERATIVE E RESPONSABILITA'

Modello di PA con accesso al Pronto Soccorso ospedaliero

Si descrivono in modo analitico le varie fasi del Percorso Assistenziale rappresentate graficamente nel diagramma di flusso (vedi allegato 4).

6.1 Triage e valutazione medico infermieristica

Tutti i pazienti che accedono al PS sono sottoposti a Triage seguendo uno schema standard con codice colore. La procedura è finalizzata al riconoscimento tempestivo del problema principale e del suo livello d'urgenza mediante assegnazione di un codice colore. La normativa stabilisce che deputato a fare il Triage sia l'infermiere adeguatamente formato (Gazzetta Ufficiale N. 114 Serie Generale del 17 maggio1996
"Atto di intesa tra Stato e regioni di approvazione delle linee guida sul sistema di emergenza sanitaria in applicazione del decreto del Presidente della Repubblica 27 marzo 1992" e "Linee guida su formazione, aggiornamento e addestramento permanente del personale operante nel sistema di emergenza-urgenza", Conferenza Stato-Regioni del 22 maggio 2003;). Per raggiungere tale scopo l'infermiere utilizza una specifica raccolta dati che si avvale di elementi ispettivi ed anamnestici ed è suddivisa in tre gradini successivi:

1° Gradino

Consiste nel riconoscere, attraverso l'ispezione, i pazienti con alterazioni in atto di una o più funzioni vitali (Circulation, Airway, Breathing - CAB). L'ispezione è direttamente eseguita nel corso della raccolta dei dati anagrafici e logistici; se risulta indicativa di alterazione delle funzioni vitali, viene assegnato dall'infermiere di triage il **codice/colore rosso**, senza procedere nei gradini successivi.

2° Gradino

Riconoscere, attraverso un "interrogatorio predeterminato", una situazione che è a rischio di sviluppare un'alterazione repentina delle funzioni vitali. I pazienti che rientrano in tale categoria vengono identificati dall'infermiere di triage con **codice/colore giallo.** Nello specifico, il paziente che giunge in Pronto Soccorso riferendo un sintomo o segno compatibile con TVP, esclusa la coesistenza di alterazioni vitali (codice/colore rosso), riceve un codice/colore giallo in caso di:

- coesistenza di dispnea, episodio di perdita di conoscenza o cardiopalmo (sintomi cardine) con o senza dolore toracico associato

In tutti gli altri casi viene valutato lo stato di sofferenza.

3° Gradino

Distinguere i restanti pazienti, ossia non già identificati con codice colore rosso o giallo, in altri 2 gruppi sulla base del loro "stato di sofferenza":

- pazienti che devono evitare attese prolungate perché, pur non essendo a rischio, mostrano un elevato "stato di sofferenza" (identificati con **codice/colore verde**)
- pazienti senza priorità di rischio, né di sofferenza grave (identificati con **codice/colore bianco**).

La codifica del 3° gradino viene effettuata con l'ausilio delle informazioni già raccolte nei gradini precedenti, unite all'osservazione del paziente; talora, però, si può avvalere di un ulteriore breve interrogatorio libero.

Il triage è effettuato dal personale infermieristico competente ad attribuire il codice d'urgenza che indirizza il paziente direttamente al medico di PS.

6.2 Valutazione iniziale

Codice/colore rosso

Non è prevista alcuna procedura identificata con il codice/colore rosso in questo PA. Per la gestione dei pazienti che giungono al PS con sospetta embolia polmonare/dolore toracico ed assegnazione di codice rosso bisogna fare riferimento allo specifico PA.

Codice/colore giallo

I pazienti con sospetta TVP a cui viene attribuito il codice/colore giallo vengono sottoposti al post-triage entro 10 minuti dall'arrivo in PS dal medico di turno (generalmente quello già operante in area rossa). Compito del medico è decidere, in base alla valutazione clinica ed eventuale emogasanalisi arteriosa ed ECG a 12 derivazioni, quali pazienti proseguiranno il loro percorso diagnostico in area rossa (PA EP/dolore toracico) e quali verranno seguiti dal medico di turno in area verde.

Codice/colore verde

I pazienti con sospetta TVP a cui viene attribuito il codice/colore verde e quelli con iniziale codice/colore giallo in cui viene esclusa una EP sintomatica sono sottoposti alla valutazione diagnostica **(paragrafo 6.3**) da parte del medico di turno in area verde, secondo lista d'attesa per l'area verde.

Codice/colore bianco

Generalmente la formulazione del sospetto di TVP non consente l'attribuzione di un codice colore/ bianco. ***[Se i protocolli del PS lo prevedono si dovrà inserire qui la specifica modalità]***

6.3 Valutazione diagnostica

L'infermiere del PS:

- Preleva un campione di sangue per esami di laboratorio di base (emocromo, PT/INR, aPTT, S-urea, S-creatinina, S-sodio, S-potassio, S-cloro) e dosaggio D-Dimero.

Il medico del PS esegue/valuta:

- Anamnesi accurata ed eventuali comorbilità.
- Esame obiettivo generale (apparato respiratorio, cardiovascolare, del sistema nervoso, osteoarticolare, neurologico ecc.).
- Presenza di edema ad uno o più arti inferiori o superiori sotto fasciale (ballottamento del polpaccio ridotto), presenza di eventuale reticolo venoso superficiale vicariante (segno di Pratt), presenza di colorito cianotico o pallido.
- Presenza di dolore spontaneo o esacerbato dai movimenti dell'arto.

- Stima la probabilità clinica pre-test usando lo score di Wells semplificato. Nel caso non si utilizzasse questo strumento ritenuto di prima scelta, il medico potrà esprimere un proprio giudizio clinico motivato, definendo in ogni caso la probabilità pre-test di TPV come PROBABILE oppure IMPROBABILE **(paragrafo 6.3.1) (Tabella 1)**.
- Valuta se prescrivere Rx torace, da eseguire entro 30-60 minuti.
- Valuta il risultato del dosaggio del D-Dimero **(paragrafo 6.3.2)**.
- Se competente esegue CUS semplificata **(paragrafo 6.3.4)**.
- Se non esclude il sospetto diagnostico e/o evidenzia vasi venosi non comprimibili richiede esame clinico-strumentale angiologico **(paragrafo 6.3.3)**.
- Se esclude il sospetto diagnostico dovrà considerare la diagnosi differenziale con altra patologia dal simile quadro clinico.
- Nei soggetti che si presentano o vengono inviati in PS con sospetta TVP il quadro clinico è generalmente riferibile a disturbi localizzati agli arti inferiori o superiori; esistono, d'altra parte, soggetti, soprattutto quelli con anamnesi di neoplasia maligna, trombofilia ereditaria, uso di estroprogestinici o altre comorbilità nei quali l'infermiere e il medico di PS dovrebbero sospettare la presenza di TVP in altre sedi (es. soggetti con cefalea nella trombosi dei seni cerebrali, soggetti con insufficienza renale acuta anurica nella trombosi delle vene renali ecc.). In questi casi il medico di PS prescrive direttamente o previa consulenza specialistica (neurologo, nefrologo, angiologo etc.) un ECD, per i distretti anatomici esplorabili con questa tecnica, oppure una angio-TAC con mezzo di contrasto, se non controindicato***. [Se sono disponibili PA specificatamente dedicati a queste forme di TVP deve essere qui descritta la connessione]***

NB: l'applicazione di algoritmi clinico-strumentali che prevedono la stima della PPT, il dosaggio del DD e l'esame ecografico sono stati formalmente validati limitatamente alla TVP degli arti inferiori.

Tabella 1. SCORE DI WELLS per il sospetto clinico di TVP

Parametro clinico	Punteggio
Cancro in atto (terapia in corso o negli ultimi 6 mesi o palliativo)	1
Pregressa TVP documentata	1
Recente allettamento per più di 3 giorni o chirurgia maggiore nelle ultime 4 settimane	1
Paralisi, paresi o recente immobilizzazione di un arto inferiore	1
Tensione dolorosa lungo la distribuzione del sistema venoso profondo	1
Gonfiore a tutta la gamba	1
Edema del polpaccio > 3 cm in confronto alla gamba asintomatica (misurato 10 cm sotto la tuberosità tibiale); *in pazienti con sintomi bilaterali misurare la gamba peggiore*	1
Edema con fovea (maggiore nella gamba sintomatica)	1
Vene superficiali collaterali (non varicose)	1
Diagnosi alternativa più verosimile o più probabile -	-2
Interpretazione Punteggio totale:	
≥2 punti	**TVP probabile**
<2punti	**TVP improbabile**

6.3.1 Modello clinico di probabilità pre-test: score di Wells

La stima della probabilità clinica pre-test di TVP (PPT), mediante un sistema a punteggio o "score", si basa generalmente su criteri clinici (dati anamnestici, sintomi, segni clinici) i quali, opportunamente sommati, definiscono classi diverse di probabilità clinica, utili per aumentare l'accuratezza diagnostica di un test strumentale e permettere la costruzione di algoritmi diagnostici in grado di minimizzare diagnosi falsamente negative o falsamente positive e di ottimizzare le risorse richieste. La stima della PPT si applica, di regola, prima di eseguire i test diagnostici, sempre necessari per la conferma della presenza di TVP: la sola diagnosi clinica di TVP non è attendibile. Fra i sistemi a punteggio disponibili e formalmente validati il più usato è lo **Score di Wells (tabella 1);** nella sua più recente versione del 2003 prevede 10 variabili e due categorie di probabilità (TVP probabile e TVP improbabile).

6.3.2 Dosaggio D-Dimero

Il D-dimero (DD) è un prodotto di degradazione della fibrina stabilizzata da legami crociati covalenti. La sua presenza in circolo è legata all'attivazione della coagulazione con formazione di fibrina, stabilizzazione della fibrina da parte del Fattore XIII (attivato dalla trombina) e successiva proteolisi da parte del sistema fibrinolitico. E' rilevabile in basse

concentrazioni nel sangue di soggetti sani, il che indica l'esistenza di un equilibrio fra formazione e lisi di fibrina anche in condizioni fisiologiche. La concentrazione del DD aumenta in tutte le situazioni, specifiche o aspecifiche, caratterizzate da fibrino-formazione e da fibrinolisi. Nel contesto della diagnosi di TVP, i valori soglia di concentrazione plasmatica autorizzati per l'uso clinico sono stati scelti per ottenere un elevato valore predittivo negativo: da ciò deriva che un valore normale di DD esclude con elevata probabilità la presenza di TVP, mentre un valore elevato non esclude, ma non conferma la presenza di TVP. Il test deve essere integrato in un algoritmo diagnostico che prevede la stima della PPT e l'esame ecografico.

E' importante ricordare che:

- La concentrazione plasmatica di DD aumenta frequentemente con l'età: attualmente non è stato ancora raccomandato un set di valori di DD aggiustati per età autorizzato per l'uso clinico routinario.
- La terapia anticoagulante, sia con eparina che con anticoagulanti orali, riduce i livelli di DD.
- I depositi di fibrina, sia intra- che extra-vascolare, possono essere fonte di prodotti di degradazione della fibrina.
- La concentrazione plasmatica di DD può essere normale anche in presenza di un processo trombotico per: a) ipofibrinolisi, b) evento trombotico acuto risalente a oltre 7-14 giorni; c) utilizzazione di metodo di dosaggio poco sensibili; d) valori di cut-off errati.

Di seguito sono elencate alcune condizioni fisiologiche e patologiche associate a livelli di DD aumentati e che potrebbero dover essere considerate nella diagnosi differenziale:

- Età avanzata
- Periodo neonatale
- Gravidanza fisiologica e patologica
- Pazienti ospedalizzati
- Pazienti con disabilità funzionale
- Dissezione aortica
- Neoplasie
- Infezioni (specie da Gram-negativi)
- Traumi
- Ustioni
- Coagulazione intravascolare disseminata
- Ictus
- Cardiopatia ischemica
- Aneurismi
- Arteriopatia periferica
- Scompenso cardiaco
- Emorragie sub aracnoidee

- Altre emorragie
- Malattie epatiche
- Malattie renali
- Malattia infiammatoria intestinale
- Lupus eritematoso sistemico, Artrite Reumatoide etc.
- Terapia trombolitica

6.3.3 Esame clinico-strumentale angiologico

L'angiologo:

- Valuta la scheda clinica del PS.
- Esegue Anamnesi ed esame obiettivo specialistici.
- Sceglie la più opportuna fra le strategie diagnostiche formalmente validate per l'uso clinico **(paragrafo 6.3.4).**
- Esegue l'esame ecografico scegliendo, di regola, la tecnica (CUS semplificata, C-CUS, ECD) indicata nella strategia diagnostica scelta per la diagnosi di TVP **(paragrafo 6.3.4)**.
- Se indicati, prescrive ulteriori accertamenti diagnostici (angio-TAC, angio-RM, flebografia, altro) **(paragrafo 6.3.5)** ***[dovrebbero essere qui specificate le esatte modalità di invio e rientro del paziente in sala radiologica]***
- Formula la diagnosi finale e segnala l'eventuale rilievo di sintomi/segni sospetti di EP.

6.3.4 Esami ecografici e strategie diagnostiche

L'angiologo sceglie, di regola, una delle strategie diagnostiche formalmente validate per l'uso clinico in base al giudizio clinico, alla tipologia del paziente (disponibilità o meno a fare controlli successivi, particolari condizioni anatomiche), alla tecnologia dell'ecografo disponibile, alle modalità di erogazione della prestazione in quel momento (ambulatorio dedicato, ambulatorio non dedicato con inserimento non programmato in una lista di prenotazioni ordinarie ecc.).

Le tecniche ultrasonografiche eseguibili sono tre:

- Ultrasonografia compressiva semplificata (CUS): tecnica semplice, rapida, con rapida curva di apprendimento, si basa sulla visualizzazione in B-Mode della vena femorale comune e della vena poplitea fino alla triforcazione prima e dopo compressione del vaso con la sonda ecografica. Se l'esame è negativo non è conclusivo e deve essere ripetuto a distanza o inserito in un algoritmo diagnostico clinico-strumentale. Non esplora i vasi venosi iliaco-cavali, viscerali e distali agli arti inferiori. La tecnica è stata formalmente validata solo per lo studio degli arti inferiori, ma è correntemente usata anche per lo studio dei vasi venosi superficiali.
- Ultrasonografia compressiva completa (CCUS): come la CUS ma con estensione dello studio ai vasi venosi profondi distali, secondo schemi standardizzati. Tecnica

semplice, abbastanza rapida in assenza di difficoltà anatomiche, richiede una curva di apprendimento più complessa. Se l'esame è negativo può essere considerato conclusivo in alcuni casi, ma solitamente si preferisce integrarlo in un algoritmo clinico-strumentale.

- EcocolordDoppler (ECD): tecnica più complessa, rapida se limitata (ma in tal caso non offre particolari vantaggi rispetto alla CUS/CCUS), richiede più tempo se completa, di competenza specialistica. L'esame visualizza e studia i vasi venosi utilizzando la tecnica B-mode, Doppler, Color-Doppler. Nel caso di sospetta TVP agli arti inferiori, l'esame deve esplorare l'asse venoso profondo completo (vene sotto-poplitee, femoro-poplitee, iliache, vena cava inferiore) e talora quello superficiale. L'esame negativo, se eseguito correttamente, esclude la diagnosi di trombosi. E' comunque preferibile valutare anche PPT e dosaggio di DD prima di escludere definitivamente la diagnosi. L'esame è in grado di esplorare anche i principali vasi venosi viscerali (vene renali, mesenteriche, vena porta) e di altri distretti (vene succlavie e arti superiori, vene giugulari), per questi distretti non sono disponibili algoritmi clinico-strumentali di ampia validazione.
- Tutte le tecniche ecografiche possono incidentalmente evidenziare immagini patologiche dei tessuti circostanti, che devono essere descritte. In tal caso l'angiologo e il medico di PS propongono, se indicati, ulteriori accertamenti radiologici, in urgenza o elettivamente.

- Strategia diagnostica (arti inferiori): PPT, DD, CUS/CCUS
    - PPT: improbabile, DD: negativo, CUS/CCUS negativa
        - Diagnosi di TVP esclusa
    - PPT: improbabile, DD: negativo, CUS/CCUS positiva
        - Diagnosi di TVP confermata (considerare ecografia di controllo con diverso operatore)
    - PPT: improbabile, DD: positivo, CUS/CCUS negativa
        - Dimettere il paziente in assenza di altra indicazione al ricovero
        - Prescrivere CUS/CCUS di controllo dopo 7 giorni; se negativa diagnosi esclusa; se positiva diagnosi confermata
    - PPT: improbabile, DD: positivo, CUS/CCUS positiva
        - Diagnosi di TVP confermata
    - PPT: probabile, DD: negativo, CUS/CCUS negativa
        - Diagnosi di TVP esclusa
    - PPT: probabile, DD: negativo, CUS/CCUS positiva
        - Diagnosi di TVP confermata
    - PPT: probabile, DD: positivo, CUS/CCUS negativa
        - Eseguire ECD oppure
        - Dimettere il paziente in assenza di altra indicazione al ricovero
        - Prescrivere CUS/CCUS di controllo a 48 ore e/o a 7 gg; se negativa diagnosi esclusa; se positiva diagnosi confermata
    - PPT: probabile, DD: positivo, CUS/CCUS positiva
        - Diagnosi di TVP confermata
- I pazienti che non possono assicurare di sottoporsi al doppio esame ecografico devono essere sottoposti ad ECD

- Le donne in gravidanza, i pazienti con edemi imponenti agli arti inferiori e quelli con sospetta trombosi venosa profonda di altri distretti vascolari devono essere sottoposti ad ECD
- In caso di sospetta recidiva di TVP ad un arto inferiore l'esame di scelta è la CUS con applicazioni dei criteri diagnostici previsti per la recidiva trombotica. L'esame ecografico positivo conferma la diagnosi di recidiva. L'esame ecografico negativo associato ad un test del D-dimero negativo esclude la diagnosi. In presenza di D-Dimero positivo il paziente può essere dimesso, in assenza di altra indicazione al ricovero e il medico prescrive una CUS di controllo dopo 7 giorni; se negativa esclude la diagnosi, se positiva conferma la diagnosi

6.3.5 Altre tecniche diagnostiche per immagini

L'angiologo e/o il medico di PS prescrivono esami radiologici con mezzo di contrasto (angio-TAC o angio-RM) in caso di persistenza di forte dubbio diagnostico con accertamenti diagnostici non dirimenti ed inoltre nelle seguenti circostanze:

- Esame ecografico non diagnostico/non praticabile
- Sospetta trombosi venosa profonda viscerale (vena cava inferiore, vene pelviche, renali, mesenteriche, vena porta, vene sovraepatiche, vena cava superiore, vene intracraniche)

Nella donna gravida e nei bambini l'esecuzione di TAC o RM con mezzo di contrasto deve essere ponderata insieme al radiologo valutando attentamente il rapporto fra il vantaggio di ottenere una diagnosi certa ed i rischi per la gestante ed il feto e la possibilità di minimizzare l'esposizione alle radiazioni ionizzanti.
L'indicazione alla flebografia è limitata a casi attentamente selezionati o quando le altre tecniche diagnostiche non sono eseguibili o sono risultate non diagnostiche
[Il GdL locale dovrà modellare e descrivere questa parte del percorso e delle relative IO basandosi sull'effettiva disponibilità delle tecniche diagnostiche per immagini e sulla relativa logistica, tempistiche, risorse umane e materiali].

6.3.6 Gestione del paziente con sospetta TVP nel week-end/ore notturne (quando l'angiologo è assente)

[Modificare il percorso in base agli orari di servizio dell'unità/ambulatorio angiologico]

Negli orari nei quali l'angiologo non è in servizio (notti, giorni festivi), il medico di PS:

- Prescrive l'esame clinico-strumentale angiologico, che sarà effettuato entro 24 ore nei giorni feriali, entro 72 ore nei giorni festivi, e decide se dimettere il paziente fino all'esecuzione dell'esame specialistico oppure se trattenerlo in regime di OBI, ORI o ricovero ordinario, di regola in presenza di altre specifiche indicazioni al ricovero e comunque secondo giudizio clinico;
- Valuta se iniziare immediatamente la terapia anticoagulante in attesa della conferma diagnostica specialistica, in base alla PPT e ai valori di DD e/o in base al risultato della CUS semplificata:
    - PPT: improbabile, DD: negativo, non indicata la somministrazione di EBPM a dosi aggiustate sul peso corporeo fino all'esecuzione dell'esame angiologico;
    - PPT: improbabile, DD positivo, indicata la somministrazione di EBPM a dosi aggiustate sul peso corporeo fino all'esecuzione dell'esame angiologico

- PPT probabile con qualsiasi DD, indicata la somministrazione di EBPM a dosi aggiustate sul peso corporeo fino all'esecuzione dell'esame angiologico

- Se è competente nell'eseguire la CUS semplificata, la esegue:
  - CUS positiva con presenza di criteri di esclusione per la terapia domiciliare **(vedi anche paragrafo 6.4.3)**: dispone il ricovero (OBI/ORI/ricovero ordinario).
  - CUS positiva in assenza di criteri di esclusione per la terapia domiciliare: **(vedi anche paragrafo 6.4.3)**: inizia il trattamento con EBPM a dosi aggiustate sul peso corporeo **(Allegato 6)**, dimette il paziente e programma l'esame clinico-strumentale angiologico entro 24-72 ore.
  - CUS negativa: non indicata la somministrazione di EBPM a dosi aggiustate sul peso corporeo fino all'esecuzione dell'esame angiologico. **Nota:** potrebbe comunque essere utile rivalutare PPT e DD e nel caso di una rilevante discrepanza con l'esito della CUS il medico di PS potrebbe considerare comunque l'avvio della terapia anticoagulante e/o il trattenimento in osservazione.

6.4 Gestione del paziente in PS con TVP confermata

L'angiologo:

- Valuta se esistono indicazioni alla terapia riperfusiva urgente dei vasi venosi occlusi **(paragrafo 6.4.1)**.
- Valuta se esistono controindicazioni al trattamento anticoagulante e l'eventuale indicazione al posizionamento di filtro cavale, rimovibile o definitivo (d'intesa con il medico di PS e il radiologo) **(paragrafo 6.4.2)**.
- Valuta l'eleggibilità al trattamento domiciliare **(paragrafo 6.4.3)** e propone il successivo percorso (dimissione, OBI, ORI, ricovero ordinario) **(paragrafo 6.4.4).**
- Valuta e prescrive il trattamento farmacologico e meccanico **(vedi Allegato 6)**
- In caso di dimissione suggerisce le modalità di "follow-up" **(paragrafo 6.6)**, i consigli per il MMG e il paziente, l'eventuale rilascio di "brochures" informative per il paziente e il "caregiver". ***[Descrivere eventuali funzioni, es. formazione del caregiver, delegate a personale infermieristico o di supporto]***

6.4.1 Terapia riperfusiva

Trombolisi e trombectomia chirurgica

L'angiologo valuta se esistono indicazioni alla terapia riperfusiva urgente dei vasi venosi occlusi, farmacologica o chirurgica ***[L'inserimento delle opportune istruzioni operative dipende dalla presenza o meno presso il presidio ospedaliero di una radiologia invasiva e/o di una chirurgia vascolare con adeguate esperienza e tecnologia adeguate. In assenza di un centro idoneo bisognerà inserire istruzioni e processi relativi all'invio dei pazienti selezionati al centro hub di riferimento]***

Le indicazioni sono le seguenti:

- Phlegmasia cerulea dolens con gangrena venosa incipiente presente da meno di due settimane
  - Previa valutazione delle controindicazioni descritte nella **Tabella 2**.

- TVP iliaco-femorale se:
    - Sintomatologia presente da meno di 2 settimane
    - Assenza di significative comorbilità (pazienti giovani);
    - Aspettativa di vita di almeno un anno
    - Sono considerate le controindicazioni descritte nella **Tabella 2**.

In caso di indicazione alla trombolisi farmacologica/ in caso di indicazione alla trombectomia chirurgica: ***[abbiamo qui volutamente omesso un percorso/istruzione che dipende strettamente dalle prassi locali: di regola si dovrebbe descrivere chi e con quale modalità devono essere contattati il radiologo e/o il cardiologo interventista , il chirurgo vascolare, l'internista per il loro parere ed eventuale presa in carico per l'esecuzione della procedura ed il relativo ricovero in area medica, chirurgica o presso l'unità angiologica, se dotata di posti letto. E' di tutta evidenza che la scelta di un trattamento aggressivo dovrebbe scaturire da una valutazione collegiale che coinvolga tutte le figure professionali coinvolte]***

Note applicative: La terapia riperfusiva può essere di tipo medico o chirurgico (trombolisi sistemica o loco-regionale, con inserimento di catetere o farmaco meccanica, mediante l'uso di trombolisatori meccanici, trombectomia chirurgica), ma presenta importanti limitazioni (rischio emorragico, rischio chirurgico, complessità e costi elevati) ed è supportata da studi con importanti limiti metodologici.
Il trattamento anticoagulante deve essere garantito a tutti i pazienti sottoposti a trombolisi o trombectomia, con le stesse modalità e principi adottati nei pazienti trattati con sola terapia anticoagulante.
I fibrinolitici utilizzabili sono elencati nella **Tabella 3**. ***[Inserire solo quelli presenti nel locale Prontuario terapeutico ospedaliero]***

Tabella 2. Controindicazioni alla trombolisi farmacologica

Assolute:
- precedente ictus emorragico o recente accidente cerebrovascolare non emorragico
- sanguinamento interno attivo
- neoplasia intracranica o recente trauma cranico
- sospetta dissecazione aortica
- intervento chirurgico recente (nelle ultime due settimane)
- gravidanza
- PA > 200/120 mmHg
- Allergia a streptochinasi o APSAC (utilizzare rtPA)

Relative
- ipertensione arteriosa severa >180/100 mmHg
- diatesi emorragica o uso in corso di anticoagulanti
- storia di pregresso accidente cerebrovascolare non emorragico con completo recupero
- trauma o intervento chirurgico da oltre due settimane
- malattia ulcerosa peptica attiva
- retinopatia emorragica
- pregresso trattamento con SK o APSAC

Tabella 3. Fibrinolitici ***[inserire solo quelli presenti in PTO]***

Streptochinasi (SK)	• Rischio di reazioni allergiche immediate (per la pre-esistenza di anticorpi da

	precedenti infezioni streptococciche) o previa sensibilizzazione (non deve essere ripetuto entro 6 mesi da una prima somministrazione) – Possibile premedicazione con metilprednisolone 40 mg e.v. – Paziente da sorvegliare durante la prima mezz'ora di somministrazione • Dose: 250.000 U in 20 minuti, seguita da 100.000 U/ora per 24-48 ore (per 2-3 giorni, se TVP massiva, ma con maggior rischio emorragico)
Urochinasi (UK)	• Elevato costo di produzione • Dose: 4.400 U/kg in 20 minuti seguita da 4.400 U/kg/ora, o a dosi dimezzate in associazione con l'eparina, o a dosi ancora più basse nel trattamento loco-regionale
Attivatore tessutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA)	• Principale attivatore della fibrinolisi nel sangue • Azione litica elettiva sul trombo formato, ma alle dosi terapeutiche comporta alterazioni dell'emostasi e complicanze emorragiche al pari degli altri trombolitici • In Italia l'impiego del rt-PA è autorizzato nel trattamento dell'infarto miocardico acuto e della TVP con sospetto clinico di embolia polmonare, non della TVP
Complesso attivatore acilato plasminogeno-streptochinasi (APSAC)	

Un trattamento fibrinolitico prolungato richiede il monitoraggio dei fattori della coagulazione, a scopo cautelativo. Anche se l'allungamento di PTT e il tempo di trombina (TT) possono essere utilizzati per valutare l'effetto biologico del trattamento trombolitico, non vi è un adeguato metodo di monitoraggio della terapia. Il parametro che meglio ne riflette l'efficacia è il TT, ma non esiste una chiara correlazione con la clinica.
Alla sospensione, il trattamento va continuato con eparina endovenosa a dosi terapeutiche, se l'aPTT ratio non è già superiore a 2.
[Bisognerebbe descrivere ruoli e funzioni del personale sanitario incaricato al monitoraggio/prelievi ecc.]

6.4.2 Posizionamento di filtro cavale

L'angiologo valuta, nei pazienti con TVP prossimale degli arti inferiori o iliaco-cavale, se esistono controindicazioni assolute, transitorie o permanenti, alla terapia anticoagulante **(Tabella 4)**.
In caso affermativo, accertata l'assenza di palesi controindicazioni o di circostanze che ne sconsigliano l'indicazione (es. grandi geronti, pazienti terminali) **(Tabelle 5,6)**, l'angiologo propone il posizionamento di un filtro cavale***.....[descrivere i percorsi/istruzioni successive, in base alla disponibilità o meno di una radiologia/cardiologia invasiva e alle prassi locali; definire le figure professionali coinvolte, la necessità di una valutazione preliminare del radiologo e del medico di PS, l'eventuale presa in carico da parte di un reparto medico che attiverà il radiologo]***

Tabella 4. Controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante

- Sanguinamento attivo clinicamente rilevante durante o subito prima di iniziare una terapia anticoagulante
- Progressione della TVP/ comparsa o recidiva di EP nonostante una terapia anticoagulante ben condotta (devono essere chiaramente accertate l'adeguatezza del dosaggio dei farmaci anticoagulanti usati e/o l'impossibilità di aumentare il dosaggio dell'INR fra 3 e 4 oppure di sostituire l'anticoagulante orale con EBPM)
- Elevatissimo rischio di sanguinamento

Tabella 5. Controindicazioni assolute all'impianto di filtro cavale

- Mancanza di vie di accesso alla VCI
- Non adeguato sito di impianto nella VCI per la presenza di trombosi estese
- Accertata dilatazione della vena cava che supera i 40 mm di diametro

Tabella 6. Controindicazioni relative all'impianto di filtro cavale

- Coagulopatie severe
- Emboli settici
- Riscontro di emocolture positive

Note:
Il tipo di filtro, rimovibile o permanente, la scelta dell'accesso venoso, trans-giugulare destro o trans-femorale destro, e la posizione del filtro cavale, sopra o sotto le vene renali, vengono decisi dal radiologo/cardiologo emodinamista in accordo con l'angiologo.

6.4.3 Trattamento domiciliare

L'angiologo valuta la possibilità di una gestione della TVP a domicilio considerando i criteri di eligibilità e di esclusione del trattamento domiciliare **(Tabella 7)**. Se questi sono soddisfatti, propone al paziente e ai familiari la terapia domiciliare (**Allegato 6 per il tipo**

di terapia farmacologica e compressiva) ***[descrivere gli eventuali percorsi alternativi al trattamento domiciliari condivisi ed approvati dal Gdl locale es. attivazione ADI-MED, ORI, ecc.)***

Se il paziente rilascia il proprio consenso informato, l'angiologo:

- Impartisce le istruzioni verbali e fornisce quelle scritte per la gestione domiciliare della terapia anticoagulante e compressiva. ***[Eventualmente modificare in base alla possibilità che parte di queste istruzioni siano fornite da personale infermieristico specializzato]***
- Se necessario, affida paziente e familiari al personale infermieristico per essere istruiti sulla procedura iniettiva e la gestione delle fiale, siringhe, aghi ecc.
- Contatta il MMG, quando possibile per informarlo dell'avvio della terapia domiciliare [***descrivere eventuali alternative o eliminare; es. invia una email al MMG]***
- Prepara le impegnative per i prelievi ematici e la visita specialistica (centro controllo anticoagulazione***) [oppure descrivere il percorso o i percorsi alternativi es. affidamento per i prelievi, prassi di affidamento al centro controllo anticoagulazione; è opportuno differenziare fra i pazienti avviati alla terapia domiciliare con antagonisti della vit K e quelli con i NAC]***
- Prescrive il primo controllo utile con ecocolorDoppler venoso (in genere dopo 3 o 6 mesi) producendo un'impegnativa per ecocolorDoppler venoso + visita angiologica.
- Consiglia e prescrive l'emocromo di controllo a 5, 10 e 15 giorni, se il paziente inizia un'EBPM, INR di controllo se il paziente inizia terapia con dicumarolici, eventuali esami diagnostici di completamento. ***[eventualmente modificare in base a quanto segnalato sopra]***
- Incoraggia la deambulazione precoce.
- Riaffida il paziente al medico di PS

IL medico di PS:

- Prende visione delle prescrizioni specialistiche
- Rivaluta il caso, le decisioni dello specialista e i criteri per la terapia farmacologica e la dimissione a domicilio ***[o l'inserimento in eventuali percorsi codificati]***
- Ordina la somministrazione della prima presa dell'anticoagulante scelto (EBPM o fondaparinux s.c. oppure NAC per os (se non richiede EBPM) **(Allegato 6)**
- Dispone di un periodo di osservazione di 30-60 minuti prima della dimissione
- Rivaluta il paziente, fornisce la documentazione clinica allegata, il verbale di PS e procede alla dimissione.

Tabella 7. Criteri di esclusione di un trattamento domiciliare della TVP

- Rifiuto di un trattamento domiciliare
- TVP massiva
  - Edema di tutto l'arto
  - Acrocianosi
  - Phlegmasia cerulea dolens
  - TVP iliaca o cavale
- EP sintomatica
  - EP a rischio intermedio-alto
  - Necessità di ossigeno-terapia
- Rischio elevato di sanguinamento con anticoagulanti
  - Sanguinamento attivo
  - Sanguinamento da meno di 4 settimane
  - Recente chirurgia o trauma (< 7 gg)
  - Piastrinopenia (PLT < 100000 x 10^6/L)
  - Coagulopatia (INR > 1,4, aPTT > 40 sec)
  - Metastasi intracerebrali o intraepatiche
  - Necessità di ossigenoterapia
  - Insufficienza renale moderata-severa
  - Insufficienza epatica severa
  - Ipertensione arteriosa non controllata
- Comorbidità o necessità specifiche
  - Necessità di ricovero per la patologia di base
  - Dolore severo TVP/altro che richiede analgesia con oppiacei
  - Comorbidità severe
  - Demenza – problemi di comunicazione
  - Immobilizzazione forzata
    - No se MMG visita a domicilio
    - No se prelievo INR domiciliare

6.4.4 Ricovero

L'angiologo e il medico di PS dispongono il ricovero presso un reparto dedicato (Angiologia, Medicina) di regola:

- Quando è soddisfatto almeno un criterio di esclusione dalla terapia domiciliare

- Quando è ritenuto indicato un monitoraggio più attento dell'attività farmacologica (es. peso corporeo molto basso o molto elevato)
- Quando il ricovero è ritenuto indicato per altri motivi (es. necessità di diagnosi differenziale complessa, alcune forme sospette di neoplasia maligna che necessitano di accertamento sollecito, comorbilità acuta e/o attiva)
- ***[A seguire, descrivere se il percorso successivo - ricovero- dovrà essere gestito direttamente dall'angiologo o dal PS o da entrambi; definire anche eventuali criteri, se disponibili localmente o condivisi, per definire quando ricoverare in OBI, ORI, in modalità ordinaria e descrivere infine le modalità di trasporto del paziente, soprattutto se di particolare complessità es. necessità di ambulanza per trasporto intraospedaliero ecc.]***

Il medico di PS dispone la somministrazione della prima presa di EBPM s.c. o ENF e.v., soprattutto se il trasferimento in reparto è dilazionato.

6.5 Gestione del paziente in PS con TVP esclusa

L'angiologo:

- Considera la diagnosi differenziale e suggerisce eventuali ulteriori accertamenti/consulenze, in PS o in regime ambulatoriale.
- Descrive l'eventuale presenza di lesioni/patologie responsabili del quadro clinico, riscontrabili durante l'esame ecografico vascolare.
- Riaffida il paziente al medico del PS che provvede a:
    - Dimettere il paziente definitivamente oppure con l'eventuale prescrizione di CUS/CCUS di controllo a 48 ore o 7 giorni, secondo quanto proposto dall'angiologo **(paragrafo 6.3.4).**
    - Trattenere il paziente in PS, in osservazione prolungata o ricoverare il paziente, in presenza di altra motivazione.

6.6 Follow- up

6.6.1 Paziente avviato al trattamento domiciliare

L'angiologo descrive, nella sua relazione clinica finale, le modalità di gestione del follow-up dei soggetti avviati al trattamento domiciliare e prescrive, quando possibile, su ricettario regionale le prestazioni necessarie, apponendo l'opportuno codice di priorità ***[se sono disponibili procedure di prenotazione di esami presso strutture del SSR possono essere qui inserite]:***

- Consegna brochure informativa al paziente contenente le modalità di contatto con le strutture sanitarie in caso di comparsa di eventi avversi durante la prima fase del trattamento domiciliare.
- Controllo emocromo/conta piastrinica dopo 5 giorni ed eventualmente dopo 10 e 15 giorni se il paziente è trattato con eparina (primo controllo dopo 48 ore se il soggetto è stato esposto ad eparina nei precedenti 6 mesi)
- Controllo INR ***[inserire qui le modalità prescrittive locali per l'eventuale affidamento ad un centro per il controllo della terapia, es. INR di controllo e visita specialistica]***
- Opzionali:
    - Screening per trombofilia (al termine del trattamento anticoagulante oppure limitatamente agli esami genetici ed immunologici)
    - Screening per neoplasia occulta (generalmente emocromo, VES, proteine totali e frazionate, esame urine standard, ricerca di sangue occulto fecale x 2, ecografia addome completo, esame clinico-strumentale senologico e ginecologico)
    - Altri eventuali accertamenti mirati, visite specialistiche ecc.
- Esame clinico-strumentale angiologico (visita + ecocolorDoppler venoso) dopo 3 mesi di terapia anticoagulante. Nei soggetti trattati con uno dei nuovi anticoagulanti, soprattutto se non affidati ad un centro per il controllo della terapia anticoagulante, devono essere prescritte almeno due visite angiologiche supplementari, a 10 giorni e a 1 mese dall'inizio del trattamento
- In presenza di una TVP distale isolata per la quale sia stata prescritta la sola sorveglianza ecografica oppure un trattamento non superiore alle 4-6 settimane devono essere prescritti le relative prestazioni di controllo (CUS/CCUS dopo 7-14-30 gg nel primo caso; esame clinico-strumentale angiologico dopo 4 o 6 settimane nel secondo caso)

Il medico di PS descrive, nel verbale di dimissione, le prescrizioni dell'angiologo ***[eventualmente sostituire con "allega copia della relazione clinica specialistica", se le procedure locali lo prevedono]***

6.6.2 Paziente dimesso dopo un ricovero ordinario

Il dirigente medico del reparto, eventualmente previa consulenza angiologica pre-dimissione se il paziente non è ricoverato in reparto angiologico, descrive, nella lettera di

dimissione le modalità di gestione del follow-up dei soggetti ricoverati e prescrive le prestazioni necessarie ***[se sono disponibili procedure di prenotazione di esami presso strutture del SSR possono essere qui inserite]:***

- Consegna di eventuale brochure informativa al paziente contenente le modalità di contatto con le strutture sanitarie in caso di comparsa di eventi avversi durante la prima fase del trattamento.
- Controlli seriati di emocromo/conta piastrinica se il paziente è trattato con eparina (la tempistica deve essere fissata in base a i giorni di degenza; nella lettera di dimissione deve essere riportato il valore basale della conta piastrinica e quello più recente)
- Primo controllo INR ***[inserire qui le modalità prescrittive locali per l'eventuale affidamento ad un centro per il controllo della terapia, es. INR di controllo e visita specialistica]***
  - Opzionali:
    - Screening per trombofilia (al termine del trattamento anticoagulante oppure limitatamente agli esami genetici ed immunologici)
    - Screening per neoplasia occulta, se non eseguiti durante il ricovero (generalmente emocromo, VES, proteine totali e frazionate, esame urine standard, ricerca di sangue occulto fecale x 2, ecografia addome completo, esame clinico-strumentale senologico e ginecologico)
    - Altri eventuali accertamenti mirati, visite specialistiche ecc.
  - Esame clinico-strumentale angiologico (visita + ecocolorDoppler venoso) dopo 3 mesi di terapia anticoagulante. Nei soggetti trattati con uno dei nuovi anticoagulanti, soprattutto se non affidati ad un centro per il controllo della terapia anticoagulante, devono essere prescritte almeno due visite angiologiche supplementari, a 10 giorni e a 1 mese dall'inizio del trattamento
  - In presenza di una TVP distale isolata per la quale sia stata prescritta la sola sorveglianza ecografica oppure un trattamento non superiore alle 4-6 settimane devono essere prescritti le relative prestazioni di controllo (CUS/CCUS dopo 7-14-30 gg nel primo caso; esame clinico-strumentale angiologico dopo 4 o 6 settimane nel secondo caso)

7 TEMPI DI ATTUAZIONE

Il documento entrerà in vigore dalla data di pubblicazione dello stesso. Il responsabile del PA avrà la responsabilità di aggiornare tale documento allo scadere del terzo anno e/o nel momento in cui emergano nuove evidenze scientifiche sull'argomento. Inoltre avrà il compito di riunire il Gdl qualora lo ritenga opportuno per l'aggiornamento del documento stesso.

8 INDICATORI

[La scelta di una serie di indicatori di efficacia ed efficienza dell'intero PA dipende da diversi fattori, talora diversi nelle diverse realtà ospedaliere, come la effettiva disponibilità della misura presso il sistema informatico locale, la loro pertinenza, facilità di misura, riproducibilità, inserimento in software statistici, semplicità nell'interpretazione. Di seguito sono proposti alcuni indicatori relativi alla TVP, che potranno essere di eventuale utilità nello sviluppo del PA locale]

Indicatore

Numero di pazienti che accedono al PS (nrPzPS)

Numero di pazienti che accedono al PS con sospetta TVP (nrPzPSSTVP)

Percentuale di pazienti che accedono al PS con sospetta TVP sul totale degli accessi in PS (nrPzPS / nrPzPSSTVP *100)

Percentuale dei pazienti con sospetta TVP stratificati per probabilità di TVP (probabile, non probabile)

Percentuale dei pazienti con TVP stratificati per sedi di ricovero

Percentuale di appropriata durata di ricovero in OBI/ORI sul totale dei ricoveri OBI/ORI per TVP

- Numero di dimissioni a domicilio per TVP rispetto al numero di pazienti ammessi in PS per sospetta TVP

Percentuale dei rientri al PS dei pazienti con sospetta TVP, successivamente esclusa, dimessi entro l'anno dal PS stratificati per probabilità clinica

9 BIBLIOGRAFIA

1) Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD,Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. BMJ 1998;317:465-468.
2) Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice. Effective implementation of change in patients' care. Lancet 2003;362:1225-30.
3) Guyatt GH, Oxman AD et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ2008; 336:924-6.
4) Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. Lancet, 2000 Jan 8;355(9198):103-106.
5) AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [Electronic version] http://www.agreetrust.org
6) National Institute for Health and Care Excellence; Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. CG144. 2012; London: National Institute for Health and Care Excellence.
7) National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. CG144; Appendix A-M. 2012; London: National Institute for Health and Care Excellence.
8) Dupras D, Bluhm J, Felty C, Hansen C, Johnson T, Lim K, Maddali S, Marshall P, Messner P, Skeik N. Institute for Clinical Systems Improvement. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment.http://bit.ly/VTE0113. Updated January 2013.
9) Wells PS, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. New Engl J Med 2003;349:1227

10) Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makdissi R, Guyatt GH; American College of Chest Physicians. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e351S-418S. doi:10.1378/chest.11-2299. PubMed PMID: 22315267; PubMed Central PMCID: PMC3278048.

11) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S. doi: 10.1378/chest.11-2301. Erratum in: Chest. 2012 Dec;142(6):1698-1704. PubMed PMID: 22315268; PubMed Central PMCID: PMC3278049.

12) Antignani PL, Benedetti-Valentini F, Aluigi L, Baroncelli TA, Camporese G,Failla G, Martinelli O, Palasciano GC, Pulli R, Rispoli P, Amato A, Amitrano M,Dorigo W, Gossetti B, Irace L, Laurito A, Magnoni F, Minucci S, Pedrini L, Righi D, Verlato F. Diagnosis of vascular diseases. Ultrasound investigations--guidelines. Int Angiol. 2012 Oct;31(5 Suppl 1):1-77. PubMed PMID:23470846.

10 ELENCO ALLEGATI

Allegato 1: Tabella di valutazione “Criteri di Grilli”
Allegato 2: Tabella di valutazione punteggi standardizzati “AGREE II”
Allegato 3: Tabella riassuntiva punteggi standardizzati “AGREE II”:
Allegato 4: Diagramma di flusso del paziente con sospetta TVP
Allegato 5: Lista codici ICD9CM TVP
Allegato 6: Terapia farmacologica e compressiva

PA DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA. Allegato 1: Valutazione delle Linee Guida attraverso i criteri di "Grilli"

Società	Titolo	Anno	Criteri di "Grilli"			Note
			Multidisciplinarietà del gruppo di lavoro	**Processo esplicito di ricerca**	**Grading delle evidenze**	
American College of Chest Physicians	Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines	2012	Sì	Sì	Sì	OK
UK National Clinical Guideline Center-NICE	Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing	2012	Sì	Sì	Sì	OK
ICSI- Institute for Clinical Systems Improvement	Health Care Guideline Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment	2013	Sì	Sì	Sì	

PA DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA. Allegato 2: Tabella di valutazione dei punteggi standardizzati AGREE II

	LINEE GUIDA VALUTATE			
DOMINI AGREE	**LINEA GUIDA ACCP 9TH EDITION-2012**	**NICE CLINICAL GUIDELINE 144 (2012)**	**ICSI GUIDELINE2013**	
Obiettivo e motivazione della linea guida				
Punteggio Area 1 Standardizzato	**100%**	**100%**	**100%**	
Coinvolgimento delle parti in causa				
Punteggio Area 2 Standardizzato	**83%**	**100%**	**67%**	
Rigore nella elaborazione				
Punteggio Area 3 Standardizzato	**99%**	**100%**	**92%**	
Chiarezza e presentazione				
Punteggio Area 4 Standardizzato	**83%**	**83%**	**80%**	
Applicabilità				
Punteggio Area 5 Standardizzato	**46%**	**61%**	**67%**	
Indipendenza editoriale				
Punteggio Area 6 Standardizzato	**100%**	**100%**	**64%**	

PA DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA. Allegato 3: Tabella Riassuntiva Punteggi Standardizzati Agree Ii

	LINEE GUIDA VALUTATE			
DOMINI AGREE	**LINEA GUIDA ACCP 9TH EDITION-2012**	**NICE CLINICAL GUIDELINE 144 (2012)**		
Obiettivo e motivazione della linea guida				
Punteggio Area 1 Standardizzato	**100%**	**100%**		
Coinvolgimento delle parti in causa				
Punteggio Area 2 Standardizzato	**83%**	**100%**		
Rigore nella elaborazione				
Punteggio Area 3 Standardizzato	**99%**	**100%**		
Chiarezza e presentazione				
Punteggio Area 4 Standardizzato	**83%**	**83%**		
Applicabilità				
Punteggio Area 5 Standardizzato	**46%**	**61%**		
Indipendenza editoriale				
Punteggio Area 6 Standardizzato	**100%**	**100%**		

Diagramma di flusso 1: accesso in PS di paziente con sospetta trombosi venosa

RESPONSABILITA'	ATTIVITA'	DOCUMENTAZIONE/NOTE
Infermiere del PS	Triage: arto edematoso/sospetta trombosi venosa profonda (nota 1)	NOTA1: schede di pronto soccorso per l'assegnazione del codice colore e identificazione dolore toracico
Medico del PS/Medico del Laboratorio	Valutazione iniziale (nota 2)	NOTA 2: anamnesi, Score di Wells per TVP, D-Dimero, se eseguibile eventuale CUS semplificata (facoltativa), esame obiettivo generale e cardio-polmonare, considera posizionamento accesso venoso,
Medico del PS/Radiologo	Sospetta EP? → Sì → Processo 1	Processo 1: applica flow-chart embolia polmonare/dolore toracico con/senza TVP
	No → Sospetta TVP? → No → STOP (Nota 3)	Nota 3: eventuale diagnosi differenziale mediante ecografia o altre procedure di imaging
	Sì → Consulenza/Esame clinico-strumentale angiologico : (nota 4)	Nota 4: CUS o ECD a seconda della strategia diagnostica scelta. In casi selezionati TAC/RM
Angiologo		
Angiologo/ Medico del PS	TVP confermata? → No → STOP (nota 3)	
	Sì → Indicazione Trombolisi/ filtro cavale? → Sì → Processo 2	Processo 2: - Valutare criteri inclusione/ esclusione trombolisi loco-regionale o farmaco-meccanica/trombectomia - Valutare criteri di inclusione/ esclusione posizionamento filtro cavale rimovibile o definitivo
Angiologo/Medico del PS/Radiologo		
	No → Processo 3	Processo 3: - valutare criteri di inclusione /esclusione per trattamento domiciliare - Valutare strategie terapeutiche: --EBPM o fondaparinux, con o senza embricazione a inibitori vit. K o NAC -- NAC -- Instabilità clinica severa/ insufficienza renale grave: ricovero e considerare ENF e.v. HIT(T): farmaco autorizzato disponibile localmente (lepirudina, bivalirudina, argatroban) - Somministrare prima dose farmaco antitrombotico
Medico del PS/Angiologo/Internista/ Infermiere Servizio cure Primarie/MMG	Dimissione + Trattamento domiciliare (Nota 4) / Ricovero (Nota 4)	Nota 4: Trattamento domiciliare: affidamento al MMG oppure in A.D.I. Ricovero: ordinario, OBI, ORI secondo giudizio medico

Allegato 5

Codifica ICD 9 CM

ICD 9 CM DIAGNOSI
("International classification of Diseases – 9 th revision – Clinical Modification" 2007 versione italiana)

CODICE[1] ICD9 CM	DIAGNOSI
453.2	Trombosi vena cava
451.81	Trombosi vena iliaca femorale
451.19	Trombosi vena poplitea
451.19	Trombosi vena tibiale

[1]Per una codifica più dettagliata delle diagnosi è necessario utilizzare i codici a cinque cifre.

Allegato 6 Terapia farmacologica e compressiva *(non comprende la terapia trombolitica)*

Terapia anticoagulante

[Eliminare dal paragrafo i farmaci anticoagulanti non presenti nel PTO e autorizzati per l'uso presso il presidio ospedaliero locale; devono essere eliminati anche i farmaci successivamente non disponibili sul territorio, limitatamente alla terapia domiciliare]

Il cardine della terapia farmacologica della TVP è la terapia anticoagulante. Ha come obiettivi:

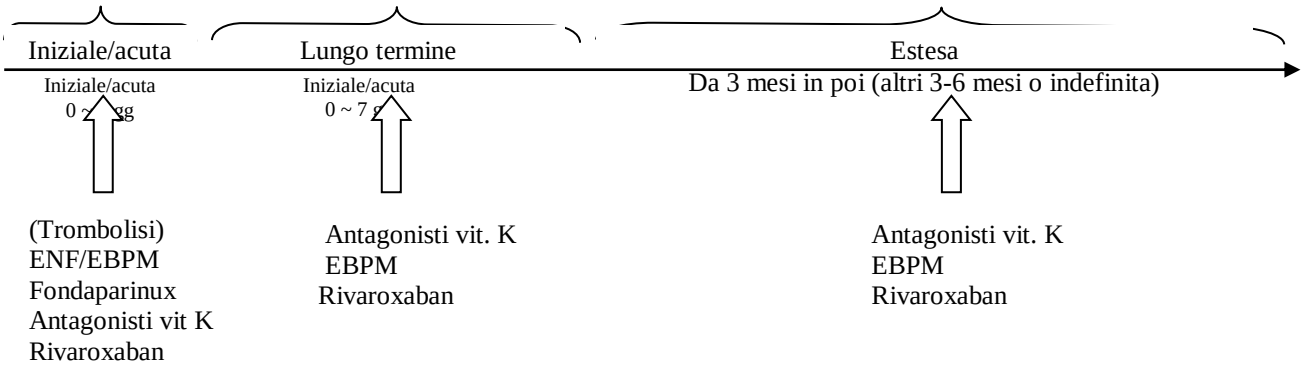
- Prevenire l'estensione locale del trombo e la partenza di emboli;
- Promuovere o accelerare la fibrinolisi spontanea;
- Prevenire la recidiva di altri episodi trombotici;
- Prevenire le complicanze a lungo termine (sindrome post-trombotica).

Deve essere il più possibile tempestiva ed appropriata.

Esistono diverse categorie di farmaci anticoagulanti, ognuna caratterizzata da uno specifico profilo di sicurezza e di efficacia: in Italia sono attualmente autorizzate per questa indicazione l'eparina non frazionata (sodica o calcica) (ENF), alcune eparine a basso peso molecolare, (EBPM) il fondaparinux, gli antagonisti della vitamina K (warfarina e acenocumarolo), l'inibitore orale diretto del fattore Xa rivaroxaban.

Prima di iniziare una terapia anticoagulante l'angiologo valuta attentamente le controindicazioni a tale trattamento (vedi Tabella 2).

In sintesi il trattamento della TVP può essere diviso in 3 fasi, in continuità fra loro, esemplificate nello schema seguente:



Terapia anticoagulante iniziale

Il trattamento iniziale della TVP prevede la somministrazione di un farmaco per via parenterale a rapida insorgenza di azione (ENF sodica e.v., ENF calcica s.c., EBPM s.c., fondaparinux s.c.) oppure di rivaroxaban per via orale.

L'angiologo e/o il medico di P.S. scelgono il tipo di farmaco e il dosaggio in base alla disponibilità del farmaco in Farmacia Ospedaliera e a considerazioni cliniche (tipo peso corporeo, presenza o meno di insufficienza renale, gravidanza, allergie, storia di piastrinopenia eparino-indotta, presenza o meno di cancro).

Prima di iniziare il trattamento anticoagulante va eseguito prelievo per INR, aPTT, piastrine, Hb, creatininemia e deve essere calcolata la clearance della creatinina sec. Cockroft-Gault.

Le EBPM hanno minor rischio emorragico e minor rischio di piastrinopenia indotta da eparina (HIT) rispetto all'ENF. Inoltre esse - come pure il fondaparinux - hanno un profilo

farmacologico più favorevole rispetto all'ENF per la somministrazione a dose fissa o aggiustata sul peso corporeo senza monitoraggio della loro azione.
Per contro, le EBPM e il fondaparinux sono caratterizzati da un'escrezione prevalentemente renale che ne condiziona l'uso nei pazienti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti il fondaparinux è controindicato, per le EBPM si dimezza generalmente il dosaggio o si aggiusta il dosaggio mediante monitoraggio dell'attività anti-Xa, l'ENF rappresenta la terapia di prima scelta. Nei pazienti con clearance della creatinina fra circa 30 e 50 ml/min si consigliano cautela e monitoraggio clinico.
Il dosaggio dell'ENF e.v. è di 5000 UI in bolo, poi infusione e.v. continua in pompa al dosaggio per mantenere aPTT ratio 1,5-2,5 il valore basale.
Le EBPM hanno un dosaggio diverso a seconda delle molecole impiegate (Tabella 1).
Il dosaggio del fondaparinux è 5 mg per i pazienti con peso corporeo < 50 Kg, 7,5 mg per i pazienti con peso corporeo tra 50 Kg e 100 Kg, 10 mg per quelli con peso corporeo > 100 Kg.
Se si utilizza un'eparina, l'angiologo pianifica una conta piastrinica fra il 5° e il 7° giorno di trattamento, anticipabile al 2° giorno in paziente recentemente esposto ad eparine ed almeno un'altra conta dopo altri 7-10 giorni se il trattamento è prolungato oltre il 7° giorno. Superati i primi 30 giorni di trattamento eparinico non sono necessari ulteriori controlli (si segnala che nelle schede tecniche delle eparina sono talora raccomandate conte piastriniche seriate ogni 2-3 giorni) (la conta piastrinica routinaria non è necessaria con fondaparinux o i nuovi anticoagulanti orali).
Il dosaggio di rivaroxaban è pari a 15 mg da somministrare ogni 12 ore per le prime 3 settimane e pari a 20 mg una volta al giorno, successivamente (single-drug approach).
Nei pazienti con cancro attivo sottoposti a chemioterapia / radioterapia l'EBPM è indicata non solo nella fase acuta della TVP ma anche nel trattamento a lungo termine ed è da preferire alla terapia anticoagulante orale. La terapia con EBPM richiede dosi terapeutiche nella fase acuta della TVP ovvero nelle prime 4 settimane passando poi a dosi ridotte al 75% della dose terapeutica per i successivi 3-5 mesi con successiva rivalutazione per la prosecuzione con EBPM o TAO in base all'attività della malattia di base.
Nella TVP acuta durante la gravidanza è controindicato l'uso di antagonisti della vitamina K e di rivaroxaban, mentre i farmaci di prima scelta sono le EBPM s.c. a dosi aggiustate sul peso corporeo. In caso di insufficienza renale può essere considerata l'ENF, inizialmente e.v. o s.c., successivamente s.c. a dosi aggiustate sull'aPTT.
La trombolisi deve essere riservata ai casi nei quali vi sia immediato pericolo di vita per la madre. In presenza di anamnesi positiva o occorrenza di gravi reazioni allergiche ad eparina o HIT il farmaco suggeriti è il danaparoid; se indisponibile può essere considerato il fondaparinux a dosi terapeutiche.
La terapia eparinica potrà essere sospesa 24 ore prima del parto programmato.
Nel puerperio può essere mantenuta la terapia eparinica oppure si può embricare l'eparina con warfarina fino al raggiungimento dell'INR terapeutico (fra 2 e 3) e continuare poi con la sola warfarina.

Tabella 1. EBPM disponibili in Italia

Molecola	Dosaggio terapia TVP
Enoxaparina sodica	100 UI anti Xa/Kg ogni 12 ore
Nadroparina calcica	95 UI anti Xa/Kg ogni 12 ore
Dalteparina sodica	100 UI anti Xa/Kg ogni 12 ore 200 UI anti Xa/Kg ogni 24 ore Non superare 18000U/die
Parnaparina sodica	6.400UI anti Xa ogni 12 ore

Reviparina sodica	90 UI anti Xa/Kg ogni 12 ore
Bemiparina sodica	115 UI anti Xa/Kg ogni 24 ore

Piastrinopenia indotta da eparina (HIT)

Il medico che utilizza l'eparina, sia essa non frazionata che a basso peso molecolare, deve essere a conoscenza della necessità di monitorare l'emocromo ogni 2-3 giorni nei primi 14-15 giorni per escludere una piastrinopenia eparino-indotta, complicazione piuttosto rara ma potenzialmente fatale dei trattamenti a base di eparina non frazionata o a basso peso molecolare, perché associata alla comparsa di eventi tromboembolici arteriosi e/o venosi, talora fatali. La diagnosi di HIT (Tabella 3) richiede che vi sia stata esposizione recente all'eparina, riduzione della conta piastrinica ed identificazione del tipico pattern anticorpale (anticorpi IgG anti PF4-Eparina). Di regola, nel caso di probabilità elevata o intermedia di HIT, non bisogna attendere la conferma laboratoristica, ma bisogna immediatamente sospendere la terapia eparinica, non iniziare o sospendere la somministrazione di inibitori della vitamina K ed avviare un trattamento con uno dei farmaci anticoagulanti autorizzati nella HIT-T, lepirudina, bivalirudina, argatroban, danaparoid, che potranno essere embricati ad antagonisti della vitamina K nel corso di 5-7 giorni; successivamente la terapia anticoagulante potrà proseguire con gli antagonisti della vitamina K; l'esperienza con i nuovi anticoagulanti orali è ancora insufficiente.

Per la particolarità e la gravità del quadro clinico e la complessità d'uso dei farmaci anticoagulanti utilizzati è consigliabile approntare un protocollo ospedaliero per tale problematica.

Embricazione della terapia parenterale con quella orale

Dopo aver avviato il trattamento con eparina o fondaparinux, la somministrazione di warfarina o acenocumarolo può iniziare già dal 1° o 2° giorno di trattamento con dosi di induzione lenta con 1 cp al dì e con controllo INR giornaliero nei primi 4-5 gg in regime di ricovero oppure al 3-4° giorno se a domicilio (si hanno meno fluttuazioni INR); è possibile anche una dose di carico di 2 cp al dì per 2 gg se si vuole raggiungere il target più rapidamente ma con possibili più fluttuazioni dell'INR. La durata del trattamento eparinico dovrebbe essere la più breve possibile ma non dovrebbe essere inferiore a 5 giorni. La sospensione della terapia parenterale ed il proseguimento con la sola terapia orale dovrebbe avvenire dopo che l'INR ha dimostrato di rimanere in range terapeutico, tra 2 e 3, per almeno 24 ore.

Esistono delle eccezioni a questo schema terapeutico: il trattamento con antagonisti della vitamina K può essere posticipato quando necessario (es. previsione di una procedura medica o chirurgica, trombolisi, inserimento di filtro cavale, pazienti politraumatizzati, altre situazioni a rischio) oppure può o deve essere evitato (es. pazienti con atteso persistente rischio di incidenti emorragici cerebrali, cadute frequenti, scarsa compliance, pazienti oncologici, difficoltà logistiche ecc.). In tutti questi casi non vi sarà embricazione e la terapia dovrà essere proseguita con altri farmaci; fra questi sono attualmente considerate preferibili le EBPM e potrebbero essere presi in considerazione i nuovi anticoagulanti orali.

Come già descritto sopra se il paziente inizia il trattamento acuto con rivaroxaban, il trattamento di lungo periodo ed esteso sarà continuato con lo stesso farmaco.

Tabella 2. Controindicazioni alla terapia anticoagulante

Assolute • Grave episodio emorragico in atto (sia esso postoperatorio, traumatico o spontaneo) • Recente intervento neurochirurgico o recente emorragia a carico del sistema nervoso centrale • Gravi diatesi emorragiche congenite o acquisite
Relative • Ipertensione arteriosa di grado elevato resistente alla terapia ipotensiva • Trauma cranico recente • Endocardite batterica • Recenti episodi di sanguinamento gastro-intestinale • Grave insufficienza epatica o renale • Retinopatia proliferativa diabetica • Piastrinopenia (conta piastrinica <100.000/mm^3)

Tabella 3. Score per la diagnosi di HIT

PROBABILITA' CLINICA PRE-TEST: le 4 T			
	Punteggio		
	2	**1**	**0**
Trombocitopenia	Riduzione > 50% della conta piastrinica o valore più basso compreso tra 20 e 100 · 10^3 / µl	Riduzione del 30-50% della conta piastrinica o valore più basso compreso tra 10 e 19 · 10^3 / µl	Riduzione < 30% della conta piastrinica o valore più basso < 10 · 10^3 / µl
Tempo di insorgenza della trombocitopenia o delle manifestazioni della HIT *	- 5-10 giorni dall'inizio della terapia attuale - < 1 giorno dall'inizio della terapia attuale con recente esposizione ad eparina (< 30 giorni)	- > 10 giorni dall'inizio della terapia attuale - < 1 giorno dall'inizio della terapia attuale con esposizione recente ad eparina compresa tra 31-100 giorni	< 4 giorni dall'inizio della terapia attuale senza recente esposizione ad eparina
Trombosi o altre manifestazioni della HIT	- Nuova trombosi - Necrosi cutanea - Reazione sistemica al bolo di ENF	- Lesioni cutanee eritematose - Trombosi in progressione o ricorrente - Sospetta trombosi (non confermata)	Nessuna
Al**T**re cause di trombocitopenia (es. CID, piastrinopenia da consumo, porpora post- trasfusionale, sepsi, ecc.)	Non evidenti	Possibili	Definite
PROBABILITA' PRE-TEST: 6-8 ELEVATA; 4-5 INTERMEDIA; 0-3 BASSA * Il primo giorno di trattamento con eparina è considerato giorno 0			

Warkentin TE , Linkins LA. J Thromb Haemost 2010; 8:1483-5

Terapia compressiva

La contenzione elastica usata precocemente riduce sensibilmente i sintomi della fase acuta (dolore, edema). L'uso di calze elasticizzate a compressione graduata (30/40 mmHg di compressione alla caviglia), indossate entro 2 settimane dalla diagnosi di trombosi venosa profonda, riduce del 50% la comparsa di sindrome post-trombotica senza tuttavia interferire con la frequenza di ricorrenza di tromboembolismo venoso.

Nella fase acuta della TVP possono essere usati bendaggi sia adesivi sia non adesivi a diversa compressione. Qualora non fosse possibile garantire l'applicazione idonea delle fasciature di cui sopra, può essere in alternativa applicata una calza anti-trombosi, ma solo durante la permanenza a letto, in quanto la calza anti-trombosi è insufficiente se il

paziente si alza e va sostituita con calza elastica di classe di adeguata compressione terapeutica.
I bendaggi saranno sostituiti da calze elastiche a compressione graduata a 30-40 mmHg di compressione alla caviglia dopo una settimana o quando l'edema si è ridotto.
Esistono delle controindicazioni alla terapia compressiva e vanno ricercate prima di prescriverla (Tabella 1).

Tabella 1. Controindicazioni alla terapia compressiva

Assolute • Arteriopatie ostruttive periferiche gravi (attenzione particolare con PA alla caviglia < 80 mmHg o ABI < 0,5) • Particolari affezioni dermatologiche
Relative • Allergie • Ipodermite acuta • Scompenso cardiaco grave

Particolare attenzione va rivolta anche ai pazienti con vasculiti e diabete.
I pazienti ed i "caregivers" vanno opportunamente istruiti sulle modalità per indossare e rimuovere le calze o i bendaggi elasticizzati, per consentire una migliore aderenza al trattamento prolungato ed evitare possibili effetti avversi.
La terapia compressiva dovrebbe essere mantenuta almeno per 2 anni.