



RBPCA pubblicata il 24 aprile 2025



TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

SOCIETÀ CAPOFILA

Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia

Presidente

Pietro Simone Randelli, Prima Clinica Ortopedica – ASST Gaetano Pini-CTO – Università degli Studi di Milano

Vice Presidenti

Alberto Belluati, U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna

Rocco Papalia, U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

Consiglieri

Araldo Causero, Clinica Ortopedica–Università degli Studi di Udine

Pietro Cavaliere, Istituto Ortopedico del Mezzogiorno di Italia, Reggio Calabria

Roberto Civinini, Università degli Studi di Firenze, S.O.D.c di Ortopedia – AOUC Careggi. C.T.O., Firenze

Oronzo De Carolis, U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – Ospedale San Giacomo, Monopoli (BA)

Paolo Gabellieri, U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – AUSL Toscana Nord Ovest – Ospedale di Cecina (LI)

Alessandro Massè, U.O.C. Ortopedia e Traumatologia 1U – A.O.U. Città della Salute e della Scienza – Presidio C.T.O., Torino

Francesco Pallotta, U.O.C. Ortopedia e Traumatologia –Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma

Erika Maria Viola, U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – ASST Cremona – Ospedale di Cremona.

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO

Comitato Tecnico-Scientifico

Andrea Baldini, Chirurgo ortopedico, Direttore Istituto Fiorentino di Cura e Assistenza

Emanuele Chisari, Rothman Orthopaedic Institute, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Filippo Randelli, Chirurgo Ortopedico, ASST Gaetano Pini-CTO, reparto CAD, Università degli Studi di Milano

Emilio Romanini, Chirurgo Ortopedico, Polo Sanitario San Feliciano, Roma; Coordinatore Comitato Linee Guida e Buone Pratiche SIOT.

Panel di Esperti

Walter Agno, Medico Internista, Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi dell'Insubria, Designato dalla Siset (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi)

Giancarlo Agnelli, Medico Internista, Professore Ordinario di Medicina Interna, Università di Perugia, Direttore Scientifico, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS

Andrea Angelini, Professore Associato di Clinica Ortopedica ed Ortopedia Oncologica, Università di Padova, Designato dalla EMSOS (Secretary General of European Musculo-skeletal Oncology Society), dalla ISOLS (International Society of Limb Salvage) e dalla SICOT (International Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology)

Andrea Baldini, Chirurgo ortopedico, Direttore Istituto Fiorentino di Cura e Assistenza

Cecilia Becattini, Medico Internista, Professore Ordinario di Medicina Interna, Università di Perugia

Francesco Benazzo, Chirurgo ortopedico, Professore Ordinario di Ortopedia e Traumatologia, IUSS Istituto Universitario di Studi Superiori, Pavia UO Ortopedia e Traumatologia, Fondazione Poliambulanza, Brescia

Fabio Catani, Chirurgo ortopedico, Professore Ordinario di Ortopedia e Traumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia

Emanuele Chisari, Chirurgo ortopedico, Rothman Orthopaedic Institute, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Claudio Cimminiello, Ematologo, Arianna Foundation on Anticoagulation, Bologna
 Francesco Dentali, Medico Internista, Dipartimento di Medicina Interna, ASST dei Sette Laghi, Varese
 Alberto Fioruzzi, Chirurgo Ortopedico, ASST Gaetano Pini-CTO, reparto CAD, Università degli Studi di Milano
 Davide Imberti, Medico Internista, Dipartimento di Medicina Interna, Centro Emostasi e Trombosi, Ospedale di Piacenza
 Giuseppe Lippi, Professore Ordinario di Biochimica Clinica at Università degli Studi di Verona, Direttore UOC Laboratorio Analisi, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona
 Alessandro Massè, Chirurgo ortopedico, Professore Ordinario di Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Torino, Centro Traumatologico Ortopedico (CTO), Torino
 Manuel G. Mazzoleni, Chirurgo ortopedico, UO Ortopedia e Trumatologia, Ospedale Provinciale di Bolzano
 Elisa Pala, Chirurgo ortopedico, Professore Associato di Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Padova
 Flora Peyvandi, Medico Internista, Professore Ordinario di Medicina Interna, Direttore Dip. Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Direttore SC Medicina Emostasi e Trombosi, Fondazione IRCCS Ca' Granda Osp. Maggiore Policlinico di Milano
 Filippo Randelli, Chirurgo Ortopedico, ASST Gaetano Pini-CTO, reparto CAD, Università degli Studi di Milano
 Nicoletta Riva, Medico Internista, Dipartimento di Patologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Malta, Msida, Malta
 Emilio Romanini, Chirurgo Ortopedico, Polo Sanitario San Feliciano, Roma, Coordinatore Comitato Linee Guida e Buone Pratiche SIOT, Designato dalla SidA (Società Italiana dell'Anca)
 Nicola Santori, Chirurgo Ortopedico, European Hospital, Roma
 Piercarla Schinco, Medico Internista, Specialista in Ematologia ed in Medicina Interna, Torino
 Alessandro Squizzato, Medico Internista, Professore Associato di Medicina Interna, Università dell'Insubria, Como, Designato dalla Siset (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi)
 Martino Viganò, Chirurgo Ortopedico, ASST Gaetano Pini-CTO, Università degli Studi di Milano
 Francesco Zambianchi, Chirurgo Ortopedico, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena.

Rappresentante dei pazienti

Valentino Maimone.

Gruppo di lavoro metodologico

Laura Pavan, Gruppo di Lavoro Ortopedia Basata su prove di Efficacia (GLOBE)
 Emilio Romanini, Chirurgo Ortopedico, Polo Sanitario San Feliciano, Roma, Coordinatore Comitato Linee Guida e Buone Pratiche SIOT.

Revisori esterni indipendenti

Gabriele Tucci, Chirurgo Ortopedico, Ospedale dei Castelli, ASL Roma 6, Ariccia (RM), Gruppo di Lavoro Ortopedia Basata su prove di Efficacia (GLOBE)
 Gustavo Zanolì, Chirurgo Ortopedico, Casa di Cura SM Maddalena (RO), Gruppo di Lavoro Ortopedia Basata su prove di Efficacia (GLOBE), Cochrane Musculoskeletal Surgical Editor.

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI DI BPCA

PARTE GENERALE

Q1 - È possibile identificare determinati pazienti come a maggior rischio di tromboembolismo venoso (TEV) rispetto ad altri?

Alcune categorie di pazienti sono riconosciute come a maggior rischio di TEV.

Q2 - Esistono fattori genetici predisponenti al TEV?

Esistono 5 trombofilie tipiche che comportano una predisposizione genetica al TEV. Gran parte dei fattori di rischio ereditari rimane inesplorata e molti nuovi loci associati al rischio di TEV continuano ad essere identificati.

Q3 - Esiste una correlazione tra età e rischio di TEV nei pazienti che si sottopongono a interventi ortopedici?

L'aumento dell'età è associato a un aumentato rischio di TEV nei pazienti che si sottopongono a interventi ortopedici.

Q4 - Il rischio TEV a seguito di interventi chirurgici ortopedici è correlato all'etnia o alla razza? Se sì, la profilassi TEV andrebbe modificata sulla base di razza e/o etnia?

Al momento non esistono prove a sufficienza per suggerire che la profilassi per il TEV debba essere modificata in base a razza/etnia.

Q5 - Esiste un'associazione definita tra indice di massa corporea (IMC) e TEV?

Numerose prove confermano una chiara associazione tra TEV spontaneo e aumento dell'IMC. Tuttavia, l'evidenza che collega l'IMC al TEV postoperatorio è più dubbia.

Q6 - L'anamnesi di TEV pregresso influenza il tasso di ulteriore TEV nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche?

I pazienti con una storia pregressa di TEV, inclusa la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), hanno un rischio maggiore di sviluppare TEV a seguito di interventi ortopedici.

Q7 - Il tipo (TVP vs EP) o la tempistica (remota vs recente) di un pregresso TEV influenza il rischio di un ulteriore TEV a seguito di procedure ortopediche?

Sebbene sembri ragionevole presumere che i pazienti con una storia di TEV siano a più elevato rischio di TEV postoperatorio, esiste poca letteratura di alta qualità sull'effetto del tipo o della tempistica di un precedente TEV sul rischio di ulteriore TEV.

Q8 - I pazienti con una diagnosi sottostante di infezione (locale o sistemica) sottoposti a procedure ortopediche hanno un rischio elevato di successivo TEV?

I pazienti con un'infezione sistemica sottoposti a procedure ortopediche hanno un rischio maggiore di TEV postoperatorio. Questa relazione non è dimostrata per l'infezione locale.

Q9 - La presenza di varicosità e/o trombosi superficiale degli arti inferiori aumenta il rischio di TEV nei pazienti che si sottopongono a procedure ortopediche?

La presenza di vene varicose aumenta il rischio di TEV postoperatorio di circa 3 volte nei pazienti che si sottopongono a procedure ortopediche maggiori. Una storia di trombosi venosa superficiale (TVS) aumenta il rischio di TEV postoperatorio di 5-10 volte nei pazienti che si sottopongono a chirurgia ortopedica degli arti inferiori. La TVS acuta aumenta ulteriormente il rischio di TEV e, se possibile, le procedure ortopediche elettive devono essere posticipate di almeno 3 mesi.

Q10 - (A) I contraccettivi orali (OCP) aumentano il rischio di TEV? (B) In caso affermativo, dovrebbero essere sospesi prima degli interventi ortopedici?

L'incidenza di TEV postoperatorio è aumentata nelle donne che assumono OCP, rispetto alle donne che non li utilizzano. L'interruzione in tutte coloro che ne fanno uso non è consigliata. Tuttavia, l'uso di OCP dovrebbe essere preso in considerazione quando si valuta il rischio stimato del paziente e dell'intervento e costituire quindi una base di decisione circa la tromboprofilassi.

Q11 - La terapia ormonale orale, utilizzata per la gestione del cancro, aumenta il rischio di TEV postoperatorio nei pazienti che si sottopongono a procedure ortopediche? In tal caso, dovrebbe essere sospesa prima dell'intervento chirurgico?

La terapia ormonale utilizzata nella gestione del cancro, come il tamoxifene, aumenta il rischio di TEV nei pazienti che si sottopongono a procedure ortopediche. Si suggerisce di sospenderla almeno 7 giorni prima dell'intervento chirurgico, è necessario un certo grado di personalizzazione dell'approccio in base ai fattori di rischio e alla valutazione clinica (tipo di tumore, ecc.).

Q12 - I pazienti che hanno viaggiato in aereo o hanno fatto lunghi viaggi in macchina prima dell'intervento chirurgico hanno un aumentato rischio di TEV? Se è così, qual è l'intervallo di tempo ottimale tra il viaggio e l'intervento chirurgico?

È ben noto che i viaggi in aereo, in particolare i "voli a lungo raggio", rappresentano un fattore di rischio importante per lo sviluppo di TEV. Gli individui con fattori di rischio preesistenti per TEV sembrano essere a maggior rischio. C'è scarsità di letteratura che esamina l'influenza dei viaggi a lunga distanza prima dell'intervento chirurgico sul rischio di TEV postoperatorio. Allo stesso modo, mentre è comunemente accettato che i viaggi in aereo nel periodo postoperatorio acuto andrebbero evitati per un aumentato rischio di TEV, le prove a sostegno di questa nozione sono limitate. Infine, a causa della limitata letteratura sulla strategia ottimale per la mitigazione del rischio di TEV nei pazienti che intraprendono viaggi a lunga distanza nel pre- e postoperatorio, la scelta dell'agente profilattico dovrebbe essere effettuata su base individuale, tenendo conto per ciascun paziente di rischi e benefici relativi alle diverse opzioni farmacologiche e non farmacologiche.

Q13 - Gli interventi ortopedici hanno tutti lo stesso profilo di rischio per la TVP?

Le procedure ortopediche hanno profili di rischio variabili per la TVP e sono state stratificate classicamente in base all'incidenza di eventi di TEV, con gli interventi di protesi totale di anca e protesi totale di ginocchio che insieme alla sintesi delle fratture di femore sono le procedure a rischio più elevato.

Q14 - La durata dell'intervento influenza l'incidenza di TEV postoperatorio?

La durata dell'intervento chirurgico è direttamente associata ad un aumentato rischio di TEV. Quando le complicanze intraoperatorie o la complessità chirurgica influiscono sulla durata dell'intervento, il rischio di TEV dovrebbe essere rivalutato.

Q15 - Il volume di perdita ematica intraoperatoria influenza l'incidenza di TEV postoperatorio nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche?

Non esistono dati concreti relativi a questo problema. Comunque, a causa di una potenziale associazione tra trasfusione di sangue eterologo e TEV postoperatorio, si raccomanda di mettere in atto strategie per ridurre la perdita ematica intraoperatoria e la possibile necessità di trasfusione eterologa.

Q16 - La somministrazione di trasfusioni di sangue eterologo influenza l'incidenza di TEV postoperatorio nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche?

La maggioranza degli studi clinici, in gran parte nella letteratura sulla sostituzione protesica articolare, indica un'associazione tra trasfusioni di sangue eterologo e TEV successivo a chirurgia ortopedica.

Insieme al razionale scientifico, queste associazioni sono sufficienti per sollecitare i chirurghi a ridurre al minimo l'uso di trasfusioni di sangue eterologo nel periodo perioperatorio.

Q17 - La somministrazione di acido tranexamico (TXA) nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche aumenta il rischio di successivo TEV?

A) La somministrazione di TXA nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche non aumenta il rischio di sviluppare un successivo TEV in pazienti senza una precedente storia di TEV.

B) La somministrazione di TXA in pazienti sottoposti a procedure ortopediche non aumenta il rischio di sviluppare un successivo TEV in pazienti con TEV pregresso o con rischio di ipercoagulabilità elevato in modo equivalente.

Q18 - Il tourniquet applicato all'arto inferiore influenza l'incidenza di TEV postoperatorio?

Non ci sono prove adeguate a collegare l'uso del tourniquet agli arti inferiori durante chirurgia ortopedica e il TEV postoperatorio.

Q19 - Il tourniquet applicato all'arto superiore influenza l'incidenza di TEV postoperatorio?

Non sembra esserci un alto tasso di TEV dopo l'uso del tourniquet per la chirurgia dell'arto superiore.

Q20 - L'eparina intraoperatoria è efficace e sicura per prevenire il TEV postoperatorio nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche?

La somministrazione intraoperatoria di eparina per via endovenosa a pazienti sottoposti a intervento di protesi totale di anca è stata studiata e si è rivelata sicura ed efficace nella prevenzione del TEV postoperatorio. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia di questa pratica in altre procedure ortopediche.

Q21 - Il tipo di anestesia eseguita influenza il rischio di TEV in chirurgia ortopedica?

L'uso dell'anestesia neuroassiale è associato a un rischio ridotto di TEV dopo intervento di artroprotesi all'arto inferiore e, quando possibile, dovrebbe essere considerato parte di un regime di profilassi multimodale.

Q22 - L'uso del cemento polimetilmetacrilato (PMMA) nel corso di procedure ortopediche influenza il rischio di successivo TEV?

Sebbene il cemento PMMA e i suoi componenti non si siano dimostrati trombogenici in vitro, l'uso del cemento PMMA influenza il rischio di successiva embolizzazione che in alcuni casi può essere etichettata come TEV.

Q23 - Il posizionamento intraoperatorio di un paziente sottoposto a chirurgia ortopedica influenza il rischio di successivo TEV?

Sebbene il posizionamento chirurgico possa influenzare il rischio di TEV dopo alcune procedure chirurgiche ortopediche, non ci sono studi di alta qualità che affrontino la questione. Raccomandiamo ai chirurghi di basare questa decisione su accesso/esposizione ottimale del sito chirurgico nonché sulla propria esperienza tecnica piuttosto che farne una strategia per ridurre il rischio di TEV.

Q24 - Esiste un punteggio di stratificazione del rischio validato che possa essere usato per determinare il rischio di TEV di un paziente sottoposto a procedure ortopediche?

Attualmente non esiste un punteggio di rischio validato che possa essere usato in tutte le sottospecialità ortopediche. La maggior parte degli studi sui punteggi di rischio proviene dalla letteratura sulla sostituzione protesica articolare e generalmente utilizza fattori di rischio simili che classificano i pazienti come ad alto o a basso rischio. Sfortunatamente, questi punteggi non sono stati adeguatamente validati dall'esterno e mancano inoltre di qualsiasi valutazione degli eventi emorragici maggiori. Inoltre, resta sconosciuto l'impatto di questi punteggi di rischio sui risultati del paziente e sul processo decisionale. Sono necessari ulteriori studi per affrontare questi grandi limiti.

Q25 - Esiste un sistema di stratificazione del rischio per la previsione di eventi emorragici maggiori (EEM) a seguito di procedure ortopediche?

Non esiste un sistema formale di stratificazione del rischio per la previsione di EEM conseguenti a procedure ortopediche. Una recente dichiarazione di consenso limitata ai pazienti in terapia anticoagulante orale cronica sottoposti a specifiche procedure chirurgiche stratifica il rischio di eventi emorragici (alto, basso/moderato e minimo).

Q26 - La stratificazione dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica per il rischio emorragico ha una funzione?

In tal caso, la profilassi del TEV dovrebbe essere modificata in base al profilo di rischio emorragico?

Data l'incidenza e gli esiti gravi EEM a seguito di procedure ortopediche, c'è una indubbia necessità di stratificazione del rischio prima dell'intervento chirurgico. Mentre è stata posta molta attenzione

sull'identificazione dei fattori di rischio del TEV ed esistono molteplici linee guida che tentano di mitigarne il rischio, gli EEM sono complicanze gravi che hanno ricevuto meno attenzione. In modo non giustificato l'EEM è spesso analizzato come esito secondario quindi i gruppi di pazienti oggetto di studio sono troppo piccoli per consentire una potenza statistica adeguata a esaminare questa problematica. Sebbene la letteratura attuale non possa supportare un tipo di profilassi farmacologica rispetto a un'altra in termini di rischio di EEM, è importante considerare che qualsiasi potenziale beneficio in termini di riduzione del rischio di TEV dovrebbe essere soppesato rispetto a un potenziale aumento del rischio di emorragia.

Q27 - La tromboelastografia (TEG) è utile a predire il rischio di TEV nei pazienti che si sottopongono a procedure ortopediche?

Sebbene precedentemente validata in altre sottospecialità chirurgiche per predire il TEV, la TEG non è stata adeguatamente sperimentata in pazienti che subiscono procedure ortopediche. Tuttavia, studi limitati suggeriscono che la TEG sia un utile ausilio per valutare l'ipercoagulopatia ortopedica e il TEV dopo lesioni traumatiche e/o interventi chirurgici sulla base di un'ampiezza massima (MA) > 65 mm.

Q28 - La trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori che insorge dopo intervento di artroprotesi si propaga causando embolia polmonare (EP)?

La propagazione della TVP che causa EP è stata descritta in pazienti con coaguli spontanei e attribuita al fenotipo protrombotico dell'individuo. Sebbene sia noto che un'EP può derivare da una TVP, non sembra esistere una relazione diretta tra la propagazione della TVP e un'EP nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche, in particolare a intervento di artroprotesi.

Q29 - Come devono essere gestiti i pazienti con TVP prossimale (poplitea o sovrappoplitea) postoperatoria?

In accordo con le attuali linee guida, si raccomanda di prendere in considerazione il trattamento della TVP prossimale che interessa i vasi poplitei o sovrappoplitei e si manifesta in modo acuto in pazienti sottoposti a interventi ortopedici.

Q30 - Come devono essere gestiti i pazienti con TVP distale postoperatoria?

In assenza di prove concrete, il Panel ritiene che i pazienti con TVP distale isolata possono essere monitorati senza trattamento o trattati con acido acetilsalicilico (ASA).

Q31 - Come deve essere gestito un paziente con una trombosi venosa soleale rilevata dopo un intervento ortopedico?

La letteratura di alta qualità sul trattamento della trombosi venosa soleale dopo chirurgia ortopedica è scarsa. Il tasso di propagazione della trombosi venosa soleale alle vene prossimali è molto basso, pertanto questi pazienti possono essere gestiti mediante monitoraggio stretto, che può includere la ripetizione dell'*imaging* e la possibile somministrazione di ASA.

Q32 - Con quale tempistica si verificano gli episodi di TEV dopo chirurgia ortopedica?

Il periodo più critico per lo sviluppo di TEV è entro il primo mese dopo l'intervento ortopedico, ma il rischio di TEV può persistere più a lungo.

Q33 - Un paziente con trombosi venosa profonda attiva degli arti inferiori dovrebbe sottoporsi a un intervento ortopedico?

C'è una limitata evidenza scientifica a supporto della sicurezza della chirurgia ortopedica in un paziente con TVP o EP attive. Pertanto, la gestione di questi pazienti deve essere personalizzata in base all'anamnesi del paziente, alla procedura, all'estensione della TVP/EP, ai parametri fisiologici e al rischio di sanguinamento durante e dopo l'intervento chirurgico.

Q34 - Dopo quanto tempo da una diagnosi di TVP e/o EP un paziente può sottoporsi a intervento chirurgico ortopedico di elezione?

In assenza di prove definitive, il Panel ritiene che la chirurgia ortopedica elettiva dovrebbe essere ritardata di 6 mesi nei pazienti con recente diagnosi di TVP e/o EP.

Q35 - Ci sono conseguenze avverse del mancato trattamento di una TVP acuta degli arti inferiori in pazienti sottoposti a procedure ortopediche?

I dati disponibili suggeriscono che i pazienti con TVP prossimale a carico degli arti inferiori (al di sopra del ginocchio) possano avere un maggior rischio di EP. Dalle prove limitate sembra che la maggior parte dei pazienti con TVP distale possa non essere trattata senza conseguenze avverse.

Q36 - Nei pazienti asintomatici che si sottopongono a chirurgia ortopedica si deve effettuare lo *screening* per il TEV?

Lo *screening* ecografico per il TEV non è raccomandato per i pazienti asintomatici prima o dopo chirurgia ortopedica maggiore.

Q37 - Esistono segni clinici specifici indicativi di TVP degli arti inferiori?

La diagnosi clinica di TVP degli arti inferiori non è specifica e i segni clinici individuali hanno un valore limitato nella sua diagnosi.

Q38 - Esistono dei biomarcatori sierologici per la diagnosi di TVP/EP?

Esistono dei marcatori che possono essere utilizzati per rilevare la presenza di TVP/EP. Il biomarcatore sierologico più comunemente usato è il D-dimero, ma sono disponibili anche altri marcatori come PAI-1, SF, FDP, TAT e PF 1 + 2.

Q39 - Qual è la modalità di *imaging* ottimale per rilevare TVP degli arti superiori e inferiori in pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

La modalità di *imaging* ottimale per rilevare la TVP degli arti superiori e inferiori è l'ecografia compressiva (CUS) venosa. La scelta tra gamba prossimale, gamba intera e CUS seriale dovrebbe essere guidata da una valutazione della probabilità clinica pre-test.

Q40 - I flebogrammi degli arti inferiori hanno una funzione nella diagnosi di TVP degli arti inferiori?

1) L'uso della flebografia degli arti inferiori per la diagnosi di routine della TVP agli arti inferiori non è raccomandato. Per i pazienti con sospetta TVP della parte inferiore della gamba che richiedono diagnostica strumentale, l'ecografia venosa (VUS) è raccomandata come prima modalità diagnostica.

2) Nei pazienti con sospetto di trombosi iliaca o della vena cava, nonché con VUS non conclusiva o impossibile da eseguire, si devono eseguire una flebografia con tomografia computerizzata (CTV) o una flebografia a risonanza magnetica (MRV), in base alla disponibilità e all'esperienza del centro.

3) Nei pazienti con forte sospetto di TVP degli arti inferiori e VUS non conclusiva o impossibile da eseguire, l'esame delle vene al di sotto del legamento inguinale deve essere effettuato mediante CTV, MRV o flebografia con contrasto.

4) Negli studi clinici con un *endpoint* dello studio che includa la presenza di TVP asintomatica della parte inferiore della gamba, si può eseguire la flebografia con contrasto poiché gli studi sono richiesti dagli enti regolatori.

Q41 - Qual è la modalità di *imaging* ottimale per la diagnosi di embolia polmonare (EP) dopo chirurgia ortopedica?

I progressi nell'*imaging* hanno portato a una maggiore capacità di visualizzare gli emboli nei polmoni; alcuni di essi possono essere clinicamente non significativi e potrebbero anche non rappresentare una vera EP. Il gold standard per la diagnosi di EP è ancora l'angiografia polmonare con tomografia computerizzata (CTPA).

Q42 - I difetti di riempimento dell'arteria polmonare osservati all'*imaging* del polmone in sezione trasversale rappresentano sempre un'embolia polmonare (EP)?

I difetti di riempimento arterioso polmonare osservati negli studi di *imaging* in sezione trasversale non sono sempre indicativi di EP. Esistono molte altre condizioni che possono portare a difetti di riempimento arterioso negli studi di *imaging* in sezione trasversale, come la neoplasia dell'arteria polmonare primaria (AP), il coinvolgimento vascolare polmonare della malattia IgG4-correlata (IgG4-RD), la sindrome di Behcet, l'arterite di Takayasu (TA), la sindrome di Hughes-Stovin (HSS) e l'artefatto da striatura dell'arteria polmonare.

Q43 - Tutti gli emboli rilevati all'*imaging* del polmone in sezione trasversale portano allo stesso grado di compromissione dell'ossigenazione (ipossia)?

Mentre l'evidenza attuale suggerisce che non tutti gli emboli rilevati all'*imaging* in sezione trasversale del polmone determinano lo stesso grado di ipossia, ci sono prove contrastanti dell'associazione tra dimensione e posizione dell'embolo e grado di ipossia del paziente. Gli operatori sanitari dovrebbero continuare a stratificare il rischio dei pazienti con EP acuta in base allo stato emodinamico e alla disfunzione ventricolare destra, in conformità con le linee guida della ESC 2019 e dell'ASH 2020 per la gestione del TEV.

Q44 - Esiste un'associazione tra embolia polmonare e ipertensione polmonare secondaria dopo chirurgia ortopedica maggiore?

L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) è fortemente associata a una precedente EP, ma tale associazione non è stata adeguatamente studiata dopo interventi di chirurgia ortopedica maggiore. Dato che l'EP è una complicanza nota a seguito di chirurgia ortopedica e l'incidenza di CTEPH dopo EP è tra 0.1% e 9.1%, se ne dovrebbe considerare la valutazione dopo EP postchirurgica per consentire un trattamento precoce, in particolare una endoarterectomia polmonare (PEA) per prevenire postumi e mortalità.

Q45 - La somministrazione di qualsiasi profilassi contro il TEV è efficace per ridurre il rischio di embolia polmonare fatale?

Non ci sono prove che la profilassi del TEV riduca il rischio di EP fatale negli interventi ortopedici di elezione, compresi quelli di artroprotesi a carico dell'arto inferiore. Nei pazienti con frattura di femore, ci sono prove limitate che l'ASA possa ridurre l'EP fatale, ma la relativa forza non è sufficiente a supportare una raccomandazione.

Q46 - Quale *endpoint* dovrebbe essere utilizzato per determinare l'efficacia di un agente profilattico per il TEV?

L'insorgenza di TVP sintomatica ed EP dovrebbero essere utilizzate come *endpoint* per valutare l'efficacia di un agente profilattico per il TEV.

Q47 - Qual è la durata ottimale della profilassi del TEV a seguito di interventi ortopedici maggiori?

Dopo chirurgia ortopedica maggiore la profilassi per il TEV, iniziata in ospedale, dovrebbe continuare per 14-35 giorni dopo la dimissione del paziente.

Q48 - Qual è il rapporto costo-efficacia di ciascun agente profilattico per il TEV che si può utilizzare in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica?

L'ASA è la profilassi del TEV più conveniente in quanto il costo del farmaco è modesto, il tasso di complicanze come il sanguinamento associato alla somministrazione di ASA è basso e non c'è bisogno di esami del sangue o altri metodi per monitorare l'agente. Il rapporto costo-efficacia dei diversi metodi di profilassi del TEV dipende principalmente dal costo iniziale della modalità farmacologica o meccanica, dalla necessità di monitoraggio di laboratorio, dal tasso di complicanze associate alla modalità di somministrazione e dalla necessità di antidoti. Va riconosciuto che il costo dei vari agenti profilattici varia ampiamente in tutto il mondo.

Q49 - Ci sono differenze tra le varie profilassi per il TEV in termini di *compliance*/aderenza del paziente?

Sebbene vi siano alcune variazioni nell'aderenza ai vari agenti profilattici per il TEV, la maggior parte delle differenze sono spiegate da fattori sociodemografici, socioeconomici, correlati alla malattia, correlati al paziente e specifici per il farmaco in relazione al sistema sanitario. In quanto fattori predittivi di aderenza, le preferenze del singolo paziente rappresentano un'opportunità per creare valore nell'assistenza centrata sulla persona.

Q50 - Nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici quale ruolo ha la profilassi combinata sequenziale del TEV?

Sulla base delle prove disponibili, la profilassi combinata sequenziale del TEV non si è dimostrata superiore ad altri regimi terapeutici consolidati.

Q51 - Esistono controindicazioni specifiche per ciascun agente farmacologico somministrato per la prevenzione del TEV?

Ogni agente profilattico per il TEV ha controindicazioni relative e assolute basate su prove che andrebbero considerate e bilanciate rispetto al rischio di TEV del paziente.

Q52 - È necessario modificare la profilassi del TEV nei pazienti con malattia renale cronica che si sottopongono a interventi ortopedici?

Nei pazienti con malattia renale cronica gli agenti farmacologici utilizzati nella profilassi del TEV possono richiedere un aggiustamento della dose per prevenire emorragie maggiori o altre complicanze in base alle relative proprietà biochimiche. Nella malattia renale avanzata instabile, come profilassi per il TEV si possono preferire l'eparina non frazionata (ENF) o la sola profilassi meccanica.

Q53 - È necessario modificare la profilassi del TEV nei pazienti con malattia epatica cronica che si sottopongono a interventi ortopedici?

La sola malattia epatica cronica (CLD) non dovrebbe essere considerata un motivo per sospendere o modificare la profilassi del TEV. La decisione di modificare eventualmente la profilassi del TEV dovrebbe essere multidisciplinare e personalizzata sulla base dei fattori di rischio sia per il TEV che per il sanguinamento.

Q54 - Quali sono le indicazioni per consultare uno specialista in trombosi o richiedere un consulto ematologico per la prevenzione del TEV in pazienti sottoposti a interventi ortopedici elettivi?

In assenza di prove affidabili, il Panel ritiene che i pazienti con disturbo noto o sospetto di sanguinamento o di coagulazione, clearance della creatinina < 30 ml/min, malattia epatobiliare in fase attiva, con significativa anemia o trombocitopenia o pazienti che richiedono l'uso continuo di antiaggreganti e/o anticoagulanti potrebbero trarre beneficio da uno specialista in trombosi o da un consulto ematologico.

Q55 - Se un paziente è in un gruppo a "rischio aumentato" di sviluppare TEV, ci sono alcuni agenti anticoagulanti che hanno una maggiore efficacia rispetto ad altri?

Esistono prove limitate a sostegno del fatto che alcuni anticoagulanti abbiano una maggiore efficacia rispetto ad altri. Si deve considerare il fattore specifico che aumenta il rischio di TEV di un paziente e adeguare il trattamento a quella causa specifica, dopo aver valutato la classe di farmaci e il regime di dosaggio.

Q56 - In un paziente sottoposto a intervento ortopedico a cui viene diagnosticata una fibrillazione atriale acuta si deve modificare la profilassi perioperatoria del TEV?

Non ci sono prove che indichino che la profilassi perioperatoria del TEV debba essere modificata nei pazienti sottoposti a intervento ortopedico e con diagnosi di FA. Tuttavia, secondo le ultime raccomandazioni dell'American Heart Association, dell'American College of Cardiology, della Heart Rhythm Society e della European Society of Cardiology, i pazienti con FA e alto rischio di eventi embolici dovrebbero ricevere una terapia anticoagulante.

Q57 - Qual è la gestione ottimale di un paziente con parametri coagulativi elevati, come un INR alto, sottoposto a chirurgia ortopedica d'emergenza?

Nei pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K (AVK) con un INR elevato che necessitano di un intervento di chirurgia ortopedica d'emergenza, si suggerisce la correzione a un $INR \leq 1.5$.

Q58 - Qual è la modalità ottimale di profilassi del TEV nei pazienti con disturbi emorragici come l'emofilia o la malattia di Von Willebrand?

La profilassi meccanica del TEV è la più appropriata per i pazienti con disturbi emorragici che si sottopongono a chirurgia ortopedica. Tuttavia, l'aggiunta di una leggera profilassi farmacologica per il TEV dovrebbe essere presa in considerazione per gruppi ristretti di pazienti che possono manifestare un fenotipo protrombotico più elevato e per quei pazienti che utilizzano concentrati di fattori della coagulazione, agenti bypassanti o anticorpi monoclonali che possono aumentare il rischio di trombosi.

Q59 - Qual è la modalità ottimale di profilassi del TEV per i pazienti con disturbi della coagulazione come la trombofilia?

I pazienti con trombofilia dovrebbero ricevere una profilassi del TEV per interventi di chirurgia ortopedica maggiore. Si raccomanda una combinazione di misure meccaniche e farmacologiche fino a

35 giorni dopo l'intervento per fronteggiare la variabilità del rischio di TEV, difficile da stimare in frequenza e gravità. Per gli interventi ortopedici meno invasivi la profilassi del TEV deve essere adattata in base al rischio protrombotico di ciascun intervento, con particolare attenzione a quelli sugli arti inferiori.

Q60 - Quali sono le indicazioni per l'uso di un filtro cavale nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

I filtri della vena cava inferiore possono essere presi in considerazione per i pazienti ad alto rischio di TEV nei quali l'anticoagulazione farmacologica è controindicata. I filtri cavali non devono essere utilizzati di routine per la profilassi della TVP, soprattutto quando può essere somministrata una profilassi farmacologica.

Q61 - La disponibilità di agenti di inversione influenza la scelta di uno specifico agente farmacologico per la profilassi del TEV?

Sì. Gli agenti comunemente usati per la profilassi del TEV hanno profili di sicurezza accettabili e linee guida definite per l'inversione. Alcuni agenti possono essere proseguiti in sicurezza durante l'intervento chirurgico (ad esempio, ASA, clopidogrel), mentre altri possono essere invertiti prontamente con l'interruzione (ad esempio, eparina a basso peso molecolare - EBPM). Altri agenti, come gli antagonisti della vitamina K (ad es. warfarin) e i nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), richiedono un intervallo di interruzione più lungo prima dell'intervento chirurgico. Gli agenti di inversione a disponibilità limitata, come i concentrati del complesso protrombinico nonché antidoti specifici come idarucizumab ed endexina alfa, potrebbero dover essere somministrati per i casi di emergenza. Pertanto, la disponibilità e il costo degli agenti di inversione sono fattori importanti che influenzano la scelta dell'agente per la profilassi del TEV.

Q62 - Un protocollo riabilitativo postoperatorio come la deambulazione precoce influenza l'incidenza di TEV dopo interventi ortopedici?

Il Panel ritiene che la deambulazione precoce riduca l'incidenza di TEV dopo interventi ortopedici.

Q63 - Qual è la profilassi ottimale del TEV per i pazienti che sono allettati prima o dopo l'intervento?

La tromboprofilassi ottimale nei pazienti allettati non è nota. Qualsiasi combinazione di profilassi farmacologica e/o meccanica (cioè dispositivi di compressione intermittente) può essere presa in considerazione nei pazienti che saranno allettati in modo assoluto e per un periodo di tempo prolungato.

Q64 - L'uso dei dispositivi di compressione intermittente (ICD) ha una funzione come profilassi del TEV per pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Sì. Gli ICD forniscono protezione dallo sviluppo di TEV dopo chirurgia ortopedica. L'uso di questi dispositivi ha dimostrato di essere una misura profilattica efficace.

Q65 - Una pompa plantare è efficace quanto un dispositivo di compressione intermittente degli arti inferiori per la profilassi del TEV?

L'uso di una pompa plantare è efficace quanto un dispositivo di compressione intermittente degli arti inferiori, se utilizzata in combinazione con la profilassi farmacologica.

Q66 - L'uso di calze compressive ha un ruolo nella profilassi del TEV in pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Le calze elastiche a compressione possono fornire una qualche protezione contro il TEV.

Q67 - C'è differenza tra i diversi tipi di dispositivi di compressione pneumatica intermittente (IPCD)?

Le prove attuali non dimostrano differenze notevoli negli esiti clinici tra i diversi tipi di IPCD. Comunque, i dispositivi con sensori di monitoraggio del paziente e compressione sequenziale possono migliorare la *compliance* del paziente.

Q68 - Nei pazienti con TVP distale acuta confermata, l'uso del dispositivo di compressione meccanica deve essere interrotto nell'arto interessato?

Il medico può continuare l'uso del dispositivo di compressione meccanica (MCD) nei pazienti con TVP distale acuta in combinazione con il protocollo di trattamento della TVP (anticoagulazione), come raccomandato nelle attuali linee guida.

Q69 - Qual è la gestione ottimale dei pazienti che assumono farmaci antiaggreganti prima di un intervento ortopedico d'elezione?

Non ci sono prove sufficienti per raccomandare di continuare o sospendere i farmaci antiaggreganti prima di un intervento ortopedico d'elezione. La letteratura relativa a questo argomento è di bassa qualità e la maggior parte degli studi riguarda solo l'ASA e non indaga su altri farmaci antiaggreganti come clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, ecc. Sono necessari studi di qualità superiore prima di poter formulare raccomandazioni più definitive.

Q70 - Qual è la gestione ottimale dei pazienti che assumono farmaci antiaggreganti prima di un intervento ortopedico d'emergenza?

Non ci sono prove a sostegno del ritardo di un intervento ortopedico d'emergenza nei pazienti che assumono farmaci antiaggreganti. Purtroppo, la letteratura su questo argomento è di bassa qualità, ad oggi senza RCT e la maggior parte degli studi si concentra sulla chirurgia per frattura del femore. Questi studi si concentrano principalmente sull'ASA e/o sul clopidogrel con poche ricerche su altri farmaci antiaggreganti come ticagrelor, prasugrel, ecc. Sono necessari studi di qualità superiore prima di poter formulare una raccomandazione più definitiva.

Q71 - L'acido acetilsalicilico (ASA) deve essere interrotto preoperatoriamente in pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

L'ASA, somministrato per motivi cardiovascolari, non deve essere interrotto di routine nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici. È probabile che la continuazione dell'ASA sia cardioprotettiva ed è improbabile che sia associata a un aumento della perdita ematica.

Q72 - Quando va interrotto il trattamento anticoagulante cronico nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici elettivi?

Prima di un intervento ortopedico elettivo il momento di interruzione (giorni prima dell'intervento) è di 3 giorni per l'acenocumarolo, 5 giorni per il warfarin e il fluindione e 7 giorni per il fenprocumone. I DOAC (apixaban, edoxaban, dabigatran e rivaroxaban) devono essere interrotti almeno due giorni prima di un intervento ortopedico d'elezione con l'aggiunta di un giorno per il dabigatran nei pazienti con clearance della creatinina (CrCl) < 80 ml/min e di due o tre giorni aggiuntivi per i pazienti con CrCl > 30 ml/min e < 50 ml/min.

Q73 - Nei pazienti in terapia anticoagulante cronica si deve considerare il *bridging* mediante un anticoagulante iniettabile prima che si sottopongano a interventi ortopedici elettivi?

I pazienti in terapia anticoagulante orale cronica per la prevenzione del TEV o per fibrillazione atriale non valvolare non devono essere sottoposti a *bridging* con EBPM o eparina non frazionata per via endovenosa prima di interventi ortopedici. Diversi studi di alta qualità dimostrano un aumento del rischio di complicanze emorragiche perioperatorie senza differenze negli eventi tromboembolici nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante ponte. Per i pazienti in terapia anticoagulante orale per

protesi valvolari cardiache, il *bridging* deve essere considerato soppesando il rischio di eventi tromboembolici rispetto al rischio di sanguinamento. Comunque, uno studio clinico controllato randomizzato recente su 305 pazienti con valvole cardiache meccaniche non ha dimostrato alcun beneficio del *bridging*.

Q74 - Esiste una differenza tra l'ASA a basso dosaggio e l'ASA a dose standard per la prevenzione del TEV dopo interventi ortopedici?

Non sembra esserci alcuna differenza nell'efficacia dell'ASA a basso dosaggio e a dose standard per la prevenzione del TEV dopo interventi ortopedici; tuttavia, il profilo della tollerabilità e degli effetti collaterali gastrointestinali dell'ASA a basso dosaggio è più favorevole.

Q75 - Quale profilassi per il TEV va somministrata a un paziente allergico all'ASA?

Alla luce del profilo di sicurezza vantaggioso e del rapporto costo-efficacia dell'ASA per la prevenzione del TEV, si dovrebbe fortemente considerare un controllo dettagliato per confermare la vera ipersensibilità all'ASA, a meno che non siano state segnalate reazioni allergiche sistemiche. I pazienti per i quali sia stata accertata una reale malattia respiratoria esacerbata dall'ASA (AERD) o reazioni mucocutanee possono quindi essere sottoposti a un protocollo di desensibilizzazione. Nella rara circostanza in cui un paziente abbia una reazione allergica sistemica all'ASA, la desensibilizzazione va evitata e si devono utilizzare farmaci alternativi per la profilassi del TEV.

Q76 - I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono essere utilizzati per la profilassi del TEV in pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Non ci sono prove adeguate a sostegno dell'uso di FANS come agenti farmacologici unici per prevenire il TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica.

Q77 - I FANS possono essere co-somministrati con l'ASA, quando utilizzato come profilassi del TEV, in pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

I FANS ingeriti insieme all'ASA possono ridurre l'attività antitrombotica dell'ASA. Questo effetto è maggiore con l'uso di FANS non selettivi. Pertanto, l'ASA deve essere assunto ad almeno 2 ore di distanza dai FANS.

Q78 - Ci sono differenze tra i vari inibitori del Fattore Xa per quanto concerne il profilo di efficacia e sicurezza nella prevenzione del TEV?

Non ci sono dati sufficienti per dimostrare la superiorità di un inibitore del fattore Xa rispetto a un altro come profilassi del TEV.

Q79 - Esistono degli esami di laboratorio utili a monitorare l'attività/efficacia degli inibitori del fattore Xa utilizzati come profilassi del TEV?

Il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e il tempo di protrombina (PT) possono essere utilizzati rispettivamente per monitorare l'attività dell'eparina non frazionata e degli antagonisti della vitamina K. Né l'aPTT né il rapporto internazionale normalizzato (INR) possono essere utilizzati in modo attendibile per monitorare l'attività degli inibitori del fattore Xa. L'utilizzo di test cromogenici anti-Xa è affidabile per valutare l'attività degli inibitori del fattore Xa nel siero o nel plasma. Non sono disponibili range terapeutici dei test anti-Xa, né per la prevenzione né per la terapia.

Q80 - Il warfarin provoca uno stato di ipercoagulabilità durante la sua somministrazione iniziale?

La letteratura disponibile suggerisce che la somministrazione di warfarin porta a uno stato di ipercoagulabilità temporanea.

Q81 - Quando il warfarin viene utilizzato per la profilassi del TEV, il *bridging* con un altro anticoagulante terapeutico dopo chirurgia ortopedica ha un ruolo?

I pazienti in trattamento con warfarin sottoposti a chirurgia ortopedica elettiva non devono essere sottoposti routinariamente a *bridging* con ENF o EBPM, terapia che può essere presa in considerazione nei pazienti con comorbidità, come una valvola cardiaca meccanica, in cui i rischi di eventi tromboembolici possono superare il rischio emorragico.

Q82 - Ci sono differenze tra i vari agenti farmacologici iniettabili per la profilassi del TEV per quanto concerne il profilo di efficacia e sicurezza?

Rispetto all'EBPM e all'ENF, il fondaparinux sembra avere un profilo di efficacia migliore per la prevenzione del TEV a seguito di interventi ortopedici. In base alle prove attuali, non sembra esserci alcuna differenza nel profilo di sicurezza dei diversi agenti farmacologici iniettabili in termini di rischio emorragico perioperatorio.

Q83 - Qual è il momento ottimale per l'inizio dell'EBPM come profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Il momento ottimale per l'inizio dell'EBPM per la profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici è 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico. Benché manchino prove di alta qualità, diversi studi hanno individuato un aumento del rischio emorragico postoperatorio quando l'EBPM viene somministrata prima dell'intervento o immediatamente dopo ed esistono anche preoccupazioni circa l'inizio precoce dell'EBPM nei pazienti sottoposti ad anestesia neuroassiale. Non sembra esserci alcun vantaggio nell'iniziare l'EBPM prima dell'intervento rispetto a più di 12 ore dopo l'intervento. La tempistica esatta per uno specifico intervento, in particolare nei pazienti traumatologici o a rischio di TEV, dovrebbe essere conforme alla farmacocinetica dell'EBPM scelta, alle preferenze dei chirurghi/anestesisti e alle comorbidità del paziente.

Q84 - Il dosaggio dell'EBPM per la prevenzione del TEV deve essere adeguato al peso?

Dati limitati suggeriscono che il dosaggio aggiustato in base al peso dell'EBPM può essere di beneficio nella profilassi del TEV per i pazienti con peso corporeo molto basso e obesi.

Q85 - La somministrazione di profilassi per il TEV a pazienti sottoposti a interventi ortopedici aumenta il tasso di complicanze postoperatorie non-tromboemboliche?

La somministrazione di profilassi farmacologica per il TEV a pazienti sottoposti a interventi di PTA e PTG aumenta il tasso di complicanze emorragiche postoperatorie. L'ASA comporta il rischio più basso. La letteratura non è conclusiva per altre procedure ortopediche.

Q86 - La somministrazione della profilassi del TEV aumenta il rischio di emorragia intracranica nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici? In tal caso, ci sono differenze tra i vari agenti profilattici?

Esiste un'associazione nota tra l'uso di farmaci antitrombotici e il rischio di emorragia intracranica nei pazienti in trattamento a lungo termine. L'emorragia intracranica è stata riportata meno comunemente nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici, probabilmente a causa del minor tempo di esposizione ai farmaci antitrombotici. L'incidenza di emorragia intracranica sembra essere maggiore con l'uso di antagonisti della vitamina K (AVK).

Q87 - La somministrazione della profilassi del TEV aumenta il rischio di ematoma epidurale nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici? In tal caso, ci sono differenze tra i vari agenti?

L'ematoma epidurale (EH) è una complicanza rara ma grave dell'anestesia neuroassiale. La profilassi del TEV per l'intervento di sostituzione protesica articolare (TJA) è stata associata a casi di EH e

l'EBPM sembra comportare il rischio maggiore tra i farmaci attualmente utilizzati. L'EH è stato anche associato all'uso di DOAC.

Q88 - Il rischio di problemi postoperatori della ferita nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici differisce tra i vari agenti di tromboprofilassi?

Sì, l'ASA sembra comportare un minor rischio di problemi postoperatori della ferita rispetto ad altri agenti di profilassi farmacologica.

Q89 - La profilassi del TEV deve essere modificata nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici che sviluppino problemi legati alla ferita?

Sì, si raccomanda di sospendere l'anticoagulante o di passare a un agente anticoagulante meno aggressivo in caso di problemi correlati alla ferita come drenaggio persistente della ferita, sanguinamento o formazione di ematomi.

Q90 - Lo sviluppo di un ematoma derivante dalla somministrazione di profilassi del TEV aumenta il rischio di successiva artrofibrosi?

Mancano dati solidi che colleghino la profilassi del TEV e l'artrofibrosi. Uno studio retrospettivo ha dimostrato un aumento del rischio di mobilizzazione in narcosi/lisi delle aderenze dopo ricostruzione del LCA in pazienti sottoposti a profilassi per il TEV con un farmaco differente dall'ASA, rispetto a pazienti che non ricevevano alcuna tromboprofilassi.

Q91 - Il trattamento empirico dei pazienti con TEV sospetto, ma non confermato, nel periodo postoperatorio ha un ruolo?

Il trattamento empirico sistemico con anticoagulante per sospetto TEV nel periodo postoperatorio dovrebbe essere iniziato solo quando non è possibile giungere a una diagnosi tempestiva basata su *imaging*. Il trattamento precoce riduce il rischio di morbidità associata a TEV, ma dovrebbe essere considerato anche l'aumento del rischio emorragico in relazione all'intervento chirurgico recente. L'inizio della terapia anticoagulante è in definitiva una decisione clinica e si dovrebbe effettuare una valutazione completa del rapporto rischio-beneficio sulla base di fattori individuali del paziente.

Q92 - Qual è il metodo più appropriato per monitorare i pazienti con TEV postoperatorio confermato?

Sebbene non sia del tutto chiaro se il TEV debba essere monitorato dopo un intervento di chirurgia ortopedica, in pazienti selezionati che soffrono di TEV a causa di fattori di rischio permanenti il metodo da preferire dovrebbe essere l'ecografia seriale con o senza quantificazione del D-dimero sierico.

Q93 - Si deve modificare la riabilitazione postoperatoria di un paziente con EP confermata?

Dopo un intervento chirurgico ortopedico, quando è stata fatta una diagnosi di EP e il paziente viene sottoposto a terapia anticoagulante, la riabilitazione postoperatoria deve procedere senza indugio. Nei pazienti con EP a rischio intermedio/alto la riabilitazione dovrebbe non solo mirare al recupero della funzionalità dell'area operata, ma anche includere l'addestramento respiratorio e l'esercizio aerobico sotto stretto monitoraggio per aumentare gradualmente la capacità funzionale polmonare e la qualità di vita del paziente. Questa raccomandazione è formulata in assenza di prove che un programma di mobilizzazione o riabilitazione precoce sia associato a un rischio più elevato di eventi avversi (vale a dire EP ricorrente o emorragia) e che vi siano chiari benefici accertati per la riabilitazione. Si riconosce che alcuni pazienti con EP possono avere una scarsa tolleranza cardiopolmonare o altre complicanze mediche; in questi casi potrebbe essere necessario modificare il programma di esercizio in base ai sintomi.

Q94 - Occorre modificare la riabilitazione postoperatoria dei pazienti con TVP sintomatica confermata?

Non ci sono prove a sostegno della modifica del protocollo riabilitativo postoperatorio per un paziente con TEV sintomatico.

Q95 - La trombolisi ha un ruolo nella gestione dei pazienti con TEV postoperatorio?

Nonostante la mancanza di prove in letteratura che consentano di stabilire un ruolo per la trombolisi nei pazienti con TEV postoperatorio, esiste un ruolo potenziale in pazienti selezionati. Nell'ambito dei pazienti operati la trombolisi deve essere presa in considerazione, con attenzione al sanguinamento iatrogeno e al rischio di ematomi, nelle seguenti circostanze:

- 1. TVP pericolosa per l'arto con ischemia acuta dell'arto (ad es. flegmasia cerulea dolens).**
- 2. Pazienti selezionati a basso rischio di sanguinamento con TVP sintomatica che coinvolge le vene ileo-femorali e ad alto rischio di sindrome post-trombotica grave (PTS).**

Q96 - I pazienti con una precedente storia di COVID-19 sottoposti a procedure ortopediche sono ad aumentato rischio di TEV? Se così fosse, il loro regime anticoagulante postoperatorio dovrebbe essere modificato?

È noto che l'infezione da coronavirus correlata alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV [COVID-19]) predispone gli individui a un rischio più elevato di tromboembolismo. Non ci sono comunque dati sufficienti per suggerire che un'infezione pregressa da COVID-19 aumenti il rischio di TEV dopo un intervento ortopedico. Pertanto, la profilassi del TEV nei pazienti con pregresso COVID-19 non richiede di essere modificata.

Q97 - Il rischio di TEV aumenta dopo la vaccinazione contro COVID-19?

Il rischio di TEV negli individui che ricevono la vaccinazione contro il coronavirus correlato alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS- CoV-2 [COVID-19]) è simile a quello della popolazione generale. Un raro ma drammatico effetto collaterale dei vaccini vettoriali adenovirali contro il COVID19 è lo sviluppo di trombosi venosa in siti insoliti, come il cervello o l'addome, accompagnata da trombocitopenia. Poiché il meccanismo non è ancora chiaro ed è stata osservata una somiglianza con la trombocitopenia indotta da eparina (HIT), il trattamento di tale trombo dovrebbe includere anticoagulanti non eparinici e immunoglobuline per via endovenosa.

Q98 - Le raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale stabiliscono lo standard di cura per la profilassi del TEV?

Lo sviluppo delle presenti raccomandazioni di buona pratica clinico assistenziale si è basato sulla revisione sistematica della letteratura. Per la prima volta sono state considerate tutte le sottospecialità dell'ortopedia. Inoltre, a questo processo ha fatto seguito la valutazione del consenso con metodo Delphi. Il rigore metodologico, l'eshaustività delle tematiche analizzate e il coinvolgimento degli esperti fanno sì che le presenti raccomandazioni possano rappresentare lo "standard di cura" nella profilassi del TEV in chirurgia ortopedica.

CHIRURGIA DEL PIEDE E DELLA CAVIGLIA

Q1 - I pazienti sottoposti a *debridement* chirurgico delle ulcere del piede diabetico devono essere sottoposti di routine a profilassi per il TEV?

Attualmente in letteratura non ci sono prove utili a determinare se un paziente diabetico sottoposto a sbrigliamento dell'ulcera necessita di profilassi del tromboembolismo venoso (TEV). Esiste comunque un aumentato rischio di morbidità e mortalità nei pazienti con ulcera del piede diabetico (DFU) che

sviluppano TEV. Pertanto, è giustificato proporre che i pazienti con DFU ricevano tromboprofilassi, in particolare se hanno mobilità ridotta e altre comorbidità mediche. Questo potrebbe non essere vero per tutti i casi di *debridement* chirurgico della DFU senza interventi aggiuntivi quando non è richiesta una limitazione prolungata del carico.

Q2 - È necessaria una profilassi di routine per il TEV nei pazienti sottoposti a immobilizzazione con tutore walker?

I pazienti immobilizzati con tutore walker possono essere maggiormente a rischio di sviluppare TEV. Tali pazienti devono essere valutati in base al rischio e la profilassi per il TEV deve essere offerta su base individuale.

Q3 - La concessione del carico al paziente, dopo un intervento chirurgico al piede e alla caviglia, influenza la scelta della profilassi del TEV?

Le limitazioni del carico degli arti inferiori sono un fattore di rischio indipendente per il TEV. Questo rischio è mitigato da un carico dell'arto operato superiore al 50%. Non è possibile trarre ulteriori conclusioni in merito alla selezione della profilassi del TEV in quanto, sulla base della letteratura disponibile, si riferisce a situazioni di assenza di carico.

Q4 - Nella chirurgia del piede e della caviglia, quali interventi possono essere considerati maggiori e quali minori per quanto concerne il rischio di TEV?

Non ci sono dati sufficienti per caratterizzare gli interventi chirurgici del piede e della caviglia come maggiori o minori relativamente al rischio di eventi di TEV postoperatorio. Alcune patologie, come la rottura del tendine di Achille, sembrano mostrare un tasso più elevato di TEV, ma ciò può essere indipendente dalla gestione chirurgica o non chirurgica e riguardare invece un ritorno venoso alterato. I fattori di rischio specifici del paziente sono fondamentali per comprendere il rischio di TEV dopo un intervento chirurgico al piede e alla caviglia e possono includere età > 50 anni, immobilizzazione con tutore o gesso, indice di comorbidità di Charlson (CCI) > 2, vene varicose, anamnesi di TEV, disturbo da ipercoagulabilità e artrite infiammatoria.

Q5 - È necessaria una profilassi di routine per il TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'avampiede e del mesopiede ai quali sia concesso il carico completo?

Il rischio di TEV dopo un intervento chirurgico all'avampiede e sul mesopiede è raro. L'EP e in particolare l'EP fatale rappresentano eventi estremamente rari. I tassi sembrano inferiori nella chirurgia dell'avampiede rispetto alla chirurgia del mesopiede, ma entrambi risultano bassi. Si sconsiglia l'uso di routine di anticoagulanti per la prevenzione del TEV dopo un intervento elettivo di avampiede e mesopiede nei pazienti a basso rischio, soprattutto quando viene concesso il carico completo, e si incoraggiano ulteriori ricerche di alta qualità sulla profilassi farmacologica di routine del TEV.

Q6 - La profilassi di routine del TEV è necessaria per i pazienti sottoposti a tenorrafia achillea?

In assenza di evidenze concrete, si raccomanda di somministrare la profilassi (meccanica e/o farmacologica) del TEV ai pazienti ad alto rischio di TEV (come determinato dai punteggi di stratificazione del rischio), salvo controindicazioni. La somministrazione di routine della profilassi farmacologica ai pazienti sottoposti a tenorrafia achillea non è supportata dalla letteratura attuale.

Q7 - C'è un ruolo per la profilassi di routine del TEV nei pazienti sottoposti ad artrodesi di caviglia e/o retropiede?

Il rischio di TEV dopo un intervento chirurgico di artrodesi della caviglia o del retropiede è molto basso; ancora minore è quello di EP che diventa estremamente rara nella forma fatale. Non è possibile raccomandare anticoagulanti di routine per la prevenzione del TEV a seguito di artrodesi elettiva di caviglia/retropiede in pazienti a basso rischio. Sono necessarie ulteriori ricerche di alta qualità sulla profilassi farmacologica.

Q8 - La profilassi di routine del TEV è necessaria per i pazienti sottoposti a intervento di PTC?

Esistono dati contraddittori sul ruolo della profilassi farmacologica nella prevenzione del TEV dopo intervento di PTC. I tassi di TEV dopo l'intervento di PTC sembrano essere sostanzialmente inferiori a quelli dopo interventi di PTA o PTG in assenza di profilassi farmacologica, ma non sono certamente trascurabili. Sottopopolazioni di pazienti, come quelli con una precedente storia di TEV o trombofilia nota, possono essere a rischio sufficientemente elevato da giustificare la profilassi farmacologica. È necessario chiarire ulteriormente le implicazioni della prolungata immobilizzazione al di sotto del ginocchio o del mancato carico, nonché il rapporto rischio-beneficio della profilassi farmacologica in ambito perioperatorio.

CHIRURGIA DELLA MANO E DEL POLSO

Q1 - Nella chirurgia della mano quali interventi chirurgici possono essere considerati maggiori e quali minori relativamente al rischio di TEV?

Nella chirurgia della mano devono essere considerati "maggiori" gli interventi chirurgici che comportano l'anestesia generale per più di 90 minuti oppure richiedono il riposo a letto o la deambulazione limitata dopo l'intervento oppure prevedono il reimpianto o il trasferimento di tessuto vascolarizzato libero.

Q2 - Nei pazienti sottoposti a chirurgia del polso è necessaria una profilassi di routine per il TEV?

Nei pazienti sottoposti a chirurgia del polso non è necessaria una profilassi di routine per il TEV, che si dovrebbe invece prendere in considerazione nei casi con un'importante storia familiare di TEV o nei pazienti che non sono in grado di deambulare nel perioperatorio.

Q3 - Nei pazienti sottoposti a chirurgia delle dita è necessaria una profilassi di routine per il TEV?

Nei pazienti sottoposti a chirurgia delle dita o del pollice non è necessaria di routine la profilassi del TEV, che invece può essere indicata nei pazienti sottoposti a reimpianto delle dita o a chirurgia microvascolare con tempo operatorio prolungato.

Q4 - Gli anticoagulanti devono essere interrotti prima di eseguire interventi chirurgici a carico della mano e del polso?

Non è necessario sospendere i farmaci antiaggreganti e anticoagulanti nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici a carico della mano e del polso, soprattutto nei pazienti ad alto rischio di TEV e in quelli sottoposti a intervento di decompressione del tunnel carpale.

CHIRURGIA DELL'ANCA E DEL GINOCCHIO

Q1 - Il tromboembolismo venoso conseguente alla sostituzione protesica articolare totale è un *never event*?

Il tromboembolismo venoso (TEV) dopo la sostituzione protesica articolare totale (TJR) d'elezione continua a verificarsi nonostante le varie strategie di profilassi e non dovrebbe essere considerato un *never event*.

Q2 - C'è una differenza nel profilo di rischio di TEV tra pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca (PTA) e pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi di ginocchio (PTG)?

I pazienti sottoposti a intervento di PTG presentano un rischio di TEV più elevato rispetto ai pazienti sottoposti ad intervento di PTA. Inoltre, nei pazienti con PTG il TEV tende a manifestarsi prima. Non ci sono prove di profili di rischio differenti tra i pazienti sottoposti a PTA o PTG, per di più non c'è neanche chiarezza sul fatto che sia necessario stratificare i pazienti sottoposti a PTG in modo diverso rispetto ai pazienti sottoposti a PTA, né su come farlo.

Q3 - Qual è la profilassi ottimale per il TEV dopo l'intervento di PTG/PTA?

L'acido acetil salicilico (ASA) a basso dosaggio è attualmente il metodo più efficace e più sicuro di profilassi contro il TEV nei pazienti sottoposti a intervento di TJR. Si raccomanda l'uso di ASA a basso dosaggio come metodo primario di profilassi del TEV in tutti i pazienti sottoposti a TJR, compresi i pazienti a rischio da moderato ad alto.

Q4 - Qual è l'agente farmacologico di scelta per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi di ginocchio bilaterale simultanea?

I pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi di ginocchio bilaterale simultanea (PTGBS) hanno un rischio maggiore di TEV rispetto ai pazienti sottoposti a intervento di PTG monolaterale. Per questi pazienti deve essere presa in considerazione la profilassi farmacologica.

Q5 - Qual è l'agente farmacologico di scelta per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca bilaterale simultanea?

I pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca bilaterale simultanea (PTABS) hanno un rischio maggiore di TEV rispetto ai pazienti sottoposti a intervento di PTA monolaterale. Per questi pazienti deve essere presa in considerazione la profilassi farmacologica, sebbene l'agente ottimale rimanga incerto.

Q6 - Quale agente tromboprolattico utilizzato nei pazienti sottoposti a intervento di PTA/PTG ha il più alto tasso di sanguinamento?

I pazienti sottoposti a intervento di PTA/PTG che hanno ricevuto tromboprolassi sono ad aumentato rischio emorragico. Sono stati rilevati tassi di sanguinamento più elevati per l'EBPM rispetto all'ASA e per il rivaroxaban rispetto all'EBPM e ad altri nuovi DOAC, mentre i tassi di sanguinamento più bassi nei pazienti trattati con DOAC sono stati osservati per l'apixaban. Dosaggio del farmaco e caratteristiche del paziente (età, insufficienza renale) possono confondere i dati sul rischio emorragico,

così come i cambiamenti nella pratica clinica (in particolare l'ampio uso che attualmente si fa di acido tranexamico [TXA]).

Q7 - Qual è l'incidenza di riospedalizzazione e reintervento per ematomi secondari alla somministrazione di profilassi farmacologica per il TEV in pazienti sottoposti a intervento di sostituzione protesica articolare totale?

L'incidenza di riospedalizzazione e reintervento per ematomi secondari alla profilassi farmacologica per TEV nei pazienti sottoposti a intervento di TJR è bassa e non è esplicitamente correlata alla scelta dell'anticoagulante. L'incidenza di ematomi che richiedono un reintervento tende ad essere maggiore nei pazienti in trattamento con enoxaparina rispetto al warfarin o agli inibitori del fattore Xa. I tassi di riospedalizzazione a 30 giorni per tutti gli agenti farmacologici (EBPM, DOAC, warfarin), sono più alti rispetto all'ASA. Tuttavia, negli studi esistenti le pratiche di stratificazione del rischio che portano i pazienti a rischio più elevato con comorbilità complesse a ricevere preferibilmente questi agenti più potenti non sono state eliminate come variabile confondente. La stratificazione del rischio può essere fatta secondo le linee guida dell'AAOS e dell'ACCP e mediante ulteriori informazioni nella risposta al quesito 24 della sezione Generale del presente documento.

Q8 - Il tipo di profilassi per il TEV influenza il rischio di successiva infezione del sito chirurgico (SSI) nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

L'uso di warfarin è associato a tassi significativamente più elevati di infezione del sito chirurgico (SSI) e PJI quando utilizzato per la profilassi del TEV, specialmente nei pazienti sottoposti a intervento di TJR. Prove limitate indicano tassi inferiori o simili di SSI utilizzando come profilassi l'ASA rispetto ad anticoagulanti più potenti.

Q9 - Il tipo di profilassi del TEV influenza il rischio di successiva infezione articolare periprotetica nei pazienti sottoposti a intervento di sostituzione protesica articolare totale?

Sì, il tipo di profilassi per il TEV influenza il rischio di successiva PJI. L'associazione più forte si osserva per i VKA rispetto all'ASA.

Q10 - Il metodo di profilassi del TEV deve essere modificato nei pazienti sottoposti a revisione per infezione?

Sebbene sia noto che l'infezione aumenta il rischio di TEV, non ci sono prove a sostegno di un cambiamento nell'approccio a questa categoria di pazienti. Generalmente l'ASA è sicura ed efficace nella chirurgia di revisione; tuttavia, si dovrebbero prendere in considerazione strategie anticoagulanti

più potenti nei casi ad alto rischio dopo stratificazione, come stabilito dalle linee guida dell'AAOS e dell'ACCP e da ulteriori informazioni reperibili nella risposta al quesito 24 della sezione Generale del presente documento.

Q11 - Qual è la scelta ottimale per la profilassi del TEV dopo un intervento di revisione in due fasi o un'artroplastica di resezione per il trattamento di un'infezione articolare periprotetica dell'anca e del ginocchio?

Dopo l'espianto o il reimpianto di componenti nell'ambito di un intervento in due fasi o di un'artroplastica di resezione definitiva per infezione articolare periprotetica dell'anca o del ginocchio (PJI), i pazienti devono essere stratificati in base al rischio di eventi di TEV rispetto al rischio di complicanze postoperatorie associate alla terapia anticoagulante. L'anticoagulante può essere selezionato da linee guida consolidate per l'intervento di PTA e PTG.

Q12 - L'uso del tourniquet per gli arti inferiori deve essere evitato nei pazienti ad alto rischio di TEV?

Non ci sono prove sufficienti a collegare l'uso del tourniquet e il TEV post-operatorio (vedi Q18 Parte Generale). In caso di utilizzo, nei pazienti ad alto rischio di TEV si suggerisce di ridurre la durata dell'applicazione e la pressione del manicotto.

Q13 - Considerata la tendenza alla chirurgia protesica ambulatoriale dell'anca e del ginocchio, l'uso dei dispositivi di compressione pneumatica ha un ruolo?

È dimostrato che i dispositivi di compressione pneumatica sono efficaci nella profilassi contro il TEV dopo l'intervento di artroprotesi dell'anca/ginocchio se usati in concomitanza con la profilassi farmacologica. Tuttavia, il loro impiego nell'attuale chirurgia protesica ambulatoriale dell'anca/ginocchio non è chiaramente supportato nella letteratura corrente.

Q14 - I dispositivi di compressione meccanica devono essere utilizzati di routine nei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca o artroprotesi di ginocchio?

I dispositivi di compressione meccanica possono essere utilizzati di routine nei pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG come profilassi per il TEV.

Q15 - I dispositivi di compressione automatica intermittente (IPCD) devono essere utilizzati di routine in combinazione all'ASA per la profilassi del TEV?

Sembra che l'uso combinato di ASA e dispositivi di compressione automatica intermittente (IPCD) possa essere più efficace della sola ASA nella prevenzione del TEV dopo una TJR.

Q16 - L'uso della mobilizzazione passiva continua (CPM) riduce il rischio di TEV dopo un intervento chirurgico al ginocchio?

Non ci sono prove conclusive che la mobilizzazione passiva continua (CPM) riduca il rischio di TEV dopo un intervento chirurgico al ginocchio. Tre studi di qualità moderata dimostrano l'assenza di differenze nel rischio di TEV nella chirurgia del ginocchio con l'uso della CPM, mentre cinque studi di bassa qualità mostrano un rischio di TEV potenzialmente ridotto.

Q17 - Il concetto di *enhanced recovery*, che comprende la deambulazione precoce, riduce il rischio di TEV nei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi primaria dell'anca o del ginocchio?

È probabile che il concetto di *enhanced recovery* (recupero potenziato), che comprende la mobilizzazione precoce, riduca il rischio di TEV nei pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG. Tuttavia, in letteratura mancano studi con un alto livello di evidenza su questo argomento.

Q18 - I pazienti sottoposti a osteotomia di bacino e/o femorale elettiva richiedono una profilassi di routine del TEV?

Dato l'esiguo tasso di TEV nei pazienti sottoposti a osteotomia di bacino e/o femorale elettiva, nonché l'assenza di dati robusti nella letteratura attuale, in questa categoria di pazienti si raccomanda di utilizzare ASA e/o profilassi meccanica per la prevenzione TEV. Solo ai pazienti ad alto rischio di TEV deve essere somministrata una profilassi farmacologica più potente o aggiuntiva.

Q19 - Quali sono le indicazioni per richiedere l'ecodoppler dell'arto inferiore per confermare o escludere una TVP?

In assenza di una guida specifica dalla letteratura, si suggerisce di richiedere un'indagine ecodoppler in ogni paziente che si trovi nelle 6 settimane successive a un intervento chirurgico agli arti inferiori quando:

- a. C'è un gonfiore degli arti inferiori che non risponde all'elevazione o dopo una notte di riposo a letto.**
- b. Il gonfiore degli arti inferiori peggiora dopo una notte trascorsa in posizione sdraiata.**
- c. C'è un alto indice di sospetto di TVP in pazienti con tumore in fase attiva e/o storia di pregresso TEV.**

Q20 - La presenza di una TVP distale in un arto impone di ripetere l'*imaging* delle vene prossimali?

Sulla base della letteratura corrente e delle raccomandazioni degli organismi ufficiali, i pazienti con una TVP distale isolata (nei quali non sia stata rilevata una componente prossimale all'esame iniziale) possono essere gestiti senza anticoagulanti, ma devono essere sottoposti a controllo ecografico (US) delle vene prossimali dopo 1 settimana per escludere l'estensione della TVP. È ragionevole trattare empiricamente il paziente con anticoagulanti, specialmente in situazioni in cui un US non sia possibile.

Q21 - I pazienti sottoposti a sostituzione protesica monocompartimentale del ginocchio, inclusa la protesizzazione femoro-rotulea, hanno un profilo di rischio di TEV diverso rispetto all'intervento di PTG?

L'incidenza di TEV sintomatico è bassa sia nei pazienti sottoposti a sostituzione protesica monocompartimentale del ginocchio (PMG) sia in quelli sottoposti ad intervento di PTG. La TVP e l'EP si verificano, rispettivamente, in un massimo del 1.6% e dello 0.13% dei pazienti con PMG. La maggior parte degli studi ha mostrato una tendenza alla diminuzione del rischio di TEV conseguente a PMG rispetto alla PTG ma erano sottodimensionati; solo gli studi di registro erano sufficientemente potenti e hanno mostrato un RR di TEV di 0.9 (0.27- 0.57). I dati sulla protesizzazione femoro-rotulea (PFR) e sul relativo rischio di TEV sono scarsi.

ONCOLOGIA

Q1 – Pazienti con metastasi ossee

A. Qual è il rischio complessivo di TEV e quali sono i fattori che lo aumentano in questa categoria di pazienti?

B. Qual è il protocollo ottimale di profilassi del TEV in questa categoria di pazienti anche tenendo conto del rischio emorragico?

I pazienti sottoposti a osteosintesi preventiva o a osteosintesi di una frattura patologica dovuta a tumore osseo metastatico hanno un rischio elevato di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV). I fattori di rischio includono caratteristiche del paziente, come l'età e le comorbidità, nonché l'entità dell'intervento chirurgico e la sua durata. In assenza di controindicazioni, ai pazienti sottoposti a intervento chirurgico o ai pazienti ospedalizzati deve essere somministrata tromboprofilassi farmacologica con o senza profilassi meccanica. Al momento non esistono prove sufficienti per formulare raccomandazioni specifiche sul tipo di tromboprofilassi.

Q2 - Pazienti con tumori ossei primari/sarcoma

A. Qual è il rischio complessivo di TEV e quali sono i fattori che lo aumentano in questi pazienti?

B. Qual è il protocollo ottimale di profilassi del TEV in questi pazienti anche tenendo conto del rischio emorragico?

I pazienti sottoposti a chirurgia del sarcoma presentano un rischio elevato di TEV con molteplici fattori di rischio comuni relativi alla categoria di pazienti, all'intervento chirurgico e alle complicanze. In tali pazienti si deve attuare una profilassi farmacologica con EBPM o ASA, a meno che il rischio di sanguinamento non sia molto elevato, in combinazione con la compressione pneumatica.

Q3 - Quali interventi ortopedici oncologici richiedono una profilassi di routine?

I pazienti sottoposti a interventi di resezione per metastasi ossee o interventi che comportano la ricostruzione protesica sono a più alto rischio di tromboembolismo venoso e richiedono una profilassi di routine.

Q4 - Come dovrebbero essere adeguati i protocolli di profilassi del TEV per l'osteosintesi di fratture patologiche o nella chirurgia ortopedica in un paziente con una storia di tumore maligno o un concomitante tumore maligno?

I pazienti sottoposti a osteosintesi di fratture patologiche e i pazienti con anamnesi positiva per tumore maligno (pregresso o attuale) sottoposti a chirurgia ortopedica sono ad alto rischio di TEV. Mentre le linee guida possono fornire alcune indicazioni in termini di scelta dell'agente farmacologico e della durata, l'insieme dei dati attuali è insufficiente per determinare le strategie ottimali di profilassi, soprattutto alla luce di fattori che possono influire ulteriormente sul rischio di TEV in questa tipologia di pazienti ad alto rischio, come il sito del tumore primario.

ORTOPEDIA PEDIATRICA

Q1 - I fattori di rischio per TEV a seguito di interventi ortopedici sono diversi tra bambini e adulti?

Molti fattori di rischio per il tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti ortopedici pediatrici sono simili a quelli degli adulti, come l'età più avanzata (adolescenti), i traumi, i tumori maligni, alcune infezioni, i disturbi della coagulazione e una storia personale o familiare di TEV. Tuttavia, alcuni fattori di rischio di TEV riportati in letteratura per gli adulti (es. fumo) possono essere meno diffusi nei bambini e viceversa (es. trombofilia congenita).

Q2 - Esistono metodi specifici di stratificazione del rischio di TEV nei pazienti pediatrici sottoposti a interventi ortopedici?

I fattori di rischio più comunemente riportati per il TEV nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia ortopedica sono l'adolescenza, il posizionamento di CVC, l'obesità, i traumi e l'uso di contraccettivi orali. Attualmente non esistono strumenti standardizzati sufficientemente sviluppati per cogliere tutti questi fattori. A causa della bassa incidenza di TEV nella popolazione pediatrica, la tromboprofilassi farmacologica non deve essere utilizzata di routine, se non in soggetti ad alto rischio che possono essere identificati con l'uso di semplici domande di *screening*.

Q3 - Nei pazienti pediatrici sottoposti a interventi ortopedici, la maturità scheletrica e il genere influenzano la scelta della profilassi del TEV?

Il genere non influenza la scelta della profilassi per il TEV. Comunque i pazienti pediatrici ad alto rischio di età ≥ 13 anni possono trarre beneficio dalla profilassi del TEV.

Q4 - Nei bambini con patologie neuromuscolari croniche la profilassi di routine del TEV è necessaria?

Nei bambini con patologie neuromuscolari croniche il rischio complessivo di TEV è molto basso e la profilassi di routine del TEV non è necessaria, a meno che non siano identificati ulteriori fattori di rischio di TEV.

Q5 - I pazienti pediatrici immobilizzati in un gesso all'arto inferiore richiedono una profilassi di routine del TEV?

La tromboprofilassi di routine non è raccomandata nei pazienti pediatrici con immobilizzazione in gesso. Inoltre, nei bambini la giovane età è protettiva nei confronti della trombosi venosa profonda (TVP). A differenza della popolazione adulta, l'associazione tra immobilizzazione gessata degli arti inferiori e rischio di TEV nei bambini non è stata accertata. Poiché lo sviluppo di TVP acuta è inconsueto nei bambini, la profilassi di routine non è raccomandata. Tuttavia, non ci sono neanche raccomandazioni chiare per i bambini con più di tre fattori di rischio per lo sviluppo di TEV.

Q6 - La deambulazione precoce e/o l'uso di dispositivi meccanici intermittenti sono sufficienti per la profilassi del TEV in pazienti pediatrici altrimenti sani sottoposti a interventi ortopedici?

Considerando la rarità degli eventi di TEV nei pazienti pediatrici e adolescenti sani sottoposti a interventi ortopedici elettivi, la deambulazione precoce e/o l'uso di dispositivi meccanici intermittenti

sono sufficienti per la prevenzione del TEV. Tuttavia, i pazienti ortopedici pediatrici sottoposti a intervento chirurgico per trauma maggiore, così come i pazienti sottoposti a ricostruzione maggiore con conseguente immobilizzazione prolungata, richiedono terapia intensiva. Tali pazienti presentano anche altri fattori di rischio per TEV e deve essere presa in considerazione la profilassi con un agente farmacologico supplementare.

Q7 - In ortopedia pediatrica quali interventi chirurgici possono essere considerati maggiori e quali minori relativamente al rischio di TEV?

Il rischio complessivo di TEV nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia ortopedica è basso. I pazienti ortopedici pediatrici sottoposti a intervento chirurgico per la gestione di determinate infezioni muscoloscheletriche gravi (*S. aureus* resistente alla meticillina [MRSA] con leucocidina Pantone-Valentine [PVL]+) presentano un aumentato rischio di TEV. La chirurgia dell'anca, vertebrale e sportiva sono state identificate come fattori di rischio di TEV. Inoltre, il rischio di TEV dopo chirurgia ortopedica pediatrica sembra essere maggiore negli adolescenti ed è stato riscontrato che i disturbi della coagulazione (come la trombofilia familiare), così come la presenza di CVC permanenti, aumentano sostanzialmente il rischio di TEV più di qualsiasi specifico intervento chirurgico ortopedico. In conclusione, gli adolescenti con fattori di rischio di TEV confondenti identificabili in questo contesto trarrebbero grande beneficio dall'utilizzo di strumenti per lo *screening* perioperatorio del TEV e modelli di stratificazione del rischio.

Q8 - Quali interventi pediatrici richiedono la somministrazione di routine della tromboprofilassi?

In assenza di altri fattori di rischio identificabili di TEV, la profilassi farmacologica per il TEV non deve essere prescritta di routine in pazienti di età inferiore ai tredici anni sottoposti a interventi ortopedici.

CHIRURGIA DELLA SPALLA E DEL GOMITO

Q1 - Nella chirurgia della spalla e del gomito quali interventi possono essere considerati maggiori e quali minori relativamente al rischio di TEV?

L'artroscopia della spalla, la sua sostituzione protesica non correlata a frattura e tutti gli interventi chirurgici al gomito possono essere considerati a rischio di tromboembolismo venoso (TEV) minore,

mentre gli interventi chirurgici sulla spalla correlati a frattura possono essere considerati un rischio maggiore di TEV.

Q2 - L'immobilizzazione dell'arto superiore influenza il protocollo di profilassi del TEV?

Nessuno studio ha risposto direttamente al quesito se l'immobilizzazione dell'arto superiore influenzi il protocollo di profilassi del TEV. Non ci sono prove sufficienti per supportare qualsiasi alterazione nel protocollo di profilassi del TEV in base alla necessità di immobilizzazione dell'arto superiore.

Q3 - Esiste un metodo di stratificazione del rischio di TEV per l'arto superiore?

Non esiste una stratificazione universale del rischio di TEV relativamente all'arto superiore, tranne che durante la chirurgia ortopedica della mano, del polso e del gomito. Per tutti i pazienti si ritiene opportuno considerare i fattori di rischio personali e legati all'intervento. Gli interventi agli arti superiori in anestesia locale o regionale senza sedazione forte sono a rischio molto basso di TEV, pertanto non è indicata una valutazione dettagliata del rischio.

Q4 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a immobilizzazione dell'arto superiore mediante, ad esempio, gesso?

Sebbene non esistano linee guida ufficiali che raccomandino di routine la profilassi del TEV per i pazienti sottoposti a immobilizzazione dell'arto superiore, il rischio di TEV dell'arto superiore è comunque presente. Dato che la tromboprofilassi è raccomandata per i pazienti ad alto rischio sottoposti a vari interventi ortopedici agli arti inferiori o alla colonna vertebrale, può essere di beneficio per i pazienti ad alto rischio sottoposti a immobilizzazione dell'arto superiore, ma le prove non sono conclusive e sono necessarie ulteriori ricerche.

Q5 - C'è un ruolo per la somministrazione di ASA come profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'arto superiore?

Non ci sono prove sufficienti per sostenere o sconsigliare l'uso di ASA come profilassi del TEV nella chirurgia degli arti superiori. L'ASA può essere più utile per i pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia ricostruttiva più complessa.

Q6 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a intervento di osteosintesi dell'arto superiore?

La profilassi del TEV non è necessaria di routine nei pazienti sottoposti a osteosintesi dell'arto superiore in anestesia locale o regionale, ma deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio di TEV e in quelli sottoposti a intervento chirurgico in anestesia generale di durata superiore a 90 minuti.

Q7 - La profilassi farmacologica del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a intervento di sostituzione protesica della spalla?

Dato il rischio minimo di eventi tromboembolici clinicamente significativi dopo l'intervento di sostituzione protesica della spalla, è improbabile che i benefici della profilassi farmacologica della TVP superino i rischi. Non ci sono prove sufficienti per sostenere o sconsigliare l'uso dell'ASA come profilassi del TEV nella chirurgia degli arti superiori. I rischi emorragici associati all'EBPM e agli anticoagulanti orali diretti (DOAC) superano i benefici nei pazienti senza fattori di rischio sostanziali per TEV.

Q8 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a riparazione della cuffia dei rotatori?

L'incidenza di TEV dopo riparazione della cuffia dei rotatori (RCR) in artroscopia è molto bassa. Sebbene la letteratura attuale abbia identificato diversi fattori di rischio per il TEV dopo RCR artroscopica, esistono prove limitate a sostegno dell'efficacia della profilassi di routine del TEV dopo l'intervento. In assenza di letteratura che guidi una raccomandazione, è opinione condivisa che i pazienti sottoposti a RCR ricevano la compressione meccanica intraoperatoria e una mobilizzazione precoce. I pazienti devono anche essere stratificati per il rischio e se considerati ad alto rischio a causa di altre patologie, si deve prendere in considerazione l'aggiunta della tromboprofilassi farmacologica.

Q9 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a interventi di stabilizzazione artroscopica della spalla?

Attualmente, non ci sono dati che suggeriscano di eseguire una tromboprofilassi di routine nei pazienti sottoposti a stabilizzazione artroscopica della spalla che siano a rischio standard. Dato il basso rischio di complicanze, dovrebbero essere utilizzati dispositivi di compressione pneumatica intermittente (IPC). La profilassi farmacologica del TEV può essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti all'intervento di stabilizzazione con la procedura Latarjet/Bristow.

Q10 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a sostituzione protesica del gomito?

Non sono disponibili dati adeguati a indirizzare una raccomandazione forte basata su prove in merito alla necessità di profilassi per il TEV nei pazienti sottoposti a sostituzione protesica del gomito (TEA). Come minimo, dovrebbero essere adottate la IPC e la deambulazione postoperatoria precoce che sono provvedimenti a basso rischio.

Q11 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine a pazienti sottoposti a ricostruzione dei legamenti del gomito?

In assenza di letteratura che guidi una raccomandazione, è opinione condivisa che nei pazienti sottoposti a ricostruzione legamentosa per instabilità del gomito si debba effettuare la compressione meccanica intraoperatoria e la mobilizzazione precoce. I pazienti devono anche essere stratificati per il rischio e, se considerati ad alto rischio a causa di altre condizioni patologiche, si deve considerare l'aggiunta di profilassi farmacologica per il TEV.

Q12 - Quali sono i segni classici della TVP degli arti superiori, se presenti?

La maggior parte dei segni e sintomi di una TPV degli arti superiori sono piuttosto aspecifici, come dolore ed edema. Tuttavia, segni più insoliti come collaterali venosi visibili e scolorimento della pelle sono più relativi alla TVP.

Q13 - Qual è la gestione ottimale della TVP dell'arto superiore?

I pazienti con TPV dell'arto superiore devono ricevere gli stessi regimi di trattamento anticoagulante utilizzati per i pazienti con TVP dell'arto inferiore, che includono DOAC da soli (apixaban e rivaroxaban), EBPM e DOAC (edoxaban e dabigatran), EBPM da sola o EBPM e antagonisti della vitamina K. Il trattamento anticoagulante deve essere continuato per almeno 3 mesi ed esteso oltre i 3 mesi se l'evento è spontaneo o è secondario a fattori di rischio permanenti (es. cancro) e il rischio emorragico è basso. L'uso del trattamento trombolitico o degli approcci chirurgici dovrebbe essere limitato a casi altamente selezionati a basso rischio emorragico.

TRAUMATOLOGIA DELLO SPORT

Q1 - Relativamente al rischio di TEV, quali interventi chirurgici possono essere considerati maggiori e quali minori nella traumatologia dello sport?

L'incidenza di tromboembolismo venoso (TEV) nella traumatologia dello sport è complessivamente bassa e il rischio di TEV aumenta con l'immobilizzazione e l'assenza di carico. Per questo motivo gli interventi chirurgici sugli arti superiori in traumatologia dello sport sono considerati minori relativamente al rischio di TEV, a causa del basso impatto sulla deambulazione del paziente e sulla mobilità postoperatoria. Gli interventi chirurgici sugli arti inferiori possono essere considerati minori se i pazienti sono in grado di sostenere il carico e mobilizzarsi nel postoperatorio. Gli interventi sugli arti inferiori che impongono restrizioni del carico e/o limitano la deambulazione possono essere considerati maggiori.

Q2 - È necessaria una profilassi di routine per il TEV nei pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio ai quali dopo l'intervento sarà consentito il carico totale?

Non ci sono prove sufficienti per raccomandare la tromboprofilassi di routine a tutti i pazienti altrimenti sani sottoposti ad artroscopia del ginocchio.

Q3 - Qual è la tromboprofilassi ottimale per i pazienti sottoposti a chirurgia artroscopica del ginocchio ai quali è stato imposto il divieto di carico per un periodo di tempo prolungato?

Non ci sono studi in letteratura che abbiano esaminato in modo specifico la correlazione tra l'assenza di carico dopo artroscopia del ginocchio e l'incidenza di TEV, di conseguenza non sono state indicate misure profilattiche specifiche per questa categoria di pazienti. Considerando che l'assenza di carico è un fattore di rischio noto per il TEV, si raccomanda l'uso di routine della tromboprofilassi in questi pazienti, a meno che non sia presente un rischio emorragico elevato o si verifichi un'emorragia postoperatoria.

Q4 - Qual è la tromboprofilassi ottimale per i pazienti sottoposti a ricostruzione del legamento crociato anteriore?

Esiste un minimo rischio di TEV dopo la ricostruzione del legamento crociato anteriore (LCA) in pazienti adulti sani. Prove di qualità da moderata a bassa sostengono l'uso di EBPM, ASA o rivaroxaban nella prevenzione dell'EP e della TVP sintomatica. Similmente, esistono prove di qualità molto bassa a sostegno dell'uso di EBPM nella prevenzione della TVP asintomatica rispetto all'assenza di trattamento. Non è stata dimostrata alcuna differenza nel tasso di eventi avversi (incluse emorragia maggiore e minore) tra EBPM, ASA e rivaroxaban, sebbene i dati su questo *endpoint* di sicurezza siano limitati a

causa del basso numero di eventi negli studi disponibili. A tal proposito, è quindi necessaria un'adeguata stratificazione del rischio, che tenga conto di fattori come le comorbidità mediche, lo stato di carico e l'uso dell'immobilizzazione.

Q5 - I pazienti sottoposti ad artroscopia dell'anca richiedono una profilassi di routine per il TEV?

Il rischio di TEV dopo artroscopia dell'anca (HA) è basso e la tromboprofilassi non è necessaria, ma potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con particolari fattori di rischio.

Q6 - I pazienti sottoposti a osteoplastica femoroacetabolare mini-open dovrebbero ricevere una profilassi di routine per il TEV?

C'è scarsità di dati in merito a questo quesito. Le prove disponibili indicano che l'ASA è un agente profilattico efficace nei confronti del TEV nei pazienti a rischio standard sottoposti a osteoplastica femoroacetabolare (FAO) mini-open.

Q7 - Negli atleti, come devono essere gestiti i farmaci anticoagulanti per la profilassi o il trattamento del TEV?

Non c'è consenso sulla gestione ottimale del TEV negli atleti. Il trattamento del TEV consiste nella mobilizzazione precoce e nella terapia anticoagulante ininterrotta per almeno 3 mesi, con astensione dagli sport di contatto durante l'intera durata del trattamento. La scelta dell'agente farmacologico dovrebbe essere adattata in base a fattori correlati al paziente, al medico e allo sport. Comunque, alcuni autori prediligono gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), che possono consentire un ritorno precoce allo sport negli atleti che necessitano di terapia anticoagulante prolungata. Gli atleti in trattamento per il TEV possono iniziare esercizi a basso rischio (ad es. nuoto) 3 settimane dopo la diagnosi iniziale, per poi passare alla piena partecipazione agli sport senza contatto a 6 settimane.

TRAUMA

Q1 - Qual è la profilassi ottimale per il TEV in pazienti con lesioni ortopediche multiple?

Sebbene per i pazienti con lesioni ortopediche multiple siano disponibili diversi tipi di profilassi contro il tromboembolismo venoso (TEV), con efficacia variabile, sulla base della letteratura disponibile l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) è considerata la scelta ottimale.

Q2 - Qual è la profilassi ottimale del TEV per i pazienti con politrauma che presentano fratture e lesioni viscerali?

Nei pazienti con fratture e lesioni viscerali, la tromboprofilassi con anticoagulanti deve essere iniziata non appena il rischio emorragico lo consente. Nei pazienti ad alto rischio emorragico deve essere utilizzata la tromboprofilassi meccanica, se possibile.

Q3 - Qual è il modo migliore per valutare una emorragia acuta e predire una perdita ematica intraoperatoria in pazienti traumatizzati con lesioni ortopediche?

Sono stati studiati molti fattori per valutare la perdita ematica nei pazienti con trauma acuto e prevedere la necessità di trasfusioni. Un'adeguata stratificazione del rischio implica la considerazione dei segni vitali del paziente, dei dati di laboratorio, delle lesioni e dell'anamnesi.

Q4 - Qual è la gestione ottimale dei pazienti in trattamento antiaggregante e/o anticoagulante che presentano un trauma acuto dell'arto inferiore e necessitano di intervento chirurgico?

La gestione ottimale dei pazienti in trattamento con antiaggreganti piastrinici e/o anticoagulanti che presentano un trauma acuto dell'arto inferiore e necessitano di un intervento chirurgico dovrebbe comportare una valutazione di rischio-beneficio che soppesi il rischio emorragico rispetto al rischio di trombosi. A seconda del grado di urgenza, dell'entità del trauma e dello stato della coagulazione del paziente, l'approccio ottimale può comportare il rinvio dell'intervento e il monitoraggio dello stato della coagulazione, la terapia ponte perioperatoria o l'inversione acuta dell'anticoagulante. La maggior parte degli studi suggerisce che i pazienti che assumono acido acetilsalicilico (ASA) possono sottoporsi a un intervento chirurgico in sicurezza senza ritardi. Nei pazienti che assumono anticoagulanti orali devono essere eseguiti dei test di coagulazione; se l'intervento chirurgico non può essere ritardato si devono somministrare agenti di inversione dell'anticoagulante. La letteratura recente ha indicato che l'uso di agenti di inversione non porta a esiti sfavorevoli dopo un intervento chirurgico per trauma dell'arto inferiore. Inoltre, il trattamento chirurgico precoce delle fratture di femore, nonostante la terapia anticoagulante, può essere prudente in un sottogruppo di pazienti.

Q5 - Per quanto concerne il rischio di TEV, quali interventi chirurgici possono essere considerati maggiori e quali minori nel trauma ortopedico?

Gli interventi chirurgici sugli arti superiori e quelli distali alla caviglia possono essere considerati minori. Il rischio di TEV nell'arto inferiore aumenta dalla porzione distale della gamba (o caviglia) al bacino, con un rischio maggiore associato a interventi chirurgici più prossimali. Oltre alla sede

dell'intervento chirurgico, si devono considerare la durata dell'intervento e la mobilità postoperatoria prevista.

Q6 - La profilassi di routine del TEV è indicata nei pazienti con una singola frattura dell'arto inferiore che non necessita di intervento chirurgico?

La profilassi del TEV non è necessaria di routine nei pazienti con una singola frattura dell'arto inferiore (AI) che non richiede un intervento chirurgico. La necessità di tromboprofilassi in questi pazienti è limitata ai soggetti ad alto rischio con comorbidità mediche significative, attività gravemente limitata o altri fattori di rischio coagulopatico.

Q7 - La profilassi di routine del TEV è indicata nei pazienti sottoposti a immobilizzazione dell'arto inferiore (es. apparecchi gessati) senza intervento chirurgico?

La profilassi di routine del TEV non è indicata nei pazienti con immobilizzazione dell'arto inferiore.

Q8 - La durata dell'immobilizzazione dei pazienti con lesioni degli arti inferiori influenza la scelta della profilassi per il TEV?

La durata dell'immobilizzazione nei pazienti con lesioni agli arti inferiori non influenza la scelta della profilassi per il TEV.

Q9 - Qual è la profilassi ottimale del TEV per i pazienti sottoposti a osteosintesi di una frattura del femore?

Le profilassi meccanica e farmacologica del TEV sono consigliate per i pazienti sottoposti a osteosintesi di una frattura del femore, dopo una valutazione personalizzata del rischio. In una situazione di ritardo chirurgico dovrebbe essere presa in considerazione la profilassi farmacologica preoperatoria. La tromboprofilassi farmacologica deve continuare per tutto il tempo in cui persiste lo stato protrombotico postoperatorio, iniziando 12 ore dopo la chiusura della ferita e proseguendo per almeno 28 giorni.

Q10 - Qual è la profilassi del TEV ottimale per i pazienti sottoposti a sostituzione protesica articolare (intervento di endoprotesi o artroprotesi dell'anca) per frattura del femore?

I pazienti con frattura del femore sottoposti a sostituzione protesica articolare sono a più alto rischio di TEV e dovrebbero ricevere una qualche forma di tromboprofilassi farmacologica. Gli studi dimostrano che l'ASA è un agente efficace per la prevenzione del TEV in questa categoria di pazienti.

Q11 - La profilassi di routine del TEV è necessaria per i pazienti con fratture da fragilità del bacino o degli arti inferiori?

La profilassi farmacologica contro il TEV è raccomandata per i pazienti con una frattura da fragilità del bacino o degli arti inferiori, purché il rischio di TEV superi il rischio emorragico date le altre comorbidità mediche. L'uso di IPCD dovrebbe essere preso in considerazione per coloro che non possono ricevere profilassi farmacologica.

Q12 - La profilassi del TEV va somministrata ai pazienti affetti da una frattura del femore che non viene trattata chirurgicamente?

1. Per i pazienti con una frattura di femore composta che non necessita di intervento chirurgico si deve prendere in considerazione un regime profilattico standard con EBPM, fondaparinux, ENF a basso dosaggio (LDUFH), antagonisti della vitamina K a dose aggiustata (VKA) oppure con ASA.

2. Per i pazienti con frattura di femore scomposta che sono trattati in modo conservativo, si deve prendere in considerazione la profilassi del TEV in modo simile ai pazienti con frattura di femore trattata chirurgicamente.

Q13 - È necessaria la profilassi di routine del TEV per i pazienti sottoposti a osteotomia del ginocchio?

Si raccomanda l'uso di routine della tromboprofilassi meccanica e/o farmacologica per i pazienti sottoposti a osteotomia del ginocchio.

Q14 - È necessaria una profilassi di routine per il TEV nei pazienti con frattura isolata della rotula che possono richiedere o meno un intervento chirurgico?

La tromboprofilassi di routine non è indicata per i pazienti con frattura isolata della rotula, ma deve essere presa in considerazione per i pazienti con fattori di rischio di TEV.

Q15 - La tecnica WALANT per l'osteosintesi della frattura di tibia/perone ha un rischio maggiore di eventi di TEV?

Non è noto se l'anestesia locale da sveglio senza tourniquet (wide-awake local anesthesia no tourniquet [WALANT]) per l'osteosintesi di una frattura di tibia/perone abbia un rischio maggiore di TEV rispetto ad altre tecniche per questo tipo di frattura. Si raccomanda di utilizzare la profilassi anticoagulante secondo le linee guida per la tromboprofilassi esistenti, indipendentemente dalla tecnica utilizzata.

Q16 - I pazienti sottoposti a rimozione dei mezzi di sintesi dall'arto inferiore necessitano di una profilassi di routine per il TEV?

I pazienti sottoposti a intervento di rimozione dei mezzi di sintesi dagli arti inferiori sono a basso rischio di TEV. Pertanto, la tromboprofilassi di routine del TEV non è raccomandata.

Q17 - I pazienti sottoposti a rimozione dei mezzi di sintesi dall'arto superiore necessitano di una profilassi di routine per il TEV?

I pazienti sottoposti a rimozione dei mezzi di sintesi dall'arto superiore sono a rischio estremamente basso di TEV, pertanto l'uso di routine della tromboprofilassi non è necessario. L'uso di ASA come profilassi per il TEV può essere preso in considerazione per i pazienti ad alto rischio di TEV.

COLONNA VERTEBRALE

Q1 - Lo *screening* di routine per la TVP è necessario nel periodo preoperatorio e/o postoperatorio per i pazienti sottoposti a interventi alla colonna vertebrale?

Lo *screening* di routine per la trombosi venosa profonda (TVP) nei pazienti sottoposti a interventi alla colonna vertebrale non svolge alcun ruolo. La sorveglianza con ecodoppler può essere presa in considerazione nei pazienti chirurgici ad alto rischio: individui più anziani, con lesioni alla colonna vertebrale, storia personale di tromboembolismo venoso (TEV), tumori maligni, mielopatia spondilosa cervicale (CSM) e/o non deambulanti.

Q2 - Relativamente al rischio di TEV, nella chirurgia vertebrale quali interventi possono essere considerati ad alto rischio e quali a basso rischio?

Nella chirurgia vertebrale sono ad alto rischio di TEV gli interventi eseguiti per motivi oncologici, traumatici o infettivi, nonché gli interventi che richiedono il ricovero in unità di terapia intensiva (ICU), eseguiti in più tempi chirurgici o con approcci combinati. Dovrebbero essere considerati ad alto rischio anche gli interventi lombari, che comprendono le artrodesi estese o le procedure che utilizzano un approccio anteriore, nonché le artrodesi cervicali posteriori. D'altro canto, la maggior parte degli interventi pediatrici elettivi, le microdiscectomie, le artrodesi cervicali anteriori e le decompressioni lombari o cervicali possono essere considerati interventi a basso rischio.

Q3 - Il timore di un ematoma epidurale influenza la scelta in merito alla profilassi del TEV dopo un intervento di chirurgia vertebrale?

L'ematoma epidurale è una complicanza postoperatoria temuta ma rara dopo un intervento chirurgico alla colonna vertebrale, con tassi di manifestazione sintomatica che vanno da 0% a 1.8%. Sebbene non esistano prove pubblicate per definire con precisione la sicurezza della profilassi farmacologica, sembra che nel postoperatorio gli anticoagulanti possano essere somministrati in dosi non terapeutiche senza un aumento del rischio di ematoma epidurale spinale. Sono necessari studi prospettici per bilanciare meglio i rischi e i benefici della profilassi anticoagulante per quanto concerne gli ematomi epidurali spinali e il TEV.

Q4 - Dopo un intervento di chirurgia vertebrale quando si può iniziare la profilassi farmacologica del TEV, se deve essere utilizzata?

La profilassi farmacologica per il TEV può essere iniziata probabilmente entro 24-48 ore dopo artrodesi lombari elettive ed entro 48 ore dall'intervento nei pazienti considerati a più alto rischio di sanguinamento. I benefici della profilassi farmacologica devono essere attentamente ponderati rispetto ai rischi di emorragia e formazione di ematomi.

Q5 - Se la profilassi per il TEV deve essere somministrata a pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale, il numero di livelli, e/o la sede anatomica e/o l'approccio chirurgico (cioè mininvasivo) influenzano la scelta della tromboprofilassi?

Alcune prove suggeriscono che la profilassi farmacologica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale lombare multilivello, specialmente se eseguita attraverso un approccio anteriore.

Q6 - L'ASA è una profilassi farmacologica valida per il TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale?

Sebbene l'acido acetilsalicilico (ASA) possa ridurre il TEV dopo interventi ortopedici, non ci sono studi di alta qualità che affrontino questo problema nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale. Si raccomanda che i chirurghi soppesino i potenziali benefici della profilassi farmacologica con i rischi noti di aumento del sanguinamento.

Q7 - Qual è il protocollo ottimale per la gestione dei pazienti che assumono ASA per una patologia non correlata alla colonna vertebrale prima di un intervento di chirurgia vertebrale?

L'ASA a basso dosaggio (LD-ASA) (81 mg-500 mg), utilizzata per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, può essere interrotta per un periodo che va da uno e fino a tre giorni prima di

un intervento chirurgico alla colonna vertebrale. Per dosi di ASA > 1 g al giorno, il farmaco deve essere interrotto per almeno sette giorni prima dell'intervento. Tuttavia nei pazienti con una lunga storia cardiaca, è ragionevole mantenere la LD-ASA (81 mg) per tutto l'intervento alla colonna vertebrale.

Q8 - Qual è il protocollo ottimale per la gestione dei pazienti in trattamento con warfarin per una patologia non vertebrale prima di un intervento di chirurgia vertebrale?

Il warfarin (Coumadin®) deve essere interrotto almeno 5 giorni prima di un intervento chirurgico alla colonna vertebrale e l'obiettivo del rapporto internazionale normalizzato (INR) deve essere 1.2 o inferiore.

Q9 - Nei pazienti in trattamento anticoagulante per una patologia non vertebrale, è necessaria una terapia ponte perioperatoria dopo interruzione dell'anticoagulante prima di un intervento di chirurgia vertebrale?

La terapia anticoagulante ponte (*bridging*) perioperatoria non è superiore al placebo nella prevenzione degli eventi tromboembolici in seguito all'interruzione dell'anticoagulazione prima di un intervento di chirurgia vertebrale. Inoltre, il *bridging* può essere associato a un aumento del rischio di sanguinamento maggiore. Se il *bridging* è contemplato in pazienti ad alto rischio, e a discrezione del medico curante, l'ENF e l'EBPM rappresentano opzioni ragionevoli.

Q10 - I pazienti con trauma vertebrale necessitano di profilassi di routine per il TEV prima e dopo l'intervento chirurgico?

I pazienti che subiscono una lesione traumatica della colonna vertebrale sono ad aumentato rischio di TEV. Le raccomandazioni per la profilassi del TEV prima e dopo un intervento chirurgico nei traumi della colonna vertebrale variano in base a fattori pertinenti come la presenza di lesione midollare (LM), il segmento di colonna interessato e l'età.

Q11 - La presenza di una lacerazione durale influenza la scelta della profilassi per il TEV dopo un intervento chirurgico alla colonna vertebrale?

Dopo un intervento di chirurgia vertebrale il tasso di TEV è significativamente più alto nei pazienti in cui si verifica una durtomia accidentale (quasi 1.5 volte) rispetto ai pazienti in cui non si verifica. Pertanto, nei pazienti con lacerazioni durali conseguenti a chirurgia vertebrale, devono essere considerate terapie di profilassi del TEV energiche.

Q12 - I pazienti pediatrici sottoposti a interventi di chirurgia vertebrale maggiore necessitano di una profilassi di routine per il TEV?

La somministrazione di routine di profilassi farmacologica per il TEV per gli interventi spinali maggiori nei pazienti pediatrici non è supportata dalle prove attuali. La profilassi farmacologica deve essere limitata ai pazienti con molteplici fattori di rischio. Esiste una controversia circa l'utilità della profilassi meccanica, sebbene presenti un rischio minimo.

Indice

1. Introduzione e razionale	49
2. Obiettivi, ambiti di applicazione delle RBPCA e coinvolgimento degli stakeholder	50
3. Metodi	50
4. Sintesi delle evidenze e raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale	58
4.1 Sezione generale	58
4.2 Chirurgia del piede e della caviglia	545
4.3 Chirurgia della mano e del polso	582
4.4 Chirurgia dell'anca e del ginocchio	591
4.5 Oncologia	730
4.6 Ortopedia pediatrica.....	744
4.7 Chirurgia della spalla e del gomito.....	784
4.8 Traumatologia dello sport.....	824
4.9 Trauma.....	857
4.10 Colonna vertebrale	942
5. Revisione esterna.....	996
6. Applicabilità	996
7. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni	997
8. Aggiornamento del documento di RBPCA	997
9. Lista degli allegati.....	997
9.1 Allegato A – Strategie di ricerca	997
9.2 Allegato B – Indicatori di processo e di esito	997
9.3 Allegato C – Dichiarazioni di interesse dei componenti del gruppo di sviluppo della RBPCA	997
Elenco degli acronimi usati nel testo	998

1. Introduzione e razionale

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta una delle complicanze potenzialmente più gravi in ambito ortopedico e traumatologico, con significative implicazioni per la salute dei pazienti e per i sistemi sanitari. Il TEV include la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), patologie che, se non correttamente prevenute e trattate, possono determinare esiti fatali o invalidanti. In questo contesto, un approccio clinico-assistenziale multidisciplinare e rigorosamente basato sulle evidenze scientifiche è cruciale per ottimizzare la gestione del rischio e migliorare gli esiti clinici. Il presente documento, frutto di un ampio consenso tra numerose società scientifiche internazionali ed esperti provenienti da discipline diverse, si propone di fornire raccomandazioni pratiche e aggiornate per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento del TEV in ortopedia e traumatologia. Si tratta di un lavoro metodologicamente rigoroso, redatto sulla base delle migliori evidenze cliniche disponibili e con l'intento di garantire uniformità e alta qualità nelle pratiche assistenziali a livello globale. Il TEV in ortopedia e traumatologia è un problema complesso che coinvolge una varietà di fattori di rischio, tra cui l'immobilizzazione prolungata, gli interventi chirurgici ortopedici, le fratture e le comorbidità. Le complicazioni legate al TEV sono direttamente correlate alla mortalità e morbilità post-operatoria, nonché alla durata del ricovero ospedaliero e ai costi sanitari. Per questo motivo, è essenziale adottare strategie preventive efficaci e personalizzate che minimizzino il rischio di sviluppo di eventi tromboembolici in pazienti sottoposti a interventi ortopedici o traumatologici.

Questo documento rappresenta un compendio delle migliori pratiche clinico-assistenziali per la gestione del TEV, che tiene conto delle specificità delle diverse categorie di pazienti, dalle fratture agli interventi chirurgici complessi, passando per la gestione post-operatoria. Esso integra le più recenti evidenze scientifiche con le raccomandazioni delle principali società scientifiche internazionali, si basa su un processo di revisione sistematica della letteratura ed è arricchito da una procedura di consenso con metodo Delphi a cui hanno partecipato 600 esperti da tutto il mondo.

Le raccomandazioni contenute nel documento sono il frutto di un processo che ha coinvolto professionisti di diverse aree cliniche, da specialisti in ortopedia e traumatologia a esperti in medicina interna, anestesia, emostasi e trombosi. L'approccio multidisciplinare adottato risponde alla necessità di un trattamento integrato e coerente che consideri la complessità dei pazienti ortopedici e traumatologici, garantendo così una gestione ottimale del rischio di tromboembolismo venoso.

2. Obiettivi, ambiti di applicazione delle RBPCA e coinvolgimento degli stakeholder

Il documento, destinato principalmente a chirurghi ortopedici, medici internisti, esperti in emostasi e trombosi e team multidisciplinari che gestiscono pazienti ortopedici a rischio per o affetti da TEV, si propone i seguenti obiettivi:

- fornire raccomandazioni *evidence-based* che aiutino i clinici a prendere decisioni ottimali per la prevenzione e il trattamento del TEV, migliorando gli esiti per i pazienti e razionalizzando le risorse sanitarie.
- indirizzare la prevenzione e la gestione clinica del TEV riducendo variabilità nei trattamenti, complicanze e recidive, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti
- supportare la decisione clinica attraverso la formulazione di raccomandazioni che aiutino i professionisti sanitari a scegliere tra diverse strategie preventive e terapeutiche.
- promuovere un utilizzo efficiente delle risorse sanitarie, riducendo i costi associati a trattamenti ripetuti e ospedalizzazioni prolungate attraverso un approccio basato su protocolli efficaci e appropriati.
- incoraggiare la collaborazione interdisciplinare, facilitando la condivisione di informazioni e la coordinazione tra i professionisti coinvolti nella prevenzione e nella gestione del TEV

Lo sviluppo delle RBPCA è stato condotto da un ampio gruppo multidisciplinare di stakeholder, rappresentativi delle diverse aree di competenza necessarie per la gestione del TEV e coinvolti in tutte le fasi del processo di sviluppo del documento, inclusi la definizione delle modalità di implementazione e di monitoraggio per verificare l'efficacia e l'aderenza alle RBPCA.

3. Metodi

Il documento proposto rappresenta il risultato di un progetto collaborativo che ha visto coinvolte 135 società scientifiche e 600 professionisti da tutto il mondo ed è stato pubblicato nel 2022 in inglese sul *Journal Bone and Joint Surgery*¹ e positivamente recensito da *NEJM Guideline Watch*².

L'International Consensus Meeting (ICM), preso atto dei limiti delle attuali linee guida e della necessità di studi randomizzati imparziali con esiti clinicamente importanti, ha convocato un gruppo di esperti di tutto il mondo per generare raccomandazioni che affrontino i problemi del mondo reale. I delegati delle società

internazionali, provenienti da 68 paesi e rappresentanti di varie specialità, tra cui anestesia, cardiologia, ematologia, medicina interna e ortopedia, sono stati invitati a esaminare la letteratura e a creare raccomandazioni pratiche relative a tutte le sottospecialità in ortopedia, con l'obiettivo di diffonderle a livello globale. L'iniziativa ha coinvolto 600 esperti e, come nelle precedenti attività promosse da ICM, le raccomandazioni contenute nel documento sono state elaborate utilizzando il metodo Delphi modificato^{3,4}, articolato nelle seguenti fasi:

1. Definizione degli obiettivi e dei quesiti clinici

Sono stati identificati i temi prioritari e i quesiti clinici da affrontare (es. diagnosi, trattamento, follow-up). È stata effettuata la formulazione secondo il modello PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome).

2. Raccolta delle evidenze disponibili

È stata condotta la ricerca delle evidenze scientifiche rilevanti: linee guida esistenti, revisioni sistematiche, studi primari. È stata realizzata la sintesi narrativa o tabellare delle evidenze da allegare agli item. Le strategie di ricerca sono riportate nell'**Allegato A**)

3. Costruzione del primo round (questionario Delphi)

È stata effettuata la redazione degli item da valutare. Ogni item è stato accompagnato da un commento metodologico e/o bibliografico.

4. Primo round: valutazione individuale

Gli esperti hanno ricevuto il questionario e hanno valutato ogni item su scala Likert (es. 1–9) in termini di appropriatezza, aderenza alle evidenze, fattibilità, chiarezza della formulazione. È stata data la possibilità di fornire commenti qualitativi.

5. Analisi delle risposte e sintesi del primo round

È stato effettuato il calcolo di mediana e range interquartile per ogni item, livello di consenso ($\geq 70\%$ in fascia 7–9). È stata realizzata la sintesi dei commenti e individuazione degli item controversi o da riformulare.

6. Secondo round

È stata effettuata la presentazione dei risultati del primo round a tutti gli esperti. È stata condotta una nuova valutazione degli item, riformulati se necessario. È stata effettuata l'iterazione fino al raggiungimento del

consenso o stabilizzazione delle risposte.

7. Riunione finale

È stato organizzato un incontro virtuale per discutere di gli item ancora controversi e per la formulazione condivisa delle raccomandazioni.

8. Redazione del documento finale

È stato effettuato l'inserimento delle raccomandazioni validate nel documento di pratica clinica. È stata fornita la descrizione del metodo usato, dei criteri di consenso e delle evidenze a supporto.

9. Revisione esterna e approvazione finale

È stata effettuata la revisione da parte di altri esperti esterni indipendenti. È stata rilasciata l'approvazione da parte dell'ente promotore o della società scientifica di riferimento.

Successivamente il testo è stato adattato al contesto nazionale e tradotto in italiano con il contributo dei delegati italiani che avevano partecipato al progetto originale e pubblicato come numero monografico del Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia a novembre 2023⁵.

Nel 2024 una valutazione con AGREE II delle linee guida e delle raccomandazioni di pratica clinica esistenti in materia di tromboprofilassi in chirurgia ortopedica, ha riservato al documento punteggi elevati⁶.

La presente raccolta di raccomandazioni di buona pratica clinica è stata sviluppata sulla base della revisione delle evidenze. Sono stati inclusi studi clinici randomizzati, studi osservazionali, serie di casi e revisioni sistematiche su prevenzione e trattamento del TEV, mentre sono stati esclusi editoriali e position paper.

La ricerca è stata condotta su diversi database (Medline/Pubmed, Scopus, Cochrane Library) da gruppi di lavoro multidisciplinari costituiti da clinici esperti nominati dalle Società Scientifiche e da metodologi della Cochrane Collaboration. Sono state utilizzate parole chiave specifiche e strategie di ricerca appropriate per ogni quesito clinico.

La ricerca è stata aggiornata a settembre 2024 su richiesta dei metodologi SNLG, visto il tempo trascorso tra la pubblicazione originale in lingua inglese del 2022, l'adattamento in italiano pubblicato sul GIOT nel 2023 e la sottomissione al CNEC come RBPCA (vedi di seguito).

Tutti gli articoli identificati sono stati inizialmente valutati attraverso titolo e abstract per escludere quelli non pertinenti. Gli articoli selezionati sono stati esaminati integralmente per verificarne l'idoneità secondo i criteri di inclusione ed esclusione, quindi dai documenti finali selezionati sono stati estratti i dati su popolazione,

interventi, confronti e outcome per ogni quesito.

Le raccomandazioni sono state elaborate utilizzando il metodo Delphi modificato descritto in precedenza.

La classificazione delle raccomandazioni riflette pertanto un approccio consensuale integrato, orientato alla pratica clinica.

Ogni raccomandazione è stata formulata considerando il bilancio tra benefici e rischi per i pazienti, sulla base del consenso tra esperti ottenuto attraverso il metodo Delphi modificato. La forza delle raccomandazioni è stata definita come "forte" o "debole" in funzione del livello di accordo raggiunto, della rilevanza clinica percepita e della fattibilità nel contesto assistenziale.

Il testo integrale delle raccomandazioni, insieme alla sintesi delle evidenze relative a ciascun quesito specifico, è riportato nella Sezione 4 di questo documento.

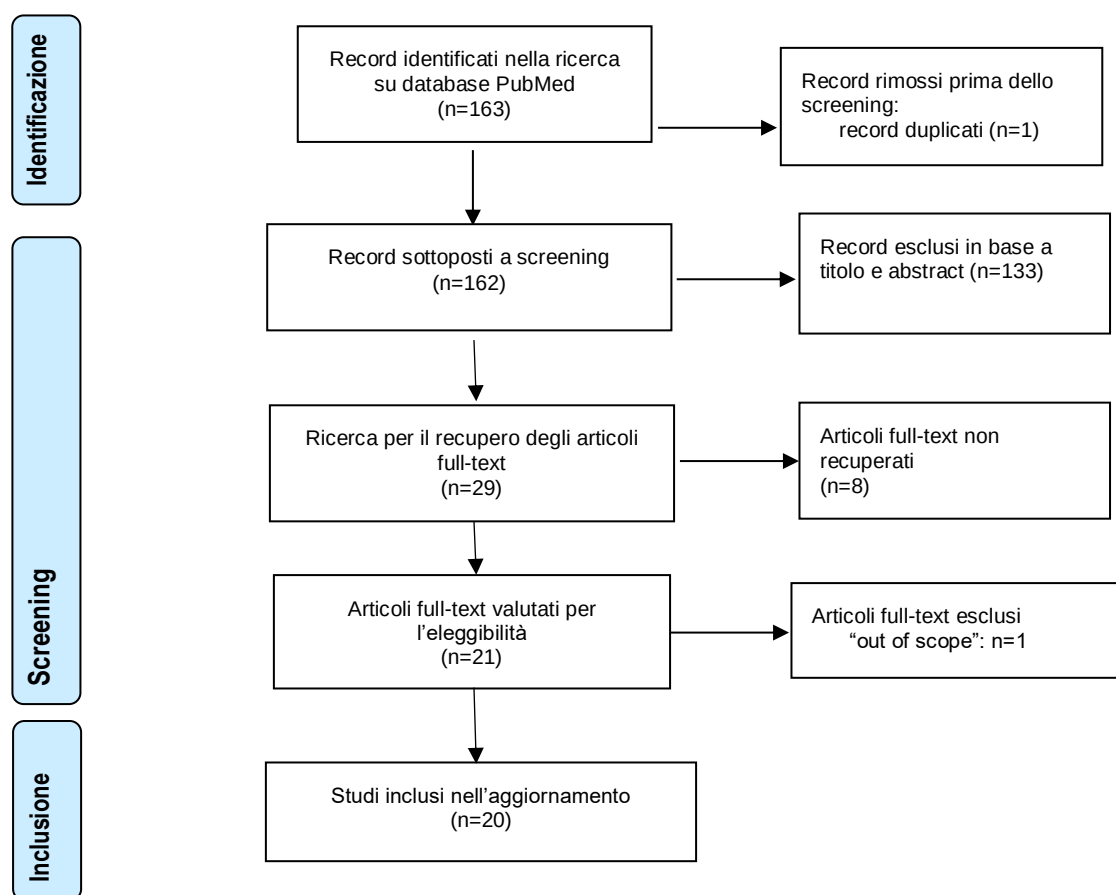
Aggiornamento della ricerca bibliografica 2024

Allo scopo di rendere disponibili le raccomandazioni contenute nel documento come Buone Pratiche Clinico Assistenziali sulla piattaforma SNLG, e nel rispetto della metodologia indicata dal CNEC, il testo è stato rivisto tra settembre e novembre 2024 aggiornando la revisione con la strategia che segue, a cura del medesimo panel multidisciplinare, costituito da tutti i delegati italiani coinvolti nell'iniziativa originale.

È stata effettuata una revisione rapida aggiornando la ricerca bibliografica sulla banca dati PubMed. Con l'obiettivo di recuperare letteratura di livello di evidenza I pubblicata in data successiva alla ricerca originale, sono stati applicati i seguenti filtri: "Randomized Controlled Trial", "Systematic Review", "English", "from 2021/8/1 to 2024/8/9".

La ricerca ha identificato 163 record. Dopo rimozione dei duplicati, i record sono stati sottoposti a screening per l'eleggibilità. Il processo di selezione è schematizzato nella figura 1.

Figura 1. Diagramma di flusso per la selezione degli studi



Analisi degli studi selezionati

Dalla pubblicazione originale a oggi sono stati pubblicati due nuovi ampi studi controllati randomizzati, lo studio CRISTAL⁷ e lo studio PREVENT CLOT⁸. Lo studio CRISTAL, condotto in Australia, ha messo a confronto enoxaparina e acido acetilsalicilico (ASA) per la tromboprofilassi in pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi di ginocchio o di anca, riscontrando una efficacia leggermente superiore dell'enoxxaparina nella prevenzione del TEV sintomatico a 90 giorni dall'intervento (3,5% vs 1.8%, $p=0.007$). Tuttavia, la differenza era attribuibile in larga parte a eventi di trombosi venosa profonda distale (2.4% vs 1.2%), mentre non si sono riscontrate differenze significative nel tasso di embolia polmonare o trombosi venosa profonda prossimale, né alcuna differenza significativa negli outcome secondari come mortalità a 90 giorni, emorragia maggiore o drenaggio persistente della ferita.

Nello studio randomizzato PREVENT CLOT, condotto in Canada e negli Stati Uniti su pazienti operati per frattura degli arti inferiori o del bacino, la tromboprofilassi con ASA è risultata non inferiore all'eparina a basso peso molecolare (EBPM) in termini di mortalità a 90 giorni e associata a bassa incidenza di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Inoltre, un'analisi secondaria di questo studio ha rilevato che, rispetto all' EBPM, l'uso di ASA migliora significativamente la soddisfazione dei pazienti nei confronti del farmaco usato per la profilassi e la costo-efficacia⁹.

La revisione sistematica con metanalisi di Wu et al¹⁰, che ha incluso entrambi gli studi sopracitati (che rappresentavano più del 90% dei pazienti totali), ha concluso che l'EBPM presenta efficacia superiore all'ASA nella tromboprofilassi dopo chirurgia ortopedica mentre non mostra differenze significative in termini di sicurezza. Per contro, la revisione sistematica di Za et al¹¹ ha concluso che l'ASA è sicuro, efficace e non inferiore ai principali anticoagulanti usati nella prevenzione di eventi tromboembolici dopo artroprotesi di ginocchio. In una precedente revisione sistematica con metanalisi, Singjie et al¹² hanno analizzato l'efficacia dell'ASA rispetto ad altri anticoagulanti, tra i quali l'enoxxaparina, nella tromboprofilassi dopo interventi di chirurgia ortopedica maggiore. L'incidenza di trombosi venosa profonda con ASA non è risultata maggiore rispetto agli altri anticoagulanti (RR = 1.18, 95% IC 0.89-1.58, p=0.25). Analogamente, l'analisi non ha riscontrato differenze significative tra l'ASA e gli altri anticoagulanti anche per mortalità, emorragie o complicanze della ferita.

In conclusione, l'analisi condotta sugli studi di livello di evidenza I pubblicati in data successiva alla ricerca della letteratura del documento originale e selezionati attraverso il processo di *screening* riportato, non offre complessivamente nuove prove che modifichino le raccomandazioni.

Bibliografia

1. ICM-VTE General Delegates. Recommendations from the ICM-VTE: General. J Bone Joint Surg Am. 2022 Mar 16;104(Suppl 1):4-162. doi: 10.2106/JBJS.21.01531. Erratum in: J Bone Joint Surg Am. 2022 Aug 3;104(15):e69. doi: 10.2106/JBJS.ER.21.01531. PMID: 35315607.
2. <https://www.jwatch.org/na54775/2022/03/24/recommendations-managing-venous-thromboembolism-related>

3. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess.* 1998;2(3):i-iv, 1–88. DOI: 10.3310/hta2030
4. Gattrell WT, Logullo P, van Zuuren EJ, et al. ACCORD (ACcurate CONsensus Reporting Document): A reporting guideline for consensus methods in biomedicine developed via a modified Delphi. *PLOS Medicine.* 2024;21(1):e1004326. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004326
5. Romanini E, Baldini A, Chisari E, Randelli F, eds. Consenso Internazionale sul Tromboembolismo Venoso in Chirurgia Ortopedica e Traumatologia (ICM-VTE). *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2023;49(Suppl. 1):1-452. <https://doi.org/10.32050/0390-0134-S333>
6. Ntalouka MP, Koutalos A, Angelis F, Bareka M, Hantes M, Karachalios T, Arnaoutoglou E. Appraisal of the clinical practice guidelines on thromboprophylaxis in orthopaedic procedures; Do we AGREE (II)? *Injury.* 2024 Jun;55(6):111517. doi: 10.1016/j.injury.2024.111517. Epub 2024 Apr 2. PMID: 38582056.
7. CRISTAL Study Group; Sidhu VS, Kelly TL, Pratt N, Graves SE, Buchbinder R, Adie S, Cashman K, Ackerman I, Bastiras D, Brighton R, Burns AWR, Chong BH, Clavisi O, Cripps M, Dekkers M, de Steiger R, Dixon M, Ellis A, Griffith EC, Hale D, Hansen A, Harris A, Hau R, Horsley M, James D, Khorshid O, Kuo L, Lewis P, Lieu D, Lorimer M, MacDessi S, McCombe P, McDougall C, Mulford J, Naylor JM, Page RS, Radovanovic J, Solomon M, Sorial R, Summersell P, Tran P, Walter WL, Webb S, Wilson C, Wysocki D, Harris IA. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA.* 2022 Aug 23;328(8):719-727. doi: 10.1001/jama.2022.13416. PMID: 35997730; PMCID: PMC9399863.
8. O'Toole RV, Stein DM, O'Hara NN, Frey KP, Taylor TJ, Scharfstein DO, Carlini AR, Sudini K, Degani Y, Slobogean GP, Haut ER, Obrebskey W, Firoozabadi R, Bosse MJ, Goldhaber SZ, Marvel D, Castillo RC; Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC). Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture. *N Engl J Med.* 2023 Jan 19;388(3):203-13.
9. O'Hara NN, Frey KP, Stein DM, Levy JF, Slobogean GP, Castillo R, Firoozabadi R, Karunakar MA, Gary JL, Obrebskey WT, Seymour RB, Cuschieri J, Mullins CD, O'Toole RV; METRC. Effect of Aspirin Versus Low-Molecular-Weight Heparin Thromboprophylaxis on Medication Satisfaction and

- Out-of-Pocket Costs: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2024 Apr 3;106(7):590-599. doi: 10.2106/JBJS.23.00824. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38381842; PMCID: PMC10980176.
10. Wu H, Zhou L, Wang Q, Wang T, Liang S. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2024 Jun 1;35(4):187-195. doi: 10.1097/MBC.0000000000001300. Epub 2024 Apr 18. PMID: 38652521; PMCID: PMC11064920.
 11. Za P, Papalia GF, Franceschetti E, Rizzello G, Adravanti P, Papalia R. Aspirin is a safe and effective thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023 Oct;31(10):4407-4421. doi: 10.1007/s00167-023-07500-1. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37449989.
 12. Singjie LC, Halomoan R, Saleh I, Sumargono E, Kholinne E. Clinical effectiveness and safety of aspirin and other anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *EFORT Open Rev*. 2022 Dec 21;7(12):792-799. doi: 10.1530/EOR-22-0053. PMID: 36541528; PMCID: PMC9880907.

4. Sintesi delle evidenze e raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale

Sezione generale

Q1 - È possibile identificare determinati pazienti come a maggior rischio di tromboembolismo venoso (TEV) rispetto ad altri?

Riposta/Raccomandazione. Alcune categorie di pazienti sono riconosciute come a maggior rischio di tromboembolismo venoso (TEV).

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.63%, in disaccordo 2.93%, astenuti 2.44% (forte consenso).

Razionale. Sono stati pubblicati numerosi studi per identificare meglio le tipologie di pazienti con rischio di TEV elevato. Secondo la letteratura attuale il rischio di TEV aumenta nei pazienti con ipoalbuminemia, malattie infiammatorie, indice di massa corporea (IMC) non ottimale, adenocarcinoma in fase attiva e neoplasie ematiche maligne, discrasie ematiche, insufficienza renale cronica (IRC) e/o virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Inoltre, è stata studiata l'eventuale associazione tra etnia e TEV.

Diversi studi hanno valutato l'associazione tra ipoalbuminemia e TEV. Uno studio del 2019 su 188 pazienti con carcinoma gastrico avanzato ha riportato una concentrazione media di albumina sierica significativamente più bassa negli individui che avevano avuto episodi di TEV rispetto ai controlli come variabile indipendente nell'analisi multivariata (3.38 mg/dL vs 3.65 mg/dL rispettivamente) ¹. Un'analisi multivariata ha indicato che l'ipoalbuminemia era significativamente correlata al TEV, fornendo un'ulteriore prova dell'associazione. Un altro studio, focalizzato sull'identificazione dei fattori di rischio per TEV in pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi di spalla (PTS), ha rilevato nei pazienti con TEV una maggior probabilità di avere un livello preoperatorio di albumina inferiore a 3.5 g/dL ². Infine, uno studio condotto in Cina, con l'obiettivo di identificare incidenza e fattori di rischio per TEV in pazienti con cancro del polmone, ha riscontrato un numero significativamente superiore di TEV nei pazienti con ipoalbuminemia (albumina < 3.5 g/dL) come fattore di rischio indipendente ³.

La letteratura attuale suggerisce che l'infiammazione sia un fattore di rischio per TEV. L'attivazione di piastrine e leucociti può innescare il sistema di coagulazione attraverso l'induzione del fattore tissutale ⁴. Uno studio pubblicato nel 2018 sullo *European Heart Journal* mostra che pazienti con artrite reumatoide (AR) e psoriasi lieve hanno un rischio significativamente aumentato di TEV, dopo aggiustamento per i fattori di rischio

tradizionali ⁵. Al contempo, i pazienti con psoriasi grave e artrite psoriasica in terapia con farmaci antireumatici hanno un rischio di TEV elevato ma non statisticamente significativo. Un'altra ricerca condotta in Svezia ha indicato un aumento del rischio di TEV all'aumentare dell'attività della malattia nell'AR ⁶. Il rischio di TEV aumenta anche nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale cronica (MICI), inclusa la colite ulcerosa e il morbo di Crohn ^{7,8}. Una ricerca pubblicata dall'associazione canadese di gastroenterologia stima che questo rischio nelle MICI sia tre volte superiore ⁹. Infine, i pazienti con fibrosi cistica possono avere un aumentato rischio di TEV a causa della trombofilia secondaria all'infiammazione, per l'uso di cateteri venosi centrali e per la diminuzione delle proteine anticoagulanti ¹⁰.

Il mantenimento di un IMC ottimale è un modo per mitigare il rischio di andare incontro a TEV. Uno studio del 2020 di Pahlkotter et al. ha mostrato che nei pazienti con obesità patologica (IMC > 40 Kg/m²) sottoposti a procedure chirurgiche d'urgenza la probabilità di diagnosticare un'embolia polmonare (EP) è 1.7 volte quella di pazienti con IMC normale. L'aumento dell'IMC è risultato anche associato alla codiagnosi di EP e trombosi venosa profonda (TVP). Inoltre, nei pazienti con IMC < 18.5 Kg/m² o > 40 Kg/m² il rischio di TEV era 1.4 volte quello dei pazienti con IMC normale ¹¹.

È stato dimostrato che tutte le forme di cancro, più comunemente l'adenocarcinoma attivo, aumentano il tasso di TEV aumentando i livelli di leucociti, piastrine e microvescicole positive al fattore tissutale (TF1). La letteratura suggerisce che, in linea di massima, i tipi di cancro possono essere suddivisi in 3 gruppi in base al rischio di TEV. I tipi di cancro ad alto rischio includono tumori di: pancreas, ovaio, cervello, stomaco, tumori dell'apparato ginecologico e neoplasie ematologiche. Il cancro del colon e quello del polmone rientrano nel gruppo a rischio intermedio di TEV, mentre la categoria a basso rischio di TEV è costituita da tumore del seno e della prostata ¹². Anche le neoplasie ematiche maligne sono associate a un rischio più elevato di TEV ¹³⁻¹⁵. Questo sottogruppo rappresenta un unicum in quanto i pazienti sono sottoposti a terapia che può essere trombogenica ¹³. Il rischio complessivo di TEV nei pazienti leucemici dipende dall'uso del trattamento con L-asparaginasi, dall'età avanzata, dalle comorbidità e dai cateteri venosi centrali ¹³. I soggetti con leucemia promielocitica acuta hanno un rischio particolarmente alto di TEV, ma anche un aumentato rischio di emorragia ¹³. Nei pazienti con linfoma aggressivo si riscontra un'elevata incidenza di TEV, pari a circa il 10% ¹³. I pazienti con mieloma multiplo a più alto rischio di TEV sono quelli che ricevono agenti immunomodulatori come

talidomide e lenalidomide ¹³. Il trapianto eterologo di cellule staminali comporta un rischio di trombosi, in particolare nei pazienti che sviluppano la malattia del trapianto contro l'ospite ¹³.

Alcune popolazioni con discrasie ematiche sono state identificate come a maggior rischio di TEV. L'anemia falciforme risulta essere associata al TEV ed è più comune nelle popolazioni africane e afroamericane ¹⁶. Kujovich et al. hanno dimostrato che la trombofilia da deficit del fattore V di Leiden è caratterizzata da una scarsa risposta anticoagulante alla proteina C attivata (PCA) e da un aumentato rischio di TEV. L'evidenza suggerisce che l'eterozigosi per la variante di Leiden ha tutt'al più un modesto effetto sul rischio di recidiva dopo il trattamento iniziale per un primo TEV. Un breve ciclo di profilassi anticoagulante in presenza di fattori di rischio circostanziale può prevenire la prima trombosi negli eterozigoti con variante di Leiden ¹⁷. In uno studio prospettico di coorte Tormene et al. hanno descritto come i difetti dell'antitrombina, della proteina C e della proteina S siano fattori di rischio ereditari ben noti per il TEV negli adulti. Lo *screening* per la trombofilia nei bambini che appartengono a famiglie con questi difetti sembra giustificato per identificare coloro che possono trarre beneficio dalla tromboprofilassi nelle situazioni a rischio di trombosi ¹⁸.

L'IRC è associata a un aumento di circa due volte del rischio di TEV e a un tasso di mortalità per TEV più elevato rispetto alla popolazione generale ¹⁹. L'aumento del rischio di TEV è classificato da velocità di filtrazione glomerulare (VFG) in declino e dall'albuminuria. La VFG è anche inversamente correlata al Fattore VIII, componente essenziale nella cascata della coagulazione; la ridotta VFG osservata nei pazienti con IRC in pratica innalza i livelli di Fattore VIII e aumenta la coagulabilità del sangue fino ad aumentare il rischio di TEV.

I pazienti HIV-positivi sono in uno stato di ipercoagulabilità intrinseca. Le proteine virali del HIV aggrediscono la funzione dell'endotelio attraverso meccanismi che riducono la sintesi di monossido di azoto e sovraregolano la proteina 1 chemioattrattante monocitaria e l'adesione; ciò si traduce in una maggior attivazione/adesione di leucociti e piastrine all'endotelio ²⁰. Un recente studio clinico multicentrico su 110 pazienti HIV-positivi e 240 HIV-negativi ha mostrato un aumento dei tassi di TEV sintomatico nel gruppo HIV positivo dopo intervento di artroprotesi di anca (PTA) o di ginocchio (PTG). Una regressione logistica multivariata, aggiustata per sesso, fumo, anamnesi di TEV e protesi articolare, ha identificato l'HIV come predittore indipendente di TEV ²¹. Quanto alla carica virale, alcuni autori hanno concluso che una carica virale più elevata, e una conta cellulare di CD4+ più bassa, era associata a un rischio più alto di TEV ²², mentre altri non hanno trovato correlazioni ²³.

Gli studi che hanno preso in considerazione l'etnia hanno prodotto risultati molto variabili. Diversi studi suggeriscono che gli afroamericani abbiano un'incidenza maggiore di TEV rispetto agli ispanici e agli abitanti delle isole asiatiche-pacifiche^{2,24}. Per contro, uno studio condotto nell'ambito di un sistema sanitario integrato non ha riscontrato differenze significative nel tasso di TEV postoperatorio tra bianchi, afroamericani e ispanici. Comunque, il modello di assicurazione universale considerato nello studio non rispecchia l'attuale sistema statunitense^{25,26}; nelle comunità in cui l'accesso alla salute non è così solido, non è chiaro se questi risultati siano applicabili. In conclusione, alcuni pazienti possono essere identificati come a maggior rischio di TEV. La letteratura attuale rivela un'associazione tra TEV e le seguenti comorbidità: ipoalbuminemia, malattia infiammatoria, IMC non ottimale, adenocarcinoma attivo e neoplasie ematologiche, discrasie ematiche, IRC e/o presenza di HIV. Inoltre, è stata studiata l'etnia senza riscontrare una chiara associazione con il rischio di TEV. Per tutti i fattori proposti come elevatori del rischio sono comunque necessari ulteriori studi per sviluppare terapie di mitigazione del rischio adeguate allo specifico processo della malattia.

Bibliografia

1. Takayoshi K, Kusaba H, Aikawa T, Koreishi S, Sagara K, Nakano M, Komoda M, Kono M, Fukata M, Arita T, Esaki T, Akashi K, Baba E. Hypoalbuminemia for the prediction of venous thromboembolism and treatment of direct oral anticoagulants in metastatic gastric cancer patients. *Gastric Cancer*. 2019 Sep; 22(5):988-98.
2. Lung BE, Kanjiya S, Bisogno M, Komatsu DE, Wang ED. Risk factors for venous thromboembolism in total shoulder arthroplasty. *JSES Open Access*. 2019 Sep 11; 3(3):183-8.
3. Liu Y, Gu Y, Yi F, Cao B. [Retrospective Analysis of Risk Factors for Venous Thromboembolism in 283 Patients with Lung Cancer during Systemic Therapy]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2019 Jul 20;22(7):419-26. Chinese.
4. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2018 May 23;6:142.
5. Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB, Takeshita J, Jon Love T, Noe MH, Chiesa Fuxench ZC, Choi HK, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population based cohort study. *Eur Heart J*. 2018 Oct 14;39(39):3608-14.

6. Molander V, Bower H, Frisell T, Askling J. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb;80(2):169-75.
7. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020 Mar 28;26(12):1231-41.
8. Murthy SK, Robertson McCurdy AB, Carrier M, McCurdy JD. Venous thromboembolic events in inflammatory bowel diseases: A review of current evidence and guidance on risk in the post-hospitalization setting. *Thromb Res*. 2020 Oct;194:26-32.
9. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Kearon C. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):835-848.e6.
10. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Feb;47(2):105-12.
11. Pahlkötter MK, Mohidul S, Moen MR, Digney BW, Holmes S, Muertos K, Sciarretta JD, Davis JM. BMI and VTE Risk in Emergency General Surgery, Does Size Matter? An ACS-NSQIP Database Analysis. *Am Surg*. 2020 Dec;86(12):1660-5.
12. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017 Sep 28;130(13):1499-506.
13. Kekre N, Connors JM. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2019 Jan; 33:24-32.
14. Elice F, Rodeghiero F. Hematologic malignancies and thrombosis. *Thromb Res*. 2012 Mar;129(3):360-6.
15. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol*. 2012 Nov;24(6):702-10.
16. Lizarralde-Iragorri MA, Shet AS. Sickle Cell Disease: A Paradigm for Venous Thrombosis Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 25;21(15):E5279.
17. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med*. 2011 Jan;13(1):1-16.

18. Tormene D, Campello E, Simion C, Turatti G, Marobin M, Radu CM, Pontarin A, Prandoni P, Simioni P. Incidence of VTE in asymptomatic children with deficiencies of antithrombin, protein C, and protein S: a prospective cohort study. *Blood Adv.* 2020 Nov 10;4(21):5442-8.
19. Cheung KL, Bouchard BA, Cushman M. Venous thromboembolism, factor VIII and chronic kidney disease. *Thromb Res.* 2018 Oct;170:10-9.
20. Agrati C, Mazzotta V, Pinnetti C, Biava G, Bibas M. Venous thromboembolism in people living with HIV infection (PWH). *Transl Res.* 2021 Jan;227:89-99.
21. Olson JJ, Schwab PE, Jackson J, Lange JK, Bedair HS, Abdeen A. HIV-Positive Patients Are at Increased Risk of Venous Thromboembolism After Total Joint Replacement. *J Am Acad Orthop Surg.* 2021 Jun 1;29(11):479-85.
22. Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Review: thromboses among HIVinfected patients during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Patient Care STDS.* 2008 Oct;22(10):771-8.
23. Saif MW, Bona R, Greenberg B. AIDS and thrombosis: retrospective study of 131 HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2001 Jun;15(6):311-20.
24. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I4-8.
25. Hinman AD, Chan PH, Prentice HA, Paxton EW, Okike KM, Navarro RA. The Association of Race/Ethnicity and Total Knee Arthroplasty Outcomes in a Universally Insured Population. *J Arthroplasty.* 2020 Jun;35(6):1474-9.
26. Okike K, Chan PH, Prentice HA, Navarro RA, Hinman AD, Paxton EW. Association of Race and Ethnicity with Total Hip Arthroplasty Outcomes in a Universally Insured Population. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Jul 3;101(13):1160-7.

Q2 - Esistono fattori genetici predisponenti al TEV?

Risposta/Raccomandazione. Esistono 5 trombofilie tipiche che comportano una predisposizione genetica al TEV. Gran parte dei fattori di rischio ereditari rimane inesplorata e molti nuovi loci associati al rischio di TEV continuano ad essere identificati.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 98.60%, in disaccordo 0.47%, astenuti 0.93% (forte consenso).

Razionale. Il TEV, che comprende la TVP e l'EP, è una patologia multifattoriale con molti fattori di rischio ereditari ed acquisiti noti. Una storia familiare di TEV si stima abbia un odds ratio (OR) di 2.2-2.7^{27,28}. Mediante studi basati su famiglie negli ultimi 60 anni sono state identificate molte variazioni genetiche che influenzano il rischio di TEV. I primi report di familiarità del TEV risalgono agli anni '90. Sono state descritte cinque trombofilie: carenza di antitrombina ereditaria, carenza di proteina C, carenza di proteina S, mutazione del fattore V di Leiden e della protrombina. Queste trombofilie tipiche sono state associate ad aumentato rischio di TEV e a familiarità per il TEV^{29,30}. Da allora, altri loci come quello del gruppo sanguigno non-O (ABO), della catena gamma del fibrinogeno (FGC) e dell'iperomocisteinemia (MTHFR) sono stati associati ad aumentato rischio di TEV. Molti altri loci associati ad aumentato rischio di TEV continuano ad essere scoperti attraverso studi di associazione estesi a tutto il genoma³¹⁻³⁵.

La proteina C, la proteina S e l'antitrombina sono inibitori naturali della coagulazione e la loro carenza determina uno stato di ipercoagulabilità. Le carenze sono tipicamente dovute a mutazioni con perdita di funzione nei geni PROC, PROS1 and SERPINC1 che codificano rispettivamente per la proteina C, la proteina S e l'antitrombina. Le proteine C e S sono glicoproteine dipendenti dalla vitamina K che inibiscono i fattori VIIIa e Va, rispettivamente cofattori nell'attivazione del Fattore X e della protrombina³⁶. I deficit di proteina C e di proteina S sono tratti autosomici dominanti presenti in meno del 1% della popolazione generale e nel 2-3% dei pazienti con TEV³⁰. Si è osservato che pazienti con carenza di proteina C confermata dall'analisi del DNA hanno un rischio relativo di TEV pari a 6.5 rispetto ai controlli³⁷. In uno studio su gruppi familiari i parenti di primo grado con carenza di proteina S avevano un rischio di trombosi 5 volte superiore a quello di soggetti con gene PROS1 normale³⁸. In uno studio caso-controllo che confrontava pazienti con primo episodio di TEV e controlli, i pazienti con livelli di proteina S nel 2.5-esimo percentile e al di sotto dello 0.1-esimo percentile avevano rispettivamente un OR pari a 2.31 (intervallo di confidenza [IC] al 95%, 1.06-5.05) e 5.44 (95% IC, 0.61-48.78)³⁹.

L'antitrombina è un inibitore della serin proteasi e agisce inibendo la trombina e il Fattore X attivato (FXa), riducendo così la generazione e l'emivita della trombina. Il gene SERPIN1 è ubicato sul cromosoma 1q 23 - 25 e le mutazioni più comuni sono missenso e non senso. Delle cinque trombofilie tipiche, la carenza di antitrombina, che è la meno comune, è presente in meno dello 0.2% della popolazione generale e nel 1% dei

pazienti con TEV ³⁰. Una metanalisi di valutazione del TEV in soggetti con carenza di antitrombina ha riscontrato un OR di 14.0 (95% IC, 5.5-29.0) per il primo episodio di TEV rispetto ai controlli e un rischio annuale di TEV del 2.3% (95% IC, 0.2-6.5%) nei soggetti con deficit di antitrombina ⁴⁰. Sebbene la carenza di antitrombina sia la meno comune delle trombofilie tipiche, tale carenza determina un aumento del rischio relativo di un primo episodio di TEV e di recidiva.

Il Fattore V e la protrombina sono fattori di coagulazione e le mutazioni con guadagno di funzione determinano uno stato di ipercoagulabilità. Il Fattore V di Leiden è caratterizzato da resistenza alla proteina C attivata sul fattore V (resistenza alla PCA). Quando la proteina C inattiva si lega alla trombina si forma la PCA che inattiva i Fattori Va e VIIIa tagliandoli in punti specifici. La mutazione più comune, rs6025, è una mutazione puntiforme in cui l'arginina è sostituita dalla glutammina in corrispondenza del punto di taglio da parte della PCA ^{31,41}. La mutazione del Fattore V di Leiden è la trombofilia più diffusa e si stima sia associata fino al 20% dei pazienti con un primo episodio di TEV ³⁷. Lo studio sulla gestione del colesterolo elevato nel gruppo di prevenzione primaria di giapponesi adulti (*Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese* - MEGA) ha valutato i pazienti con un primo episodio di TEV, riscontrando mutazioni in eterozigosi nel 14.8% dei pazienti e nel 5.2% dei controlli, e mutazioni in omozigosi rispettivamente nello 0.7% e nello 0.2%. I soggetti con mutazione del Fattore V di Leiden avevano un OR di 3.3 rispetto ai controlli (95% IC, 2.6-4.1) ⁴².

La protrombina è un precursore della trombina che viene scisso proteoliticamente dal fattore Xa per formare la trombina. La mutazione più comune del gene F2 è G20210A, una mutazione puntiforme che sostituisce l'adenosina con la guanosina determinando perdita di funzione ⁴³. I pazienti eterozigoti per protrombina G20210A hanno livelli plasmatici di protrombina elevati, ma l'esatto meccanismo alla base dell'aumento del rischio di TEV non è chiaro. In uno studio caso-controllo l'allele A20210 della protrombina è stato rinvenuto nel 8.01% dei pazienti con TEV rispetto al 2.29% nei controlli ($p < 0.001$) ed è risultato associato ad aumentato rischio di TEV (OR 3.88; 95% IC, 2.23-6.74) ⁴⁴. Altre serie caso-controllo hanno riportato OR simili, da 2.8 a 3.8 ^{43,45}.

Larga parte di ereditarietà del TEV resta sconosciuta e si assiste a un continuo sforzo di identificazione dei loci associati a TEV mediante studi di associazione estesi a tutto il genoma (*genome-wide association study* - GWAS) che confrontano il DNA di ampie coorti di pazienti con TEV con quello di soggetti-controllo.

Nell'ambito di tre recenti GWAS sono stati scoperti, rispettivamente, quattordici, ventidue e venti geni di suscettibilità per il TEV ³³⁻³⁵. I polimorfismi a singolo nucleotide (*single-nucleotide polymorphism*, SNP) identificati in questi tre studi e quelli identificati in precedenza sono indicati in Tabella I. Molti loci connessi al TEV e già noti sono associati alla cascata della coagulazione. Herrera-Riveor et al. hanno identificato venti geni di suscettibilità per il TEV non direttamente coinvolti nella cascata coagulativa e hanno suggerito che l'aumento di rischio per TEV sia dovuto a un possibile effetto su formazione o funzione delle piastrine, sviluppo cardiovascolare, riparazione e/o infiammazione ³³. Idealmente, in futuro potrebbero essere determinati i profili genetici dei pazienti chirurgici per valutarne il rischio di sviluppare un TEV. Ulteriori studi dovranno valutare il meccanismo di azione dei loci scoperti di recente e il potenziale meccanismo rispetto al TEV.

Le cinque forme ereditarie tipiche di trombofilia includono le carenze di proteina C, di proteina S e di antitrombina, il Fattore V di Leiden e la protrombina G20210A. Le tre carenze sono generalmente dovute a mutazioni con perdita di funzione che determinano uno stato di ipercoagulabilità, mentre il Fattore V di Leiden e la protrombina G20210A derivano da mutazioni con guadagno di funzione e in genere si rinvencono in pazienti con TEV non selezionati. Comunque, le trombofilie tipiche costituiscono solo una piccola parte del rischio congenito di TEV e sono necessarie ulteriori ricerche per l'identificazione di nuovi loci e la determinazione del relativo impatto sul rischio di TEV.

Tabella I. Loci significativi per TEV in tutto il genoma emersi da tre studi GWAS ^{34,35,46}						
Gene/Locus	rs ID †	Cromosoma	Posizione ‡	A1	A2	Conseguenza
F5	rs6025	1	169519049	T	C	Arg534Gln
C4BPA	rs2842700	1	207282149	A	C	introne
FF5	rs4524	1	169511755	C	T	Lys858Arg
KIF26B	rs1756912	1	245588095	A	G	introne
RGSL1	rs55897462	1	182512200	G	T	introne
CSRP1	rs13084580	2	127962493	T	C	5'UTR
PROS1	rs6795524	2	68619981	G	A	introne
POLE4	rs74965230	2	75182831	C	T	intergenica
RP11-122C5.1	rs16867574	3	39188182	C	T	a valle
STXBP5	rs7739314	3	93650604	C	A	a valle
FGG	rs2066865	4	155525276	A	G	a valle
F11	rs4253417	4	187199005	C	T	introne
FGG	rs2066864	4	155525695	A	G	introne
F11	rs2289252	4	187207381	T	C	introne
F11	rs2036914	4	187192481	T	C	introne
F11	rs4253421	4	187204937	A	G	introne
HLA-C	rs2074492	5	38708554	T	C	a monte
OSMR-AS1	rs4869589	5	38707871	T	G	introne
SCARA5	rs10087301	6	147709180	A	G	introne
GRK5	rs10886430	6	31239869	G	A	introne
STXBP5	rs9373523	6	147701133	T	G	introne
ZFPM2	rs4734879	8	106583124	A	G	introne
MYRF	rs174536	8	27820792	A	C	introne
ZFPM2	rs4541868	8	106590705	A	C	introne
ASH2L	rs149680046	8	37968307	T	C	missense
ABO	rs9411377	9	136145404	A	C	introne
ABO	rs8176749	9	136131188	T	C	sinonimo
ABO	rs687289	9	136137106	A	G	introne
ABO	rs2519093	9	136141870	T	C	introne
ABO	rs579459	9	136154168	C	T	introne
TSPAN15	rs78707713	10	71245276	T	C	introne
SBN01	rs12824685	10	121010256	G	T	introne
TSPAN15	rs78707713	10	71245276	C	T	introne
NRG3	rs1649936	10	83969121	T	C	introne
F2	rs1799963	11	46761055	A	G	3'UTR
VWF	rs216296	11	61551927	G	A	introne
F2 (LRP4)§	rs191945075	11	46933311	A	G	a valle (introne)
F2	rs3136516	11	46760756	G	A	introne
F10	rs3211752	12	123817569	G	A	introne
CATSPERB	rs57328376	12	6154670	G	A	introne
MPHOSPH9	rs2851436	12	123667354	G	T	introne
VWF	rs1558519	12	6153738	G	A	introne
VWF	rs216311	12	6128443	T	C	Thr1381Ala
PLCG2	rs12445050	13	113787459	T	C	introne
SMG6	rs1048483	14	92235039	T	C	introne
AGBL1	rs72755680	15	87509243	C	A	ncRNA introne
PEPD	rs731839	16	81870969	A	G	introne
GP6	rs1654425	17	1966457	C	T	sinonimo
SLC44A2	rs2288904	19	10742170	G	A	Gln154Arg
CYP27C1	rs7585314	19	33899065	T	C	introne
PLEK	rs1867312	19	55538980	C	A	introne
SLC44A2	rs4548995	19	10740871	G	C	introne
GP6(NLRP2) §	rs1671135	19	55511873	G	C	a valle (introne)
PSG8	rs59559305	19	43283623	A	G	introne
SNRNP70	19:49596145	19	49596145	C	T	introne
(CD93)	rs6083037	20	23182559	A	T	intergenica

(continua)

Tabella I. (segue)						
Gene/Locus	rs ID †	Cromosoma	Posizione ‡	A1	A2	Conseguenza
EDEM2	rs10747514	20	33775369	A	G	introne
PROCR	rs6088735	20	33745676	T	C	introne
PROCR	rs867186	20	33764554	G	A	Ser219Gly
NCAM2	rs62207434	21	22780048	T	C	introne
A4GALT	rs9607928	22	43111772	A	C	introne
BRCC3	rs7051718	X	154332656	T	C	introne
F9	rs6048	X	138633280	A	G	Thr194Ala
(BCOR) §	rs3002417	X	39708724	T	C	intergenica
F8	rs143478537	X	154424170	G	C	a monte

TEV=tromboembolismo venoso; GWAS=studi associativi estesi a tutto il genoma (genome-wide association studies); A1=allele di riferimento; A2: allele alternativo. †Reference SNP Cluster ID. ‡ Posizione variante sul cromosoma. §Geni di varianti che sono al di fuori dei limiti del trascritto che codifica per proteine sono mostrati con il gene più vicino tra parentesi

Bibliografia

27. Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):610-5.
28. Dowling NF, Austin H, Dilley A, Whitsett C, Evatt BL, Hooper WC. The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: the GATE Study. *J Thromb Haemost.* 2003 Jan;1(1):80-7.
29. Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, Lind-Hallden C, Hallden C, Elf J. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol.* 2020 Sep;13(9):971-81.
30. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost.* 2015 Nov;114(5):885-9.
31. Zhang Y, Zhang Z, Shu S, Niu W, Xie W, Wan J, Zhai Z, Wang C. The genetics of venous thromboembolism: a systematic review of thrombophilia families. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Feb;51(2):359-69.
32. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J.* 2006 Sep 12;4:15.
33. Herrera-Rivero M, Stoll M, Hegenbarth JC, Rühle F, Limperger V, Junker R, Franke A, Hoffmann P, Shneyder M, Stach M, Nowak-Göttl U. Single- and Multimarker Genome-Wide Scans Evidence Novel Genetic Risk Modifiers for Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2021 Sep;121(9):1169-80.
34. Klarin D, Busenkell E, Judy R, Lynch J, Levin M, Haessler J, Aragam K, Chaffin M, Haas M, Lindström S, Assimes TL, Huang J, Min Lee K, Shao Q, Huffman JE, Kabrhel C, Huang Y, Sun YV, Vujkovic M, Saleheen D, Miller DR, Reaven P, DuVall S, Boden WE, Pyarajan S, Reiner AP, Trégouët DA, Henke P, Kooperberg C,

- Gaziano JM, Concato J, Rader DJ, Cho K, Chang KM, Wilson PWF, Smith NL, O'Donnell CJ, Tsao PS, Kathiresan S, Obi A, Damrauer SM, Natarajan P; INVENT Consortium; Veterans Affairs' Million Veteran Program. Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease. *Nat Genet.* 2019 Nov;51(11):1574-9.
35. Lindström S, Wang L, Smith EN, Gordon W, van Hylckama Vlieg A, de Andrade M, Brody JA, Pattee JW, Haessler J, Brumpton BM, Chasman DI, Suchon P, Chen MH, Turman C, Germain M, Wiggins KL, MacDonald J, Braekkan SK, Armasu SM, Pankratz N, Jackson RD, Nielsen JB, Giulianini F, Puurunen MK, Ibrahim M, Heckbert SR, Damrauer SM, Natarajan P, Klarin D, de Vries PS, Sabater-Lleal M, Huffman JE, Bammler TK, Frazer KA, Mc-Cauley BM, Taylor K, Pankow JS, Reiner AP, Gabrielsen ME, Deleuze JF, O'Donnell CJ, Kim J, McKnight B, Kraft P, Hansen JB, Rosendaal FR, Heit JA, Psaty BM, Tang W, Kooperberg C, Hveem K, Ridker PM, Morange PE, Johnson AD, Kabrhel C, Trégouët DA, Smith NL; Million Veteran Program; CHARGE Hemostasis Working Group. Genomic and transcriptomic association studies identify 16 novel susceptibility loci for venous thromboembolism. *Blood.* 2019 Nov 7;134(19):1645-57.
36. Dahlbäck B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure- function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Jul;25(7):1311-20.
37. Koster T, Rosendaal FR, Briët E, van der Meer FJ, Colly LP, Trienekens PH, Poort SR, Reitsma PH, Vandenbroucke JP. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood.* 1995 May 15;85(10):2756-61.
38. Makris M, Leach M, Beauchamp NJ, Daly ME, Cooper PC, Hampton KK, Bayliss P, Peake IR, Miller GJ, Preston FE. Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. *Blood.* 2000 Mar 15;95(6):1935-41.
39. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, Garcia AA, de Visser MC, Doggen CJ, Lijfering WM, Reitsma PH, Rosendaal FR. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood.* 2013 Oct 31; 122(18):3210-9.
40. Croles FN, Borjas-Howard J, Nasserinejad K, Leebeek FWG, Meijer K. Risk of Venous Thrombosis in Antithrombin Deficiency: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2018 Jun;44(4):315-26.

41. Zöller B, Li X, Ohlsson H, Ji J, Memon AA, Svensson PJ, Palmér K, Dahlbäck B, Sundquist J, Sundquist K. Epidemiology of Familial Aggregation of Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Nov;42(8):821-32.
42. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):715-22.
43. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 Nov 15;88(10):3698-703.
44. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, D'Andrea G, Cappucci G, Iannaccone L, Vecchione G, Grandone E, Di Minno G. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G—> A20210 gene variant. *Ann Intern Med*. 1998 Jul 15; 129(2):89-93.
45. Hillarp A, Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1997 Sep;78(3):990-2.
46. Oudot-Mellakh T, Cohen W, Germain M, Saut N, Kallel C, Zelenika D, Lathrop M, Trégouët DA, Morange PE. Genome wide association study for plasma levels of natural anticoagulant inhibitors and protein C anticoagulant pathway: the MARTHA project. *Br J Haematol*. 2012 Apr;157(2):230-9.

Q3 - Esiste una correlazione tra età e rischio di TEV nei pazienti che si sottopongono a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. L'aumento dell'età è associato a un aumentato rischio di TEV nei pazienti che si sottopongono a interventi ortopedici.

Forza della Raccomandazione. Forte

Voto dei delegati. D'accordo 99.53%, in disaccordo 0.47%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. L'aumento dell'età è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di TEV ⁴⁷⁻⁵⁵ e per un esito sfavorevole dopo TEV acuto ^{54,56-61}. È dimostrato che l'incidenza di questa complicanza aumenta esponenzialmente con l'età ^{55,62} e l'aumento di rischio è simile nei maschi e nelle femmine ⁵⁵. Gli studi hanno rivelato che anche la prevalenza di fattori di rischio per TEV noti varia con l'età ⁶³. In aggiunta alla chirurgia

maggiore, i tumori maligni rappresentano circa il 20% dell'incidenza complessiva di TEV^{64,65}. Per lo sviluppo di TEV sono importanti anche i fattori familiari e genetici, sebbene il contributo relativo dei fattori familiari declini con l'età⁵⁵. Vari studi epidemiologici hanno dimostrato che il tasso di eventi di TEV dopo sostituzione protesica del ginocchio o dell'anca aumenta significativamente con l'età del paziente⁶⁶⁻⁸⁴.

Vengono di seguito presentati i risultati di alcuni studi chiave. Su 19586 pazienti sottoposti a intervento primario di PTA e su 24059 pazienti sottoposti ad intervento primario di PTG, White et al. hanno dimostrato che l'età del paziente era associata indipendentemente con una complicanza tromboembolica (OR 1.15 per ogni aumento di 10 anni in età fino a 50 anni e intervallo di confidenza IC al 95%, 1.1-1.3)⁷⁰. In uno studio su scala nazionale su 1885839 pazienti sottoposti a sostituzione protesica dell'anca in Germania dal 2005 al 2016, Keller et al. hanno riportato che il numero di eventi di TEV aumentava con l'età (b 0.33 per decade di età [95% IC 0.30-0.35])⁶⁷. Un secondo studio su 1804496 pazienti ospedalizzati per intervento primario di PTG ha dimostrato che il rischio di TEV era età-dipendente (b 0.14 [95% IC 0.12-0.15] per decade di età)⁶⁸. In accordo con questi riscontri, nel Registro delle Artroprotesi di Ginocchio Danese Pedersen et al. hanno identificato 37223 interventi primari effettuati dal 1997 al 2007 in pazienti sottoposti a tromboprolifassi farmacologica⁷⁷. Il rischio di ospedalizzazione con TEV aumentava con l'età ed era più alto al di sopra degli 80 anni (rischio relativo aggiustato [RR] 1.58 [95% IC 1.01-2.47]) rispetto a pazienti con età < 50 anni⁷⁷. Yhim et al. hanno analizzato 306912 pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi (261260 PTG e 45652 PTA) nel database dell'*Health Insurance Review and Assessment Service* [HIRA]⁸¹. I pazienti di età ≥ 60 anni (OR 2.20 [95% IC 1.98-2.45]) mostravano un rischio di TEV postoperatorio superiore rispetto a pazienti di età < 60 anni⁸¹. Nell'ambito del New York State database Lyman et al. hanno analizzato 152461 pazienti sottoposti a PTA e 162085 sottoposti a PTG tra il 1985 e il 2003⁸⁴. L'aumento dell'età risultava associato ad un numero maggior di eventi di TEV (PTA: OR 1.03 per un aumento di 10 anni di età [95% IC 1.00-1.06]; PTG: OR 1.10 per un aumento di 10 anni di età [95% IC 1.07-1.13])⁸⁴. In un altro studio Wu et al. hanno analizzato 114026 pazienti sottoposti a PTA (n = 61460) o a PTG (n = 52566) dal 2002 al 2006 nel *National Health Insurance database* di Taiwan, riscontrando che i tassi di TEV nei pazienti con range di età 60-69 anni (OR 2.33 [95% IC 1.34-4.06]) e 70-79 anni (OR 1.90 [95% IC 1.15-3.16]) erano più alti rispetto a quelli dei pazienti di età < 50 anni

⁷⁶.

Per contro, solo pochi studi non hanno riscontrato alcuna correlazione tra età e incidenza di TEV ⁸⁵⁻⁸⁷. D'altro canto, sono stati riportati risultati divergenti per PTA e PTG ^{78,80}. I dati del Database Nazionale Spagnolo di Dimissione dal 2005 al 2006 hanno mostrato un'associazione tra età > 70 e TEV nella PTA (OR 1.5 [95% IC 1.1-1.9]) ma nessuna associazione nella PTG ⁷⁹. Analizzando 93071 PTA e 223600 PTG nel *Nationwide Inpatient Sample* [NIS] database tra il 2003 e il 2006 Kapoor et al. hanno osservato che un'età ≥ 80 anni era accompagnata da un più alto tasso di TEV postoperatorio a seguito di PTA rispetto ai pazienti di età compresa tra 65 e 69 anni (OR 1.30 [95% IC 1.05-1.60]) mentre l'età avanzata non risultava associata a una più alta incidenza di TEV nei pazienti sottoposti a PTG ⁷⁸.

Sebbene il tasso di TEV dopo interventi chirurgici ortopedici a carico degli arti superiori sia sostanzialmente più basso rispetto al tasso di TEV dopo interventi sugli arti inferiori ⁸⁸, un aumento età-dipendente è stato osservato nella maggior parte degli studi ^{84,89-91}. Nello studio di Lyman et al. su 13759 pazienti sottoposti a sostituzione protesica della spalla si è osservato un aumento dell'incidenza di TEV per ogni decade di età aggiuntiva (OR 1.19 [95% IC 1.02-1.37]) ⁸⁴. In linea con questo risultato, Kunutsor et al. hanno condotto un ampio studio su 672495 interventi primari di protesi di spalla e di gomito osservando che un'età ≥ 70 anni era associata ad elevato rischio di TEV (RR 1.15 [95% IC 1.08-1.22]) ⁸⁹. Analogamente Jameson et al. hanno riscontrato un aumento del rischio TEV dopo artroscopia di spalla in 65302 pazienti di età ≥ 70 anni rispetto a soggetti con meno di 60 anni, ma tale associazione non è stata dimostrata in 10229 pazienti sottoposti a sostituzione protesica della spalla e in 4696 pazienti operati per frattura dell'omero prossimale ⁹⁰.

I dati in merito all'influenza dell'età sul rischio di TEV in pazienti con frattura degli arti inferiori e nella chirurgia ortopedica oncologica non sono coerenti ⁹²⁻¹⁰¹. In pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per fratture dell'arto inferiore, un'età ≥ 60 anni è stata identificata come fattore di rischio per TEV (RR 1.85 [95% IC 1.34-2.55]) in 191294 pazienti ⁹². Analogamente, Park et al. hanno dimostrato che un'età ≥ 60 anni era associata a più alto rischio di TEV (OR 3.1 [1.3-7.4]) in 901 pazienti sottoposti a trattamento chirurgico di fratture al di sotto dell'anca ⁹⁵. Inoltre, Zhang et al. hanno riportato che pazienti di età ≥ 65 anni hanno un più elevato rischio di trombosi venosa profonda preoperatoria a seguito di fratture chiuse di femore distale (OR 4.39 [95% ICI 1.73-11.16]) ¹⁰². Viceversa, lo studio di McNamara et al. su 5300 pazienti con frattura del femore prossimale non ha rilevato alcun effetto età-dipendente sull'insorgenza di TEV ⁹⁴.

Congiusta et al. hanno utilizzato il database NIS per determinare l'incidenza di TEV dopo intervento chirurgico per tumore muscoloscheletrico maligno e benigno ¹⁰¹. Dall'analisi di più di 18000 casi di tumore benigno e più di 69000 casi di tumore maligno è emerso che tutte le fasce di età, ad eccezione dei casi ≥ 80 anni, avevano una frequenza di TEV più alta a seguito di interventi di chirurgia ortopedica per tumore maligno rispetto al gruppo di età < 30 anni ¹⁰¹, mentre tra i pazienti operati per tumore muscoloscheletrico benigno solo quelli di età ≥ 80 anni avevano un aumentato tasso di TEV ¹⁰¹. Fu et al. hanno dimostrato che nei pazienti operati per tumori muscoloscheletrici un'età > 60 anni era associata a più alta incidenza di TEV rispetto ai pazienti con meno di 60 anni (26.4% vs 21.2%) ⁹³. Lo studio di Yamaguchi et al. ha identificato l'età > 70 anni quale fattore di rischio per eventi di TEV in 94 pazienti sottoposti a resezione di tumore muscoloscheletrico ⁹⁸. Per contro altri studi non hanno rinvenuto alcuna associazione tra età e insorgenza di TEV ^{96,97,99,100}.

A fronte dell'abbondanza di studi basati su registri nazionali con ampie coorti di pazienti sottoposti a interventi di sostituzione protesica articolare primaria, osteosintesi di fratture e chirurgia tumorale ortopedica, c'è ampia evidenza a supporto di un'associazione tra l'aumento di età e un più elevato rischio di TEV dopo chirurgia ortopedica ^{66-82,84,89-92,95,101}. Quest'associazione è risultata più forte nei pazienti sottoposti a intervento di PTA ⁶⁶⁻⁸² rispetto all'intervento di PTG ⁷⁸⁻⁸⁰. Sebbene l'età di un paziente sembri essere un fattore di rischio per TEV più debole rispetto ad altri fattori di rischio (quali ad esempio l'immobilizzazione), bisogna riconoscere che anche la prevalenza di fattori di rischio tromboembolico importanti concomitanti (come, ad esempio, il cancro) aumenta con l'avanzare dell'età ^{64,65,69,71,75,103}.

Bibliografia

47. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 8;164(20):2260-5.
48. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000 May;83(5):657-60.
49. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet.* 2005 Mar 26;365(9465): 1163-74.
50. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMJ.* 2011 Aug 16;343:d4656.

51. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585-93.
52. 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 Jun 17;350(25):2558-63.
53. Fimognari FL, Repetto L, Moro L, Gianni W, Incalzi RA. Age, cancer and the risk of venous thromboembolism. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Sep;55(3):207-12.
54. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):522-9.
55. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism: a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation.* 2011 Aug 30;124(9):1012-20.
56. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008 Apr 1; 117(13):1711-6.
57. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000 Jun 20;101(24):2817-22.
58. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
59. Uresandi F, Otero R, Cayuela A, Cabezudo MA, Jiménez D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Nauffal D. [A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism]. *Arch Bronconeumol.* 2007 Nov;43(11):617-22. Spanish.
60. Keller K, Beule J, Coldewey M, Dippold W, Balzer JO. Impact of advanced age on the severity of normotensive pulmonary embolism. *Heart Vessels.* 2015 Sep;30(5):647-56.

61. Keller K, Beule J, Coldewey M, Geyer M, Balzer JO, Dippold W. The risk factor age in normotensive patients with pulmonary embolism: Effectiveness of age in predicting submassive pulmonary embolism, cardiac injury, right ventricular dysfunction and elevated systolic pulmonary artery pressure in normotensive pulmonary embolism patients. *Exp Gerontol*. 2015 Sep;69:116-21.
62. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):692-9.
63. Linnemann B, Weingarz L, Schindewolf M, Schwonberg J, Weber A, Herrmann E, Lindhoff-Last E. Prevalence of established risk factors for venous thromboembolism according to age. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2014 Apr;2(2):131-9.
64. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL Jr, Castro MA, Calderaro D, Jardim CVP, Souza R. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev*. 2019 Mar 27;28(151):180119.
65. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3-14.
66. Baser O, Supina D, Sengupta N, Wang L, Kwong L. Impact of postoperative venous thromboembolism on Medicare recipients undergoing total hip replacement or total knee replacement surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2010 Sep 1;67(17):1438-45.
67. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtmann I, Münzel T, Engelhardt M, Goldhofer M, Konstantinides SV, Drees P. Venous thromboembolism in patients hospitalized for hip joint replacement surgery. *Thromb Res*. 2020 Jun;190:1-7.
68. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtmann I, Münzel T, Engelhardt M, Eckhard L, Konstantinides SV, Drees P. Venous thromboembolism in patients hospitalized for knee joint replacement surgery. *Sci Rep*. 2020 Dec 31;10(1):22440.
69. White RH, Henderson MC. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and knee replacement surgery. *Curr Opin Pulm Med*. 2002 Sep;8(5):365-71.
70. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med*. 1998 Jul 27;158(14):1525-31.

71. 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 Dec 14;343(24):1758-64.
72. Samama CM, Ravaud P, Parent F, Barré J, Mertl P, Mismetti P. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *J Thromb Haemost*. 2007 Dec;5(12):2360-7.
73. Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015 Jun;135(6):759-72.
74. White RH, Zhou H, Gage BF. Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery. *J Thromb Haemost*. 2004 Aug;2(8):1327-33.
75. Beksac, B, González Della Valle A, Salvati EA. Thromboembolic disease after total hip arthroplasty: who is at risk? *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Dec;453(453): 211-24.
76. Wu PK, Chen CF, Chung LH, Liu CL, Chen WM. Population-based epidemiology of postoperative venous thromboembolism in Taiwanese patients receiving hip or knee arthroplasty without pharmacological thromboprophylaxis. *Thromb Res*. 2014 May; 133(5):719-24.
77. Pedersen AB, Mehnert F, Johnsen SP, Husted S, Sorensen HT. Venous thromboembolism in patients having knee replacement and receiving thromboprophylaxis: a Danish population-based follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Jul 20;93(14):1281-7.
78. Kapoor A, Labonte AJ, Winter MR, Segal JB, Silliman RA, Katz JN, Losina E, Berlowitz D. Risk of venous thromboembolism after total hip and knee replacement in older adults with comorbidity and co-occurring comorbidities in the Nationwide Inpatient Sample (2003-2006). *BMC Geriatr*. 2010 Sep 17;10:63.
79. Guijarro R, Montes J, San Román C, Arcelus JJ, Barillari G, Granero X, Monreal M; Findings from the Spanish National Discharge Database. Venous thromboembolism and bleeding after total knee and hip arthroplasty. *Thromb Haemost*. 2011 Apr;105(4):610-5.
80. Migita K, Bito S, Nakamura M, Miyata S, Saito M, Kakizaki H, Nakayama Y, Matsusita T, Furuichi I, Sasazaki Y, Tanaka T, Yoshida M, Kaneko H, Abe I, Mine T, Ihara K, Kuratsu S, Saisho K, Miyahara H, Segata T, Nakagawa Y, Kamei M, Torigoshi T, Motokawa S. Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jul 21;16(4): R154.

81. Yhim HY, Lee J, Lee JY, Lee JO, Bang SM. Pharmacological thromboprophylaxis and its impact on venous thromboembolism following total knee and hip arthroplasty in Korea: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017 May 24;12(5): e0178214.
82. Gade IL, Kold S, Severinsen MT, Kragholm KH, Torp-Pedersen C, Kristensen SR, Riddersholm SJ. Venous thromboembolism after lower extremity orthopedic surgery: A population-based nationwide cohort study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Nov 30;5(1):148-58.
83. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
84. Lyman S, Sherman S, Carter TI, Bach PB, Mandl LA, Marx RG. Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Jul;448(448):152-6.
85. Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. *Bone Joint J*. 2014 Apr;96- B(4):479-85.
86. Jones CW, Parsons R, Yates PJ. Increased incidence of venous thromboembolism following hip or knee arthroplasty in winter. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(2):2309499020920749.
87. Schiff RL, Kahn SR, Shrier I, Strulovitch C, Hammouda W, Cohen E, Zukor D. Identifying orthopedic patients at high risk for venous thromboembolism despite thromboprophylaxis. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3364-71.
88. Day JS, Ramsey ML, Lau E, Williams GR. Risk of venous thromboembolism after shoulder arthroplasty in the Medicare population. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015 Jan; 24(1):98-105.
89. Kunutsor SK, Barrett MC, Whitehouse MR, Blom AW. Venous thromboembolism following 672,495 primary total shoulder and elbow replacements: Meta-analyses of incidence, temporal trends and potential risk factors. *Thromb Res*. 2020 May;189: 13-23.
90. Jameson SS, James P, Howcroft DWJ, Serrano-Pedraza I, Rangan A, Reed MR, Candal-Couto J. Venous thromboembolic events are rare after shoulder surgery: analysis of a national database. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011 Jul;20(5):764-70.

91. Willis AA, Warren RF, Craig EV, Adler RS, Cordasco FA, Lyman S, Fealy S. Deep vein thrombosis after reconstructive shoulder arthroplasty: a prospective observational study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2009 Jan-Feb;18(1):100-6.
92. Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a metaanalysis. *Int Wound J.* 2016 Dec;13(6):1359-71.
93. Fu D, Zhao Y, Shen J, Cai Z, Hua Y. Comparison of Venous Thromboembolism after Total Artificial Joint Replacement between Musculoskeletal Tumors and Osteoarthritis of the Knee by a Single Surgeon. *PLoS One.* 2016 Jun 28;11(6): e0158215.
94. McNamara I, Sharma A, Prevost T, Parker M. Symptomatic venous thromboembolism following a hip fracture. *Acta Orthop.* 2009 Dec;80(6):687-92.
95. Park SJ, Kim CK, Park YS, Moon YW, Lim SJ, Kim SM. Incidence and Factors Predicting Venous Thromboembolism After Surgical Treatment of Fractures Below the Hip. *J Orthop Trauma.* 2015 Oct;29(10):e349-54.
96. Iwata S, Kawai A, Ueda T, Ishii T; Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Malignant Bone and Soft Tissue Tumors: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2021 Jul;28(7):3919-27.
97. Lex JR, Evans S, Cool P, Gregory J, Ashford RU, Rankin KS, Cosker T, Kumar A, Gerrand C, Stevenson J; British Orthopaedic Oncology Society VTE Committee. Venous thromboembolism in orthopaedic oncology. *Bone Joint J.* 2020 Dec;102- B(12):1743-51.
98. Yamaguchi T, Matsumine A, Niimi R, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K, Hasegawa M, Sudo A. Deep-vein thrombosis after resection of musculoskeletal tumours of the lower limb. *Bone Joint J.* 2013 Sep;95-B(9):1280-4.
99. Lin PP, Graham D, Hann LE, Boland PJ, Healey JH. Deep venous thrombosis after orthopedic surgery in adult cancer patients. *J Surg Oncol.* 1998 May;68(1): 41-7.
100. Groot OQ, Ogink PT, Paulino Pereira NR, Ferrone ML, Harris MB, LozanoCalderon SA, Schoenfeld AJ, Schwab JH. High Risk of Symptomatic Venous Thromboembolism After Surgery for Spine Metastatic Bone Lesions: A Retrospective Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Jul;477(7):1674-86.

101. Congiusta DV, Amer KM, Thomson J, Ippolito J, Beebe KS, Benevenia J. Risk factors of venous thromboembolism in patients with benign and malignant musculoskeletal tumors: a dual database analysis. *Int Orthop*. 2020 Oct;44(10): 2147-53.
102. Zhang J, Zhao K, Li J, Meng H, Zhu Y, Zhang Y. Age over 65 years and high levels of C-reactive protein are associated with the risk of preoperative deep vein thrombosis following closed distal femur fractures: a prospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2020 Nov 25;15(1):559.
103. Podmore B, Hutchings A, van der Meulen J, Aggarwal A, Konan S. Impact of comorbid conditions on outcomes of hip and knee replacement surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 Jul 11;8(7):e021784.

Q4 - Il rischio di TEV a seguito di interventi chirurgici ortopedici è correlato all'etnia o alla razza? Se sì, la profilassi TEV andrebbe modificata sulla base di razza e/o etnia?

Risposta/Raccomandazione. Al momento non esistono prove a sufficienza per suggerire che la profilassi per il TEV debba essere modificata in base a razza/etnia.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.12%, in disaccordo 2.44%, astenuti 2.44% (forte consenso).

Razionale. Giacché il TEV è una complicanza postoperatoria della massima importanza per i chirurghi ortopedici, studi recenti hanno esaminato la relazione tra razza e TEV postoperatorio per determinare se l'origine razziale di un paziente sia correlata al rischio di sviluppare TEV. Molteplici studi hanno riscontrato che le popolazioni di pazienti neri sono affette in modo sproporzionato da tassi più alti di TEV dopo interventi ortopedici ¹⁰⁴⁻¹¹⁴. Esaminando le complicanze postoperatorie nell'intervento di PTG e PTA, vari studi hanno trovato una correlazione significativa tra etnia nera e incidenza di TEV ¹⁰⁴⁻¹⁰⁹. Analogamente, altri studi sulle complicanze postoperatorie nella PTS, nel trattamento chirurgico di frattura del femore e nella chirurgia vertebrale hanno osservato un'associazione tra etnia nera e TEV ¹¹⁰⁻¹¹⁴. Non si tratta comunque di una constatazione universale, alcuni studi non hanno riscontrato una correlazione significativa tra TEV postoperatorio e etnia ¹¹⁵⁻¹¹⁹. Analizzando un database regionale Blum et al. non hanno trovato alcuna associazione tra TEV e etnia afroamericana ¹¹⁵, sebbene i pazienti del gruppo afroamericano fossero significativamente più giovani e in salute rispetto agli altri gruppi etnici, dal che si potrebbe evincere un *bias*

di selezione intrinseco nei pazienti che optino per la PTG in quello studio regionale (come affermato dagli autori). Un altro studio non ha dimostrato alcuna correlazione significativa tra etnia e TEV postoperatorio ma ha considerato solo interventi di chirurgia ortopedica pediatrica elettiva; pertanto, estendere questi risultati a pazienti di età più avanzata è discutibile ¹¹⁶. Uno studio ha ottenuto risultati simili analizzando le complicanze a breve termine successive a impianto di protesi femoro-rotulea, comunque l'arco di tempo considerato era tale da escludere ogni potenziale evento di TEV che si fosse verificato oltre i trenta giorni ¹¹⁷. Uno studio retrospettivo condotto in un centro traumatologico di I Livello non ha riscontrato risultati diversi in relazione alla razza nelle fratture di tibia trattate chirurgicamente ¹¹⁸, comunque gli autori segnalavano che lo studio era sottodimensionato per poter affermare con certezza che non c'era differenza tra i due gruppi e che l'analisi di un solo specifico centro limitava la generalizzabilità dei risultati. Peraltro, uno studio trasversale su dati del NIS, database statunitense, ha osservato che nei pazienti di etnia nera il rischio di TEV dopo PTA non aumenta in maniera significativa ¹⁰⁴; l'elevata potenza statistica di questo studio (n = 1460901) e l'uso di dati nazionali aumentano la possibilità di estendere i risultati rispetto agli studi menzionati in precedenza.

Attualmente non è chiaro se queste disparità siano associate a differenze ambientali, come accesso alle cure e status socioeconomico, o a differenze genetiche/biologiche tra razze. Esaminando le complicanze postoperatorie negli interventi di PTA e PTG effettuati nell'ambito di un sistema sanitario integrato, relativamente al TEV due studi recenti hanno riscontrato assenza di differenze significative tra bianchi, neri e ispanici e un'incidenza significativamente più bassa negli americani-asiatici ^{120,121}. Una caratteristica importante di questi studi è la condizione generale di assicurati dei pazienti che potrebbe aver attenuato queste disparità. Giacché il modello di assistenza integrata e assicurazione generale di questo specifico sistema potrebbe non riflettere la maggior parte dei sistemi presenti negli Stati Uniti, non è chiaro se questi risultati siano applicabili ad altri sistemi di assistenza sanitaria nei quali l'accesso alle cure non è così solido. Un altro studio finalizzato a esaminare l'esistenza di disparità razziali associate alle complicanze nel trattamento delle fratture del piatto tibiale ha riscontrato che mentre la scelta del trattamento è influenzata dall'origine razziale del paziente (è più probabile che afroamericani e ispanici siano sottoposti a trattamento non chirurgico), non c'erano differenze significative nell'incidenza di TVP ed EP in caso di trattamento chirurgico ¹¹⁹. Sono necessari ulteriori studi per affrontare i fattori di fondo che contribuiscono a possibili differenze nel TEV tra razze a causa del percorso di cura.

Numerosi studi condotti in Asia suggeriscono una minor incidenza di TEV nei pazienti asiatici ¹²²⁻¹³³. Un problema connesso alla maggior parte di questi studi è che le popolazioni sono esclusivamente asiatiche e i risultati così ottenuti sono confrontati con quelli di studi occidentali, piuttosto che confrontare direttamente più razze nell'ambito di un solo studio. Inoltre, parecchi di questi studi sono retrospettivi, il che li espone a bias ¹²²⁻¹²⁶. Uno studio terapeutico su 184 pazienti ha riscontrato una bassa incidenza di TEV asintomatico (5%) e nessun episodio di TEV sintomatico o fatale tra i pazienti asiatici sottoposti a chirurgia elettiva dell'anca presso un solo centro ¹²⁷. Inoltre, una revisione sistematica di studi che dal 1979 al 2009 consideravano il TEV postoperatorio in pazienti asiatici sottoposti a intervento per frattura di femore, PTA e PTG, ha analogamente trovato tassi di TVP sintomatica e prossimale più bassi rispetto a quanto riferito dagli studi occidentali, con assenza di casi di TEV fatale ¹²⁸. Una metanalisi ha incluso studi dal 1996 al 2011 relativi a pazienti asiatici sottoposti a PTA, trovando tassi complessivi pari a 0.01% per EP sintomatica e 40.4% per TVP, con un'incidenza del 5.8% per TVP prossimale e del 1.9% per TVP sintomatica ¹²⁹. Risultati simili sono emersi da una metanalisi condotta da Liew et al., tuttavia c'è una discrepanza nelle conclusioni di questi due articoli: il primo mette in dubbio il beneficio potenziale della profilassi farmacologica considerata la bassa incidenza di TEV in queste popolazioni, mentre il secondo afferma che sebbene l'incidenza sia bassa, i numeri hanno ancora una significatività sufficiente per prendere in considerazione la profilassi nei pazienti asiatici ¹³⁰. A complicare ulteriormente lo scenario, uno studio prospettico su 724 pazienti taiwanesi sottoposti a PTA ha riscontrato un'incidenza di TVP paragonabile a quella riportata da studi occidentali ¹³⁴. Rimane pertanto controverso se la profilassi farmacologica debba essere usata nei pazienti asiatici che non hanno fattori di rischio trombotici significativi. In due studi sulla prevalenza di TEV in pazienti asiatici sottoposti, rispettivamente, a intervento di PTA e PTG e trattati esclusivamente con profilassi meccanica, Kim et al. hanno osservato una bassa incidenza complessiva di TEV ^{131,132}. Yeo et al. hanno ottenuto risultati simili in pazienti asiatici sottoposti ad artroscopia o sostituzione protesica di ginocchio e a un regime di riabilitazione e profilassi meccanica ¹³³. Loh et al. non hanno osservato una differenza significativa nel tasso di TEV dopo intervento di PTA in pazienti asiatici sottoposti a tromboprofilassi meccanica o a profilassi farmacologica in aggiunta a quella meccanica ¹²². Sugano et al. hanno riesaminato retrospettivamente 3016 pazienti asiatici sottoposti a chirurgia dell'anca presso cinque centri differenti, concludendo che la tromboprofilassi meccanica senza farmaci anticoagulanti è sicura ed efficace per questa tipologia di pazienti ¹²³.

Non è ben noto, inoltre, quanto la razza possa essere utilizzata come un fattore da considerare nella stratificazione del rischio dei pazienti e se la profilassi farmacologica porti a una riduzione di queste disparità o ne crei di ulteriori (cioè, emorragia). Molti degli studi precedentemente menzionati nell'ambito di popolazioni asiatiche hanno dimostrato che la sola profilassi meccanica può essere sufficiente per prevenire la trombosi, comunque per poter generalizzare questi risultati sono necessari ulteriori studi su popolazioni differenti per etnia/razza. Piper et al. hanno cercato di identificare i fattori di rischio associati al TEV in pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale e hanno riscontrato che la razza afroamericana aumenta significativamente il rischio che il paziente vada incontro a TEV ¹³⁵. I ricercatori dello studio hanno anche sviluppato un punteggio del rischio basato sui fattori identificati, che includevano la razza afroamericana, osservando che il punteggio era in grado di predire il tasso di TEV postoperatorio. Due ulteriori studi hanno incorporato etnia/razza in un modello di apprendimento automatico che si è mostrato valido nel predire il TEV postoperatorio in pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale. Questi studi suggeriscono in effetti la possibilità di utilizzare la razza come fattore di rischio concreto nella stratificazione dei pazienti in base al rischio. Sono comunque necessari ulteriori studi per suggerire che la profilassi farmacologica insieme alla stratificazione del rischio possa ridurre l'incidenza di TEV nei gruppi a rischio ^{136,137}. Heijboer et al. hanno analizzato retrospettivamente i dati di pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica al di sotto del ginocchio, osservando che le etnie "non caucasiche" era significativamente associata ad aumentato rischio di TEV in assenza di profilassi farmacologica. Nel valutare i fattori di rischio nei pazienti non sottoposti a profilassi farmacologica, Heijboer et al., non hanno trovato una correlazione significativa tra razza e TEV ¹³⁸. Mentre è noto che la triade di Virchow (lesioni endoteliali, ipercoagulabilità, stasi del flusso ematico) contribuisce alla trombosi, questo studio suggerisce che fattori ambientali, come l'accesso alle cure e il loro sottoutilizzo, influenzino questi fattori in misura maggiore rispetto alle differenze biologiche intrinseche tra gruppi razziali. Si veda la Tabella II per incidenza e odds ratio del TEV nelle varie razze come riportato negli studi. Al momento non ci sono prove a sufficienza per consigliare di modificare la profilassi del TEV in base a etnia/razza.

Tabella II Incidenza di TEV e Odds Ratio per varie razze riportati negli studi								
Studio	Intervento	Incidenza TEV postoperatorio (%) Bianchi	Incidenza TEV postoperatorio (%) Latino-americani	Incidenza TEV postoperatorio (%) Neri	Incidenza TEV postoperatorio (%) Asiatici	OR TEV Neri vs Bianchi	OR TEV Asiatici vs Bianchi	OR TEV Latino-americani vs Bianchi
Dai et al. ¹⁰⁴	PTG	0.83	0.81	1.06	-	1.34	-	0.98
Owens et al. ¹⁰⁵	PTG	1.4	-	2.2	1.1	1.14	0.94	-
Cram et al. ^{106*}	PTG	0.6	-	1.14	-	-	-	-
Cram et al. ^{106*}	PTA	0.2	-	0.4	-	-	-	-
Dua et al. ^{107**}	PTG	-	-	-	-	1.3	-	-
Dua et al. ^{107**}	PTA	-	-	-	-	2.2	-	-
Zhang et al. ¹⁰⁸	PTA/PTG	-	-	-	-	1.29	-	-
SooHoo et al. ^{109*}	PTG	-	-	-	-	1.74	-	0.84
Lung et al. ¹¹⁰	PTS	0.6	0	1	0	3.26	-	-
Nayar et al. ^{111*}	Frattura di femore	0.73	-	1.28	0.45	1.8	-	-
Best et al. ^{112*}	PTS/PTIS	-	-	-	-	1.97	-	-
Best et al. ^{112**}	PTS/PTIS	-	-	-	-	0.97	-	-
Sanford et al. ^{113*}	Chirurgia cervicale	0.1	-	0.5	-	4.343	-	-
Sanford et al. ^{113*}	Artrodesi lombare	0.8	-	1.3	-	1.55	-	-
Sanford et al. ^{113*}	Laminectomia decompressiva	0.2	-	1.1	-	5.764	-	-
Sanford et al. ^{113**}	Chirurgia cervicale	0.1	-	-	-	-	-	-
Sanford et al. ^{113**}	Artrodesi lombare	1.1	-	3.3	-	3.72	-	-
Sanford et al. ^{113**}	Laminectomia decompressiva	0.8	-	0.6	-	0.773	-	-
Fineberg et al. ¹¹⁴	Decompresione lombare/ Artrodesi lombare	-	-	-	-	1.8	-	-
Blum et al. ¹¹⁵	PTG	2.6	-	2.2	-	-	-	-
Georgopoulos et al. ¹¹⁶	Chirurgia pediatrica elettiva	0.06	0.07	0.04	0.15	-	-	-
Driesman et al. ¹¹⁹	Trattamento chiuso e osteosintesi chirurgica del piatto tibiale	0.7	0.6	0.7	-	-	-	-
Hinman et al. ¹²⁰	PTG	1.1	0.9	1.1	0.7	1.03	0.59	0.9
Okike et al. ¹²¹	PTA	1	0.8	1.1	0.3	1.1	0.29	0.85
Piper et al. ¹³⁵	Chirurgia vertebrale	-	-	-	-	2.11	-	-
<i>continua</i>								

Tabella II <i>segue</i>								
Studio	Intervento	Incidenza TEV postoperatorio (%) Bianchi	Incidenza TEV postoperatorio (%) Latino-americani	Incidenza TEV postoperatorio (%) Neri	Incidenza TEV postoperatorio (%) Asiatici	OR TEV Neri vs Bianchi	OR TEV Asiatici vs Bianchi	OR TEV Latino-americani vs Bianchi
Kim et al. ¹³⁶	Chirurgia vertebrale elettiva per deformità dell'adulto	1.9	0.9	1.8	-	-	-	-
Kim et al. ¹³⁷	Artrodesi lombare posteriore	1	1	1.1	-	-	-	-
TEV = tromboembolismo venoso; PTG = Protesi totale di ginocchio; PTA = Protesi totale di anca; PTS = Protesi totale di spalla; PTIS = Protesi totale inversa di spalla. *È stata misurata specificamente l'embolia polmonare piuttosto che il TEV generale **È stata misurata specificamente la trombosi venosa profonda piuttosto che il TEV generale.								

Bibliografia

104. Dai WL, Lin ZM, Shi ZJ, Wang J. Venous Thromboembolic Events after Total Knee Arthroplasty: Which Patients Are at a High Risk? J Knee Surg. 2020 Oct;33(10): 947-57.
105. Owens JM, Bedard NA, Dowdle SB, Gao Y, Callaghan JJ. Venous Thromboembolism Following Total Knee Arthroplasty: Does Race Matter? J Arthroplasty. 2018 Jul;33(7S):S239-43.
106. Cram P, Hawker G, Matelski J, Ravi B, Pugely A, Gandhi R, Jackson T. Disparities in Knee and Hip Arthroplasty Outcomes: an Observational Analysis of the ACS-NSQIP Clinical Registry. J Racial Ethn Health Disparities. 2018 Feb;5(1):151-61.
107. Dua A, Desai SS, Lee CJ, Heller JA. National Trends in Deep Vein Thrombosis following Total Knee and Total Hip Replacement in the United States. Ann Vasc Surg. 2017 Jan;38:310-4.
108. Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. Arch Orthop Trauma Surg. 2015 Jun;135(6):759-72.
109. SooHoo NF, Lieberman JR, Ko CY, Zingmond DS. Factors predicting complication rates following total knee replacement. J Bone Joint Surg Am. 2006 Mar;88(3):480-5.
110. Lung BE, Kanjiya S, Bisogno M, Komatsu DE, Wang ED. Risk factors for venous thromboembolism in total shoulder arthroplasty. JSES Open Access. 2019 Sep 11; 3(3):183-8.
111. Nayar SK, Marrache M, Ali I, Bressner J, Raad M, Shafiq B, Srikumaran U. Racial Disparity in Time to Surgery and Complications for Hip Fracture Patients. Clin Orthop Surg. 2020 Dec;12(4):430-4.

112. Best MJ, Aziz KT, McFarland EG, Martin SD, Rue JH, Srikumaran U. Worsening racial disparities in patients undergoing anatomic and reverse total shoulder arthroplasty in the United States. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021 Aug; 30(8):1844-50.
113. Sanford Z, Taylor H, Fiorentino A, Broda A, Zaidi A, Turcotte J, Patton C. Racial Disparities in Surgical Outcomes After Spine Surgery: An ACS-NSQIP Analysis. *Global Spine J.* 2019 Sep;9(6):583-90.
114. Fineberg SJ, Oglesby M, Patel AA, Pelton MA, Singh K. The incidence and mortality of thromboembolic events in lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013 Jun 1;38(13):1154-9.
115. Blum MA, Singh JA, Lee GC, Richardson D, Chen W, Ibrahim SA. Patient race and surgical outcomes after total knee arthroplasty: an analysis of a large regional database. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Mar;65(3):414-20.
116. Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, Siparsky G, Carry PM, Miller NH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Elective Pediatric Orthopaedic Patient. *J Pediatr Orthop.* 2016 Jan;36(1):101-9.
117. Rezzadeh K, Behery OA, Kester BS, Dogra T, Vigdorchik J, Schwarzkopf R. Patellofemoral Arthroplasty: Short-Term Complications and Risk Factors. *J Knee Surg.* 2020 Sep;33(9):912-8.
118. Piposar J, Fowler JR, Gaughan JP, Rehman S. Race may not affect [correct] outcomes in operatively treated tibia fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2012 May; 470(5):1513-7.
119. Driesman A, Mahure SA, Paoli A, Pean CA, Konda SR, Egol KA. Race and Ethnicity Have a Mixed Effect on the Treatment of Tibial Plateau Fractures. *J Orthop Trauma.* 2017 Oct;31(10):e309-14.
120. Hinman AD, Chan PH, Prentice HA, Paxton EW, Okike KM, Navarro RA. The Association of Race/Ethnicity and Total Knee Arthroplasty Outcomes in a Universally Insured Population. *J Arthroplasty.* 2020 Jun;35(6):1474-9.
121. Okike K, Chan PH, Prentice HA, Navarro RA, Hinman AD, Paxton EW. Association of Race and Ethnicity with Total Hip Arthroplasty Outcomes in a Universally Insured Population. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Jul 3;101(13):1160-7.
122. Loh JLM, Chan S, Wong KL, de Mel S, Yap ES. Chemoprophylaxis in addition to mechanical prophylaxis after total knee arthroplasty surgery does not reduce the incidence of venous thromboembolism. *Thromb J.* 2019 Jun 20;17:9.

123. Sugano N, Miki H, Nakamura N, Aihara M, Yamamoto K, Ohzono K. Clinical efficacy of mechanical thromboprophylaxis without anticoagulant drugs for elective hip surgery in an Asian population. *J Arthroplasty*. 2009 Dec;24(8):1254-7.
124. Bin Abd Razak HR, Binte Abd Razak NF, Tan HA. Prevalence of Venous Thromboembolic Events Is Low in Asians After Total Knee Arthroplasty Without Chemoprophylaxis. *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):974-9.
125. Tay K, Bin Abd Razak HR, Tan AHC. Obesity and Venous Thromboembolism in Total Knee Arthroplasty Patients in an Asian Population. *J Arthroplasty*. 2016 Dec; 31(12):2880-3.
126. Wong KL, Daruwalla ZJ, Lan CJH, Tan SH, Shen L, Chua W, Manohara R, Lingaraj K. Postoperative venous thrombotic events in Asian elderly patients with surgically treated hip fractures with and without chemoprophylaxis. *Hip Int*. 2014 Dec 5;24(6):650-5.
127. Tsuda K, Kawasaki T, Nakamura N, Yoshikawa H, Sugano N. Natural course of asymptomatic deep venous thrombosis in hip surgery without pharmacologic thromboprophylaxis in an Asian population. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Sep; 468(9):2430-6.
128. Kanchanabat B, Stapanavatr W, Meknavin S, Soorapanth C, Sumanasrethakul C, Kanchanasuttirak P. Systematic review and meta-analysis on the rate of postoperative venous thromboembolism in orthopaedic surgery in Asian patients without thromboprophylaxis. *Br J Surg*. 2011 Oct;98(10):1356-64.
129. Lee WS, Kim KI, Lee HJ, Kyung HS, Seo SS. The incidence of pulmonary embolism and deep vein thrombosis after knee arthroplasty in Asians remains low: a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 May;471(5):1523-32.
130. Liew NC, Chang YH, Choi G, Chu PH, Gao X, Gibbs H, Ho CO, Ibrahim H, Kim TK, Kritpracha B, Lee LH, Lee L, Lee WY, Li YJ, Nicolaides AN, Oh D, Pratama D, Ramakrishnan N, Robless PA, Villarama-Aleman G, Wong R; Asian Venous Thrombosis Forum. Asian venous thromboembolism guidelines: prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol*. 2012 Dec;31(6):501-16.
131. Kim YH, Kulkarni SS, Park JW, Kim JS. Prevalence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Treated with Mechanical Compression Device After Total Knee Arthroplasty in Asian Patients. *J Arthroplasty*. 2015 Sep;30(9):1633-7.

132. Kim YH, Kulkarni SS, Park JW, Kim BS. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism treated with mechanical compression device after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Apr;30(4):675-80.
133. Yeo KSA, Lim WSK, Lee YHD. Deep vein thrombosis in arthroscopic surgery and chemoprophylaxis recommendation in an Asian population. *Singapore Med J*. 2016 Aug;57(8):452-5.
134. Chung LH, Chen WM, Chen CF, Chen TH, Liu CL. Deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in asian patients without prophylactic anticoagulation. *Orthopedics*. 2011 Jan 3;34(1):15.
135. Piper K, Algattas H, DeAndrea-Lazarus IA, Kimmell KT, Li YM, Walter KA, Silberstein HJ, Vates GE. Risk factors associated with venous thromboembolism in patients undergoing spine surgery. *J Neurosurg Spine*. 2017 Jan;26(1):90-6.
136. Kim JS, Arvind V, Oermann EK, Kaji D, Ranson W, Ukogu C, Hussain AK, Caridi J, Cho SK. Predicting Surgical Complications in Patients Undergoing Elective Adult Spinal Deformity Procedures Using Machine Learning. *Spine Deform*. 2018 Nov-Dec;6(6):762-70.
137. Kim JS, Merrill RK, Arvind V, Kaji D, Pasik SD, Nwachukwu CC, Vargas L, Osman NS, Oermann EK, Caridi JM, Cho SK. Examining the Ability of Artificial Neural Networks Machine Learning Models to Accurately Predict Complications Following Posterior Lumbar Spine Fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018 Jun 15;43(12):853-60.
138. Heijboer RRO, Lubberts B, Guss D, Johnson AH, DiGiovanni CW. Incidence and Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism After Orthopaedic Belowknee Surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 May 15;27(10):e482-90.

Q5 - Esiste un'associazione definita tra IMC e TEV?

Risposta/Raccomandazione. Numerose prove confermano una chiara associazione tra TEV spontaneo e aumento dell'IMC. Tuttavia, l'evidenza che collega l'IMC al TEV postoperatorio è più dubbia.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.15%, in disaccordo 3.88%, astenuti 0.97% (forte consenso).

Razionale. Il TEV è una malattia multifattoriale risultante dall'interazione di fattori di rischio genetici e acquisiti. Diversi studi osservazionali basati sulla popolazione dimostrano che l'obesità, valutata dall'aumento

dell'IMC, è un fattore di rischio indipendente per l'aumento del rischio di TEV nel paziente non chirurgico¹³⁹⁻¹⁴². È stato dimostrato che questa associazione tra IMC e TEV è probabilmente causale negli studi di randomizzazione mendeliana^{143,144}. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) classifica l'IMC in sottopeso (IMC < 18.5 Kg/m²), normopeso (IMC tra 18.5-24.9 Kg/m²), sovrappeso (IMC tra 25-29.9 Kg/m²), obesità di Classe 1 (IMC tra 30-34.9 Kg/m²), obesità di Classe 2 (IMC tra 35-39.9 Kg/m²) e obesità di Classe 3 (IMC ≥ 40 Kg/m²)¹⁴⁵. Nella pratica clinica l'obesità è tipicamente definita come IMC > 30 Kg/m²¹⁴⁶. Per quanto riguarda la chirurgia ortopedica, sono state riportate prove contrastanti. La maggior parte degli studi ha rilevato che un IMC > 30 Kg/m² è correlato a un rischio maggiore di TEV nella PTA e nella PTG¹⁴⁷⁻¹⁶¹. Tuttavia, altri studi hanno confutato questi risultati e non hanno rilevato una correlazione tra IMC elevato e TEV postoperatorio¹⁶²⁻¹⁶⁷. In una revisione sistematica della letteratura con metanalisi Zhang et al. hanno riscontrato che un IMC > 30 Kg/m² aumenta il rischio di TEV nei pazienti sottoposti a PTG e PTA primarie¹⁵⁷. Una più ampia metanalisi di 89 studi che includevano 14763963 protesi articolari ha rilevato un aumento del rischio di TEV con l'aumento dell'IMC, con rischi relativi pari a 1.40 (1.24-1.57) per IMC > 25 Kg/m² vs IMC < 25 Kg/m², 1.65 (1.23-2.22) per IMC > 30 Kg/m² vs IMC < 30 Kg/m² e 1.72 (1.10-2.67) per IMC > 50 Kg/m² vs IMC < 50 Kg/m²¹⁵⁸. Analizzando il database dell'*American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program* (ACS-NSQIP), Sloan et al. hanno riscontrato che un IMC elevato non aumenta il rischio di TVP negli interventi di revisione di PTG o PTA; tuttavia, nei pazienti sottoposti a interventi di PTA e PTG primari IMC elevati erano associati a un rischio elevato di EP¹⁴⁷. In uno studio di un unico centro su 26391 interventi di sostituzione protesica primaria e di revisione, Parvizi et al. hanno scoperto che un IMC elevato era un fattore di rischio indipendente per l'EP sintomatica (p < 0.035)¹⁵⁰.

L'obesità, che si riflette nell'aumento dell'IMC, si è dimostrata fattore di rischio per TEV non solo negli interventi di PTA e PTG, ma anche in diverse altre aree di chirurgia ortopedica. Nell'artroprotesi della spalla l'obesità è risultata essere un fattore di rischio per TEV^{168,169}. L'obesità è anche un fattore di rischio indipendente per una maggiore incidenza di TEV dopo artroscopia dell'anca^{170,171}, nonché dopo artroscopia della spalla e del ginocchio¹⁷². Si è riscontrato che i pazienti obesi hanno anche un rischio più alto di TEV dopo un intervento chirurgico al piede e alla caviglia¹⁷³⁻¹⁷⁵. Sebbene in pazienti con rottura cronica del tendine d'Achille si sia rilevato che un IMC elevato tende all'associazione con il TEV, tale dato non ha raggiunto la significatività statistica¹⁷⁶. La letteratura sulla chirurgia vertebrale generalmente continua a sostenere l'IMC

come fattore di rischio per TEV ¹⁷⁷⁻¹⁸², benché non vi sia un consenso universale ^{183,184}. In pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale lombare, il rischio di TVP era maggiore nei soggetti in sovrappeso e aumentava per le successive classi di obesità ¹⁷⁷. Questa osservazione è supportata dalla metanalisi eseguita da Jiang et al. che hanno notato un OR di 3.15 (IC al 95% 1.92-5.17) per un aumento del rischio di TEV nei pazienti obesi, definiti come ICM > 30 Kg/ m2 ¹⁷⁸. L'esatta eziologia di una possibile correlazione tra obesità e aumentato rischio di TEV rimane sconosciuta. I pazienti obesi possono avere un più alto rischio di TEV derivato da tempi operatori più lunghi, minore mobilità postoperatoria e inefficacia della profilassi meccanica ¹⁴⁷. L'obesità è stata associata a stati infiammatori che possono contribuire all'aumento della formazione di trombi e alla successiva embolizzazione ^{141,185}. Inoltre, l'obesità è associata a una ridotta fibrinolisi attribuibile a concentrazioni aumentate dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1), un inibitore della fibrinolisi endogena, che spostano l'equilibrio tra trombosi e trombolisi verso la trombosi ¹⁸⁶.

L'associazione tra IMC e TEV postoperatorio rimane non dimostrata. I pazienti obesi sono anche soggetti a un maggior rischio di emorragie e complicanze legate alla ferita. Pertanto, nei pazienti obesi l'uso di qualsiasi tromboprofilassi dovrebbe essere bilanciato rispetto all'aumentato rischio di complicanze e sanguinamento ^{147,187}.

Bibliografia

139. Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Anthropometric measures of obesity and risk of venous thromboembolism: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Jan; 30(1):121-7.
140. Cushman M, O'Meara ES, Heckbert SR, Zakai NA, Rosamond W, Folsom AR. Body size measures, hemostatic and inflammatory markers and risk of venous thrombosis: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Thromb Res.* 2016 Aug;144:127-32.
141. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, Gherardi G, Feinleib M. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med.* 1983 Jun;74(6):1023-8.
142. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol.* 2005 Nov 15;162(10):975-82.
143. Klovaite J, Benn M, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study. *J Intern Med.* 2015 May; 277(5):573-84.

144. Lindström S, Germain M, Crous-Bou M, Smith EN, Morange PE, van Hylckama Vlieg A, de Haan HG, Chasman D, Ridker P, Brody J, de Andrade M, Heit JA, Tang W, DeVivo I, Grodstein F, Smith NL, Tregouet D, Kabrhel C; INVENT Consortium. Assessing the causal relationship between obesity and venous thromboembolism through a Mendelian Randomization study. *Hum Genet.* 2017 Jul;136(7):897-902.
145. World Health Organization. Body mass index-BMI. Accessed September 16, 2021. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
146. World Health Organization. Obesity and overweight. Accessed September 16, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
147. Sloan M, Sheth N, Lee GC. Is Obesity Associated With Increased Risk of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism After Hip and Knee Arthroplasty? A Large Database Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Mar;477(3):523-32.
148. George J, Piuze NS, Ng M, Sodhi N, Khlopas AA, Mont MA. Association Between Body Mass Index and Thirty-Day Complications After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2018 Mar;33(3):865-71.
149. Kang J, Jiang X, Wu B. Analysis of Risk Factors for Lower-limb Deep Venous Thrombosis in Old Patients after Knee Arthroplasty. *Chin Med J (Engl).* 2015 May 20; 128(10):1358-62.
150. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Mar;472(3):903-12.
151. Wallace G, Judge A, Prieto-Alhambra D, de Vries F, Arden NK, Cooper C. The effect of body mass index on the risk of post-operative complications during the 6 months following total hip replacement or total knee replacement surgery. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Jul;22(7):918-27.
152. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL. Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology.* 2003 Sep;99(3): 552-60.
153. Haverkamp D, Klinkenbijn MN, Somford MP, Albers GHR, van der Vis HM. Obesity in total hip arthroplasty—does it really matter? A meta-analysis. *Acta Orthop.* 2011 Aug;82(4):417-22.
154. Sun K, Li H. Body mass index as a predictor of outcome in total knee replace: A systemic review and meta-analysis. *Knee.* 2017 Oct;24(5):917-24.

155. Shaka H, Ojemolon PE. Impact of Obesity on Outcomes of Patients With Hip Osteoarthritis Who Underwent Hip Arthroplasty. *Cureus*. 2020 Oct 10;12(10): e10876.
156. Yukizawa Y, Inaba Y, Kobayashi N, Kubota S, Saito T. Current risk factors for asymptomatic venous thromboembolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *Mod Rheumatol*. 2019 Sep;29(5):874-9.
157. Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015 Jun;135(6):759-72.
158. Barrett MC, Whitehouse MR, Blom AW, Kunutsor SK. Host-related factors for venous thromboembolism following total joint replacement: A meta-analysis of 89 observational studies involving over 14 million hip and knee replacements. *J Orthop Sci*. 2020 Mar;25(2):267-75.
159. Song K, Rong Z, Yao Y, Shen Y, Zheng M, Jiang Q. Metabolic Syndrome and Deep Vein Thrombosis After Total Knee and Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1322-5.
160. Si HB, Zeng Y, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. The influence of body mass index on the outcomes of primary total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Jun;23(6):1824-32.
161. White RH, Henderson MC. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and knee replacement surgery. *Curr Opin Pulm Med*. 2002 Sep;8(5): 365-71.
162. Petersen PB, Jørgensen CC, Kehlet H; Lundbeck Foundation Centre for Fasttrack Hip Knee Replacement Collaborative Group. Venous Thromboembolism despite Ongoing Prophylaxis after Fast-Track Hip and Knee Arthroplasty: A Prospective Multicenter Study of 34,397 Procedures. *Thromb Haemost*. 2019 Nov; 119(11):1877-85.
163. Xu H, Zhang S, Xie J, Lei Y, Cao G, Chen G, Pei F. A nested case-control study on the risk factors of deep vein thrombosis for Chinese after total joint arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019 Jun 24;14(1):188.
164. Tay K, Bin Abd Razak HR, Tan AHC. Obesity and Venous Thromboembolism in Total Knee Arthroplasty Patients in an Asian Population. *J Arthroplasty*. 2016 Dec; 31(12):2880-3.
165. Meller MM, Toossi N, Johanson NA, Gonzalez MH, Son MS, Lau EC. Risk and Cost of 90-Day Complications in Morbidly and Superobese Patients After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2091-8.

166. Kwasny MJ, Edelstein AI, Manning DW. Statistical Methods Dictate the Estimated Impact of Body Mass Index on Major and Minor Complications After Total Joint Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Dec;476(12):2418-29.
167. Friedman RJ, Hess S, Berkowitz SD, Homering M. Complication rates after hip or knee arthroplasty in morbidly obese patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Oct;471(10):3358-66.
168. Tashjian RZ, Lilly DT, Isaacson AM, Georgopoulos CE, Bettwieser SP, Burks RT, Greis PE, Presson AP, Granger EK, Zhang Y. Incidence of and Risk Factors for Symptomatic Venous Thromboembolism After Shoulder Arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016 Sep/Oct;45(6):E379-85.
169. Young BL, Menendez ME, Baker DK, Ponce BA. Factors associated with in-hospital pulmonary embolism after shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015 Oct;24(10):e271-8.
170. Khazi ZM, An Q, Duchman KR, Westermann RW. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following Hip Arthroscopy: A Population-Based Study. *Arthroscopy*. 2019 Aug;35(8):2380-2384.e1.
171. Nicolay RW, Selley RS, Terry MA, Tjong VK. Body Mass Index as a Risk Factor for 30-Day Postoperative Complications in Knee, Hip, and Shoulder Arthroscopy. *Arthroscopy*. 2019 Mar;35(3):874-882.e3.
172. Collins JA, Beutel BG, Garofolo G, Youm T. Correlation of obesity with patient-reported outcomes and complications after hip arthroscopy. *Arthroscopy*. 2015 Jan;31(1):57-62.
173. Huntley SR, Abyar E, Lehtonen EJ, Patel HA, Naranje S, Shah A. Incidence of and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec*. 2019 Jun;12(3):218-27.
174. Richey JM, Ritterman Weintraub ML, Schuberth JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int*. 2019 Jan;40(1):98-104.
175. Ahmad J, Lynch MK, Maltenfort M. Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism After Orthopaedic Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec*. 2017 Oct;10(5):449-54.
176. Bullock MJ, DeCarbo WT, Hofbauer MH, Thun JD. Repair of Chronic Achilles Ruptures Has a High Incidence of Venous Thromboembolism. *Foot Ankle Spec*. 2017 Oct;10(5):415-20.

177. Marquez-Lara A, Nandyala SV, Sankaranarayanan S, Noureldin M, Singh K. Body mass index as a predictor of complications and mortality after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 May 1;39(10):798-804.
178. Jiang J, Teng Y, Fan Z, Khan S, Xia Y. Does obesity affect the surgical outcome and complication rates of spinal surgery? A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):968-75.
179. Flippin M, Harris J, Paxton EW, Prentice HA, Fithian DC, Ward SR, Gombatto SP. Effect of body mass index on patient outcomes of surgical intervention for the lumbar spine. *J Spine Surg*. 2017 Sep;3(3):349-57.
180. Phan K, Kothari P, Lee NJ, Virk S, Kim JS, Cho SK. Impact of Obesity on Outcomes in Adults Undergoing Elective Posterior Cervical Fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Feb 15;42(4):261-6.
181. Buerba RA, Fu MC, Gruskay JA, Long WD 3rd, Grauer JN. Obese Class III patients at significantly greater risk of multiple complications after lumbar surgery: an analysis of 10,387 patients in the ACS NSQIP database. *Spine J*. 2014 Sep 1;14(9):2008-18.
182. Patel N, Bagan B, Vadera S, Maltenfort MG, Deutsch H, Vaccaro AR, Harrop J, Sharan A, Ratliff JK. Obesity and spine surgery: relation to perioperative complications. *J Neurosurg Spine*. 2007 Apr;6(4):291-7.
183. Cao J, Kong L, Meng F, Zhang Y, Shen Y. Impact of obesity on lumbar spinal surgery outcomes. *J Clin Neurosci*. 2016 Jun;28:1-6.
184. Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a metaanalysis. *Int Wound J*. 2016 Dec;13(6):1359-71.
185. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005 Sep;118(9):978-80.
186. Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fujii S. Elaboration of type1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation*. 1996 Jan 1;93(1):106-10.
187. Parvizi J, Pour AE, Peak EL, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. One-stage bilateral total hip arthroplasty compared with unilateral total hip arthroplasty: a prospective study. *J Arthroplasty*. 2006 Sep;21(6)(Suppl 2):26-31.

Q6 - L'anamnesi di TEV pregresso influenza il tasso di ulteriore TEV nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti con una storia pregressa di TEV, inclusa la TVP e l'EP, hanno un rischio maggiore di sviluppare TEV a seguito di interventi ortopedici.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 99.51%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.49% (forte consenso).

Razionale. I pazienti con una precedente storia di TEV, inclusi TVP ed EP, rappresentano una sfida per i chirurghi ortopedici al momento di valutare la prevenzione del TEV postoperatorio. Le recenti linee guida per la profilassi del TEV presentate dall'*American College of Chest Physicians* (ACCP) e dall'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) hanno identificato i pazienti con una precedente storia di TEV come ad alto rischio di tromboembolismo ^{188,189}. Sebbene le domande relative all'anamnesi di TEV siano una parte importante del protocollo preoperatorio di un paziente sottoposto a chirurgia ortopedica, è importante determinare se una precedente storia di TEV sia un fattore di rischio significativo per TEV a seguito di chirurgia ortopedica.

Esiste una corposa mole di letteratura che riporta un aumentato rischio di TEV dopo intervento chirurgico in pazienti con anamnesi di pregresso evento di TEV ¹⁹⁰⁻¹⁹². Lo studio di coorte longitudinale di Nemeth et al. ha stabilito che i pazienti con storia di TEV sottoposti a intervento chirurgico hanno un rischio significativamente più elevato di recidiva di TEV rispetto a quelli senza storia di TEV ¹⁹⁰. La chirurgia ortopedica maggiore è stata associata a uno dei più alti rischi di recidiva. Questi risultati corroborano quelli presentati da Bahl et al. che hanno utilizzato i dati del *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) per validare un metodo di calcolo del rischio di TEV ¹⁹¹. L'anamnesi di TEV è stata identificata come fattore di rischio significativo per lo sviluppo di TEV dopo chirurgia ortopedica generale e maggiore.

L'associazione tra una precedente storia di TEV e aumentato rischio di TEV è stata studiata a fondo anche nella letteratura sulla chirurgia ortopedica. Molti di questi studi si concentrano su interventi di artroprotesi ¹⁹³⁻¹⁹⁶, chirurgia vertebrale ^{194,197,198} e interventi al di sotto del ginocchio ¹⁹⁹ poiché comportano il rischio più elevato di TEV postoperatorio ²⁰⁰. In una revisione sistematica sui fattori di rischio di TEV dopo intervento di artroprotesi, Zhang et al. hanno identificato nove fattori di rischio significativi per TEV rilevando che un'anamnesi di TEV è il più significativo ¹⁹⁶. Inoltre, anche il metodo di calcolo del rischio di TEV sviluppato

da Parvizi et al. per i pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi, utilizzando i dati del NIS, ha identificato l'anamnesi di TEV come un fattore di rischio primario ¹⁹³. Studi incentrati sul TEV in altre specialità ortopediche, quali colonna vertebrale, piede e caviglia, hanno analogamente riscontrato che una storia di TEV comporta un rischio maggiore di TEV postoperatorio. I dati del NSQIP utilizzati nello studio di McLynn et al. hanno esaminato i fattori di rischio per TEV dopo chirurgia vertebrale elettiva ²⁰¹. Mediante l'analisi di regressione logistica multivariata, gli autori hanno riscontrato un'associazione significativa tra storia di TEV pregresso e TEV postoperatorio. Analogamente in uno studio sul TEV conseguente a interventi chirurgici ortopedici al di sotto del ginocchio, Heijboer et al. hanno stabilito che l'anamnesi di TEV è un fattore di rischio significativo ¹⁹⁹. Benché l'incidenza sia bassa, l'anamnesi di TEV è stata anche associata a un aumentato tasso di TEV a seguito di procedure artroscopiche sugli arti inferiori e superiori ²⁰²⁻²⁰⁴.

Sebbene sia ampiamente accettato che una precedente storia di TEV sia associata a un rischio maggiore di TEV, è difficile convalidare tale associazione attraverso uno studio controllato randomizzato (RCT) poiché i pazienti con una storia di TEV sono generalmente esclusi da questi studi. Tuttavia, la grande quantità di dati retrospettivi provenienti da database istituzionali e nazionali dimostra l'importante associazione tra i due eventi. Inoltre, poiché molti strumenti di stratificazione del rischio validati esternamente includono l'anamnesi di TEV nel loro calcolo, è essenziale considerare l'anamnesi di TEV quando si decide in merito alla prevenzione del TEV postoperatorio nei pazienti che si sottopongono a chirurgia ortopedica ^{193,205}.

Bibliografia

188. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
189. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2012 Apr 18;94(8):746-7.

190. Nemeth B, Lijfering WM, Nelissen RGHH, Schipper IB, Rosendaal FR, le Cessie S, Cannegieter SC. Risk and Risk Factors Associated With Recurrent Venous Thromboembolism Following Surgery in Patients With History of Venous Thromboembolism. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e193690-193690.
191. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DAJ Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010 Feb;251(2):344-50.
192. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I9-16.
193. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
194. Charen DA, Qian ET, Hutzler LH, Bosco JA. Risk Factors for Postoperative Venous Thromboembolism in Orthopaedic Spine Surgery, Hip Arthroplasty, and Knee Arthroplasty Patients. *Bull Hosp Jt Dis (2013)*. 2015 Jul;73(3):198-203.
195. Memtsoudis SG, Besculides MC, Gaber L, Liu S, González Della Valle A. Risk factors for pulmonary embolism after hip and knee arthroplasty: a population-based study [SICOT]. *Int Orthop*. 2009 Dec;33(6):1739-45.
196. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16(1):24.
197. Cloney M, Dhillon ES, Roberts H, Smith ZA, Koski TR, Dahdaleh NS. Predictors of Readmissions and Reoperations Related to Venous Thromboembolic Events After Spine Surgery: A Single-Institution Experience with 6869 Patients. *World Neurosurg*. 2018 Mar;111:e91-7.
198. Brambilla S, Ruosi C, La Maida GA, Caserta S. Prevention of venous thromboembolism in spinal surgery. *Eur Spine J*. 2004 Feb;13(1):1-8.
199. Heijboer RRO, Lubberts B, Guss D, Johnson AH, DiGiovanni CW. Incidence and Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism After Orthopaedic Belowknee Surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 May 15;27(10):e482-90.
200. Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Mar 9;4(3):366-76.

201. McLynn RP, Diaz-Collado PJ, Ottesen TD, Ondeck NT, Cui JJ, Bovonratwet P, Shultz BN, Grauer JN. Risk factors and pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in elective spine surgery. *Spine J*. 2018 Jun;18(6):970-8.
202. Bushnell BD, Anz AW, Bert JM. Venous thromboembolism in lower extremity arthroscopy. *Arthroscopy*. 2008 May;24(5):604-11.
203. Hastie GR, Pederson A, Redfern D. Venous thromboembolism incidence in upper limb orthopedic surgery: do these procedures increase venous thromboembolism risk? *J Shoulder Elbow Surg*. 2014 Oct;23(10):1481-4.
204. Krych AJ, Sousa PL, Morgan JA, Levy BA, Stuart MJ, Dahm DL. Incidence and Risk Factor Analysis of Symptomatic Venous Thromboembolism After Knee Arthroscopy. *Arthroscopy*. 2015 Nov;31(11):2112-8.
205. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, Mota F, Caprini JA. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619838052.

Q7 - Il tipo (TVP vs EP) o la tempistica (remota vs recente) di un pregresso TEV influenza il rischio di un ulteriore TEV a seguito di procedure ortopediche?

Risposta/Raccomandazione. Sebbene sembri ragionevole presumere che i pazienti con una storia di TEV siano a più elevato rischio di TEV postoperatorio, esiste poca letteratura di alta qualità sull'effetto del tipo o della tempistica di un precedente TEV sul rischio di ulteriore TEV.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.60%, in disaccordo, 3.45% astenuto, 2.96% (forte consenso).

Razionale. È ben noto che i pazienti chirurgici sono ad aumentato rischio di TEV ²⁰⁶⁻²¹⁵. Una raccolta di revisioni sistematiche, opinioni di consenso, metanalisi e dichiarazioni basate su opinione personale suggeriscono che i pazienti con una storia di TEV sono a maggior rischio di ulteriore TEV a seguito di procedure ortopediche ^{206-210,213,216}. Sulla base di una revisione sistematica, questi pazienti hanno una probabilità fino a 6 volte maggiore di sviluppare un TEV sintomatico dopo intervento di artroprotesi e hanno tassi di riospedalizzazione più elevati rispetto alla media ²¹⁷. Purtroppo, sono disponibili pochi dati di alta

qualità che riguardano specificamente pazienti con anamnesi di TEV poiché la maggior parte degli studi prospettici che valutano la profilassi del TEV escludono i pazienti con anamnesi di TEV ^{218,219}.

Pertanto, non ci sono prove concrete che indichino se l'intervallo di tempo o il tipo di TEV influenzi il rischio di ulteriore TEV a seguito di procedure chirurgiche ortopediche. Uno degli studi più ampi su pazienti ortopedici con storia di TEV ha riscontrato che la tromboprofilassi multimodale è efficace in questa popolazione, ma non ha analizzato il rischio relativo di ulteriore TEV conferito da un trombo remoto rispetto a un trombo recente o da TVP rispetto a EP²²⁰. Un ampio studio retrospettivo di Ahmed et al. ha dimostrato che la storia personale di TEV era significativamente associata al TEV postoperatorio, ma non riportava il tipo o la tempistica del precedente TEV ²¹⁴. Uno studio su pazienti non chirurgici con pregresso TEV ha dimostrato un aumento del rischio di recidiva di TEV con il passare del tempo. In questo studio, il rischio di recidiva era 17.5% dopo 2 anni, 24.6% dopo 5 anni e 30.3% dopo 8 anni ²²¹. Infine, un recente studio di valutazione della profilassi del TEV stratificata in base al rischio ha incluso i pazienti con pregresso TEV nella coorte ad alto rischio, ma non ha specificato se i pazienti avevano una storia di TVP o di EP ²²². Considerata la mancanza di dati sull'argomento, non è possibile rispondere al quesito se un'anamnesi precedente di TVP e/o EP e la tempistica di questi eventi di TEV (remoto vs recente) influenzino in modo definito il rischio di un ulteriore TEV a seguito di procedure ortopediche. Si raccomandano studi che affrontino direttamente la questione di come il tipo e la tempistica di un precedente TEV influenzino il rischio di un ulteriore TEV dopo un intervento di chirurgia ortopedica.

Bibliografia

206. Haas S. Recommendations for prophylaxis of venous thromboembolism: International Consensus and the American College of Chest Physicians Fifth Consensus Conference on antithrombotic therapy. *Curr Opin Pulm Med.* 2000 Jul;6(4):314-20.
207. Haas S. Prevention of venous thromboembolism: recommendations based on the International Consensus and the American College of Chest Physicians Sixth Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001 Jul;7(3):171-7.
208. Prandoni P, Sabbion P, Tanduo C, Errigo G, Zanon E, Bernardi E. Prevention of venous thromboembolism in high-risk surgical and medical patients. *Semin Vasc Med.* 2001;1(1):61-70.

209. Heit JA. Low-molecular-weight heparin: the optimal duration of prophylaxis against postoperative venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Res.* 2001 Jan 1;101(1):V163-73.
210. Krotenberg R. Current recommendations for extended out-of-hospital thromboprophylaxis following total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2004 Apr;33(4):180-4.
211. Hull RD, Pineo GF. Extended prophylaxis against venous thromboembolism following total hip and knee replacement. *Haemostasis.* 1999 Dec;29(Suppl S1):23-31.
212. Berliner S, Shapira I. [Arthroscopy, deep vein thrombosis and pulmonary embolism]. *Harefuah.* 2008 Oct;147(10):779-80: 838. Hebrew.
213. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J.* 2017 Nov;99-B(11):1420-30.
214. Ahmed O, Kim YJ, Patel MV, Luu HH, Scott B, Cohen K. Efficacy and Safety of Mechanical IVC Filtration for Preventing Pulmonary Embolism in High-Risk Orthopedic Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2021 Jul;36(7):2586-90.
215. Dua A, Desai SS, Lee CJ, Heller JA. National Trends in Deep Vein Thrombosis following Total Knee and Total Hip Replacement in the United States. *Ann Vasc Surg.* 2017 Jan;38:310-4.
216. Kunutsor SK, Barrett MC, Whitehouse MR, Blom AW. Venous thromboembolism following 672,495 primary total shoulder and elbow replacements: Meta-analyses of incidence, temporal trends and potential risk factors. *Thromb Res.* 2020 May;189:13-23.
217. 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 Dec 14;343(24):1758-64.
218. Parvizi J, Huang R, Restrepo C, Chen AF, Austin MS, Hozack WJ, Lonner JH. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Jan 18;99(2):91-8.
219. 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 Mar;466(3):714-21.

220. Gonzalez Della Valle A, Shanaghan KA, Nguyen J, Liu J, Memtsoudis S, Sharrock NE, Salvati EA. Multimodal prophylaxis in patients with a history of venous thromboembolism undergoing primary elective hip arthroplasty. *Bone Joint J.* 2020 Jul;102-B(7_Supple_B)(Supple_B):71-7.
221. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017 Sep;20(3):135-40.
222. Peng HM, Chen X, Wang YO, Bian YY, Feng B, Wang W, Weng XS, Qian WW. Risk-Stratified Venous Thromboembolism Prophylaxis after Total Joint Arthroplasty: Low Molecular Weight Heparins and Sequential Aspirin vs Aggressive Chemoprophylaxis. *Orthop Surg.* 2021 Feb;13(1):260-6.

Q8 - I pazienti con una diagnosi sottostante di infezione (locale o sistemica) sottoposti a procedure ortopediche hanno un rischio elevato di successivo TEV?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti con un'infezione sistemica sottoposti a procedure ortopediche hanno un rischio maggiore di TEV postoperatorio. Questa relazione non è dimostrata per l'infezione locale.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.07%, in disaccordo 2.46%, astenuto 2.46% (forte consenso).

Razionale. L'incidenza del TEV dopo interventi ortopedici su pazienti con diagnosi di infezione non è stata ben studiata in letteratura ²²³. Grimnes et al. hanno scoperto che l'ospedalizzazione con infezione acuta era un forte fattore scatenante del TEV con un rischio 20 volte superiore ²²⁴. Anche altri studi hanno supportato questo risultato, dimostrando che l'ospedalizzazione con infezione era un fattore di rischio indipendente per TEV ²²⁵⁻²²⁸. In uno studio sulla relazione tra PCR e prevalenza di TEV nella popolazione pediatrica con infezione muscoloscheletrica (MSKI), Amaro et al. ²²⁸ hanno dimostrato che il tasso di TEV nei bambini con MSKI era marcatamente elevato rispetto ai bambini ospedalizzati in generale. I risultati dello studio hanno mostrato che ogni aumento di 20 mg/l del picco di PCR era associato a un aumento del 29% del rischio di trombosi ($p < 0.001$). Il picco e la PCR totale erano forti predittori di trombosi ²²⁸. Baker et al. hanno riportato che la chirurgia per infezione era la procedura con il più alto tasso di TEV (1.2%) in una coorte di 14776 procedure ortopediche pediatriche ²²⁹.

Con l'obiettivo di identificare i fattori di rischio per TVP o EP dopo ricostruzione del legamento crociato anteriore (LCA), Bokshan et al. hanno riesaminato 9146 casi scoprendo che la presenza di infezione della ferita

era associata ad aumentato rischio di sviluppare TEV ²³⁰. In uno studio sul modello di rischio individualizzato per TEV, Parvizi et al. hanno utilizzato i dati del NIS identificando 1721806 pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi, dei quali 15775 (0.9%) hanno sviluppato TEV dopo l'intervento considerato. Hanno identificato tutti i predittori indipendenti di TEV dopo intervento di artroprotesi e determinato il peso per ciascun fattore. La sepsi sistemica era tra i punteggi più alti nella predizione di TEV dopo l'intervento di artroprotesi ²³¹. Coerentemente con ciò, in una recente metanalisi su 672495 protesi totali primarie di spalla e gomito, Kunutsor et al. hanno riportato associazioni statisticamente significative del TEV con infezione del tratto urinario ²³². La patogenesi del TEV nei casi di infezione è stata collegata all'attivazione dei neutrofili e al rilascio di trappole extracellulari dei neutrofili (NET) attraverso un processo denominato NETosis ²³³. Sebbene efficace per l'eliminazione dei batteri, la risposta immunitaria innata potrebbe anche innescare la trombosi vascolare ²³³. Si è anche riscontrato che l'infezione contribuisce alla patogenesi del TEV accelerando gli effetti dell'immobilizzazione ²³⁴. È stato inoltre riportato che la presenza di batteriemia (acquisita in comunità o in ospedale) è associata a un rischio più elevato di TEV ²³⁵⁻

²³⁷. Come riportato da Kaplan et al., si ritiene che nella sepsi l'ambiente infiammatorio sistemico predisponga particolarmente i pazienti al TEV ²³⁸. Uno studio di coorte nazionale sulla popolazione in Cina ha riportato che nei pazienti con osteomielite cronica il rischio di sviluppare TVP era 2.49 volte quello del gruppo di controllo dopo aggiustamento per età, sesso e comorbidità ²³⁹. Le infezioni perioperatorie sono state associate a un rischio più elevato di TEV nei pazienti che hanno ricevuto una PTA e una PTG ^{240,241}.

Numerosi studi hanno riportato che i pazienti con una diagnosi sottostante di infezione sottoposti a procedure ortopediche hanno un rischio più elevato di TEV ^{223,242-244}. Boddapati et al., hanno studiato le differenze negli esiti a 30 giorni, comprese le complicanze postoperatorie, di interventi di revisione di PTG tra revisioni per infezione e revisioni per cause non infettive. Sono stati inclusi e confrontati 162981 interventi di PTG primaria con 12780 interventi di PTG di revisione, di cui 2196 eseguiti per infezione periprotetica. Si è riscontrato un rischio maggiore di morbidità e mortalità a breve termine incluso un tasso più alto di TEV nei pazienti sottoposti a revisione dell'impianto per infezione, con un'incidenza di TEV dello 0.85% nelle revisioni senza infezione e del 1.37% nelle revisioni per infezione ²⁴². In uno studio sull'incidenza di TEV nella revisione di PTA entro 30 giorni dall'intervento chirurgico, Courtney et al. hanno riesaminato 74405 pazienti che includevano 7566 casi di revisione. Hanno scoperto che, sebbene la sola revisione di PTA non fosse un fattore di rischio

indipendente per TVP ed EP rispetto alla PTA primaria, i pazienti sottoposti all'intervento per infezione, con tempo operatorio > 3 ore ed età > 70 anni erano a rischio maggiore di TEV ²⁴³.

A dispetto delle poche pubblicazioni a favore della relazione tra infezione e tasso di TEV, esistono alcune pubblicazioni che non arrivano alla stessa conclusione. Confrontando il tasso di TEV tra PTG di revisione e PTG primaria Boylan et al. hanno messo a confronto 208954 interventi primari e 16630 interventi di revisione per l'incidenza di TEV entro 30 e 90 giorni postoperatori, riscontrando che il rischio di TEV era inferiore per la revisione di PTG rispetto all'intervento primario ²⁴⁵, senza escludere le revisioni per infezione. In un altro studio su 143808 bambini ricoverati per chirurgia elettiva, Georgopoulos et al. hanno rilevato un tasso complessivo di TEV dello 0.05%, riscontrando che il TEV si verifica più frequentemente nei casi di età avanzata, con diagnosi di disordini metabolici, obesità e/o sindromi e complicanze di dispositivi impiantati e/o procedure chirurgiche, mentre l'infezione non è risultata fattore di aumento dell'incidenza di TEV ²⁴⁶.

In assenza di prove concrete, il PanelCMTEV 2022 ritiene che i pazienti con sepsi sistemica sottoposti a procedure chirurgiche ortopediche siano ad aumentato rischio di TEV. La relazione tra infezioni locali (come infezioni del tratto urinario, infezioni periprotetiche, etc.) e il rischio di successivo TEV rimane sconosciuta.

Bibliografia

223. Bass AR, Zhang Y, Mehta B, Do HT, Russell LA, Sculco PK, Goodman SM. Periprosthetic Joint Infection Is Associated with an Increased Risk of Venous Thromboembolism Following Revision Total Knee Replacement: An Analysis of Administrative Discharge Data. *J Bone Joint Surg Am.* 2021 Jul 21;103(14):1312-8.
224. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, Brækkan SK, Hansen JB. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: Results from a population-based case-crossover study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017 Dec 21; 2(1):85-92.
225. Cohoon KP, Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA. Is Infection an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A PopulationBased, Case-Control Study. *Am J Med.* 2018 Mar;131(3):307-316.e2.
226. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, Smeeth L, Sørensen HT. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med.* 2012 Jun;271(6):608-18.

227. Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, Cushman M, Folsom AR. Hospitalization with infection and incident venous thromboembolism: The ARIC study. *Thromb Res.* 2017 Mar;151:74-8.
228. Amaro E, Marvi TK, Posey SL, Benvenuti MA, An TJ, Dale KM, Lovejoy SA, Martus JE, Johnson ME, Mencio GA, Moore-Lotridge SN, Thomsen IP, Schoenecker JG. C-Reactive Protein Predicts Risk of Venous Thromboembolism in Pediatric Musculoskeletal Infection. *J Pediatr Orthop.* 2019 Jan;39(1):e62-7.
229. Baker D, Sherrod B, McGwin G Jr, Ponce B, Gilbert S. Complications and 30- day Outcomes Associated With Venous Thromboembolism in the Pediatric Orthopaedic Surgical Population. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016 Mar;24(3):196-206.
230. Bokshan SL, DeFroda SF, Panarello NM, Owens BD. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolus Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop J Sports Med.* 2018 Jun 21;6(6):2325967118781328.
231. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
232. Kunutsor SK, Barrett MC, Whitehouse MR, Blom AW. Venous thromboembolism following 672,495 primary total shoulder and elbow replacements: Meta-analyses of incidence, temporal trends and potential risk factors. *Thromb Res.* 2020 May;189:13-23.
233. Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, Henke PK. The Emerging Role of NETs in Venous Thrombosis and Immunothrombosis. *Front Immunol.* 2016 Jun 27;7:236.
234. Frasson S, Gussoni G, Di Micco P, Barba R, Bertoletti L, Nuñez MJ, Valero B, Samperiz AL, Rivas A, Monreal M; RIETE Investigators. Infection as cause of immobility and occurrence of venous thromboembolism: analysis of 1635 medical cases from the RIETE registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Apr;41(3):404-12.
235. Dalager-Pedersen M, Sogaard M, Schønheyder HC, Thomsen RW, Baron JA, Nielsen H. Venous thromboembolism after community-acquired bacteraemia: a 20- year danish cohort study. *PLoS One.* 2014 Jan 23;9(1):e86094.
236. Mejer N, Westh H, Schønheyder HC, Jensen AG, Larsen AR, Skov R, Benfield T; Danish Staphylococcal Bacteraemia Study Group. Increased risk of venous thromboembolism within the first year after *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a nationwide observational matched cohort study. *J Intern Med.* 2014

Apr;275(4): 387-97.

237. Wilson DIB R, Chaftari AM, Hachem RY, Yuan Y, Dandachi D, Raad II. Catheter-Related Staphylococcus aureus Bacteremia and Septic Thrombosis: The Role of Anticoagulation Therapy and Duration of Intravenous Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Oct 1;5(10):ofy249.

238. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, Men S, Pendleton RC, Kraiss LW, Weyrich AS, Grissom CK, Zimmerman GA, Rondina MT. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest*. 2015 Nov;148(5):1224-30.

239. Lin TY, Chen YG, Huang WY, Lin CL, Peng CL, Sung FC, Kao CH. Association between chronic osteomyelitis and deep-vein thrombosis. Analysis of a nationwide population-based registry. *Thromb Haemost*. 2014 Sep 2;112(3):573-9.

240. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtmann I, Münzel T, Engelhardt M, Goldhofer M, Konstantinides SV, Drees P. Venous thromboembolism in patients hospitalized for hip joint replacement surgery. *Thromb Res*. 2020 Jun;190:1-7.

241. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtmann I, Münzel T, Engelhardt M, Eckhard L, Konstantinides SV, Drees P. Venous thromboembolism in patients hospitalized for knee joint replacement surgery. *Sci Rep*. 2020 Dec 31;10(1):22440.

242. Boddapati V, Fu MC, Mayman DJ, Su EP, Sculco PK, McLawhorn AS. Revision Total Knee Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection Is Associated With Increased Postoperative Morbidity and Mortality Relative to Noninfectious Revisions. *J Arthroplasty*. 2018 Feb;33(2):521-6.

243. Courtney PM, Boniello AJ, Levine BR, Sheth NP, Paprosky WG. Are Revision Hip Arthroplasty Patients at Higher Risk for Venous Thromboembolic Events Than Primary Hip Arthroplasty Patients? *J Arthroplasty*. 2017 Dec;32(12):3752-6.

244. Dai WL, Lin ZM, Shi ZJ, Wang J. Outcomes following Revision Total Knee Arthroplasty Septic versus Aseptic Failure: A National Propensity-Score-Matched Comparison. *J Knee Surg*. 2021 Sep;34(11):1227-36.

245. Boylan MR, Perfetti DC, Kapadia BH, Delanois RE, Paulino CB, Mont MA. Venous Thromboembolic Disease in Revision vs Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Jun;32(6):1996-9.

246. Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, Siparsky G, Carry PM, Miller NH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Elective Pediatric Orthopaedic Patient. J Pediatr Orthop. 2016 Jan;36(1):101-9.

Q9 - La presenza di varicosità e/o trombosi superficiale degli arti inferiori aumenta il rischio di TEV nei pazienti che si sottopongono a procedure ortopediche?

Risposta/Raccomandazione. La presenza di vene varicose aumenta il rischio di TEV postoperatorio di circa 3 volte nei pazienti che si sottopongono a procedure ortopediche maggiori (Forte). Una storia di trombosi venosa superficiale (TVS) aumenta il rischio di TEV postoperatorio di 5-10 volte nei pazienti che si sottopongono a chirurgia ortopedica degli arti inferiori (Limitata). La TVS acuta aumenta ulteriormente il rischio di TEV e, se possibile, le procedure ortopediche elettive devono essere posticipate di almeno 3 mesi (Limitata).

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.10%, in disaccordo 0.98%, astenuto 3.92% (forte consenso).

Razionale. Esiste una forte associazione tra vene varicose (VV) e TEV nella popolazione generale. Le VV sono associate a un aumento dell'incidenza di TVP di 5-7 volte e dell'incidenza di EP di 1.7 volte^{247,248}. Le VV, che sono uno dei fattori di rischio più comuni per TEV nei pazienti medici e chirurgici non ortopedici²⁴⁹⁻²⁵⁴, sono incluse nel modello Caprini di valutazione del rischio per TEV postoperatorio²⁵⁵ e nel VTEstimator²⁵⁶.

La presenza di VV può aumentare il rischio di TEV dopo interventi ortopedici maggiori in misura variabile da 1.5 a 15 volte. Tre ampi studi su database includevano una valutazione del rischio di VV, registrate nello 0.2-0.3% della coorte. Questa incidenza è bassa rispetto alla prevalenza del 19% nella popolazione²⁵⁷. Lo studio di Parvizi et al. su 1.7 milioni di pazienti sottoposti ad artroprotesi negli Stati Uniti ha riportato un OR di TEV pari a 1.53 per i pazienti con VV, spingendo gli autori a includere le VV nel loro strumento di valutazione del rischio²⁵⁶. Fuji et al. hanno riportato i fattori di rischio per TEV in 37000 pazienti giapponesi sottoposti a chirurgia ortopedica degli arti inferiori; la presenza di VV ha aumentato il rischio di EP (OR 10.9, IC 95% 2.5-47.5) e di TVP (OR 3.3, IC 95% 0.8-13.3)²⁵⁸. Lo *Scottish Arthroplasty Project* ha incluso 109223 pazienti e riportato un aumento del rischio di TVP dopo PTA in pazienti con VV non trattate²⁵⁹. Il tasso di TVP era dello

0.8% nei pazienti precedentemente operati per VV e in quelli senza una pregressa diagnosi di VV, rispetto al 3.1% nei pazienti con VV non trattate. Non si è riscontrata alcuna differenza significativa nei tassi di EP dopo PTA e nessuna differenza nel tasso di TVP o EP dopo PTG nei pazienti con VV, VV trattate o nessuna storia di VV.

Studi osservazionali prospettici hanno riportato un aumento del rischio di TEV con VV, sebbene la maggior parte degli studi avesse incluso relativamente pochi pazienti con VV e ottenuto un IC ampio. Markovic-Denic et al. hanno esaminato 499 pazienti con PTA e PTG riscontrando un aumento del rischio di TEV (OR 3.1, IC 95% 1.03-9.5) nei pazienti con VV ²⁶⁰. In pazienti asiatici sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore in assenza di tromboprofilassi, le VV sono state registrate nel 4.3% di 2420 pazienti e ciò ha aumentato il rischio di TEV di 3.6 volte (IC 95%, 1.2-1.06) ²⁶¹. Una metanalisi di Zhang et al. ha rilevato che la presenza di VV era associata a un aumento di TEV di 2.7 (IC 95%, 1.1-7.1) volte dopo PTA e PTG ²⁶². Un'altra metanalisi di Tan et al. ha riportato in presenza di VV un aumento del rischio di 3.1 volte (IC 95%, 1.1-8.5) dopo trattamento chirurgico di fratture al di sotto dell'anca ²⁶³. Quanto all'artroscopia di ginocchio, l'incidenza di TEV postoperatorio sintomatico è risultata bassa (0.1-0.25%) e non è stata trovata alcuna associazione con VV ^{264,265}.

Non c'è consenso circa la necessità di trattamento chirurgico preliminare delle VV per ridurre il rischio di TEV postoperatorio. Prove limitate suggeriscono che i pazienti con VV trattate possono normalizzare il rischio di TEV dopo PTA e PTG ^{259,266}. Questo rischio può essere mitigato dalla profilassi del TEV, sebbene gli studi attuali sulla profilassi del TEV per procedure ortopediche non abbiano analizzato l'efficacia delle misure preventive in questo piccolo sottogruppo di pazienti con VV e quindi non sia possibile trarre conclusioni. L'intervento per VV può aumentare di per sé il rischio di TEV ²⁶⁷ e il rischio di EP sintomatica rimane elevato fino a 18 settimane ²⁶⁸. L'intervallo di tempo minimo tra l'intervento per VV e la chirurgia ortopedica non è stato ancora determinato, comunque sembra prudente rinviare la chirurgia elettiva di almeno 3 mesi.

La TVS è un processo infiammatorio che ostruisce le vene superficiali degli arti inferiori. La TVS può estendersi alle vene profonde e portare a EP. La trombosi delle vene superficiali provocata da lesioni chimiche e meccaniche della parete vascolare, come un trauma chirurgico, è generalmente benigna e autolimitante ²⁶⁹. Al contrario, la TVS spontanea è considerata un disturbo benigno autolimitante, ma si è dimostrata associata al rischio di TVP ed EP concomitanti rispettivamente nel 18% e nel 7% dei pazienti non chirurgici ²⁷⁰. È più probabile che la trombosi superficiale colpisca i pazienti con VV, che rappresentano fino al 90% di tutti i casi

di TVS ²⁷¹. I trombi di solito si propagano nelle vene profonde attraverso collaterali della vena safena e/o vene perforanti ²⁷². Comunque, fino al 42% di tutti i pazienti ha una TVP che non è contigua alla TVS, in particolare sull'arto controlaterale nel 17%, suggerendo quindi che la TVS possa essere un indicatore sottostante di trombofilia ^{272,273}. Il rischio di TEV è maggiore durante i primi 3 mesi dopo la diagnosi, ma rimane significativamente aumentato rispetto ai controlli anche dopo 5 anni ²⁷⁴. Le prove attuali suggeriscono una trombofilia sottostante che richiede un anticoagulante prima di un intervento chirurgico elettivo, benché la durata del trattamento e il periodo di aumento del rischio di TEV non siano stati determinati. In pratica, può essere preferibile rinviare la chirurgia ortopedica elettiva di almeno 3 mesi dal momento della diagnosi di TVS. La stessa raccomandazione è stata formulata per gli interventi di rimozione delle VV dopo TVS ²⁷⁵. Nei pazienti con VV e una storia di TVS, potrebbe essere presa in considerazione la rimozione delle varicosità prima della chirurgia ortopedica.

Una storia pregressa di TVS è fattore di rischio indipendente per futuri episodi di TVP o EP ²⁷⁴. La TVS ricorrente è associata a un rischio di ulteriore TEV aumentato di 2.3-2.5 volte ^{276,277}. Il rischio di recidiva di TEV è equivalente a quello dopo TVP prossimale ²⁷⁸, con un OR di 5.5 (IC 95%, 4.8-6.4) rispetto ai controlli ²⁷⁹. Il rischio di TEV è aumentato di 9.3 volte se combinato con un ulteriore fattore di rischio trombotico lieve, di 31.4 volte se combinato con un forte fattore di rischio e di 42.5 volte (IC 95%, 10-118) con la chirurgia ²⁷⁹. Per la chirurgia ortopedica degli arti inferiori, l'aumento stimato del rischio di TEV è di 5-10 volte nei pazienti con una storia di TVS spontanea ^{262,263}. Un'anamnesi di TVS è stata quindi inclusa nella versione 2010 del modello Caprini di valutazione del rischio ²⁸⁰ e deve essere valutata in associazione con la presenza di VV per calcolare il rischio individuale di TEV postoperatorio.

Bibliografia

- 247. Müller-Bühl U, Leutgeb R, Engeser P, Achankeng EN, Szecsenyi J, Laux G. Varicose veins are a risk factor for deep venous thrombosis in general practice patients. *Vasa*. 2012 Sep;41(5):360-5.
- 248. Chang SL, Huang YL, Lee MC, Hu S, Hsiao YC, Chang SW, Chang CJ, Chen PC. Association of Varicose Veins With Incident Venous Thromboembolism and Peripheral Artery Disease. *JAMA*. 2018 Feb 27;319(8):807-17.
- 249. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, Renney JT, Clarke MB. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high risk" group? *Am J Surg*. 1970 Oct;120(4): 527-30.

250. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):809-15.
251. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000 Dec 11-25;160(22): 3415-20.
252. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003 Jun;14(4):341-6.
253. Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, Pomey MP, Bressollette L, Clavier J, Mottier D. The value of a risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. *Respiration*. 1997;64(5):326-30.
254. Pottier P, Planchon B, Pistorius MA, Grolleau JY. [Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients in internal medicine: case-control study of 150 patients]. *Rev Med Interne*. 2002 Nov;23(11):910-8. French.
255. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010 Feb;251(2):344-50.
256. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
257. Salim S, Machin M, Patterson BO, Onida S, Davies AH. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease: A Systematic Review With Pooled Prevalence Analysis. *Ann Surg*. 2021 Dec 1;274(6):971-6.
258. Fuji T, Akagi M, Abe Y, Oda E, Matsubayashi D, Ota K, Kobayashi M, Matsushita Y, Kaburagi J, Ibusuki K, Takita A, Iwashita M, Yamaguchi T. Incidence of venous thromboembolism and bleeding events in patients with lower extremity orthopedic surgery: a retrospective analysis of a Japanese healthcare database. *J Orthop Surg Res*. 2017 Apr 4;12(1):55.
259. Dua A, Neiva S, Sutherland A. Does previous varicose vein surgery alter deep vein thrombosis risk after lower limb arthroplasty? *Orthop Surg*. 2012 Nov;4(4): 222-6.
260. Markovic-Denic L, Zivkovic K, Lesic A, Bumbasirevic V, Dubljanin-Raspopovic E, Bumbasirevic M. Risk factors and distribution of symptomatic venous thromboembolism in total hip and knee replacements: prospective study. *Int Orthop*. 2012 Jun;36(6):1299-305.

261. Leizorovicz A, Turpie AGG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A; SMART Study Group. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis. The SMART study. *J Thromb Haemost.* 2005 Jan;3(1):28-34.
262. Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015 Jun;135(6):759-72.
263. Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a metaanalysis. *Int Wound J.* 2016 Dec;13(6):1359-71.
264. Degen RM, Lebedeva Y, Birmingham TB, Marsh JD, Getgood AMJ, Giffin JR, Willits K, Litchfield RB, Bryant D. Trends in knee arthroscopy utilization: a gap in knowledge translation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Feb;28(2): 439-47.
265. Maletis GB, Inacio MCS, Reynolds S, Funahashi TT. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Apr 18;94(8):714-20.
266. Quarto G, Amato B, Benassai G, Apperti M, Sellitti A, Sivero L, Furino E. Prophylactic GSV surgery in elderly candidates for hip or knee arthroplasty. *Open Med (Wars).* 2016 Nov 19;11(1):471-6.
267. Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, Wakefield TW, Henke PK, Campbell DA, Kheterpal S. Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann Surg.* 2012 Jun;255(6):1093-9.
268. Caron A, Depas N, Chazard E, Yelnik C, Jeanpierre E, Paris C, Beuscart JB, Ficheur G. Risk of Pulmonary Embolism More Than 6 Weeks After Surgery Among Cancer-Free Middle-aged Patients. *JAMA Surg.* 2019 Dec 1;154(12): 1126-32.
269. Kalodiki E, Stvrtinova V, Allegra C, Andreozzi G, Antignani PL, Avram R, Brkljacic B, Cadariou F, Dzinich C, Fareed J, Gaspar L, Geroulakos G, Jawien A, Kozak M, Lattimer CR, Minar E, Partsch H, Passariello F, Patel M, Pécsvárady Z, Poredos P, Roztocil K, Scuderi A, Sparovec M, Szostek M, Skorski M. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol.* 2012 Jun;31(3):203-16.
270. Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016 May;14(5):964-72.

271. Gillet JL, Perrin M, Cayman R. [Superficial venous thrombosis of the lower limbs: prospective analysis in 100 patients]. *J Mal Vasc*. 2001 Feb;26(1):16-22. French.
272. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, Gillet JL, Guenneguez H, Leandri C, Mismetti P, Pichot O, Leizorovicz A; POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med*. 2010 Feb 16;152(4):218-24.
273. Quéré I, Leizorovicz A, Galanaud JP, Presles E, Barrellier MT, Becker F, Desprairies G, Guenneguez H, Mismetti P, Décousus H; Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis (POST) Study Investigators. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. *J Vasc Surg*. 2012 Oct;56(4): 1032-8.e1.
274. Cannegieter SC, Horváth-Puhó E, Schmidt M, Dekkers OM, Pedersen L, Vandenbroucke JP, Sørensen HT. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: a nationwide cohort study. *Blood*. 2015 Jan 8;125(2):229-35.
275. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, Ten Cate-Hoek AJ, Elalamy I, Enzmann FK, Geroulakos G, Gottsäter A, Hunt BJ, Mansilha A, Nicolaides AN, Sandset PM, Stansby G, de Borst GJ, Bastos Gonçalves F, Chakfé N, Hinchliffe R, Kolh P, Koncar I, Lindholt JS, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, De Maeseneer MG, Comerota AJ, Gloviczki P, Kruip MJHA, Monreal M, Prandoni P, Vega de Ceniga M; Esvs Guidelines Committee. Editor's Choice-European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Jan;61(1):9-82.
276. Blin P, Sevestre MA, Pouchain D, Gillet JL. Management and 3-month outcomes of isolated superficial vein thrombosis of the lower limb: A real-world cohort study. *Thromb Res*. 2017 Sep;157:117-9.
277. Bauersachs R, Gerlach HE, Heinken A, Hoffmann U, Langer F, Noppeney T, Pittrow D, Klotsche J, Rabe E. Management and Outcomes of Patients with Isolated Superficial Vein Thrombosis under Real Life Conditions (INSIGHTS-SVT). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Aug;62(2):241-9.
278. Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, Kahn SR, Genty C, Terrisse H, Brisot D, Gillet JL, Quéré I, Bosson JL. Long-term risk of venous thromboembolism recurrence after isolated superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2017 Jun;15(6):1123-31.

279. Roach REJ, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood*. 2013 Dec 19;122(26):4264-9.

280. Pannucci CJ, Barta RJ, Portschi PR, Dreszer G, Hoxworth RE, Kallianen LK, Wilkins EG. Assessment of postoperative venous thromboembolism risk in plastic surgery patients using the 2005 and 2010 Caprini Risk score. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Aug;130(2):343-53.

Q10 - (A) I contraccettivi orali aumentano il rischio di TEV? (B) In caso affermativo, dovrebbero essere sospesi prima degli interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. L'incidenza di TEV postoperatorio è aumentata nelle donne che assumono pillole contraccettive orali (OCP), rispetto alle donne che non le utilizzano. L'interruzione in tutte coloro che ne fanno uso non è consigliata. Tuttavia, l'uso di OCP dovrebbe essere preso in considerazione quando si valuta il rischio stimato del paziente e dell'intervento e costituire quindi una base di decisione circa la tromboprofilassi.

Forza della Raccomandazione. (A) forte; (B) limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.66%, in disaccordo 1.94%, astenuti 3.40% (forte consenso).

Razionale. È ben noto che le donne che usano OCP hanno un rischio maggiore di TEV rispetto alle donne che non ne fanno uso. Nel complesso, il loro rischio aumenta di circa 3-4 volte ma considerato che il rischio assoluto di TEV nelle donne in premenopausa è basso (1 su 10000 donne all'anno), ciò non comporta un rischio sostanzialmente elevato (3-4 per 10000 all'anno; 0.03-0.04% all'anno)^{281,282}.

È anche ben noto che il rischio di TEV è aumentato dopo chirurgia ortopedica, dove l'entità di tale rischio, oltre alla presenza o assenza di fattori di rischio correlati al paziente, dipende fortemente dalla durata dell'intervento, dall'entità del danno tessutale e dalla durata dell'immobilizzazione.

Quindi, complessivamente, il rischio di TEV è più basso, ad esempio, dopo l'artroscopia di ginocchio (0.8% nei 3 mesi successivi) rispetto alla sua protesizzazione (1.5-2%)^{283,284}.

La questione se il rischio di TEV sia ulteriormente aumentato nelle donne che si sottopongono a chirurgia ortopedica e assumono OCP rispetto alle donne che subiscono lo stesso intervento chirurgico ma non usano contraccettivi ormonali è stata studiata in precedenza. La maggior parte degli studi conferma un aumento del

rischio per queste donne per tutti i tipi di intervento chirurgico. Maletis et al. hanno eseguito uno studio di coorte retrospettivo di procedure artroscopiche elettive di ginocchio utilizzando il database amministrativo di una grande organizzazione sanitaria. Sulla base dei codici della classificazione internazionale delle malattie versione 9-modifica clinica (ICD-9)-(CM), sono stati identificati 20770 pazienti sottoposti a chirurgia del ginocchio. L'incidenza di TEV nelle pazienti è risultata maggiore se era stata loro prescritta OCP e pari a 0.63% rispetto allo 0.30% nelle pazienti senza tale prescrizione ²⁸⁵. In un altro ampio set di dati raccolto di routine, relativo a quasi 65000 pazienti di età compresa tra 16 e 40 anni sottoposte ad artroscopia del ginocchio o a ricostruzione del LCA, Traven et al. hanno scoperto che le pazienti che assumevano OCP avevano un rischio di TEV aumentato di 2 volte rispetto alle pazienti che non la utilizzavano, mentre il sottogruppo procedurale (ricostruzione del LCA o semplice artroscopia di ginocchio) non faceva una grande differenza nel rischio ²⁸⁶. In un ampio studio caso-controllo su 4000 casi di TEV e 6000 soggetti di controllo, di cui 127 sottoposti ad artroscopia di ginocchio, Van Adrichem et al. hanno riscontrato che dopo questa procedura il rischio nelle donne che assumevano OCP era 13 volte superiore rispetto alle donne che non la assumevano ²⁸⁷. Nelle pazienti sottoposte a chirurgia di piede e caviglia emerge un quadro simile. Richey et al. hanno condotto uno studio di coorte osservazionale retrospettivo su 22486 adulti riscontrando un'incidenza complessiva di TEV dello 0.9%. In uno studio caso-controllo nidificato all'interno di questa popolazione, hanno identificato quattro fattori di rischio per un aumento del rischio di TEV, tra i quali l'uso di terapia ormonale o OCP era associato a un rischio aumentato di 8.9 volte ²⁸⁸. Per la chirurgia artroscopica di spalla, tuttavia, valutando 924 pazienti di sesso femminile Stone et al. non hanno riscontrato differenze significative nell'incidenza di TEV nelle pazienti che assumevano o non assumevano OCP (rispettivamente 2 [0.22%] vs 150 [0.57%]; $p = 0.2$). Comunque, il rischio era più che raddoppiato e il fatto che la relazione non fosse significativa è probabile sia dovuto al basso numero di casi (potenza insufficiente) ²⁸⁹. Lo stesso vale per l'artroscopia di anca: da un database di dati amministrativi Khazi et al. hanno identificato 9477 pazienti sottoposte ad artroscopia dell'anca in cui l'incidenza a 90 giorni era 1.14%. L'analisi multivariata ha identificato in queste pazienti diversi fattori di rischio per TEV, ma l'uso di OCP non risultava tra questi, il che era ancora molto probabilmente dovuto alla casistica insufficiente ²⁹⁰.

Un successivo quesito che origina da questa conclusione è come ridurre il rischio di TEV nelle donne che assumono OCP e devono sottoporsi a chirurgia ortopedica elettiva. Una soluzione ovvia sarebbe consigliare

loro di interrompere l'assunzione di questo trattamento per un paio di settimane o mesi, fino a quando il rischio di TEV dovuto alla procedura non sia passato. Consideriamo però i numeri: se prendiamo i rischi come descritti da Maletis et al. come base (cioè 0.63% con OCP e 0.30% senza OCP) ²⁸⁵, dovremmo prescrivere a 303 donne ($100 / [0.63 - 0.30]$) di interrompere l'assunzione della OCP per prevenire un TEV. Inoltre, se metodi contraccettivi alternativi per qualche motivo falliscono, le conseguenze di una gravidanza non pianificata sono enormi. In uno studio utile a quantificare la dimensione di questo problema, Dale et al. hanno valutato 78 donne sane in cui l'assunzione di OCP era stata interrotta prima della chirurgia ortopedica elettiva. Sono state riportate cinque gravidanze in 73 donne per le quali erano disponibili dati completi sugli esiti, fornendo un tasso di gravidanza del 6.8% ²⁹¹. Se applichiamo questo tasso al calcolo su menzionato, si verificherebbero circa 21 gravidanze (6.8% su 303 donne) nel tentativo di prevenire un TEV. Anche qualora il tasso di gravidanza potesse essere ridotto, questa non sembra un'opzione praticabile.

Un approccio alternativo potrebbe consistere nel quantificare il rischio di TEV di un individuo in base al rischio associato alla procedura e ad altri fattori di rischio chirurgico, in combinazione con la presenza o l'assenza di fattori di rischio correlati al paziente, di cui la OCP sarebbe uno. Diversi studi hanno dimostrato che il rischio aumenta con il numero totale dei fattori di rischio presenti, quali età più avanzata, IMC più elevato, storia familiare, presenza di altre comorbidità, ecc. ^{292,293}. Un recente punteggio di previsione sviluppato per stimare il rischio di un individuo dopo artroscopia di ginocchio, il punteggio di previsione del rischio di trombosi di Leiden per pazienti dopo artroscopia di ginocchio (L-TRiP[ascopy]), ha mostrato una buona performance, che è persistita anche dopo validazione esterna ²⁹⁴. Una tromboprofilassi mirata in base alla stima del rischio di un paziente sarebbe quindi il passo successivo, ma questa opzione necessita di ulteriore studio.

Bibliografia

281. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, Monreal M; RIETE Investigators; Findings from the RIETE Registry. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. *Thromb Haemost.* 2009 Mar;101(3):478-82.
282. Rathbun S. Venous thromboembolism in women. *Vasc Med.* 2008 Aug;13(3): 255-66.
283. van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB, Nelissen RGHH, Cannegieter SC; POTKAST and POT-CAST Group. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. *N Engl J Med.* 2017 Feb 9;376(6):515-25.

284. Ozcan M, Erem M, Turan FN. Symptomatic Deep Vein Thrombosis Following " Elective Knee Arthroscopy Over the Age of 40. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 JanDec;25:1076029619852167.
285. Maletis GB, Inacio MCS, Reynolds S, Funahashi TT. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):714-20.
286. Traven SA, Farley KX, Gottschalk MB, Goodloe JB, Woolf SK, Xerogeanes JW, Slone HS. Combined Oral Contraceptive Use Increases the Risk of Venous Thromboembolism After Knee Arthroscopy and Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: An Analysis of 64,165 Patients in the Truven Database. *Arthroscopy*. 2021 Mar;37(3):924-31.
287. van Adrichem RA, Nelissen RGHH, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk of venous thrombosis after arthroscopy of the knee: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015 Aug;13(8): 1441-8.
288. Richey JM, Ritterman Weintraub ML, Schuberth JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int*. 2019 Jan;40(1):98-104.
289. Stone AV, Agarwalla A, Gowd AK, Jacobs CA, Macalena JA, Lesniak BP, Verma NN, Romeo AA, Forsythe B. Oral Contraceptive Pills Are Not a Risk Factor for Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism After Arthroscopic Shoulder Surgery. *Orthop J Sports Med*. 2019 Jan 28;7(1):2325967118822970.
290. Khazi ZM, An Q, Duchman KR, Westermann RW. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following Hip Arthroscopy: A Population-Based Study. *Arthroscopy*. 2019 Aug;35(8):2380-2384.e1.
291. Dale O, Skjeldestad FE, Rossvoll I. A prospective study of fertility and outcome of pregnancy after discontinuation of oral contraception in relation to elective orthopedic surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994 Aug;73(7):567-9.
292. Sonnevli K, Bergendal A, Adami J, Lärfaars G, Kieler H. Self-reported family history in estimating the risk of hormone, surgery and cast related VTE in women. *Thromb Res*. 2013 Aug;132(2):164-9.
293. Westhoff CL, Yoon LS, Tang R, Pulido V, Eisenberger A. Risk Factors for Venous Thromboembolism Among Reproductive Age Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 Jan;25(1):63-70.
294. Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylekama Vlieg A, Bucciarelli P, Martinelli I, Baglin T, Rosendaal FR, le Cessie S, Cannegieter SC. Venous Thrombosis Risk after Cast Immobilization of the Lower Extremity:

Derivation and Validation of a Clinical Prediction Score, L-TRiP(cast), in Three Population-Based Case-Control Studies. PLoS Med. 2015 Nov 10;12(11):e1001899, discussion:e1001899.

Q11 - La terapia ormonale orale, utilizzata per la gestione del cancro, aumenta il rischio di TEV postoperatorio nei pazienti che si sottopongono a procedure ortopediche? In tal caso, dovrebbe essere sospesa prima dell'intervento chirurgico?

Risposta/Raccomandazione. La terapia ormonale utilizzata nella gestione del cancro, come il tamoxifene, aumenta il rischio di TEV nei pazienti che si sottopongono a procedure ortopediche. Si suggerisce di sospenderla almeno 7 giorni prima dell'intervento chirurgico, è necessario un certo grado di personalizzazione dell'approccio in base ai fattori di rischio e alla valutazione clinica (tipo di tumore, ecc.).

Forza della Raccomandazione. Debole.

Voto dei delegati. D'accordo 92.08%, in disaccordo 2.97%, astenuto 4.95% (forte consenso).

Razionale. I pazienti oncologici sono in uno stato di ipercoagulabilità dovuto alla presenza di tutti i componenti della triade di Virchow. C'è evidenza di attivazione piastrinica assieme a livelli elevati di citochine infiammatorie (fattore di crescita endoteliale vascolare, fattore tissutale), un effetto della massa tumorale che comprime le vene adiacenti e un danno all'endotelio ²⁹⁵.

Nei pazienti oncologici ortopedici è stato riportato un tasso di TEV compreso tra 1% e 28% ²⁹⁵.

Dopo un intervento chirurgico ortopedico sugli arti inferiori, è meno probabile che si verifichi un'EP in associazione a una TVP quando i pazienti sono sottoposti a profilassi con un agente anticoagulante (8% vs 42%) ²⁹⁵.

Le terapie ormonali sono un punto fermo del trattamento del cancro alla prostata e al seno. È stato anche riportato che le terapie di deprivazione degli androgeni, che includono agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, antiandrogeni orali ed estrogeni, aumentano il rischio di TEV ²⁹⁶.

Nel caso di ormoni androgeni, come testosterone e metiltestosterone (usati per il trattamento dell'ipogonadismo negli uomini e del carcinoma mammario avanzato nelle donne) e oximetolone (usato per il trattamento dell'anemia associata al cancro), la letteratura non ha dimostrato un'associazione tra eventi di TEV perioperatori e uso di ormoni androgeni ²⁹⁷.

L'uso di modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM), come il tamoxifene, è un noto fattore di rischio per TEV, vale a dire TVP e PE ²⁹⁸. Il tamoxifene è infatti un fattore di rischio per TEV e le stime del rischio relativo per TEV vanno da 1.3 a 7.0 ²⁹⁶. Ciononostante, in letteratura ci sono poche informazioni sulla gestione del tamoxifene in questa tipologia di pazienti, con il solo suggerimento di interrompere il tamoxifene durante il periodo perioperatorio ²⁹⁸. Una *consensus* della Mayo Clinic indica che si dovrebbe continuare il SERM prima e il giorno dell'intervento chirurgico se assunto per la prevenzione o il trattamento del cancro al seno, ma tenendo conto del possibile aumento di complicanze della ferita e del rischio di TEV. Se i SERM sono presi per altre indicazioni e sono presenti ulteriori fattori di rischio per TEV specifici del paziente o dell'intervento chirurgico, si dovrebbe interrompere il SERM almeno 7 giorni prima dell'intervento ²⁹⁷. È quindi necessario un certo grado di personalizzazione dell'approccio.

È imperativo bilanciare l'effetto citostatico continuo, continuando il tamoxifene, rispetto alla riduzione del rischio di TEV, interrompendo il tamoxifene per un periodo limitato nel perioperatorio. L'emivita di eliminazione del tamoxifene è compresa tra 5 e 7 giorni ²⁹⁸.

Le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) stabiliscono che si potrebbe dover interrompere il tamoxifene fino a 6 settimane prima dell'intervento chirurgico elettivo, senza ulteriori dettagli sulla stratificazione del rischio né specifiche circa la durata dell'interruzione ²⁹⁸.

Bibliografia

295. Lex JR, Evans S, Cool P, Gregory J, Ashford RU, Rankin KS, Cosker T, Kumar A, Gerrand C, Stevenson J; British Orthopaedic Oncology Society VTE Committee. Venous thromboembolism in orthopaedic oncology. *Bone Joint J.* 2020 Dec;102-B(12):1743-51.

296. Giustozzi M, Curcio A, Weijs B, Field TS, Sudikas S, Katholing A, Wallenhorst C, Weitz JJ, Martinez C, Cohen AT. Variation in the Association between Antineoplastic Therapies and Venous Thromboembolism in Patients with Active Cancer. *Thromb Haemost.* 2020 May;120(5):847-56.

297. Pfeifer KJ, Selzer A, Mendez CE, Whinney CM, Rogers B, Simha V, Regan D, Urman RD, Mauck K. Preoperative Management of Endocrine, Hormonal, and Urologic Medications: Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc.* 2021 Jun;96(6): 1655-69.

298. Nicola A, Crowley M, See M. A novel algorithm to reduce VTE in peri-operative patients on tamoxifen. *Breast*. 2021 Aug;58:88-92.

Q12 - I pazienti che hanno viaggiato in aereo o hanno fatto lunghi viaggi in macchina prima dell'intervento chirurgico hanno un aumentato rischio di TEV? Se è così, qual è l'intervallo di tempo ottimale tra il viaggio e l'intervento chirurgico?

Risposta/Raccomandazione. È ben noto che i viaggi in aereo, in particolare i "voli a lungo raggio", rappresentano un fattore di rischio importante per lo sviluppo di TEV. Gli individui con fattori di rischio preesistenti per TEV sembrano essere a maggior rischio. C'è scarsità di letteratura che esamina l'influenza dei viaggi a lunga distanza prima dell'intervento chirurgico sul rischio di TEV postoperatorio. Allo stesso modo, mentre è comunemente accettato che i viaggi in aereo nel periodo postoperatorio acuto andrebbero evitati per un aumentato rischio di TEV, le prove a sostegno di questa nozione sono limitate. Infine, a causa della limitata letteratura sulla strategia ottimale per la mitigazione del rischio di TEV nei pazienti che intraprendono viaggi a lunga distanza nel pre- e postoperatorio, la scelta dell'agente profilattico dovrebbe essere effettuata su base individuale, tenendo conto per ciascun paziente di rischi e benefici relativi alle diverse opzioni farmacologiche e non farmacologiche.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.10%, in disaccordo 1.46%, astenuti 2.44% (forte consenso).

Razionale. Sebbene i viaggi aerei e la chirurgia ortopedica, in particolare la chirurgia protesica articolare, siano entrambi fattori di rischio ben documentati per lo sviluppo di TEV, né l'AAOS né l'ACCP hanno emesso linee guida in merito alla sicurezza del volo nel periodo postoperatorio iniziale. Il *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) ha segnalato che ci sono "effetti combinati osservati tra questi fattori di rischio accertati e diverse forme di viaggio", ma non forniscono una giustificazione basata su prove di questa raccomandazione, soprattutto a causa della carenza di letteratura sull'argomento ²⁹⁹.

Viaggio aereo e rischio di TEV: attualmente c'è una mole corposa di letteratura sul tema del viaggio aereo come fattore di rischio per TEV, che risale all'inizio degli anni '50, quando il TEV fu definito per la prima volta da John Homans "sindrome della classe economica" ^{300,301}. Una metanalisi ha riscontrato che il viaggio aereo è associato a un rischio di TEV aumentato di quasi 3 volte, con una relazione dose-risposta del 18% in

più di rischio per ogni aumento di 2 ore della durata del viaggio ³⁰². Un'altra metanalisi di 14 studi che coinvolgevano più di 4000 episodi di TVP ha dimostrato un rischio relativo di 2.8 (IC 95% 2.2-3.7) per i voli di lunga durata ³⁰³. Uno studio del New England Journal of Medicine ha corroborato questa scoperta, osservando che una maggiore distanza percorsa costituiva un fattore di rischio significativo per l'EP, con un'incidenza di 4.8 casi/milione in coloro che percorrevano più di 10000 km rispetto a 1.5 casi /milione in coloro che percorrevano più di 5000 km e 0.01 casi/milione per distanze inferiori a 5000 km ³⁰⁴. In uno studio caso-controllo sul tema dei voli a lungo raggio (> 8 ore), il rischio relativo di TEV è risultato pari a 2.8 (IC 95% 1.46-5.49) per i viaggiatori, sebbene gli autori abbiano segnalato che tutte le trombosi associate al volo si erano verificate solo in passeggeri con almeno un fattore di rischio accertato per la trombosi venosa ³⁰⁵. In uno dei più grandi studi caso-controllo basati sulla popolazione, lo studio MEGA (*Multiple Environmental and Genetic Assessment*), gli autori hanno scoperto che viaggiare aumentava il rischio di TEV di 2 volte (OR 2.1, IC 95% 1.5-3.0) e che il rischio di volare era simile al rischio di viaggiare in automobile, in autobus o in treno. C'era inoltre un rischio aggiuntivo per i soggetti con fattori predisponenti per TEV, poiché il viaggio portava a un rischio ancora più elevato di TEV negli individui con Fattore V di Leiden (OR 8.1, IC 95% 2.7-24.7), per quelli con IMC > 30Kg/m² (OR 9.9, IC 95% 3.6-27.6) e per coloro che assumevano OCP (OR > 20) ³⁰⁶. È stato anche dimostrato che il rischio di sviluppare TEV aumentava di quasi 20 volte nei passeggeri che avevano subito un intervento chirurgico di recente rispetto ai passeggeri che non si erano operati (OR 19.8) ³⁰³. L'entità del rischio aggiuntivo apportato da questi diversi fattori di rischio, tuttavia, non era chiara. Cooper et al. hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo su 1465 casi consecutivi di interventi di artroprotesi, che includeva 220 pazienti (15%) che avevano preso un volo di ritorno a casa a una media di 2.9 giorni dall'intervento (range 1-10 giorni) e un gruppo di controllo di 1245 pazienti (85%) che non l'avevano fatto. Gli autori non hanno riscontrato alcuna differenza nel tasso di TVP, EP o TEV tra i due gruppi, con la precisazione che tutti i pazienti dopo l'intervento avevano ricevuto un'adeguata profilassi del TEV stratificata in base al rischio ²⁹⁹. Un'altra revisione retrospettiva ha esaminato 608 pazienti che avevano viaggiato per una media di 1377 miglia a una media di 6.5 giorni dall'intervento di PTA e avevano ricevuto adeguata profilassi per TVP. Nello studio non si sono avuti decessi né EP sintomatiche e si sono verificate solo 5 (0.82%) TVP sintomatiche e 9 (1.5%) sanguinamenti ³⁰⁷.

Tempistica: per quanto concerne il momento della diagnosi di TEV rispetto al viaggio, nel suddetto studio MEGA si è rilevato che dei 233 eventi verificatisi entro 8 settimane dal viaggio, il 29% è stato diagnosticato nella prima settimana, dopodiché l'incidenza è gradualmente diminuita ³⁰⁶. Questo andamento è stato descritto anche in un diverso studio australiano, corroborando così una relazione causale ³⁰⁸. Due ulteriori studi hanno rilevato che la maggior parte degli episodi di TEV si è verificata nelle prime 2 settimane successive all'atterraggio, con un intervallo medio di 4 giorni, sebbene il rischio fosse presente fino a 8 settimane ^{303,309,310}. Nell'unico articolo che ha esaminato l'impatto del viaggio nel preoperatorio sul rischio di TEV nei pazienti che avrebbero dovuto ricevere una protesi articolare, Citak et al. hanno confrontato 155 pazienti (87 PTA e 68 PTG) con 187 pazienti (92 PTA e 95 PTG) che non avevano utilizzato autobus, aereo o auto per più di 30 minuti. Lo studio ha rilevato che nei pazienti sottoposti a PTG quelli che avevano viaggiato in aereo nel preoperatorio non erano a più alto rischio di TEV rispetto ai pazienti che non avevano viaggiato in aereo (hazard ratio [HR] = 0.95; IC 95% = 0.14-6.52) ³¹¹.

Profilassi: la nona edizione delle linee guida ACCP 2012 suggeriva le seguenti misure preventive per i pazienti ritenuti a rischio di TEV sui voli a lungo raggio: deambulazione, esercizi per i muscoli del polpaccio e posti a sedere sul corridoio (livello di evidenza 2C) ³¹² citato in ³¹³. Una recente revisione Cochrane di 11 studi randomizzati con un totale di 2906 pazienti (1273 pazienti ad alto rischio) su voli di durata superiore a 5 ore ha concluso che esistevano prove di qualità alta a supporto di una riduzione dell'incidenza di TVP asintomatica e di qualità moderata che dimostrano una riduzione della trombosi venosa superficiale conseguente all'uso di calze elastiche a compressione graduata ³¹⁴. Inoltre, le linee guida ACCP suggerivano che i passeggeri sui voli a lungo raggio a rischio di TEV dovrebbero indossare calze compressive sotto il ginocchio che durante il volo esercitano una pressione di 15-30 mmHg a livello della caviglia (livello di evidenza 2C).

Non è stato raggiunto alcun consenso in merito alla profilassi farmacologica, che dovrebbe essere prescritta caso per caso. Gli antiaggreganti non si sono rivelati efficaci per la profilassi del TEV primario o secondario correlato al volo a lungo raggio ^{309,313,315-317}. Sebbene lo studio LONFIT-3 abbia suggerito che il rischio di TEV potrebbe essere eliminato assumendo eparina a basso peso molecolare (EBPM), mancano ancora prove a sostegno di un suo utilizzo diffuso in questa situazione ^{313,315,318}. Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) hanno dei teorici benefici considerate la breve emivita, la rapida insorgenza d'azione e la somministrazione orale. In una revisione retrospettiva di oltre 600 pazienti che avevano volato in media a 6.5 giorni dopo intervento di

PTA, a cui erano stati prescritti anticoagulanti come enoxaparina, dalteparina, fondaparinux o warfarin, non sono stati riportati decessi o EP sintomatiche e si sono verificate solo 5 (0.82%) TVP sintomatiche e 9 (1.5%) complicanze emorragiche ³⁰⁷.

Conclusione: i lunghi viaggi in aereo, in auto o in treno sono stati associati a un rischio più elevato di TEV nella popolazione generale a causa del movimento limitato in posizione seduta, che può portare alla stasi venosa negli arti inferiori. Questo rischio è ulteriormente esacerbato in condizioni di comorbidità come obesità e deficit del fattore V di Leiden. I viaggi a lungo raggio superiori a 6-8 ore sono associati ad un aumento dose-risposta del tasso di TEV a causa di una prolungata riduzione del deflusso venoso. Analogamente, la chirurgia protesica articolare è associata a un elevato rischio di TEV nel periodo postoperatorio. Ciononostante, non ci sono prove conclusive che suggeriscano che questi rischi indipendenti siano additivi quando le due esposizioni sono temporalmente correlate (cioè, viaggi prolungati prima o dopo un intervento di sostituzione protesica articolare agli arti inferiori). Gli studi suggeriscono che l'uso di anticoagulanti più potenti offre una maggiore protezione dal TEV rispetto agli agenti antiaggreganti quando i viaggi a lungo raggio si verificano entro 6 settimane dall'intervento chirurgico. Pertanto, la raccomandazione generale è personalizzare la strategia di profilassi del TEV nei pazienti che scelgano di intraprendere lunghi viaggi nel periodo perioperatorio e considerare l'uso di anticoagulanti orali nei pazienti che abbiano ulteriori fattori di rischio trombotico.

Bibliografia

299. Cooper HJ, Sanders SA, Berger RA. Risk of symptomatic venous thromboembolism associated with flying in the early postoperative period following elective total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Jun;29(6):1119-22.
300. Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet*. 1988 Aug 27;2(8609):497-8.
301. Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med*. 1954 Jan 28;250(4):148-9.
302. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 4;151(3):180-90.

303. Kuipers S, Venemans-Jellema A, Cannegieter SC, van Haften M, Middeldorp S, Büller HR, Rosendaal FR. The incidence of venous thromboembolism in commercial airline pilots: a cohort study of 2630 pilots. *J Thromb Haemost*. 2014 Aug;12(8): 1260-5.
304. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, Cupa M, Adnet F. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):779-83.
305. Schwarz T, Siegert G, Oettler W, Halbritter K, Beyer J, Frommhold R, Gehrisch S, Lenz F, Kuhlisch E, Schroeder HE, Schellong SM. Venous thrombosis after longhaul flights. *Arch Intern Med*. 2003 Dec 8-22;163(22):2759-64.
306. Cannegieter SC, Doggen CJM, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travelrelated venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med*. 2006 Aug;3(8):e307.
307. Ball ST, Pinsorsnak P, Amstutz HC, Schmalzried TP. Extended travel after hip arthroplasty surgery. Is it safe? *J Arthroplasty*. 2007 Sep;22(6)(Suppl 2):29-32.
308. Kelman CW, Kortt MA, Becker NG, Li Z, Mathews JD, Guest CS, Holman CD. Deep vein thrombosis and air travel: record linkage study. *BMJ*. 2003 Nov 8; 327(7423):1072.
309. Gavish I, Brenner B. Air travel and the risk of thromboembolism. *Intern Emerg Med*. 2011 Apr;6(2):113-6.
310. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Büller 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 Sep;4(9):e290.
311. Citak M, Klatte TO, Suero EM, Lenhart J, Gehrke T, Kendoff D. Are patients with preoperative air travel at higher risk for venous thromboembolism following primary total hip and knee arthroplasty? *Technol Health Care*. 2015;23(3):307-11.
312. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e152S-84S.
313. Marques MA, Panico MDB, Porto CLL, Milhomens ALM, Vieira JM. Venous thromboembolism prophylaxis on flights. *J Vasc Bras*. 2018 Jul-Sep;17(3):215-9. 3

314. Clarke MJ, Broderick C, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 20;4:CD004002.
315. Clark SL, Onida S, Davies A. Long-haul travel and venous thrombosis: What is the evidence? *Phlebology*. 2018 Jun;33(5):295-7.
316. Rosendaal FR. Interventions to prevent venous thrombosis after air travel: are they necessary? No. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2306-7.
317. Bartholomew JR, Schaffer JL, McCormick GF. Air travel and venous thromboembolism: minimizing the risk. *Cleve Clin J Med*. 2011 Feb;78(2):111-20.
318. Toff WD, Sugerman H, Eklöf BG. Venous thrombosis related to air travel—reply. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1347.

Q13 - Gli interventi ortopedici hanno tutti lo stesso profilo di rischio per la TVP?

Risposta/Raccomandazione. Le procedure ortopediche hanno profili di rischio variabili per la TVP e sono state stratificate classicamente in base all'incidenza di eventi di TEV, con gli interventi di PTA e PTG che insieme alla sintesi delle fratture di femore sono le procedure a rischio più elevato.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 98.52%, in disaccordo 0.49%, astenuti 0.99% (forte consenso).

Razionale. Gli interventi ortopedici non hanno tutti lo stesso profilo di rischio per la TVP. Il rischio di TVP nasce da fattori correlati al paziente, dalla natura della lesione, dall'entità dell'intervento ortopedico o dalla conseguente immobilità. La complessa interazione tra questi fattori di rischio è stata definita potenziale trombotico ³¹⁹. Fattori correlati alla procedura come la durata dell'intervento chirurgico, il tipo di anestesia, l'entità della lesione o del trauma tissutale, il sito dell'intervento e la tecnica chirurgica ³²⁰ sono variabili che possono determinare la varianza nella prevalenza della TVP nelle diverse procedure chirurgiche. L'anestesia generale, ad esempio, potrebbe favorire un rilassamento muscolare sovrafisiologico che produce un rallentamento del flusso sanguigno con conseguente ipossia endoteliale, adesione leucocitaria e accumulo di fattori di coagulazione attivati ³²¹.

Tradizionalmente le procedure chirurgiche sono state classificate nel complesso come a rischio basso, intermedio, alto e molto alto in base all'incidenza di TEV sintomatico ³²²⁻³²⁴. L'incidenza della TVP dopo una

procedura ortopedica dipende dal metodo di rilevamento utilizzato per valutare la presenza di trombi. Sebbene la rilevanza della TVP asintomatica sia dibattuta, essa è stata associata a TEV recidivante e a sindrome post-trombotica ³²⁵.

Gli interventi di PTA e PTG, la riduzione a cielo aperto e l'osteosintesi delle fratture di femore e la chirurgia per traumi maggiori sono tra le procedure ortopediche con il più alto rischio di TVP. Con i protocolli chirurgici odierni, utilizzando la flebografia come metodo diagnostico, è stata riportata una prevalenza di TEV fino al 22% dopo PTA anche con l'uso di profilassi farmacologica ³²⁶. La PTA ha mostrato eventi di TVP asintomatica nel 33% dei pazienti, con profilassi farmacologica, meccanica o con entrambe le profilassi ³²⁵.

Per gli interventi di chirurgia ortopedica minore dell'arto inferiore, inclusi tra gli altri la riparazione del tendine d'Achille, la chirurgia che interessa il piatto tibiale o la diafisi femorale, le fratture di tibia o di caviglia o l'osteotomia tibiale, l'artrodesi del ginocchio, della caviglia o del retropiede, i tassi di TVP sintomatica sono risultati pari a 0.66% con l'uso di enoxaparina o rivaroxaban ³²⁷. La ricostruzione acetabolare o pelvica in un trauma maggiore ha un tasso di TVP sintomatica complessivo del 4% utilizzando EBPM ³²⁸.

Quanto agli arti superiori, i dati suggeriscono che il rischio maggiore di TVP sia correlato a storia personale o familiare di eventi tromboembolici, tumori maligni in fase attiva, disturbi protrombotici e alla presenza di un catetere venoso centrale ³²⁹, piuttosto che al tipo di intervento chirurgico ³³⁰.

È interessante notare che alcuni interventi chirurgici vengono eseguiti su pazienti con un profilo demografico che aggiunge fattori di rischio per TEV non correlati alla procedura, ma porta indirettamente elementi non modificabili che amplificano il rischio della procedura. Un esempio è dato dall'intervento di PTG, una procedura comunemente eseguita su pazienti di età avanzata, con obesità, un certo grado di immobilizzazione postoperatoria e in anestesia generale. Nelle fratture degli arti inferiori il sito della lesione influenza il rischio di TVP, anche prima del rischio aggiuntivo della sintesi della frattura ³³¹. Le fratture del ginocchio, dell'anca, della diafisi femorale, di tibia e perone e della caviglia hanno una prevalenza di TVP rispettivamente del 8.67%, 6.32%, 5.7%, 2.09% e 1.97% ³³¹.

Studi recenti hanno mostrato una diminuzione negli ultimi decenni dei tassi di eventi di TEV sintomatici, nonché dei tassi complessivi di complicanze chirurgiche ^{332,333}. Ciò può essere attribuito a una combinazione di miglioramenti nelle tecniche chirurgiche e nell'assistenza perioperatoria, tra cui la chirurgia monocompartimentale, tempi di procedura chirurgica più brevi, maggiore uso dell'anestesia regionale,

analgesia più efficace, mobilizzazione postoperatoria più precoce, maggiore utilizzo di procedure in day hospital, durata più breve del ricovero ospedaliero e uso più regolare e/o di maggiore durata della profilassi

334.

Rimane irrisolto il problema della quantificazione del rischio di TVP dovuto a ciascun intervento come fattore di rischio indipendente. Consentono di colmare questa lacuna la valutazione completa del potenziale trombotico, una dichiarazione esplicita di adesione a una linea guida formale di prevenzione della TVP in linea con le raccomandazioni istituzionali e un consenso informato dettagliato³³⁵.

Bibliografia

319. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999 Apr 3;353(9159):1167-73.
320. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):903-12
321. Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, Caprini JA, Comerota AJ, Eklof B, Gillespie DL, Greenfield LJ, He AR, Henke PK, Hingorani A, Hull RD, Kessler CM, McBane RD, McLafferty R. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg*. 2007 Dec;46(Suppl S):25S-53S.
322. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003 Sep;90(3):446-55.
323. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001 Jan;119(1)(Suppl): 132S-75S.
324. Eichinger S, Kyrle PA. Prevention of deep vein thrombosis in orthopedic surgery. *Eur J Med Res*. 2004 Mar 30;9(3):112-8.
325. Song K, Xu Z, Rong Z, Yang X, Yao Y, Shen Y, Shi D, Chen D, Zheng M, Jiang Q. The incidence of venous thromboembolism following total knee arthroplasty: a prospective study by using computed tomographic pulmonary angiography in combination with bilateral lower limb venography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Apr;27(3):266-9.
326. Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, Raskob GE, Weitz JI; ANT-005 TKA Investigators. Abrelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):609-17.

327. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, Fisher W, Mart'inez-Mart'ın J, Duverger D, Deygas B, Presles E, Cucherat M, Mismetti P; PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1916-25.
328. Elnahal WA, Bassett J, Acharya MR, Chesser T, Ward AJ. Incidence of DVT and PE after surgical reconstruction for pelvic and acetabular fractures: Does routine duplex scanning affect management? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021 Apr;31(3):491-5.
329. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Nov;3(11):2471-8.
330. Anakwe RE, Middleton SD, Beresford-Cleary N, McEachan JE, Talwalkar SC. Preventing venous thromboembolism in elective upper limb surgery. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013 Mar;22(3):432-8.
331. Chang W, Wang B, Li Q, Zhang Y, Xie W. Study on the Risk Factors of Preoperative Deep Vein Thrombosis (DVT) in Patients With Lower Extremity Fracture. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211002900.
332. Partridge T, Jameson S, Baker P, Deehan D, Mason J, Reed MR. Ten-Year Trends in Medical Complications Following 540,623 Primary Total Hip Replacements from a National Database. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Mar 7;100(5): 360-7.
333. Xu K, Chan NC, Ibrahim Q, Kruger P, Sinha S, Bhagirath V, Ginsberg J, Bangdiwala S, Guyatt G, Eikelboom J, Hirsh J. Reduction in mortality following elective major hip and knee surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2019 Apr;119(4):668-74.
334. Samama CM. Fast-track procedures in major orthopaedic surgery: is venous thromboembolism prophylaxis still mandatory? *Thromb Haemost*. 2019 Jan;119(1):3-5.
335. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, L  rfars G, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *J Orthop Trauma*. 2007 Jan; 21(1):52-7.

Q14 - La durata dell'intervento influenza l'incidenza di TEV postoperatorio?

Risposta/Raccomandazione. La durata dell'intervento chirurgico è direttamente associata ad un aumentato rischio di trombosi venosa (TEV). Quando le complicanze intraoperatorie o la complessità chirurgica influiscono sulla durata dell'intervento, il rischio di TEV dovrebbe essere rivalutato.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 98.07%, in disaccordo 0.48%, astenuti 1.45% (forte consenso).

Razionale. Comprendere la relazione tra rischio di TEV e durata dell'intervento chirurgico è importante per la pianificazione e la gestione chirurgica. La stratificazione del rischio potrebbe aiutare a perfezionare le strategie di profilassi farmacologica per chirurghi, internisti e anestesisti e a informare meglio i pazienti circa i potenziali rischi associati a un intervento chirurgico prolungato.

Numerosi studi nella letteratura in chirurgia generale ³³⁶⁻³³⁸, plastica ^{339,340}, vascolare ³⁴¹, ginecologica ³⁴² e in neurochirurgia ³⁴³ hanno riscontrato un aumento del rischio di TEV con tempi operatori più lunghi. Questa associazione è stata dimostrata anche in pazienti sottoposti a procedure ambulatoriali ³⁴⁴. Nell'ambito della chirurgia ortopedica, sono state riportate prove contrastanti. Mentre la maggior parte degli studi ha identificato un aumento del tempo operatorio come fattore di rischio per TEV ³⁴⁵⁻³⁵², alcuni studi non lo hanno riscontrato ³⁵³⁻³⁵⁸. È anche possibile che questo rischio non si applichi a tutte le procedure ortopediche ^{359,360}. In una revisione sistematica di studi di livello I e II, Zhang et al. hanno concluso che una durata dell'intervento > 2 ore aumenta il rischio di TEV ³⁴⁹. Una diversa revisione sistematica di RCT ha anche rilevato che l'incidenza di TVP nei pazienti sottoposti a intervento di PTG è diminuita con la durata media dell'intervento chirurgico (124.3 minuti nel 1996-97.3 minuti nel 2003) ³⁶¹. Utilizzando di routine la flebografia per valutare la TVP dal terzo al nono giorno postoperatorio, Zhang et al. hanno rilevato che 173 su 963 pazienti con TVP confermata da flebografia avevano avuto un intervento di durata maggiore rispetto agli altri ³⁴⁸. Questa associazione è stata riportata anche nella popolazione asiatica ^{350,362}. Won et al. hanno rilevato che il rischio relativo era 1.6 volte maggiore nel gruppo con durata dell'intervento ≥ 105 minuti rispetto a quello con durata dell'intervento < 105 minuti ³⁶¹. In Giappone utilizzando un database nazionale Nagase et al. hanno scoperto che nei pazienti sottoposti a un'anestesia più lunga (≥ 180 minuti) il rischio di EP postoperatoria era più che doppio (OR 2.13) rispetto a pazienti sottoposti a un'anestesia più breve (< 180 minuti) ³⁶³. In accordo con questi risultati, analizzando i dati istituzionali di 4075 donne in postmenopausa sottoposte ad interventi di artroprotesi primaria Jaffar et al. hanno scoperto che una soglia di 3.5 ore (210 minuti) aumentava considerevolmente la probabilità

di TEV (OR 3.83) ³⁵². Questa relazione è stata dimostrata dopo il controllo per più fattori confondenti e persisteva anche dopo l'esclusione dei pazienti con TVP distale.

Nonostante l'abbondante letteratura sull'argomento, pochi studi hanno potenza sufficiente o utilizzano dati multi-istituzionali. Per superare queste carenze, Kim et al. hanno eseguito un'ampia analisi attraverso specialità chirurgiche e istituzioni mediante un database generalizzabile ³⁶⁴. Usando il database del NSQIP dal 2005 al 2011, gli autori hanno studiato 1432855 pazienti che avevano subito un intervento chirurgico in anestesia generale in nove discipline chirurgiche, eseguendo l'analisi a livello di specialità e di procedura e effettuando aggiustamenti per diverse complessità del paziente e dell'intervento chirurgico. Rispetto a un intervento di durata media, i pazienti sottoposti a procedure più lunghe hanno sperimentato un aumento di 1.27 volte delle probabilità di sviluppare un TEV, mentre le procedure più brevi hanno mostrato un OR di 0.86. Va sottolineato che l'incidenza di TEV aumentava con l'aumento dei quintili di durata chirurgica in tutte le 9 specialità chirurgiche nelle analisi di sottogruppo.

Nonostante l'ampio consenso circa l'associazione tra rischio di TEV e tempo operatorio, non è stato possibile identificare un tempo limite esatto che aumenti significativamente il rischio di questa complicanza. Mentre alcuni studi hanno esaminato una soglia di 120 minuti o più ^{344,362}, sono stati identificati diversi cutoff come 80 minuti ³⁴⁶, 105 minuti ³⁵¹, 180 minuti ³⁶³ e fino anche a 3.5 ore ³⁵². È estremamente difficile stabilire un tempo limite preciso per l'eterogeneità del tipo di procedura, delle tecniche di anestesia, della durata del follow-up e del metodo per calcolare il tempo operatorio.

La spiegazione della relazione tra durata chirurgica e rischio di TEV è probabilmente multifattoriale. In accordo con le basi fisiopatologiche del TEV (note anche come "Triade di Virchow" ³⁶⁵), l'immobilità derivante da lunghe procedure chirurgiche può causare stasi ematica, ipercoagulabilità e danno endoteliale causato da distensione della parete vasale ^{352,366-369}, aumentando così il rischio di sviluppare TEV. La stasi venosa e l'ischemia possono promuovere la formazione di TVP attraverso la sovraregolazione di P-selectina e microparticelle protrombotiche locali ^{369,370}. Analogamente, lo stato di ipercoagulabilità, l'infiammazione e il danno endoteliale che si verificano durante l'intervento chirurgico possono avviare la cascata della coagulazione e aumentare il rischio di formazione di trombi.

Considerato un volume così grande di interventi chirurgici eseguiti annualmente, come suggerito da Kim et al. la differenza di rischio aggiustato di -0.12-0.23% potrebbe tradursi in un carico considerevole di TEV

attribuibile alla durata dell'intervento³⁶⁴. Di conseguenza, la relazione tra tempo operatorio e incidenza di TEV dovrebbe essere fortemente considerata nella valutazione postoperatoria del rischio di TEV. Strumenti di stratificazione del rischio ampiamente utilizzati, come lo score di Rogers, non tengono conto della durata dell'intervento chirurgico³⁷¹, mentre il punteggio di Caprini distingue solo tra interventi di durata inferiore o superiore a 45 minuti allo scopo di definire "chirurgia maggiore"³⁷². In considerazione di queste limitazioni, lo sviluppo futuro di punteggi per la valutazione del rischio dovrebbe tenere conto anche della durata dell'intervento per guidare le misure profilattiche. Nel complesso, una maggiore comprensione della relazione tra TEV e durata dell'intervento aiuterà a orientare la pianificazione chirurgica, a indirizzare le strategie di profilassi farmacologica e a informare meglio medici e pazienti all'atto di decidere se procedere con operazioni più lunghe o combinate.

Bibliografia

336. Pannucci CJ, Basta MN, Fischer JP, Kovach SJ. Creation and validation of a condition-specific venous thromboembolism risk assessment tool for ventral hernia repair. *Surgery*. 2015 Nov;158(5):1304-13.
337. Tzeng CWD, Katz MHG, Fleming JB, Pisters PW, Lee JE, Abdalla EK, Curley SA, Vauthey JN, Aloia TA. Risk of venous thromboembolism outweighs post-hepatectomy bleeding complications: analysis of 5651 National Surgical Quality Improvement Program patients. *HPB (Oxford)*. 2012 Aug;14(8):506-13.
338. Chan MM, Hamza N, Ammori BJ. Duration of surgery independently influences risk of venous thromboembolism after laparoscopic bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013 Jan-Feb;9(1):88-93.
339. Mlodinow AS, Khavanin N, Ver Halen JP, Rambachan A, Gutowski KA, Kim JYS. Increased anaesthesia duration increases venous thromboembolism risk in plastic surgery: A 6-year analysis of over 19,000 cases using the NSQIP dataset. *J Plast Surg Hand Surg*. 2015;49(4):191-7.
340. Qiu CS, Jordan SW, Dorfman RG, Vu MM, Alghoul MS, Kim JYS. Surgical Duration Impacts Venous Thromboembolism Risk in Microsurgical Breast Reconstruction. *J Reconstr Microsurg*. 2018 Jan;34(1):47-58.
341. Ramanan B, Gupta PK, Sundaram A, Lynch TG, MacTaggart JN, Baxter BT, Johanning JM, Pipinos II. In-hospital and postdischarge venous thromboembolism after vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2013 Jun;57(6):1589-96.
342. Chong W, Bui AH, Menhaji K. Incidence and risk factors for venous thromboembolism events after different routes of pelvic organ prolapse repairs. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):268.e1-26.

343. Bekelis K, Labropoulos N, Coy S. Risk of Venous Thromboembolism and Operative Duration in Patients Undergoing Neurosurgical Procedures. *Neurosurgery*. 2017 May 1;80(5):787-92.
344. Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, Wakefield TW, Henke PK, Campbell DA, Kheterpal S. Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann Surg*. 2012 Jun;255(6):1093-9.
345. McLynn RP, Diaz-Collado PJ, Ottesen TD, Ondeck NT, Cui JJ, Bovonratwet P, Shultz BN, Grauer JN. Risk factors and pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in elective spine surgery. *Spine J*. 2018 Jun;18(6):970-8.
346. Sager B, Ahn J, Tran J, Khazzam M. Timing and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Rotator Cuff Repair in the 30-Day Perioperative Period. *Arthroscopy*. 2019 Nov;35(11):3011-8.
347. Mian O, Matino D, Roberts R, McDonald E, Chan AKC, Chan HHW. Potential Risk Factors Contributing to Development of Venous Thromboembolism for Total Knee Replacements Patients Prophylaxed With Rivaroxaban: A Retrospective Case-Control Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620962226.
348. Zhang H, Mao P, Wang C, Chen D, Xu Z, Shi D, Dai J, Yao Y, Jiang Q. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis (DVT) after total hip or knee arthroplasty: a retrospective study with routinely applied venography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017 Mar;28(2):126-33.
349. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16(1):24.
350. Kang J, Jiang X, Wu B. Analysis of Risk Factors for Lower-limb Deep Venous Thrombosis in Old Patients after Knee Arthroplasty. *Chin Med J (Engl)*. 2015 May 20; 128(10):1358-62.
351. Won MH, Lee GW, Lee TJ, Moon KH. Prevalence and risk factors of thromboembolism after joint arthroplasty without chemical thromboprophylaxis in an Asian population. *J Arthroplasty*. 2011 Oct;26(7):1106-11.
352. Jaffer AK, Barsoum WK, Krebs V, Hurbanek JG, Morra N, Brotman DJ. Duration of anesthesia and venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Mayo Clin Proc*. 2005 Jun;80(6):732-8.

353. Keeney JA, Clohisy JC, Curry MC, Maloney WJ. Efficacy of combined modality prophylaxis including short-duration warfarin to prevent venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006 Jun;21(4):469-75.
354. Mraovic B, Hipszer BR, Epstein RH, Pequignot EC, Parvizi J, Joseph JJ. Preadmission hyperglycemia is an independent risk factor for in-hospital symptomatic pulmonary embolism after major orthopedic surgery. *J Arthroplasty*. 2010 Jan;25(1):64-70.
355. Shimoyama Y, Sawai T, Tatsumi S, Nakahira J, Oka M, Nakajima M, Jotoku T, Minami T. Perioperative risk factors for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty. *J Clin Anesth*. 2012 Nov;24(7):531-6.
356. Xu H, Zhang S, Xie J, Lei Y, Cao G, Chen G, Pei F. A nested case-control study on the risk factors of deep vein thrombosis for Chinese after total joint arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019 Jun 24;14(1):188.
357. Yukizawa Y, Inaba Y, Kobayashi N, Kubota S, Saito T. Current risk factors for asymptomatic venous thromboembolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *Mod Rheumatol*. 2019 Sep;29(5):874-9.
358. Howard TA, Judd CS, Snowden GT, Lambert RJ, Clement ND. Incidence and risk factors associated with venous thromboembolism following primary total hip arthroplasty in lowrisk patients when using aspirin for prophylaxis. *Hip Int*. 2021 Feb 17:1120700021994530.
359. Richey JM, Ritterman Weintraub ML, Schuberth JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int*. 2019 Jan;40(1):98-104.
360. Kolz JM, Aibinder WR, Adams RA, Cofield RH, Sperling JW. Symptomatic Thromboembolic Complications After Shoulder Arthroplasty: An Update. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Oct 16;101(20):1845-51.
361. Xing KH, Morrison G, Lim W, Douketis J, Oduyungbo A, Crowther M. Has the incidence of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip/knee arthroplasty changed over time? A systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res*. 2008;123(1):24-34.
362. Bagaria V, Modi N, Panghate A, Vaidya S. Incidence and risk factors for development of venous thromboembolism in Indian patients undergoing major orthopaedic surgery: results of a prospective study. *Postgrad Med J*. 2006 Feb; 82(964):136-9.
363. Nagase Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Shoda N, Kadono Y, Matsuda S, Nakamura K, Tanaka S. Risk factors for pulmonary embolism and the effects of fondaparinux after total hip and knee arthroplasty:

a retrospective observational study with use of a national database in Japan. J Bone Joint Surg Am. 2011 Dec 21;93(24):e146.

364. Kim JYS, Khavanin N, Rambachan A, McCarthy RJ, Mlodinow AS, De Oliveria GS Jr, Stock MC, Gust MJ, Mahvi DM. Surgical duration and risk of venous thromboembolism. JAMA Surg. 2015 Feb;150(2):110-7.

365. Peterson CW. Venous thrombosis: an overview. Pharmacotherapy. 1986 JulAug;6(4 Pt 2):12S-7S 366 Xenos ES, Vargas HD, Davenport DL. Association of blood transfusion and venous thromboembolism after colorectal cancer resection. Thromb Res. 2012 May; 129(5):568-72.

367. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. BMJ. 2002 Oct 19;325(7369):887-90.

368. Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. Respiration. 2003 Jan-Feb;70(1):7-30.

369. Eppihimer MJ, Schaub RG. P-Selectin-dependent inhibition of thrombosis during venous stasis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Nov;20(11):2483-8.

370. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Mar;28(3):387-91.

371. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg. 2007 Jun;204(6):1211-21.

372. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010 Feb;251(2):344-50.

Q15 - Il volume di perdita ematica intraoperatoria influenza l'incidenza di TEV postoperatorio nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche?

Risposta/Raccomandazione. Non esistono dati concreti relativi a questo problema. Comunque, a causa di una potenziale associazione tra trasfusione di sangue eterologo e TEV postoperatorio, si raccomanda di mettere in atto strategie per ridurre la perdita ematica intraoperatoria e la possibile necessità di trasfusione eterologa.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 97.56%, in disaccordo, 0.49% astenuti 1.95% (forte consenso).

Razionale. A dispetto dei moderni progressi nelle strategie di conservazione del sangue, i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore durante l'intervento possono avere una significativa perdita ematica che richiede trasfusioni perioperatorie ³⁷³⁻³⁷⁷. In particolare, i tassi di trasfusione tra coorti attuali sottoposte a interventi complessi di artroprotesi, chirurgia vertebrale o procedure di revisione possono raggiungere il 20% ³⁷⁸⁻³⁸⁵. Nonostante i continui sforzi per limitare la perdita ematica perioperatoria, non è chiaro se l'incidenza di TEV postoperatorio sia influenzata dal volume di perdita ematica intraoperatoria dal ricevere trasfusioni di sangue nel periodo perioperatorio.

Sebbene Goel et al. abbiano recentemente analizzato il database del NSQIP riportando un rischio significativamente più alto di TEV tra pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica che avevano ricevuto trasfusioni perioperatorie ³⁸², analisi su coorti diverse sottoposte a procedure chirurgiche specifiche, tra cui intervento di artroprotesi ³⁸⁶⁻³⁹⁵, chirurgia vertebrale ³⁹⁶⁻⁴⁰⁹, chirurgia traumatologica pediatrica ⁴¹⁰ e chirurgia per fratture degli arti inferiori e del bacino ⁴¹¹⁻⁴¹⁶, hanno mostrato risultati incoerenti.

Esistono alcune evidenze da studi retrospettivi su pazienti sottoposti ad artroprotesi che un volume maggiore di perdita ematica e la necessità di trasfusioni possano essere associati a una maggiore incidenza di TEV ^{387,391,393,394}. In particolare, nella loro analisi di 1721806 pazienti con artroprotesi, Parvizi et al. hanno identificato la trasfusione come fattore di rischio indipendente per il TEV postoperatorio ³⁹¹.

Tuttavia, questi risultati rimangono eterogenei nella letteratura ortopedica ^{386,388-390,392}, in considerazione di altri studi che non riescono a identificare un'associazione dopo controllo di vari fattori del paziente e chirurgici, come profilassi del TEV ³⁹⁰ e livelli postoperatori di emoglobina ³⁸⁶.

Due metanalisi ^{399,400} hanno valutato la relazione tra perdita di sangue e TEV postoperatorio nella chirurgia vertebrale fornendo risultati contrastanti. Mentre Xin et al. hanno identificato la perdita di sangue come associata al rischio di TEV tra i pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale, la maggior parte degli studi inclusi aveva condotto principalmente analisi univariate senza aggiustamenti per fattori di confondimento ⁴⁰⁰. Inoltre, mentre Zhang et al. non hanno identificato una relazione tra perdita ematica intraoperatoria e incidenza di TEV, la loro analisi aggregata ha identificato la trasfusione come fattore di rischio per TEV ³⁹⁹. Analogamente agli studi che valutano gli interventi di artroprotesi, la letteratura che valuta i pazienti sottoposti a chirurgia

vertebrale ha mostrato risultati incoerenti nella valutazione della perdita di sangue ^{396-398,401-403} e della trasfusione ^{396,401,402,409,417,418}.

Comunque, alcune prove suggeriscono che la regione della colonna vertebrale operata possa influenzare queste relazioni, con la maggior parte degli studi sulla colonna lombare che dimostrano un rischio più elevato di TEV tra i pazienti trasfusi ^{396,409,417,418}. Benché Aoude et al. non abbiano trovato un'associazione tra trasfusione e incidenza di TEV tra i pazienti sottoposti ad artrodesi della colonna dorsale, nella loro coorte di artrodesi lombare la trasfusione perioperatoria era associata a un rischio significativamente più elevato di EP e TEV complessivo ⁴¹⁸. Anche le analisi che valutano l'impatto della perdita di sangue perioperatoria e della trasfusione sul rischio di TEV in pazienti con fratture degli arti inferiori e pelviche hanno mostrato risultati variabili. Sebbene sia stato riportato che i pazienti affetti da TEV postoperatorio presentano perdite ematiche relativamente maggiori ⁴¹²⁻⁴¹⁴, non è chiaro se ciò influisca in modo indipendente sul rischio postoperatorio di TEV ^{413,414}. Inoltre, i dati in merito alla relazione tra trasfusione perioperatoria e TVP sono contrastanti ^{411,412,415,416}. Va comunque segnalato che altri studi che utilizzavano analisi multivariate tra pazienti senza neoplasie hanno dimostrato un rischio più elevato di TVP tra i pazienti che ricevevano trasfusioni ^{411,412}.

Le incongruenze dimostrate tra gli studi considerati possono essere dovute a limitazioni metodologiche dei relativi studi che esplorano questo argomento. Da notare un'ampia percentuale di studi che non è riuscita a controllare i fattori di rischio di TEV correlati al paziente e alla procedura, nonché le variazioni nei protocolli di profilassi TEV implementati. Analogamente, la variabilità nell'uso di acido tranexamico ⁴¹⁹⁻⁴²¹ o di laccio emostatico ⁴²² in alcune procedure, così come l'accuratezza nella stima della perdita ematica ^{423,424} possono aver contribuito a questi risultati contraddittori. Inoltre, sebbene la trasfusione di sangue rappresenti una misura surrogata della perdita ematica perioperatoria, esistono alcune evidenze che la stessa trasfusione di globuli rossi possa indurre uno stato di ipercoagulabilità ⁴²⁵⁻⁴²⁸.

In base alla letteratura disponibile, non ci sono prove sufficienti per concludere definitivamente che l'incidenza del TEV sia associata al volume della perdita ematica intraoperatoria o alle trasfusioni di sangue nel perioperatorio. Tuttavia, l'implementazione di strategie perioperatorie atte a ridurre le perdite ematiche e i tassi di trasfusione rimane essenziale, considerata la loro storica relazione con altre complicanze perioperatorie ^{375,377}.

Bibliografia

373. Roberts SB, Dhokia R, Tsirikos AI. Blood loss management in major elective orthopaedic surgery. *Orthop Trauma*. 2019;33(4):231-8.
374. Sambandam B, Batra S, Gupta R, Agrawal N. Blood conservation strategies in orthopedic surgeries: A review. *J Clin Orthop Trauma*. 2013 Dec;4(4):164-70.
375. Fafalak M, Cushner FD. Blood Loss in Orthopedic Surgery: A Historical Review. *Techniques in Orthopaedics*. 2017;32(1):2-11.
376. Lu Q, Peng H, Zhou GJ, Yin D. Perioperative Blood Management Strategies for Total Knee Arthroplasty. *Orthop Surg*. 2018 Feb;10(1):8-16.
377. Ponnusamy KE, Kim TJ, Khanuja HS. Perioperative blood transfusions in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Nov 5;96(21):1836-44.
378. Menendez ME, Lu N, Huybrechts KF, Ring D, Barnes CL, Ladha K, Bateman BT. Variation in Use of Blood Transfusion in Primary Total Hip and Knee Arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2016 Dec;31(12):2757-2763.e2.
379. Slover J, Lavery JA, Schwarzkopf R, Iorio R, Bosco J, Gold HT. Incidence and Risk Factors for Blood Transfusion in Total Joint Arthroplasty: Analysis of a Statewide Database. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):2684-2687.e1.
380. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010 Aug;113(2):482-95.
381. Browne JA, Adib F, Brown TE, Novicoff WM. Transfusion rates are increasing following total hip arthroplasty: risk factors and outcomes. *J Arthroplasty*. 2013 Sep; 28(8)(Suppl):34-7.
382. Goel R, Patel EU, Cushing MM, Frank SM, Ness PM, Takemoto CM, Vasovic LV, Sheth S, Nellis ME, Shaz B, Tobian AAR. Association of perioperative red blood cell transfusions with venous thromboembolism in a North American Registry. *JAMA Surg*. 2018 Sep 1;153(9):826-33.
383. Sershon RA, Fillingham YA, Malkani AL, Abdel MP, Schwarzkopf R, Padgett DE, Vail TP, Della Valle CJ; Hip Society Research Group. Independent Risk Factors for Transfusion in Contemporary Revision Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Aug;36(8):2921-6.

384. Fisahn C, Schmidt C, Schroeder JE, Vialle E, Lieberman IH, Dettori JR, Schildhauer TA. Blood Transfusion and Postoperative Infection in Spine Surgery: A Systematic Review. *Global Spine J.* 2018 Apr;8(2):198-207.
385. Janssen SJ, Braun Y, Wood KB, Cha TD, Schwab JH. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after lumbar spine surgery. *Spine J.* 2015 May 1;15(5):901-9.
386. Pedersen AB, Mehnert F, Overgaard S, Johnsen SP. Allogeneic blood transfusion and prognosis following total hip replacement: a population-based follow up study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009 Dec 29;10:167.
387. Jiang T, Song K, Yao Y, Pan P, Jiang Q. Perioperative allogenic blood transfusion increases the incidence of postoperative deep vein thrombosis in total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2019 Jul 23;14(1):235.
388. Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Dec 3;96(23):1945-51.
389. Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014 Sep;29(9) (Suppl):189-92.
390. Jackson A, Goswami K, Yayac M, Tan TL, Clarkson S, Xu C, Parvizi J. Association of Perioperative Red Blood Cell Transfusion With Symptomatic Venous Thromboembolism Following Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2021 Jan;36(1):325-30.
391. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
392. Kim YH, Kim VEM. Factors leading to low incidence of deep vein thrombosis after cementless and cemented total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1991 Dec;(273):119-24.
393. Acuña AJ, Grits D, Samuel LT, Emara AK, Kamath AF. Perioperative Blood Transfusions Are Associated with a Higher Incidence of Thromboembolic Events After TKA: An Analysis of 333,463 TKAs. *Clin Orthop Relat Res.* 2021 Mar 1;479(3):589-600.
394. Miyagi J, Funabashi N, Suzuki M, Asano M, Kuriyama T, Komuro I, Moriya H. Predictive indicators of deep venous thrombosis and pulmonary arterial thromboembolism in 54 subjects after total knee arthroplasty using multislice computed tomography in logistic regression models. *Int J Cardiol.* 2007 Jun 25;119(1):90-4.

395. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, Wakefield TW, Khuri S, Henderson WG, Henke PK. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg.* 2007 Feb;45(2):335-41, discussion :341-2.
396. Yang SD, Ding WY, Yang DL, Shen Y, Zhang YZ, Feng SQ, Zhao FD. Prevalence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Lumbar Interbody Fusion Surgery: A Single- Center Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(48):e2205.
397. Edwards CC 2nd, Lessing NL, Ford L, Edwards CC. Deep Vein Thrombosis After Complex Posterior Spine Surgery: Does Staged Surgery Make a Difference? *Spine Deform.* 2018 Mar-Apr;6(2):141-7.
398. Pateder DB, Gonzales RA, Kebaish KM, Antezana DF, Cohen DB, Chang JY, Kostuik JP. Pulmonary embolism after adult spinal deformity surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008 Feb 1;33(3):301-5.
399. Zhang L, Cao H, Chen Y, Jiao G. Risk factors for venous thromboembolism following spinal surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 17;99(29): e20954.
400. Xin WQ, Xin QQ, Ming HL, Gao YL, Zhao Y, Gao YK, Yang X. Predictable Risk Factors of Spontaneous Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Spine Surgery. *World Neurosurg.* 2019 Jul;127:451-63.
401. Wang TY, Sakamoto JT, Nayar G, Suresh V, Loriaux DB, Desai R, Martin JR, Adogwa O, Moreno J, Bagley CA, Karikari IO, Gottfried ON. Independent predictors of 30-day perioperative deep vein thrombosis in 1346 consecutive patients after spine surgery. *World Neurosurg.* 2015 Dec;84(6):1605-12.
402. Kim HJ, Kepler C, Cunningham M, Rawlins B, Boachie-Adjei O. Pulmonary embolism in spine surgery: a comparison of combined anterior/posterior approach versus posterior approach surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 Jan 15;36(2):177-9.
403. Piper K, Algattas H, DeAndrea-Lazarus IA, Kimmell KT, Li YM, Walter KA, Silberstein HJ, Vates GE. Risk factors associated with venous thromboembolism in patients undergoing spine surgery. *J Neurosurg Spine.* 2017 Jan;26(1):90-6.
404. Yoshioka K, Murakami H, Demura S, Kato S, Tsuchiya H. Prevalence and risk factors for development of venous thromboembolism after degenerative spinal surgery. *Spine (PhilaPa 1976).* 2015 Mar 1;40(5):E301-6.
405. Ikeda T, Miyamoto H, Hashimoto K, Akagi M. Predictable factors of deep venous thrombosis in patients undergoing spine surgery. *J Orthop Sci.* 2017 Mar; 22(2):197-200.

406. Takahashi H, Yokoyama Y, Iida Y, Terashima F, Hasegawa K, Saito T, Suguro T, Wada A. Incidence of venous thromboembolism after spine surgery. *J Orthop Sci.* 2012 Mar;17(2):114-7.
407. Inoue H, Watanabe H, Okami H, Kimura A, Takeshita K. The Rate of Venous Thromboembolism Before and After Spine Surgery as Determined with Indirect Multidetector CT. *JB JS Open Access.* 2018 Aug 15;3(3):e0015.
408. Tominaga H, Setoguchi T, Tanabe F, Kawamura I, Tsuneyoshi Y, Kawabata N, Nagano S, Abematsu M, Yamamoto T, Yone K, Komiya S. Risk factors for venous thromboembolism after spine surgery. *Medicine (Baltimore).* 2015 Feb;94(5):e466.
409. Johnson DJ, Johnson CC, Cohen DB, Wetzler JA, Kebaish KM, Frank SM. Thrombotic and Infectious Morbidity Are Associated with Transfusion in Posterior Spine Fusion. *HSS J.* 2017 Jul;13(2):152-8.
410. Allen CJ, Murray CR, Meizoso JP, et al. Risk factors for venous thromboembolism after pediatric trauma. *Journal of Pediatric Surgery.* 2016;51(1):168-171.
411. Wu L, Cheng B. Perioperative red blood cell infusion and deep vein thrombosis in patients with femoral and pelvic fractures: a propensity score matching. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 5;16(1):360.
412. Fu YH, Liu P, Xu X, Wang PF, Shang K, Ke C, Fei C, Yang K, Zhang BF, Zhuang Y, Zhang K. Deep vein thrombosis in the lower extremities after femoral neck fracture: A retrospective observational study. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2020 Jan-Apr;28(1): 2309499019901172.
413. Zhang BF, Wei X, Huang H, Wang PF, Liu P, Qu SW, Li JH, Wang H, Cong YX, Zhuang Y, Zhang K. Deep vein thrombosis in bilateral lower extremities after hip fracture: a retrospective study of 463 patients. *Clin Interv Aging.* 2018 Apr 18;13:681-9.
414. Feng L, Xu L, Yuan W, Xu Z, Feng Z, Zhang H. Preoperative anemia and total hospitalization time are the independent factors of preoperative deep venous thromboembolism in Chinese elderly undergoing hip surgery. *BMC Anesthesiol.* 2020 Apr 2;20(1):72.
415. Johnston P, Wynn-Jones H, Chakravarty D, Boyle A, Parker MJ. Is perioperative blood transfusion a risk factor for mortality or infection after hip fracture? *J Orthop Trauma.* 2006 Nov-Dec;20(10):675-9.
416. Mioc ML, Prejbeanu R, Vermesan D, Haragus H, Niculescu M, Pop DL, Balanescu AD, Malita D, Deleanu B. Deep vein thrombosis following the treatment of lower limb pathologic bone fractures-a comparative study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Jul 11;19(1):213.

417. Sebastian AS, Currier BL, Kakar S, Nguyen EC, Wagie AE, Habermann ES, Nassr A. Risk Factors for Venous Thromboembolism following Thoracolumbar Surgery: Analysis of 43,777 Patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program 2005 to 2012. *Global Spine J.* 2016 Dec;6(8):738-43.
418. Aoude A, Nooh A, Fortin M, Aldebeyan S, Jarzem P, Ouellet J, Weber MH. Incidence, Predictors, and Postoperative Complications of Blood Transfusion in Thoracic and Lumbar Fusion Surgery: An Analysis of 13,695 Patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *Global Spine J.* 2016 Dec;6(8):756-64.
419. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, Bini SA, Clarke HD, Schemitsch E, Johnson RL, Memtsoudis SG, Sayeed SA, Sah AP, Della Valle CJ. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2018 Oct;33(10):3083-3089.e4.
420. Styron JF, Klika AK, Szubski CR, Tolich D, Barsoum WK, Higuera CA. Relative efficacy of tranexamic acid and preoperative anemia treatment for reducing transfusions in total joint arthroplasty. *Transfusion.* 2017 Mar;57(3):622-9.
421. Lin ZX, Woolf SK. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of tranexamic acid in orthopedic surgery. *Orthopedics.* 2016 Mar-Apr;39(2):119-30.
422. Ahmed I, Chawla A, Underwood M, Price AJ, Metcalfe A, Hutchinson CE, Warwick J, Seers K, Parsons H, Wall PDH. Time to reconsider the routine use of tourniquets in total knee arthroplasty surgery. *Bone Joint J.* 2021 May;103-B(5): 830-9.
423. Nowicki PD, Ndika A, Kemppainen J, Cassidy J, Forness M, Satish S, Hassan N. Measurement of Intraoperative Blood Loss in Pediatric Orthopaedic Patients: Evaluation of a New Method. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2018 May 8;2(5): e014.
424. Rothermel LD, Lipman JM. Estimation of blood loss is inaccurate and unreliable. *Surgery.* 2016 Oct;160(4):946-53.
425. Yu FTH, Armstrong JK, Tripette J, Meiselman HJ, Cloutier G. A local increase in red blood cell aggregation can trigger deep vein thrombosis: evidence based on quantitative cellular ultrasound imaging. *J Thromb Haemost.* 2011 Mar;9(3):481-8.

426. Litvinov RI, Weisel JW. Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis. *ISBT Sci Ser.* 2017 Feb;12(1):176-83.

427. Silvain J, Abtan J, Kerneis M, Martin R, Finzi J, Vignatou JB, Barthélémy O, O'Connor SA, Luyt CE, Brechot N, Mercadier A, Brugier D, Galier S, Collet JP, Chastre J, Montalescot G. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 8;63(13):1289-96.

428. Zallen G, Moore EE, Ciesla DJ, Brown M, Biffl WL, Silliman CC. Stored red blood cells selectively activate human neutrophils to release IL-8 and secretory PLA2. *Shock.* 2000 Jan;13(1):29-33.

Q16 - La somministrazione di trasfusioni di sangue eterologo influenza l'incidenza di TEV postoperatorio nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche?

Risposta/Raccomandazione. La maggioranza degli studi clinici, in gran parte nella letteratura sulla sostituzione protesica articolare, indica un'associazione tra trasfusioni di sangue eterologo e TEV successivo a chirurgia ortopedica. Insieme al razionale scientifico, queste associazioni sono sufficienti per sollecitare i chirurghi a ridurre al minimo l'uso di trasfusioni di sangue eterologo nel periodo perioperatorio.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.10%, in disaccordo 1.47%, astenuto 3.43% (forte consenso).

Razionale. Sebbene vari fattori di rischio per lo sviluppo di TEV siano stati accertati ^{429,430}, altri sono ancora ampiamente dibattuti ^{430,431}. Un fattore di rischio potenzialmente modificabile che ha attirato l'attenzione a causa del suo uso comune e senza restrizioni è la trasfusione di sangue eterologo ⁴³²⁻⁴³⁴. Medici e chirurghi ortopedici in particolare tendono a prescrivere trasfusioni di sangue in maniera eccessiva ⁴³⁵⁻⁴³⁸. Di fatto, la chirurgia ortopedica rappresenta la causa più comune di trasfusione di sangue eterologo nei pazienti sottoposti a procedure elettive, rappresentando quasi il 10% di tutte le unità di globuli rossi trasfuse in ospedale ^{436,437}.

I meccanismi biologici che motivano l'aumentato rischio trombotico conseguente a trasfusione di sangue sono stati ben descritti ^{439,440}. Sono stati fatti diversi tentativi per valutare questa relazione attraverso studi clinici. I dati provenienti da registri hanno costantemente dimostrato un'associazione tra trasfusioni di sangue e TEV,

sebbene tutti gli studi ad oggi pubblicati abbiano utilizzato lo stesso database del NSQIP^{432,433}, rendendoli suscettibili a limiti intrinseci^{441,442}. Goel et al. hanno analizzato 750937 pazienti da questo database, di cui 153320 sottoposti a chirurgia ortopedica. La loro analisi per sottogruppi ha mostrato un OR aggiustato pari a 1.7 (IC 95% 1.5-2.0) per lo sviluppo di TEV in seguito a trasfusione di sangue⁴³². Acuña et al. hanno utilizzato lo stesso database e la stessa tempistica per esaminare l'associazione in 333463 pazienti sottoposti ad intervento di PTG⁴³³. Sebbene abbiano trovato un'associazione iniziale tra trasfusioni perioperatorie e TVP (OR aggiustato 1.32, IC 95% 1.14-1.53), la loro analisi abbinata al punteggio di propensione non è riuscita a confermare tale associazione. Anche nell'analisi di regressione e nell'analisi del punteggio di propensione non è stata rilevata un'associazione significativa tra trasfusioni perioperatorie ed EP. D'altra parte, Aoude et al.⁴⁴³ utilizzando lo stesso database per analizzare i pazienti sottoposti ad artrodesi lombare hanno mostrato un'associazione significativa tra trasfusioni e TVP così come EP (OR rispettivamente pari a 2.69 e 3.55). Non è stata comunque trovata un'associazione nei pazienti sottoposti ad artrodesi toracica, mentre l'accesso anteriore alla colonna lombare comportava un tasso significativamente più alto di TEV postoperatorio, suggerendo che altri fattori come la posizione e la via di accesso chirurgica potrebbero aver influenzato il rischio di TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale.

L'associazione tra trasfusione di sangue e TEV è stata esaminata anche nell'ambito di studi istituzionali. Jiang et al.⁴⁴⁴ hanno studiato un gruppo relativamente piccolo di 715 pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi. Sebbene la dimensione del campione fosse bassa, si è osservato un alto tasso di eventi di TEV (8%), consentendo agli autori di dimostrare un'associazione statisticamente significativa tra trasfusioni eterologhe e TEV (OR 3.9, IC 95% 1.8-8.4). Questi risultati sono in contraddizione con quelli pubblicati di recente in un ampio studio di un database istituzionale⁴³⁴. Jackson et al. non sono riusciti a dimostrare un'associazione significativa tra trasfusioni di sangue perioperatorie e TEV a seguito di artroprotesi primaria, dopo analisi multivariate nonché un'analisi di sensibilità che utilizzava la corrispondenza del punteggio di propensione basata su un calcolatore del rischio di TEV (OR 0.42; IC 95% 0.12-1.39). Sebbene lo studio di Jackson et al. abbia valutato un gran numero di artroprotesi (29000), il tasso di eventi era solo del 1.04% (il numero di TEV nel gruppo trasfuso), portando a visualizzare lo studio come potenzialmente sottodimensionato per rilevare una dimensione dell'effetto che potesse essere clinicamente significativa. Sebbene lo scopo non fosse quello di valutare in modo specifico la relazione tra trasfusioni di sangue e TEV, Parvizi et al. hanno valutato

molteplici fattori potenziali di rischio per TEV nel tentativo di creare un calcolatore di stratificazione del rischio. Nella coorte di 1721806 pazienti con artroprotesi, le trasfusioni di sangue (prescritte al 21.7% dei pazienti) erano tra i primi dieci fattori più importanti associati al TEV ⁴³⁰.

Anche alcune prove derivanti dalla chirurgia vertebrale suggeriscono un'associazione tra trasfusioni di sangue e aumentato rischio di TEV ^{443,445-447}. Johnson et al. ⁴⁴⁶ hanno riportato un tasso di eventi trombotici pari a 4.6% in pazienti sottoposti ad artrodesi spinale e a trasfusione di sangue eterologo rispetto a 1.1% in pazienti che non avevano ricevuto una trasfusione; questa relazione è rimasta significativa dopo aggiustamento per i fattori confondenti (IC 95% 1.032-1.194, $p = 0.003$). Wang et al. ⁴⁴⁷ hanno valutato 1346 pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale e stratificati in procedure di elezione e di emergenza. Mentre le trasfusioni di sangue erano significativamente associate a un rischio più elevato di TVP a seguito di procedure di emergenza, non è stata riscontrata alcuna associazione significativa dopo chirurgia elettiva.

Questi risultati contraddittori testimoniano l'enorme difficoltà di isolare una singola associazione di variabili quando la frequenza dell'evento è bassa ed esistono molte variabili confondenti. Un possibile motivo per la discrepanza tra gli studi su menzionati potrebbe essere la differenza nelle tempistiche. Anche cambiamenti nell'assistenza perioperatoria, inclusa mobilitazione precoce, riabilitazione più aggressiva, dimissione in giornata e passaggio all'acido acetilsalicilico (ASA) come agente chemioprolattico di scelta, potrebbero aver confuso i risultati. Altri possibili fattori confondenti includono la durata e la complessità della procedura chirurgica. È più probabile che i pazienti sottoposti a procedure lunghe e complesse necessitino di trasfusioni di sangue. Tali pazienti hanno tempi chirurgici più lunghi, un recupero più lento e, potenzialmente, più deficit neurologici. Questi fattori non sono stati isolati e studiati separatamente come possibili fattori di rischio. Studi futuri dovrebbero valutare ulteriormente questa relazione utilizzando dati granulari, tenendo conto dei numerosi fattori confondenti associati alle trasfusioni di sangue. Benché la letteratura attuale non mostri chiaramente un'associazione tra trasfusioni di sangue e TEV, la possibile associazione rende ragionevole raccomandare un approccio rigoroso per ridurre al minimo la perdita ematica durante l'intervento, ridurre il tempo chirurgico e scoraggiare l'uso "liberale" di trasfusioni allogeniche nel periodo perioperatorio.

Bibliografia

429. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16(1): 24.
430. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
431. Porter SB, White LJ, Osagiede O, Robards CB, Spaulding AC. Tranexamic Acid Administration Is Not Associated With an Increase in Complications in High-Risk Patients Undergoing Primary Total Knee or Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Case-Control Study of 38,220 Patients. *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):45-51.e3.
432. Goel R, Patel EU, Cushing MM, Frank SM, Ness PM, Takemoto CM, Vasovic LV, Sheth S, Nellis ME, Shaz B, Tobian AAR. Association of Perioperative Red Blood Cell Transfusions With Venous Thromboembolism in a North American Registry. *JAMA Surg*. 2018 Sep 1;153(9):826-33.
433. Acuña AJ, Grits D, Samuel LT, Emara AK, Kamath AF. Perioperative Blood Transfusions Are Associated with a Higher Incidence of Thromboembolic Events After TKA: An Analysis of 333,463 TKAs. *Clin Orthop Relat Res*. 2021 Mar 1;479(3): 589-600.
434. Jackson A, Goswami K, Yayac M, Tan TL, Clarkson S, Xu C, Parvizi J. Association of Perioperative Red Blood Cell Transfusion With Symptomatic Venous Thromboembolism Following Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Jan;36(1):325-30.
435. Browne JA, Adib F, Brown TE, Novicoff WM. Transfusion rates are increasing following total hip arthroplasty: risk factors and outcomes. *J Arthroplasty*. 2013 Sep; 28(8)(Suppl):34-7.
436. Song K, Pan P, Yao Y, Jiang T, Jiang Q. The incidence and risk factors for allogenic blood transfusion in total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019 Aug 28;14(1):273.
437. Frank SM, Savage WJ, Rothschild JA, Rivers RJ, Ness PM, Paul SL, Ulatowski JA. Variability in blood and blood component utilization as assessed by an anesthesia information management system. *Anesthesiology*. 2012 Jul;117(1): 99-106.
438. Soleimanha M, Haghighi M, Mirbolook A, Sedighinejad A, Mardani-Kivi M, Naderi-Nabi B, Chavoshi T, Mehrnoosh MG. A Survey on Transfusion Status in Orthopedic Surgery at a Trauma Center. *Arch Bone Jt Surg*. 2016 Jan;4(1):70-4.

439. Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. *Blood*. 2017 Oct 19; 130(16):1795-9.
440. Valles J, Santos MT, Aznar J, Marcus AJ, Martinez-Sales V, Portoles M, Broekman MJ, Safier LB. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood*. 1991 Jul 1;78(1):154-62.
441. Khera R, Angraal S, Couch T, Welsh JW, Nallamothu BK, Girotra S, Chan PS, Krumholz HM. Adherence to Methodological Standards in Research Using the National Inpatient Sample. *JAMA*. 2017 Nov 28;318(20):2011-8.
442. Teng TL, Menendez ME, Okike K, Cassidy C, Salzler M. Most Orthopaedic Studies Using the National Inpatient Sample Fail to Adhere to Recommended Research Practices: A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res*. 2020 Dec; 478(12):2743-8.
443. Aoude A, Nooh A, Fortin M, Aldebeyan S, Jarzem P, Ouellet J, Weber MH. Incidence, Predictors, and Postoperative Complications of Blood Transfusion in Thoracic and Lumbar Fusion Surgery: An Analysis of 13,695 Patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *Global Spine J*. 2016 Dec;6(8):756-64.
444. Jiang T, Song K, Yao Y, Pan P, Jiang Q. Perioperative allogenic blood transfusion increases the incidence of postoperative deep vein thrombosis in total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019 Jul 23;14(1):235.
445. Yang SD, Ding WY, Yang DL, Shen Y, Zhang YZ, Feng SQ, Zhao FD. Prevalence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Lumbar Interbody Fusion Surgery: A Single Center Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(48):e2205.
446. Johnson DJ, Johnson CC, Cohen DB, Wetzler JA, Kebaish KM, Frank SM. Thrombotic and Infectious Morbidity Are Associated with Transfusion in Posterior Spine Fusion. *HSS J*. 2017 Jul;13(2):152-8.
447. Wang TY, Sakamoto JT, Nayar G, Suresh V, Loriaux DB, Desai R, Martin JR, Adogwa O, Moreno J, Bagley CA, Karikari IO, Gottfried ON. Independent Predictors of 30-Day Perioperative Deep Vein Thrombosis in 1346 Consecutive Patients After Spine Surgery. *World Neurosurg*. 2015 Dec;84(6):1605-12.

Q17 - La somministrazione di acido tranexamico (TXA) nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche aumenta il rischio di successivo TEV?

Risposta/Raccomandazione A. La somministrazione di acido tranexamico (TXA) nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche non aumenta il rischio di sviluppare una successiva tromboembolia venosa (TEV) in pazienti senza una precedente storia di TEV.

Forza della Raccomandazione A. Forte.

Risposta/Raccomandazione B. La somministrazione di TXA in pazienti sottoposti a procedure ortopediche non aumenta il rischio di sviluppare un successivo TEV in pazienti con TEV pregresso o con rischio di ipercoagulabilità elevato in modo equivalente.

Forza della Raccomandazione B. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 97.06%, in disaccordo 0.98%, astenuti 1.96% (forte consenso).

Razionale. Il TXA è un agente antifibrinolitico che blocca i siti di legame della lisina sul plasminogeno, prevenendo così l'interazione della plasmina con la fibrina e facilitando la stabilizzazione del coagulo ⁴⁴⁸. Somministrato per via endovenosa (EV), per via orale, topica o in combinazioni IV-topiche, il TXA si è dimostrato efficace nel ridurre la perdita ematica e la mortalità nel contesto di traumi maggiori e, negli ultimi decenni, ha visto riemergere l'interesse nella chirurgia ortopedica, incluse la chirurgia protesica nell'adulto, la traumatologia e la chirurgia vertebrale ⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁴. Ciononostante, dato il suo potere di stabilizzare il coagulo di fibrina, esistono teoriche preoccupazioni circa il rischio elevato di TEV conseguente a somministrazione di TXA.

Al momento, esistono forti evidenze che il TXA non sia associato a rischio elevato di TEV in chirurgia ortopedica. In una recente metanalisi di 101 studi di sottospecialità ortopediche, Taeuber et al. hanno riscontrato che il TXA IV non aumenta significativamente il rischio di successivo TEV (TXA: 3.6%, controllo: 2.7%, $p = 0.64$) ⁴⁵⁵. Tra le sottospecialità, il TXA è stato studiato molto bene nell'ambito della sostituzione protesica articolare. La metanalisi di Fillingham et al. ha dimostrato la mancanza di prove a sostegno di tassi di TEV più elevati nei pazienti che ricevevano TXA IV, topico e orale nel perioperatorio di interventi di artroprotesi primaria ⁴⁵⁰. Come risultato della crescente evidenza che la somministrazione di TXA non porta ad un aumentato rischio di TEV, le linee guida di pratica clinica combinate dell'*American Association of Hip and Knee Surgeons* (AAHKS), dell'*AAOS*, dell'*American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* (ASRA) e delle *Hip and Knee Societies* hanno fornito una forte raccomandazione circa la somministrazione sicura di TXA in pazienti senza una storia di TEV ⁴⁵⁶. Diversi RCT pubblicati hanno dimostrato un rischio di

TEV equivalente nei pazienti che ricevono TXA negli interventi di PTA, PTG e PTS ⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹. Nessuno studio ha dimostrato un aumento del rischio di TEV associato al TXA. L'uso routinario di TXA è attualmente incorporato in tutti i protocolli di *fast track* in chirurgia protesica e si è dimostrato sicuro ed efficace nel ridurre la perdita ematica e la necessità di trasfusioni ⁴⁵⁹.

È stato dimostrato che la somministrazione di TXA riduce la perdita di sangue senza aumentare il rischio di TEV anche nel trauma ortopedico. In una metanalisi di RCT, Reale et al. hanno dimostrato che il rischio di TEV non aumenta nei pazienti che ricevono TXA per procedure ortopediche di tipo non protesico sugli arti inferiori, come fratture di femore e artroscopia di ginocchio ⁴⁶⁰. Ciò è particolarmente rilevante negli interventi per frattura del femore, in cui il rischio di mortalità è fortemente influenzato dalla perdita ematica perioperatoria e dalle necessità di trasfusioni nei pazienti fragili e quindi il ricorso prudente al TXA può essere molto utile ^{461,462}. Recentemente è emerso anche l'uso del TXA nella chirurgia vertebrale, con un interesse per il suo impiego nell'artrodesi a livello singolo per condizioni degenerative della colonna vertebrale e nella chirurgia delle deformità degli adulti in cui la perdita ematica può essere notevole ^{452,463}. In una metanalisi di RCT Cheriyan et al. hanno scoperto che la somministrazione EV di TXA non aumenta il rischio di TEV o di ematoma locale nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale cervicale e lombare ⁴⁶³.

Esistono ragionevoli preoccupazioni teoriche circa l'equilibrio tra perdita ematica e formazione di ematomi epidurali. Sebbene la maggior parte degli studi pubblicati sul TXA escluda specificamente i pazienti con pregresso TEV, esistono dati di qualità moderata che supportano questa raccomandazione in pazienti ortopedici ad alto rischio con TEV pregresso o altre condizioni mediche di ipercoagulabilità a rischio equivalente (ad es. fibrillazione atriale, coronaropatia, evento cerebrovascolare, cancro). In una serie retrospettiva abbinata (matched) di 1262 pazienti con pregresso TEV sottoposti ad artroprotesi primaria, Sabbag et al. hanno riscontrato che il rischio di recidiva di TEV non era significativamente maggiore nei pazienti che avevano ricevuto la somministrazione EV. perioperatoria di TXA ⁴⁶⁴. Quando l'analisi del confronto *matched* è stata eseguita sui 31 pazienti che, nell'ambito della coorte, avevano manifestato TEV ricorrente, il TXA EV non era associato in modo indipendente ad un aumento del rischio. Utilizzando il punteggio ≥ 3 dell'*American Society of Anesthesiologist* (ASA) come surrogato del rischio di TEV elevato, nella meta-regressione Fillingham et al. hanno rilevato che i pazienti ad alto rischio non presentavano un rischio più elevato di TEV reiterato a seguito della somministrazione di TXA ⁴⁵⁰. Questa analisi è supportata da una revisione retrospettiva delle cartelle

cliniche di 38220 pazienti con artroprotesi, in cui Porter et al. hanno concluso che i pazienti ad alto rischio che ricevono TXA non sono associati a un aumento di esiti avversi. Profili di rischio di TEV simili sono stati osservati in pazienti ortopedici con coronaropatia e pazienti oncologici sottoposti a sostituzione protesica per sarcoma osseo primario o carcinoma osseo metastatico ^{431,465,466}. La decisione di utilizzare TXA non deve essere basata esclusivamente sul rischio teorico di TEV, ma si devono invece soppesare tutti i rischi e i benefici del farmaco. È importante notare che i pazienti con un carico di comorbidità più elevato (ad es. TEV pregresso, coronaropatia, punteggio ASA ≥ 3 , tumore maligno) hanno un rischio maggiore di complicanze a seguito di significativa perdita ematica e trasfusione di emoderivati e, come tali, beneficiano indirettamente dell'impiego routinario di TXA, mentre non ci sono prove che suggeriscano danni derivanti dalla somministrazione di TXA.

Bibliografia

448. Ker K, Roberts I, Shakur H, Coats TJ. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 9;2015(5):CD004896.
449. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, Bini SA, Clarke HD, Schemitsch E, Johnson RL, Memtsoudis SG, Sayeed SA, Sah AP, Della Valle CJ. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2018 Oct;33(10):3090-3098.e1.
450. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, Bini SA, Clarke HD, Schemitsch E, Johnson RL, Memtsoudis SG, Sayeed SA, Sah AP, Della Valle CJ. The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2018 Oct;33(10):3070-3082.e1.
451. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, Bini SA, Clarke HD, Schemitsch E, Johnson RL, Memtsoudis SG, Sayeed SA, Sah AP, Della Valle CJ. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2018 Oct;33(10):3083-3089.e4.
452. Peters A, Verma K, Slobodyanyuk K, Cheriyan T, Hoelscher C, Schwab F, Lonner B, Huncke T, Lafage V, Errico T. Antifibrinolytics reduce blood loss in adult spinal deformity surgery: a prospective, randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Apr 15;40(8):E443-9.
453. Jules-Elysee KM, Tseng A, Sculco TP, Baaklini LR, McLawhorn AS, Pickard AJ, Qin W, Cross JR, Su EP, Fields KG, Mayman DJ. Comparison of Topical and Intravenous Tranexamic Acid for Total Knee Replacement: A Randomized Double-Blinded Controlled Study of Effects on Tranexamic Acid Levels and Thrombogenic and Inflammatory Marker Levels. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Dec 4;101(23):2120-8.

454. Abdel MP, Chalmers BP, Taunton MJ, Pagnano MW, Trousdale RT, Sierra RJ, Lee YY, Boettner F, Su EP, Haas SB, Figgie MP, Mayman DJ. Intravenous versus topical tranexamic acid in total knee arthroplasty: Both effective in a randomized clinical trial of 640 patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2018 Jun 20; 100(12):1023-9.
455. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, Messroghli L, Zacharowski K, Choorapoikayil S, Meybohm P. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg.* 2021 Apr 14;156(6):e210884-210884.
456. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Bini SA, Clarke HD, Schemitsch E, Johnson RL, Memtsoudis SG, Sayeed SA, Sah AP, Della Valle CJ. Tranexamic Acid Use in Total Joint Arthroplasty: The Clinical Practice Guidelines Endorsed by the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *J Arthroplasty.* 2018 Oct; 33(10):3065-9.
457. Abildgaard JT, McLemore R, Hattrup SJ. Tranexamic acid decreases blood loss in total shoulder arthroplasty and reverse total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2016 Oct;25(10):1643-8.
458. Carbone A, Poeran J, Zubizarreta N, Chan J, Mazumdar M, Parsons BO, Galatz LM, Cagle PJ. Administration of tranexamic acid during total shoulder arthroplasty is not associated with increased risk of complications in patients with a history of thrombotic events. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021 Jan;30(1):104-12.
459. Wang D, Wang HY, Luo ZY, Pei FX, Zhou ZK, Zeng WN. Finding the Optimal Regimen for Oral Tranexamic Acid Administration in Primary Total Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Mar 6; 101(5):438-45.
460. Reale D, Andriolo L, Gursay S, Bozkurt M, Filardo G, Zaffagnini S. Complications of Tranexamic Acid in Orthopedic Lower Limb Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2021 Jan 16;2021:6961540.
461. Arshi A, Lai WC, Iglesias BC, McPherson EJ, Zeegen EN, Stavrakis AI, Sasso AA. Blood transfusion rates and predictors following geriatric hip fracture surgery. *Hip Int.* 2021 Mar;31(2):272-9.
462. Xiao C, Zhang S, Long N, Yu W, Jiang Y. Is intravenous tranexamic acid effective and safe during hip fracture surgery? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019 Jul;139(7): 893-902.

463. Cheriyan T, Maier SP 2nd, Bianco K, Slobodyanyuk K, Rattenni RN, Lafage V, Schwab FJ, Lonner BS, Errico TJ. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: a meta-analysis. *Spine J.* 2015 Apr 1;15(4):752-61.
464. Sabbag OD, Abdel MP, Amundson AW, Larson DR, Pagnano MW. Tranexamic Acid Was Safe in Arthroplasty Patients With a History of Venous Thromboembolism: A Matched Outcome Study. *J Arthroplasty.* 2017 Sep;32(9S):S246-50.
465. Haase DR, Templeton KJ, Rosenthal HG, Sweeney KR. Tranexamic Acid in Patients With Cancer Undergoing Endoprosthetic Reconstruction: A Retrospective Review. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020 Mar 15;28(6):248-55.
466. Zak SG, Tang A, Sharan M, Warren D, Rozell JC, Schwarzkopf R. Tranexamic Acid Is Safe in Patients with a History of Coronary Artery Disease Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2021 May 19;103(10):900-4.

Q18 - Il tourniquet applicato all'arto inferiore influenza l'incidenza di TEV postoperatorio?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono prove adeguate a collegare l'uso del tourniquet agli arti inferiori durante chirurgia ortopedica e il TEV postoperatorio.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 91.58%, in disaccordo 4.95%, astenuti 3.47% (forte consenso).

Razionale. La revisione sistematica condotta ha identificato alcuni studi relativi all'uso del tourniquet e TEV o embolizzazione. Rapporti storici hanno esaminato gli emboli utilizzando ecocardiogrammi immediatamente dopo il rilascio del tourniquet dall'arto inferiore⁴⁶⁷⁻⁴⁶⁹. In un particolare studio comparativo prospettico su 24 pazienti sottoposti a intervento di PTG, si è riscontrato un aumento di 5.33 volte degli emboli venosi di grandi dimensioni con l'uso di un tourniquet pneumatico⁴⁶⁷. Esistono prove aneddotiche di mortalità del paziente causata dal dissanguamento di un arto e dal gonfiaggio di un tourniquet pneumatico^{468,469}.

Piu di recente prove di qualità superiore non sono riuscite a dimostrare una relazione significativa tra uso del tourniquet e TEV⁴⁷⁰⁻⁴⁷³. I tre studi prospettici randomizzati che valutavano l'uso del tourniquet nella PTG non sono riusciti a mostrare una differenza significativa nel TEV sintomatico⁴⁷¹⁻⁴⁷³. Inoltre, la revisione sistematica

e la metanalisi su interventi di piede e di caviglia hanno fornito prove limitate di un aumentato rischio di TEV con l'uso del tourniquet ⁴⁷⁴.

A dispetto dell'evidenza complessivamente limitata circa l'uso del tourniquet come fattore di rischio per TEV, la durata di applicazione del tourniquet è stata associata a TEV. Due studi retrospettivi e uno prospettico hanno analizzato questo argomento ⁴⁷⁵⁻⁴⁷⁷. Uno studio di registro su 577 pazienti con PTG primaria ha dimostrato un aumentato rischio di complicanze, inclusa TVP, con un tempo di tourniquet superiore a 100 minuti ⁴⁷⁵. Vale la pena sottolineare che la relazione tra tempo di tourniquet e tempo operatorio è difficile da separare. Uno studio comparativo retrospettivo su un singolo chirurgo che usava routinariamente un tourniquet e un altro chirurgo che non lo usava ha mostrato un tasso significativamente più alto di TEV con l'uso di tourniquet. Tuttavia, una delle principali variabili confondenti era il tempo chirurgico, 72 vs 36 minuti. La revisione sistematica di molti studi condotti sulla questione negli ultimi dieci anni evidenzia una relazione forte tra tempi operatori più lunghi e rischio di TEV postoperatorio ⁴⁷⁸.

A complicare ulteriormente le cose, altri fattori hanno impedito una ricerca definitiva sull'argomento. Innanzitutto, la moderna profilassi della TVP e la deambulazione precoce hanno notevolmente ridotto l'incidenza di TEV sintomatico ⁴⁷⁹. Sebbene riportandola in modo variabile, un'ampia serie ha mostrato un'incidenza di TEV a seguito di PTG primaria inferiore a 0.31% ⁴⁸⁰. Inoltre, i tempi di utilizzo del tourniquet sono ampiamente variabili tra chirurghi. Alcuni chirurghi hanno sostenuto l'uso del tourniquet durante la cementazione nella PTG, mentre altri utilizzano il tourniquet per l'intera durata della procedura. Un RCT prospettico sull'uso del tourniquet per metà intervento vs l'uso per tutto l'intervento su 64 pazienti non ha mostrato differenze di TEV sintomatico o asintomatico tra i gruppi ⁴⁸¹. Per definire ulteriormente la relazione tra uso del tourniquet e TEV sono necessari dati randomizzati di qualità alta con potenza adeguata, ma ciò potrebbe risultare inattuabile. Uno studio contemporaneo ha ipotizzato che sarebbero necessari un totale di 3400 pazienti per fornire una potenza del 95% e una significatività del 5%, assumendo un tasso di TEV sintomatico di base di 1% e una differenza minima clinicamente significativa di 1% ⁴⁷⁹.

Bibliografia

467. Parmet JL, Horrow JC, Berman AT, Miller F, Pharo G, Collins L. The incidence of large venous emboli during total knee arthroplasty without pneumatic tourniquet use. *Anesth Analg*. 1998 Aug;87(2):439-44.

468. Pollard BJ, Lovelock HA, Jones RM. Fatal pulmonary embolism secondary to limb exsanguination. *Anesthesiology*. 1983 Apr;58(4):373-4.
469. Boogaerts JG. Fatal pulmonary embolism during limb exsanguination. *Can J Anaesth*. 1998 Oct;45(10):1031-2.
470. Fukuda A, Hasegawa M, Kato K, Shi D, Sudo A, Uchida A. Effect of tourniquet application on deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007 Oct;127(8):671-5.
471. Kim TK, Bamne AB, Sim JA, Park JH, Na YG. Is lower tourniquet pressure during total knee arthroplasty effective? A prospective randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Jun 4;20(1):275.
472. Park JY, Kim SE, Lee MC, Han HS. Elastic pneumatic tourniquet cuff can reduce postoperative thigh pain after total knee arthroplasty: a prospective randomized trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Aug 21;21(1):565.
473. Liu PL, Li DQ, Zhang YK, Lu QS, Ma L, Bao XZ, Zhang M. Effects of Unilateral Tourniquet Used in Patients Undergoing Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty. *Orthop Surg*. 2017 May;9(2):180-5.
474. Smith TO, Hing CB. The efficacy of the tourniquet in foot and ankle surgery? A systematic review and meta-analysis. *Foot Ankle Surg*. 2010 Mar;16(1):3-8.
475. Olivecrona C, Lapidus LJ, Benson L, Blomfeldt R. Tourniquet time affects postoperative complications after knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2013 May;37(5):827-32.
476. Rathod P, Deshmukh A, Robinson J, Greiz M, Ranawat A, Rodriguez J. Does Tourniquet Time in Primary Total Knee Arthroplasty Influence Clinical Recovery? *J Knee Surg*. 2015 Aug;28(4):335-42.
477. Sullivan M, Eusebio ID, Haigh K, Panti JP, Omari A, Hang JR. Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Low-Risk Patients After Elective Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int*. 2019 Mar;40(3):330-5.
478. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16:24.
479. Wilson DGG, Poole WEC, Chauhan SK, Rogers BA. Systematic review of aspirin for thromboprophylaxis in modern elective total hip and knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2016 Aug;98-B(8):1056-61.

480. Faour M, Piuizzi NS, Brigati DP, Klika AK, Mont MA, Barsoum WK, Higuera CA. Low-Dose Aspirin Is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prophylaxis Following Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Jul;33(7S):S131-5.

481. Chen S, Li J, Peng H, Zhou J, Fang H, Zheng H. The influence of a half-course tourniquet strategy on peri-operative blood loss and early functional recovery in primary total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2014 Feb;38(2):355-9.

Q19 - Il tourniquet applicato all'arto superiore influenza l'incidenza di TEV postoperatorio?

Risposta/Raccomandazione. Non sembra esserci un alto tasso di TEV dopo l'uso del tourniquet per la chirurgia dell'arto superiore.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.55%, in disaccordo 0.49%, astenuti 2.96% (forte consenso).

Razionale. Il tourniquet arterioso è comunemente usato per ottenere un campo operatorio esangue. Sebbene alcuni dati suggeriscano un aumento del tasso di TEV nella chirurgia degli arti inferiori, questo tipo di dati non esiste nell'arto superiore. La mole di letteratura relativa all'uso del tourniquet nell'arto superiore si focalizza sulla valutazione del dolore e delle complicanze postoperatorie, come ematoma e ischemia dell'arto. La maggior parte dei dati proviene da serie di casi di livello IV o da studi comparativi di livello III ⁴⁸². Nessuno studio dimostra un aumento del TEV sintomatico con l'uso del tourniquet all'arto superiore; comunque, nessuno studio ha anche specificamente valutato la possibile associazione tra TEV e uso del tourniquet all'arto superiore. Esiste un solo RCT che confronta interventi minori alla mano effettuati con o senza tourniquet ⁴⁸³⁻⁴⁸⁵. Gli autori non hanno valutato in modo specifico il TEV e non hanno riportato alcuna differenza in relazione all'uso del tourniquet.

Bibliografia

482. Britt CJ, Hwang MS, Vila PM, Dang RP, Fleming SI, Patel AM, Paniello RC, Rich JT, Hanasono MM, Desai SC. Tourniquet use and factors associated with hematoma formation in free tissue transfer. *Am J Otolaryngol*. 2020 May-Jun;41(3):102404.

483. Saleh E, Saleh J, Govshievich A, Ferland-Caron G, Lin JC, Tremblay DM. Comparing Minor Hand Procedures Performed with or without the Use of a Tourniquet: A Randomized Controlled Trial. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Apr 8;9(4):e3513.
484. Drolet BC, Okhah Z, Phillips BZ, Christian BP, Akelman E, Katarincic J, Schmidt ST. Evidence for safe tourniquet use in 500 consecutive upper extremity procedures. *Hand (N Y)*. 2014 Dec;9(4):494-8.
485. Omeroglu H, Ucaner A, Tabak AY, Guney O, Bicimoglu A, Gunel U. The effect of using a tourniquet on the intensity of postoperative pain in forearm fractures. A randomized study in 32 surgically treated patients. *Int Orthop*. 1998;22(6):369-73.

Q20 - L'eparina intraoperatoria è efficace e sicura per prevenire il TEV postoperatorio nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche?

Risposta/Raccomandazione. La somministrazione intraoperatoria di eparina per via endovenosa a pazienti sottoposti a intervento di PTA è stata studiata e si è rivelata sicura ed efficace nella prevenzione del TEV postoperatorio. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia di questa pratica in altre procedure ortopediche.

Forza della Raccomandazione. Moderata (per l'anca).

Voto dei delegati. D'accordo 84.06%, in disaccordo 8.70%, astenuto 7.25% (forte consenso).

Razionale. Esiste un rischio aumentato di TEV a seguito di interventi di chirurgia ortopedica maggiore, come la PTA, la PTG o la chirurgia vertebrale⁴⁸⁶. Lo stimolo iniziale per la formazione del trombo si verifica durante l'intervento, ma la maggior parte dei regimi di tromboprofilassi inizia nel postoperatorio⁴⁸⁷. In un RCT che confrontava EBPM iniziata entro le 2 ore prima dell'intervento di PTA vs EBPM iniziata 4 ore dopo l'intervento vs warfarin, il rischio di sanguinamento era più alto nei pazienti che avevano iniziato EBPM nel preoperatorio⁴⁸⁸. Durante l'intervento, in particolare nella PTA, si verifica un'attivazione della coagulazione, misurata come aumento dei livelli di complesso trombina-antitrombina, frammento di protrombina 1 + 2, fibrinopeptide A e D-dimero, dopo alesaggio del femore durante l'inserimento della componente protesica femorale⁴⁸⁹. Questi risultati hanno portato a valutare la somministrazione intraoperatoria di eparina per ridurre la formazione di trombi nella fase iniziale. È stata utilizzata eparina non frazionata (ENF) perché esisteva

l'esperienza di somministrazione endovenosa di eparina durante gli interventi di bypass cardiaco. Inoltre, l'ENF può essere efficacemente invertita con la protamina in caso di aumentato sanguinamento.

Sono stati pubblicati tre RCT, due sulla PTA ^{490,491} e uno sulla PTG ⁴⁹², che confrontano l'ENF intraoperatoria per via endovenosa con il placebo. Negli studi sulla PTA per 11-30 giorni dopo l'intervento tutti i pazienti hanno ricevuto 650 mg al giorno di ASA, che avrebbe potuto attenuare l'effetto dell'eparina intraoperatoria. La posologia della ENF differiva: nello studio di Sharrock et al. sono state somministrate 1000 unità di ENF prima dell'intervento più 500 unità ogni 30 minuti durante l'intervento ⁴⁹⁰, nello studio di Westrich et al. sono state somministrate 15 unità/Kg di ENF al termine della ricostruzione acetabolare ⁴⁹¹, mentre Giachino et al. hanno somministrato 100 unità/Kg di ENF prima del gonfiaggio del tourniquet durante PTG e l'ENF è stata in seguito invertita con protamina ⁴⁹². Nello studio di Sharrock et al. nel gruppo trattato con ENF si è osservata una riduzione del composito di TVP rilevata allo *screening* con flebografia e dell'EP, ma è anche aumentata la perdita ematica intraoperatoria ⁴⁹⁰. Westrich et al. hanno riscontrato risultati simili nei due gruppi relativamente a TEV, perdita ematica intraoperatoria e drenaggio postoperatorio ⁴⁹¹. Lo studio di Giachino et al. ha verificato la presenza di materiale embolico, interpretato principalmente come emboli di grasso, nell'atrio destro dopo il rilascio del laccio emostatico senza rilevare alcuna differenza tra i gruppi ⁴⁹². Un ulteriore studio ha incluso 26 pazienti sottoposti a PTA che sono stati randomizzati in due gruppi (un gruppo che ha ricevuto ENF, l'altro non ne ha ricevuta) riscontrando che il livello di D-dimero e altri parametri della coagulazione erano ridotti nel gruppo trattato con ENF ⁴⁹³.

Sono stati condotti numerosi studi prospettici di coorte, confrontando diversi regimi di ENF intraoperatoria per PTA ⁴⁹⁴, o confrontando due piccoli gruppi con o senza ENF intraoperatoria nella PTA ⁴⁹⁵ o nella PTG ⁴⁹⁶ senza riscontrare alcuna differenza nei risultati, o confrontando con studi storici che non utilizzavano ENF intraoperatoria ma senza osservare alcuna chiara differenza nel TEV sintomatico ⁴⁹⁷. Fa eccezione nello studio di Huo et al. una delle coorti trattata con eparina a dose aggiustata, per la quale rispetto a un gruppo di controllo storico si è verificata una riduzione del TEV ($p = 0.37$) ⁴⁹⁴. Un altro studio prospettico su PTG era di coorte a braccio singolo senza alcun gruppo di controllo ⁴⁹⁸. Uno studio di coorte prospettico in pazienti sottoposti a chirurgia della colonna lombare ha confrontato ENF 50-75 unità/Kg con un gruppo di controllo senza riscontrare alcuna differenza nel TEV o nella perdita ematica (dopo aggiustamento per fattori confondenti) ⁴⁹⁹.

Una revisione retrospettiva di cartelle cliniche di due gruppi molto ampi con PTA e PTG trattati con ENF al momento dell'incisione cutanea (1000 UI) e durante l'intervento (500 UI) non ha riscontrato differenze significative nell'incidenza di EP fatale rispetto ai controlli storici ⁵⁰⁰. Infine, una revisione retrospettiva di pazienti con storia di TEV sottoposti a PTA e trattati con 10 unità/Kg di ENF prima della preparazione del canale femorale ha portato risultati inconcludenti, giacché non c'era un gruppo di controllo e nel postoperatorio sono stati utilizzati diversi regimi antitrombotici ⁵⁰¹.

Per quanto concerne la sicurezza, ad eccezione di Sharrock et al. ⁴⁹⁴, in nessuno studio si è osservato un aumento significativo del sanguinamento con eparina intraoperatoria (dopo aggiustamenti, se del caso) e il suddetto studio ha utilizzato dosi ripetute di 500 unità di eparina ogni 30 minuti nel corso dell'intervento, che sommati erano una quantità di eparina superiore a qualsiasi successivo regime.

Va notato che in quasi tutti gli studi su pazienti con PTA è stata utilizzata l'anestesia regionale, che contribuisce a ridurre l'incidenza di TEV e potrebbe essere stata una variabile confondente.

Nonostante l'attivazione della coagulazione sia dimostrata durante la chirurgia ortopedica maggiore, non c'è evidenza clinica di alta qualità a sostegno del beneficio dell'ENF intraoperatoria per tutte le procedure ortopediche. L'unico potenziale beneficio della somministrazione intraoperatoria di ENF si può riscontrare nell'intervento di PTA.

Bibliografia

486. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
487. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Buller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med*. 2002 Jul 8;162(13):1451-6.
488. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R; The North American Fragmin Trial Investigators. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24;160(14):2199-207.

489. Sharrock NE, Go G, Harpel PC, Ranawat CS, Sculco TP, Salvati EA. The John Charnley Award. Thrombogenesis during total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 1995 Oct;(319):16-27.
490. Sharrock NE, Brien WW, Salvati EA, Mineo R, Garvin K, Sculco TP. The effect of intravenous fixed-dose heparin during total hip arthroplasty on the incidence of deepvein thrombosis. A randomized, double-blind trial in patients operated on with epidural anesthesia and controlled hypotension. J Bone Joint Surg Am. 1990 Dec; 72(10):1456-61.
491. Westrich GH, Salvati EA, Sharrock N, Potter HG, Sanchez PM, Sculco TP. The effect of intraoperative heparin administered during total hip arthroplasty on the incidence of proximal deep vein thrombosis assessed by magnetic resonance venography. J Arthroplasty. 2005 Jan;20(1):42-50.
492. Giachino AA, Rody K, Turek MA, Miller DR, Wherrett C, Moreau G, O'rourke K, Grabowski J, McLeish W, Fazekas A. Systemic fat and thrombus embolization in patients undergoing total knee arthroplasty with regional heparinization. J Arthroplasty. 2001 Apr;16(3):288-92.
493. Tomita M, Motokawa S. Intraoperative heparin injection reduced D-dimer and TAT levels after total hip arthroplasty. Acta Med Nagasaki. 2008;53:9-13.
494. Huo MH, Salvati EA, Sharrock NE, Brien WW, Sculco TP, Pellicci PM, Mineo R, Go G. Intraoperative heparin thromboembolic prophylaxis in primary total hip arthroplasty. A prospective, randomized, controlled, clinical trial. Clin Orthop Relat Res. 1992 Jan;(274):35-46.
495. Maezawa K, Nozawa M, Aritomi K, Kubota M, Shitoto K, Kurosawa H. Changes of D-dimer after total hip arthroplasty in patients with and without intraoperative heparin. Arch Orthop Trauma Surg. 2008 Jan;128(1):37-40.
496. Westrich GH, Menezes A, Sharrock N, Sculco TP. Thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty using intraoperative heparin and postoperative pneumatic foot compression. J Arthroplasty. 1999 Sep;14(6):651-6.
497. Gonzalez Della Valle A, Serota A, Go G, Sorriaux G, Sculco TP, Sharrock NE, Salvati EA. Venous thromboembolism is rare with a multimodal prophylaxis protocol after total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2006 Mar;444(444):146-53.

498. Mant MJ, Russell DB, Johnston DW, Donahue PA. Intraoperative heparin in addition to postoperative low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2000 Jan;82(1):48-9.
499. Sim EM, Claydon MH, Parker RM, Malham GM. Brief intraoperative heparinization and blood loss in anterior lumbar spine surgery. *J Neurosurg Spine.* 2015 Sep;23(3):309-13.
500. Nassif JM, Ritter MA, Meding JB, Keating EM, Faris PM. The effect of intraoperative intravenous fixed-dose heparin during total joint arthroplasty on the incidence of fatal pulmonary emboli. *J Arthroplasty.* 2000 Jan;15(1):16-21.
501. Gonzalez Della Valle A, Shanaghan KA, Nguyen J, Liu J, Memtsoudis S, Sharrock NE, Salvati EA. Multimodal prophylaxis in patients with a history of venous thromboembolism undergoing primary elective hip arthroplasty. *Bone Joint J.* 2020 Jul;102-B(7_Supple_B):71-7.

Q21 - Il tipo di anestesia eseguita influenza il rischio di TEV in chirurgia ortopedica?

Risposta/Raccomandazione. L'uso dell'anestesia neuroassiale è associato a un rischio ridotto di TEV dopo intervento di artroprotesi all'arto inferiore e, quando possibile, dovrebbe essere considerato parte di un regime di profilassi multimodale.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.58%, in disaccordo 2.46%, astenuti 2.96% (forte consenso).

Razionale. Molte procedure ortopediche eseguite sugli arti possono essere effettuate in anestesia regionale (blocco neuroassiale e/o dei nervi periferici) al posto dell'anestesia generale o in aggiunta a essa. Questo approccio è stato collegato a miglior controllo del dolore, vasodilatazione mediata dal sistema simpatico e riduzione della risposta complessiva allo stress⁵⁰². Nonostante i numerosi benefici riportati per l'anestesia regionale nella mitigazione del rischio di complicanze perioperatorie, i dati relativi al suo impatto sul rischio di eventi tromboembolici sono disponibili quasi esclusivamente per gli interventi di protesi articolare totale. Il recente lavoro dell'*International Consensus Group on Anesthesia Related Outcomes after Surgery* (ICAROS), basato su un'ampia revisione e analisi della letteratura, ha suggerito che l'uso dell'anestesia neuroassiale rispetto a quella generale nella PTA sia associato a una riduzione del 48% e del 37% del rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare rispettivamente, e a una riduzione del 33% e del 21% del rischio degli stessi *endpoint* nella PTG⁵⁰³. Questo beneficio si è notato anche quando l'analisi era ristretta agli studi in cui

la profilassi farmacologica era stata utilizzata di routine. Le conclusioni non sono state influenzate dall'analisi di: 1) studi pubblicati dopo il 1995 per riflettere una pratica più attuale e 2) solo RCT rispetto all'inclusione di dati osservazionali. Inoltre, si è osservato un beneficio aggiuntivo nella combinazione di tecniche anestesiológicas regionali con l'anestesia generale, suggerendo così un beneficio intrinseco dell'anestesia neuroassiale che era distinto dall'evitare l'anestesia generale.

La letteratura in merito all'impatto dell'anestesia regionale sul rischio tromboembolico in altri tipi di chirurgia ortopedica è scarsa. Comunque, la scelta della tecnica anestesiológica e analgesica dovrebbe tener conto anche di ulteriori esiti avversi (ad esempio rischio di infezione, compromissione polmonare e cardiaca, ecc.), molti dei quali sono sensibilmente ridotti con l'uso di approcci anestesiológicos regionali. Inoltre, l'impatto delle tecniche anestesiológicas e analgesiche sul TEV dovrebbe essere continuamente rivalutato alla luce dei progressi recenti, come quelli relativi ai percorsi di recupero precoce dopo l'intervento chirurgico (*Early Recovery After Surgery* [ERAS]).

Bibliografia

502. Kehlet H. Enhanced postoperative recovery: good from afar, but far from good? *Anaesthesia*. 2020 Jan;75(Suppl 1):e54-61.

503. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, Bekere D, Liu J, Soffin EM, Mariano ER, Johnson RL, Hargett MJ, Lee BH, Wendel P, Brouillette M, Go G, Kim SJ, Baaklini L, Wetmore D, Hong G, Goto R, Jivanelli B, Argyra E, Barrington MJ, Borgeat A, De Andres J, Elkassabany NM, Gautier PE, Gerner P, Gonzalez Della Valle A, Goytizolo E, Kessler P, Kopp SL, Lavand'Homme P, MacLean CH, Mantilla CB, MacIsaac D, McLawhorn A, Neal JM, Parks M, Parvizi J, Pichler L, Poeran J, Poultides LA, Sites BD, Stundner O, Sun EC, Viscusi ER, Votta-Velis EG, Wu CL, Ya Deau JT, Sharrock NE. Anaesthetic care of patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: consensus recommendations from the International Consensus on AnaesthesiaRelated Outcomes after Surgery group (ICAROS) based on a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019 Sep;123(3):269-87.

Q22 - L'uso del cemento PMMA nel corso di procedure ortopediche influenza il rischio di successivo TEV?

Risposta/Raccomandazione. Sebbene il cemento polimetilmetacrilato (PMMA) e i suoi componenti non si siano dimostrati trombogenici in vitro, l'uso del cemento PMMA influenza il rischio di successiva embolizzazione che in alcuni casi può essere etichettata come TEV.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 84.77%, in disaccordo 9.64%, astenuti 5.58% (forte consenso).

Razionale. Il cemento osseo PMMA è ampiamente utilizzato in chirurgia ortopedica in varie applicazioni cliniche, tra cui fissazione dell'impianto e chirurgia vertebrale ⁵⁰⁴. Il cemento osseo è costituito da due componenti: tipicamente, la polvere è costituita dal polimero, un iniziatore e un radiopacizzante, mentre il liquido è composto dal monomero, dall'acceleratore e dall'inibitore ⁵⁰⁵.

Uno studio in vitro di Blinc et al. ha rilevato che la superficie del cemento osseo invecchiato o fresco non mostrava trombogenicità e che la componente liquida del cemento osseo inibiva sia l'aggregazione piastrinica che la coagulazione plasmatica, ma non alle concentrazioni che si aspetterebbero in vivo ⁵⁰⁶. Analogamente, Cenni et al. hanno valutato la compatibilità del cemento osseo a base di metacrilato su plasma, cellule endoteliali umane in coltura e su una sospensione di eritrociti, riscontrando che il cemento non aveva alcun effetto sulla fase plasmatica della coagulazione, non induceva l'espressione dell'attività procoagulante delle cellule endoteliali e non aveva alcun effetto emolitico sugli eritrociti ⁵⁰⁷. Uno studio di follow-up condotto dallo stesso gruppo in vitro su sette diversi cementi ossei non ha riscontrato induzione di emolisi né attivazione della via intrinseca della coagulazione ⁵⁰⁸. Studi su animali supportano su modello canino i risultati ottenuti in vitro e non indicano che il monomero giochi un ruolo negli eventi cardiopolmonari/vascolari ⁵⁰⁹⁻⁵¹¹.

Osservazioni cliniche hanno tuttavia identificato un fenomeno embolico associato all'uso di cemento osseo PMMA. La letteratura sulla chirurgia vertebrale riporta molte complicanze di embolia polmonare non trombotica da cemento dovuta a stravasamento intravascolare di cemento liquido pressurizzato durante procedure di vertebroplastica percutanea (PVP) e cifoplastica con palloncino (BKP) ⁵¹²⁻⁵¹⁵. L'embolizzazione della circolazione polmonare con piccole quantità di cemento è spesso asintomatica e viene frequentemente identificata in modo casuale su semplici radiografie o mediante tomografia computerizzata (TC) del torace ⁵¹⁶⁻⁵²⁰. L'incidenza dell'embolizzazione polmonare da cemento varia da 3.5 a 23% in base all'imaging e si ritiene

che sottostimi la reale incidenza dello stravasamento di cemento nella circolazione polmonare ⁵¹⁴. Sono state introdotte varie tecniche per ridurre il rischio di embolia polmonare da cemento, sia attraverso monitoraggio intensivo con fluoroscopia TC ⁵²¹⁻⁵²³ sia mediante riduzione della pressione nel corpo vertebrale prima/durante l'iniezione del cemento ⁵²⁴⁻⁵²⁷. Non esistono linee guida basate su prove in merito alla gestione terapeutica dei pazienti con embolia polmonare da cemento, sebbene le strategie spazino dal monitoraggio nei pazienti asintomatici, all'anticoagulazione per 3-6 mesi nei soggetti sintomatici ⁵¹⁴.

Eventi embolici e trombotici associati all'uso di cemento osseo PMMA sono stati osservati fin dai primi tempi della protesizzazione totale di anca e di ginocchio, così come nella spalla e in procedure oncologiche ⁵⁰⁴. Studi prospettici condotti con ecocardiografia transesofagea (TEE) documentano emboli adiposi e midollari durante la preparazione dell'osso, la cementazione e l'inserimento dell'impianto ⁵²⁸⁻⁵³⁰. Le manifestazioni cliniche di questa embolizzazione vanno dall'ipossia transitoria, alla perdita di coscienza, alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e persino alla morte ^{531,532}. Lo sviluppo di questa entità clinica è stato variamente descritto come sindrome da impianto di cemento osseo (BCIS) o sindrome da embolia grassosa (FES), entrambe entità non completamente comprese che si verificano come complicanze non trombotiche rare nei pazienti sottoposti a interventi di PTA e di PTG. In uno studio prospettico su pazienti con frattura del collo femorale, Morda et al. mediante tromboelastografia non hanno individuato alterazioni della coagulazione che potessero avere un ruolo nello sviluppo di BCIS ⁵³³. Il trattamento di BCIS e FES si incentra su terapia di supporto, rianimazione con fluidi, possibile uso di corticosteroidi e supporto respiratorio in caso di ARDS ⁵³⁴. Per quanto concerne il rischio di TEV, una metanalisi di Li et al. ha confrontato l'efficacia e la sicurezza dell'intervento di endoprotesi cementata e non cementata nel trattamento di pazienti anziani con frattura del collo femorale. La metanalisi ha preso in considerazione otto RCT che includevano 1577 anche; l'incidenza di EP è risultata significativamente più alta nel gruppo con protesi cementata ⁵³⁵. Per contro, Liu et al. non hanno comunque riscontrato differenze nelle complicanze cardiovascolari-inclusa l'EP-nella metanalisi di 15 RCT che confrontavano endoprotesi cementate e non cementate in un totale di 3790 pazienti anziani con frattura scomposta del collo femorale ⁵³⁶.

Negli interventi di PTA, gli emboli adiposi e midollari, che come dimostrato si verificano in associazione alla cementazione, sono stati ridotti apportando delle modifiche alla tecnica chirurgica che implicavano metodiche come l'ausilio del vuoto osseo ^{537,538}. I contenuti del midollo si ritiene siano attivatori della cascata della

coagulazione quando introdotti nello spazio endovascolare ⁵³⁹. In un RCT prospettico Pitto et al. hanno osservato che una riduzione dell'embolizzazione di grasso e midollo osseo dimostrata con TEE usando una tecnica di vuoto osseo si è tradotta in una riduzione statisticamente significativa degli eventi di TEV rispetto alla tecnica di cementazione standard ⁵⁴⁰. Per quanto concerne la PTG, sono disponibili informazioni limitate su rischio di TEV e fissazione. In una revisione retrospettiva di Hitos et al. la PTG cementata è risultata associata a un tasso di TVP significativamente più alto rispetto alla PTG non cementata ⁵⁴¹. Un RCT di Clark et al. confrontando PTG non cementata, PTG cementata e PTA cementata sulla base di *endpoint* flebografici ha riscontrato un aumento di lunghezza del trombo con la PTG cementata ma nessuna differenza nell'incidenza di TVP tra i tre gruppi ⁵⁴². Due studi di coorte prospettici che erano sottodimensionati non hanno riscontrato alcun effetto della fissazione con cemento sul tasso di TVP dopo PTG rispetto alla non cementazione della protesi ^{543,544}.

La tecnica chirurgica, la posizione anatomica e la selezione del paziente sembrano avere ruoli importanti nella mitigazione del rischio di TEV quando si usa il cemento PMMA.

Bibliografia

504. Charnley J. Acrylic Cement in Orthopaedic Surgery. E&S Livingstone; 1970.
505. U.S. Food & Drug Administration. Polymethylmethacrylate (PMMA) Bone Cement-Class II Special Controls Guidance Document for Industry and FDA. March 25, 2021. Accessed September 8, 2021. <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/polymethylmethacrylate-pmma-bone-cement-class-ii-special-controls-guidancedocument-industry-and-fda>
506. Blinc A, Bozic M, Vengust R, Stegnar M. Methyl-methacrylate bone cement surface does not promote platelet aggregation or plasma coagulation in vitro. *Thromb Res.* 2004;114(3):179-84.
507. Cenni E, Ciapetti G, Granchi D, Stea S, Savarino L, Corradini A, Di Leo A. No effect of methacrylate-based bone cement CMW 1 on the plasmatic phase of coagulation, red blood cells and endothelial cells in vitro. *Acta Orthop Scand.* 2001 Feb;72(1):86-93.
508. Cenni E, Ciapetti G, Granchi D, Savarino L, Stea S, Corradini A. Evaluation of the effect of seven acrylic bone cements on erythrocytes and plasmatic phase of coagulation. *Biomaterials.* 2001 Jun;22(11):1321-6.

509. Orsini EC, Byrick RJ, Mullen JB, Kay JC, Waddell JP. Cardiopulmonary function and pulmonary microemboli during arthroplasty using cemented or non-cemented components. The role of intramedullary pressure. *J Bone Joint Surg Am.* 1987 Jul;69(6):822-32.
510. Modig J, Busch C, Waernbaum G. Effects of graded infusions of monomethylmethacrylate on coagulation, blood lipids, respiration and circulation. An experimental study in dogs. *Clin Orthop Relat Res.* 1975 Nov-Dec;(113):187-97.
511. McLaughlin RE, DiFazio CA, Hakala M, Abbott B, MacPhail JA, Mack WP, Sweet DE. Blood clearance and acute pulmonary toxicity of methylmethacrylate in dogs after simulated arthroplasty and intravenous injection. *J Bone Joint Surg Am.* 1973 Dec;55(8):1621-8.
512. Kim YJ, Lee JW, Park KW, Yeom JS, Jeong HS, Park JM, Kang HS. Pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: incidence, characteristics, and risk factors. *Radiology.* 2009 Apr;251(1):250-9.
513. Wang LJ, Yang HL, Shi YX, Jiang WM, Chen L. Pulmonary cement embolism associated with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty: a systematic review. *Orthop Surg.* 2012 Aug;4(3):182-9.
514. Krueger A, Bliemel C, Zettl R, Ruchholtz S. Management of pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of the literature. *Eur Spine J.* 2009 Sep;18(9):1257-65.
515. Venmans A, Lohle PNM, van Rooij WJ, Verhaar HJJ, Mali WPTM. Frequency and outcome of pulmonary polymethylmethacrylate embolism during percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Nov;29(10):1983-5.
516. Luetmer MT, Bartholmai BJ, Rad AE, Kallmes DF. Asymptomatic and unrecognized cement pulmonary embolism commonly occurs with vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Apr;32(4):654-7.
517. Lee IJ, Choi AL, Yie MY, Yoon JY, Jeon EY, Koh SH, Yoon DY, Lim KJ, Im HJ. CT evaluation of local leakage of bone cement after percutaneous kyphoplasty and vertebroplasty. *Acta Radiol.* 2010 Jul;51(6):649-54.
518. Chang CY, Huang SF. Asymptomatic pulmonary cement embolism. *CMAJ.* 2017 Apr 10;189(14):E543.

519. Habib N, Maniatis T, Ahmed S, Kilkenny T, Alkaied H, Elsayegh D, Chalhoub M, Harris K. Cement pulmonary embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: an overview. *Heart Lung*. 2012 Sep-Oct;41(5):509-11.
520. Masala S, Mastrangeli R, Petrella MC, Massari F, Ursone A, Simonetti G. Percutaneous vertebroplasty in 1,253 levels: results and long-term effectiveness in a single centre. *Eur Radiol*. 2009 Jan;19(1):165-71.
521. Trumm CG, Pahl A, Helmberger TK, Jakobs TF, Zech CJ, Stahl R, Paprottka PM, Sandner TA, Reiser MF, Hoffmann RT. CT fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty in spinal malignancy: technical results, PMMA leakages, and complications in 202 patients. *Skeletal Radiol*. 2012 Nov;41(11):1391-400.
522. Caudana R, Renzi Brivio L, Ventura L, Aitini E, Rozzanigo U, Barai G. CT-guided percutaneous vertebroplasty: personal experience in the treatment of osteoporotic fractures and dorsolumbar metastases. *Radiol Med*. 2008 Feb;113(1):114-33.
523. Potet J, Weber-Donat G, Curis E, Arnaud FX, Thome A, Valbousquet L, Peroux E, Geffroy Y, Bouzad C, Kervella Y, Lahutte M, Ukkola-Pons E, Baccialone J, Teriitehau CA. Incidence of pulmonary cement embolism after real-time CT fluoroscopy-guided vertebroplasty. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Dec;24(12):1853-60.
524. Chu W, Tsuei YC, Liao PH, Lin JH, Chou WH, Chu WC, Young ST. Decompressed percutaneous vertebroplasty: a secured bone cement delivery procedure for vertebral augmentation in osteoporotic compression fractures. *Injury*. 2013 Jun;44(6):813-8.
525. Shengzhong M, Dongjin W, Shiqing W, Yang S, Peng R, Wanli M, Chunzheng G. Modification of percutaneous vertebroplasty for painful old osteoporotic vertebral compression fracture in the elderly: preliminary report. *Injury*. 2012 Apr;43(4):486-9.
526. Hershkovich O, Lucantoni C, Kapoor S, Boszczyk B. Bone marrow washout for multilevel vertebroplasty in multiple myeloma spinal involvement. Technical note. *Eur Spine J*. 2019 Jun;28(6):1455-60.
527. Wei H, Ma X. Application of unilateral multiple channels approach in percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral fractures. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2017 Oct 31;63(10):69-73.
528. Lafont ND, Kalonji MK, Barre J, Guillaume C, Boogaerts JG. Clinical features and echocardiography of embolism during cemented hip arthroplasty. *Can J Anaesth*. 1997 Feb;44(2):112-7.

529. Lafont ND, Kostucki WM, Marchand PH, Michaux MN, Boogaerts JG. Embolism detected by transoesophageal echocardiography during hip arthroplasty. *Can J Anaesth*. 1994 Sep;41(9):850-3.
530. Murphy P, Edelist G, Byrick RJ, Kay JC, Mullen JB. Relationship of fat embolism to haemodynamic and echocardiographic changes during cemented arthroplasty. *Can J Anaesth*. 1997 Dec;44(12):1293-300.
531. Parvizi J, Holiday AD, Ereth MH, Lewallen DG. The Frank Stinchfield Award. Sudden death during primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1999 Dec;(369):39-48.
532. Patterson BM, Healey JH, Cornell CN, Sharrock NE. Cardiac arrest during hip arthroplasty with a cemented long-stem component. A report of seven cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1991 Feb;73(2):271-7.
533. Mordà M, Pini S, Celli F, Casella F, Parchi P, Piolanti N, Marchetti S, Scaglione M. Bone cement implantation syndrome: a thromboelastographic study of the effect of bone cement on coagulation. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017 Oct-Dec; 31(4) (suppl 1):121-7.
534. Kwiatt ME, Seamon MJ. Fat embolism syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013 Jan;3(1):64-8.
535. Li N, Zhong L, Wang C, Xu M, Li W. Cemented versus uncemented hemiarthroplasty for femoral neck fractures in elderly patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb; 99(8):e19039.
536. Liu B, Li A, Wang J, Wang H, Zhai G, Ma H, Lian X, Zhang B, Liu L, Gao Y. Cemented versus uncemented hemiarthroplasty for elderly patients with displaced fracture of the femoral neck: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 14;99(33):e21731.
537. Pitto RP, Koessler M, Kuehle JW. Comparison of fixation of the femoral component without cement and fixation with use of a bone-vacuum cementing technique for the prevention of fat embolism during total hip arthroplasty. A prospective, randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am*. 1999 Jun;81(6):831-43.
538. Pitto RP, Koessler M, Draenert K. The John Charnley Award. Prophylaxis of fat and bone marrow embolism in cemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1998 Oct;(355):23-34.
539. Campos J, Brill A. The role of bone marrow-derived cells in venous thromboembolism. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020 Nov;128:105850.
540. Pitto RP, Hamer H, Fabiani R, Radespiel-Troeger M, Koessler M. Prophylaxis against fat and bone-marrow embolism during total hip arthroplasty reduces the incidence of postoperative deepvein thrombosis: a controlled, randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2002 Jan;84(1):39-48.

541. Hitos K, Fletcher JP. Venous thromboembolism following primary total knee arthroplasty. *Int Angiol.* 2006 Dec;25(4):343-51.
542. Clarke MT, Green JS, Harper WM, Gregg PJ. Cement as a risk factor for deep vein thrombosis. Comparison of cemented TKR, uncemented TKR and cemented THR. *J Bone Joint Surg Br.* 1998 Jul;80(4):611-3.
543. Kim YH, Kim VE. Factors leading to low incidence of deep vein thrombosis after cementless and cemented total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1991 Dec; (273):119-24.
544. Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. A prospective and randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Br.* 2003 Jul;85(5):661-5.

Q23 - Il posizionamento intraoperatorio di un paziente sottoposto a chirurgia ortopedica influenza il rischio di successivo TEV?

Risposta/Raccomandazione. Sebbene il posizionamento chirurgico possa influenzare il rischio di TEV dopo alcune procedure chirurgiche ortopediche, non ci sono studi di alta qualità che affrontino la questione. Raccomandiamo ai chirurghi di basare questa decisione su accesso/esposizione ottimale del sito chirurgico nonché sulla propria esperienza tecnica piuttosto che farne una strategia per ridurre il rischio di TEV.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 97.04%, in disaccordo 0.49%, astenuti 2.46% (forte consenso).

Razionale. In svariate procedure chirurgiche è stato dimostrato che il posizionamento intraoperatorio del paziente influenza il tempo operatorio, la perdita ematica e il rischio di TEV ⁵⁴⁵. Il posizionamento, che è strettamente connesso all'approccio chirurgico, può influenzare tutte e tre le componenti della triade di Virchow. Ad esempio, la posizione prona spesso porta a una riduzione del ritorno venoso dovuta alla compressione addominale e alla compressione delle vene femorali ⁵⁴⁵; l'estensione intraoperatoria dell'anca e del ginocchio può anche ridurre il drenaggio venoso dalle gambe ⁵⁴⁶. Pertanto, il posizionamento del paziente nella chirurgia ortopedica è stato proposto come fattore di rischio per TEV potenzialmente modificabile. I dati sulla questione sono comunque estremamente limitati e troppo eterogenei per consentire la determinazione dei tassi di TEV con diverse posizioni intraoperatorie per una data procedura ortopedica. Fattori di rischio chirurgico più importanti includono l'approccio chirurgico e il tipo di procedura.

Spalla: la chirurgia della spalla a cielo aperto o artroscopica può essere effettuata sia con il paziente posizionato in decubito laterale sia nella posizione *beach chair* ⁵⁴⁷. Sebbene il rischio di TEV dopo intervento chirurgico alla spalla sia molto basso, alcuni report hanno suggerito che la TVP dell'arto superiore o inferiore sia più comune dopo la posizione in decubito laterale ⁵⁴⁸⁻⁵⁵⁰. Tuttavia, a causa della scarsità di studi su questo argomento, è ancora prematuro concludere se la posizione del paziente influisca o meno sul tasso di TEV dopo un intervento chirurgico sulla spalla.

Colonna vertebrale: la posizione prona durante un intervento di chirurgia vertebrale può aumentare significativamente la pressione intraddominale, ridurre il ritorno venoso e aumentare i tassi di sanguinamento rispetto ad altre posizioni ^{551,552}. In un database di popolazione che includeva 357926 interventi alla colonna vertebrale, è stato registrato un TEV nello 0.9% dei pazienti operati in posizione supina e nel 1.6% dopo un intervento in posizione prona (HR = 1.8) ⁵⁵³. Tuttavia, il tasso di TEV era stato maggiormente influenzato dalla diagnosi sottostante e dal tipo di procedura. Le recenti linee guida basate su prove del *Congress of Neurological Surgeons* del 2019 sul trattamento del trauma della colonna vertebrale toracolombare non hanno affrontato la questione del posizionamento intraoperatorio né raccomandato uno specifico approccio chirurgico ⁵⁵⁴.

Osteosintesi di frattura di bacino: nella riparazione delle fratture di bacino vari approcci chirurgici possono essere associati a tassi differenti di TVP; tuttavia, non ci sono studi di alta qualità che abbiano valutato l'impatto del posizionamento del paziente sul rischio di TEV dopo questa procedura ^{555,556}.

Osteosintesi di frattura femorale: uno studio randomizzato che ha assegnato 120 pazienti anziani con fratture intertrocanteriche alla posizione intraoperatoria di decubito laterale oppure supina ha riportato solo una TVP dopo l'intervento chirurgico ⁵⁵⁷. Analogamente, un altro studio su 102 pazienti sottoposti a sintesi di frattura pertrocanterica non ha riscontrato differenze significative in nessuna complicanza postoperatoria, incluso TEV, tra posizionamento supino e posizionamento laterale, sebbene tempo chirurgico e perdita ematica fossero maggiori nel gruppo supino ⁵⁵⁸.

PTA: utilizzando la flebografia o l'ecodoppler durante l'intervento, studi precedenti hanno dimostrato che gli approcci posteriori e laterali all'anca possono provocare un'ostruzione della vena femorale comune ^{559,560}. Con gli approcci anteriori non si è osservata compressione della vena femorale ⁵⁶¹. Non sono stati riportati casi di TEV in uno studio randomizzato su 100 pazienti sottoposti a PTA utilizzando un approccio anteriore o laterale ⁵⁶². In un piccolo studio retrospettivo con controlli storici, Kawano et al. hanno utilizzato un approccio laterale

per la PTA eseguita in posizione di decubito laterale e poi sono passati a un approccio anteriore in posizione supina ⁵⁶³. Sorprendentemente due settimane dopo l'intervento, mediante *screening* routinario con TC o ecografia, si è riscontrata TVP asintomatica nel 5% degli 80 pazienti nel gruppo in decubito laterale e nel 19% dei 36 pazienti nel gruppo supino. Comunque, nell'ambito del gruppo supino la TVP era più comune nei primi casi rispetto ai casi successivi (33% contro 6%), suggerendo che l'esperienza chirurgica abbia avuto un impatto maggiore sull'incidenza della TVP rispetto all'approccio chirurgico o alla posizione del paziente.

PTG: uno studio condotto mediante ecodoppler intraoperatoriamente prima dell'intervento di PTG, ha rilevato che il flusso sanguigno venoso del polpaccio era significativamente ridotto con una flessione del ginocchio di almeno 90° e che la TVP postoperatoria (specialmente quella prossimale) si verificava più comunemente nei pazienti con velocità di flusso venosa preoperatoria più bassa dopo flessione del ginocchio ⁵⁶⁴. Gli autori hanno concluso che una marcata flessione del ginocchio durante la PTG riduceva il flusso sanguigno venoso e potrebbe aver aumentato il rischio di TVP. Comunque, due metanalisi di RCT in pazienti con PTG hanno rilevato che la flessione postoperatoria del ginocchio dopo intervento di PTG non era associata a una differenza significativa nel tasso di TEV rispetto all'estensione del ginocchio ^{565,566}.

Altre procedure ortopediche: uno studio su 68 pazienti sottoposti a tenorrafia del tendine d'Achille non ha riportato eventi di TEV in pazienti operati in posizione prona e in decubito laterale ⁵⁶⁷.

Conclusioni: sembra esserci una differenza nei tassi di TEV con diverse posizioni intraoperatorie del paziente dopo alcune procedure ortopediche, come ad esempio nella chirurgia vertebrale. Qualsiasi differenza osservata era comunque piccola rispetto al rischio associato alla procedura stessa. Pertanto, si raccomanda che il posizionamento intraoperatorio del paziente sia effettuato considerando l'accesso ottimale al sito chirurgico e la competenza tecnica del chirurgo, piuttosto che il rischio di TEV. A prescindere dal posizionamento del paziente, altri fattori importanti che possono ridurre il rischio di TEV includono posizionamento intraoperatorio e imbottitura accurati, prevenzione della disidratazione, prevenzione dell'aumento della pressione intraddominale, uso dell'anestesia regionale, procedure mini-invasive, rapida mobilizzazione postoperatoria e adeguato controllo del dolore postoperatorio ⁵⁶⁸. Quando è previsto che si verifichi una stasi venosa eccessiva, l'uso intraoperatorio di dispositivi di compressione sequenziale andrebbe considerato insieme a una tromboprofilassi farmacologica adeguata al rischio ⁵⁶⁹.

Bibliografia

545. Kwee MM, Ho YH, Rozen WM. The prone position during surgery and its complications: a systematic review and evidence-based guidelines. *Int Surg*. 2015 Feb;100(2):292-303.
546. Pannucci CJ, Henke PK, Cederna PS, Strachn SM, Brown SL, Moote MJ, Campbell DA Jr. The effect of increased hip flexion using stirrups on lower-extremity venous flow: a prospective observational study. *Am J Surg*. 2011 Oct;202(4): 427-32.
547. Li X, Eichinger JK, Hartshorn T, Zhou H, Matzkin EG, Warner JP. A comparison of the lateral decubitus and beach-chair positions for shoulder surgery: advantages and complications. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015 Jan;23(1):18-28.
548. Kuremsky MA, Cain EL Jr, Fleischli JE. Thromboembolic phenomena after arthroscopic shoulder surgery. *Arthroscopy*. 2011 Dec;27(12):1614-9.
549. Dattani R, Smith CD, Patel VR. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. *Bone Joint J*. 2013 Jan;95-B(1): 70-4.
550. Saleh HE, Pennings AL, ElMaraghy AW. Venous thromboembolism after shoulder arthroplasty: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013 Oct; 22(10):1440-8.
551. Schonauer C, Bocchetti A, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A. Positioning on surgical table. *Eur Spine J*. 2004 Oct;13(Suppl 1):S50-5.
552. Akinci IO, Tunalı U, Kyzy AA, Guresti E, Sencer A, Karasu A, Telci L. Effects of prone and jackknife positioning on lumbar disc herniation surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011 Oct;23(4):318-22.
553. Schairer WW, Pedtke AC, Hu SS. Venous Thromboembolism After Spine Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 May 15;39(11):911-8.
554. O'Toole JE, Kaiser MG, Anderson PA, Arnold PM, Chi JH, Dailey AT, Dhall SS, Eichholz KM, Harrop JS, Hoh DJ, Qureshi S, Rabb CH, Raksin PB. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Evaluation and Treatment of Patients with Thoracolumbar Spine Trauma: Executive Summary. *Neurosurgery*. 2019 Jan 1;84(1):2-6.
555. Sen RK, Kumar A, Tripathy S, Aggarwal S, Khandelwal N. Risk factors of venous thromboembolism in Indian patients with pelvic-acetabular trauma. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2011 Apr;19(1):18-24.

556. Chen K, Ji Y, Huang Z, Navinduth R, Yang F, Sun T, Xiong Z, Yao S, Ahn J, Guo X. Single Modified Ilioinguinal Approach for the Treatment of Acetabular Fractures Involving Both Columns. *J Orthop Trauma*. 2018 Nov;32(11):e428-34.
557. Xue L, Zha L, Chen Q, Liang YJ, Li KR, Zhou Z, Guan JL, Qin H, Li YP. Randomized controlled trials of proximal femoral nail antirotation in lateral decubitus and supine position on treatment of intertrochanteric fractures. *Scientific World Journal*. 2013 Mar 27;2013:276015.
558. Li M, Chen J, Ma Y, Li Z, Qin J. [Comparison of proximal femoral nail antirotation operation in traction bed supine position and non-traction bed lateral position in treatment of intertrochanteric fracture of femur]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2020 Jan 15;34(1):32-6. Chinese.
559. Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Nairn D, Bentley PG. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *Br Med J*. 1977 Jul 23;2(6081):223-5.
560. Warwick D, Martin AG, Glew D, Bannister GC. Measurement of femoral vein blood flow during total hip replacement. Duplex ultrasound imaging with and without the use of a foot pump. *J Bone Joint Surg Br*. 1994 Nov;76(6):918-21.
561. Stryker LS, Gilliland JM, Odum SM, Mason JB. Femoral Vessel Blood Flow Is Preserved Throughout Direct Anterior Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Jun;30(6):998-1001.
562. Restrepo C, Parvizi J, Pour AE, Hozack WJ. Prospective randomized study of two surgical approaches for total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010 Aug;25(5): 671-9.e1.
563. Kawano T, Kijima H, Yamada S, Konishi N, Kubota H, Tazawa H, Tani T, Suzuki N, Kamo K, Okudera Y, Fujii M, Sasaki K, Iwamoto Y, Nagahata I, Miura T, Miyakoshi N, Shimada Y. A Comparison of the Incidences of Venous Thromboembolism after Total Hip Arthroplasty between the Direct Anterior Approach and the Direct Lateral Approach, Especially in the Early Period after Introduction of the Direct Anterior Approach. *Adv Orthop*. 2020 Jun 3;2020:4649207.
564. Hadžimehmedagić A, Gavrankapetanović I, Vranić H, Sunje M, Gavrankapetanović F, Papović A, Granov N, Begović B, Omerović Đ. Haemodynamic assessment in simulated operative positions before knee arthroplasty can be useful in deep vein thrombosis prediction. *Int Orthop*. 2015 Sep;39(9):1793-6.

565. Fu X, Tian P, Li ZJ, Sun XL, Ma XL. Postoperative leg position following total knee arthroplasty influences blood loss and range of motion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(4):771-8.
566. Wu Y, Yang T, Zeng Y, Si H, Li C, Shen B. Effect of different postoperative limb positions on blood loss and range of motion in total knee arthroplasty: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2017 Jan;37: 15-23.
567. Bullock MJ, DeCarbo WT, Hofbauer MH, Thun JD. Repair of Chronic Achilles Ruptures Has a High Incidence of Venous Thromboembolism. *Foot Ankle Spec.* 2017 Oct;10(5):415-20.
568. Petersen PB, Kehlet H, Jørgensen CC; Lundbeck Foundation Centre for Fasttrack Hip and Knee Replacement Collaborative Group. Safety of In-Hospital Only Thromboprophylaxis after Fast-Track Total Hip and Knee Arthroplasty: A Prospective Follow-Up Study in 17,582 Procedures. *Thromb Haemost.* 2018 Dec;118(12): 2152-61.
569. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, Kahn SR, Rahman M, Rajasekhar A, Rogers FB, Smythe MA, Tikkinen KAO, Yates AJ, Baldeh T, Balduzzi S, Brozek JL, Ikobaltzeta IE, Johal H, Neumann I, Wiercioch W, Yepes-Nuñez JJ, Schünemann HJ, Dahm P. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23): 3898-944.

Q24 - Esiste un punteggio di stratificazione del rischio validato che possa essere usato per determinare il rischio di TEV di un paziente sottoposto a procedure ortopediche?

Risposta/Raccomandazione. Attualmente non esiste un punteggio di rischio validato che possa essere usato in tutte le sottospecialità ortopediche. La maggior parte degli studi sui punteggi di rischio proviene dalla letteratura sulla sostituzione protesica articolare e generalmente utilizza fattori di rischio simili che classificano i pazienti come ad alto o a basso rischio. Sfortunatamente, questi punteggi non sono stati adeguatamente validati dall'esterno e mancano inoltre di qualsiasi valutazione degli eventi emorragici maggiori. Inoltre, resta sconosciuto l'impatto di questi punteggi di rischio sui risultati del paziente e sul processo decisionale. Sono necessari ulteriori studi per affrontare questi grandi limiti.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 99.52%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.48% (forte consenso).

Razionale. Esistono numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di TEV dopo una procedura chirurgica ortopedica. Tali fattori possono essere generalmente classificati come correlati all'ospite o alla chirurgia ⁵⁷⁰⁻⁵⁷⁸. Sebbene sia importante conoscere i fattori di rischio individuali associati al TEV, ciò da solo non sempre contribuisce al processo decisionale clinico e alla stratificazione complessiva del rischio. Nell'era della medicina personalizzata, sono sempre più necessari punteggi di rischio individualizzati, soprattutto se si considerano le numerose opzioni farmacologiche e non farmacologiche esistenti per la profilassi del TEV. Una migliore stratificazione del rischio potrebbe aiutare a indirizzare meglio queste misure profilattiche per i singoli pazienti. Un modello ideale di stratificazione del rischio dovrebbe includere le seguenti componenti chiave:

1. Punteggi di rischio derivati da dati sia granulari sia attuali che tengano conto dei recenti cambiamenti nelle procedure ortopediche e dei protocolli di recupero avanzato.
2. Punteggi di rischio procedura-specifici, che considerino i fattori di rischio unici per ciascuna sottospecialità ortopedica.
3. Tener conto dei fattori modificabili come procedura unilaterale vs bilaterale, tipo di anestesia e uso di acido tranexamico ⁵⁷⁹.
4. Includere l'effetto modificante che diversi agenti antitrombotici hanno sul rischio complessivo. Spesso si presume che pazienti con molteplici fattori di rischio e ritenuti ad alto rischio in base ai punteggi di rischio traggano beneficio da una profilassi farmacologica più potente. Tuttavia, studi recenti hanno suggerito il contrario ⁵⁸⁰.
5. Essere facile da usare e interattivo, consentendo al medico di valutare come il rischio specifico di un paziente possa essere modificato.
6. Prevedere eventi emorragici maggiori (inclusi problemi correlati alla ferita), che sono influenzati dal tipo di profilassi farmacologica scelta.
7. Fare una chiara distinzione tra EP, TVP prossimale e distale, giacché ciascuna può avere diversi fattori di rischio e differenti implicazioni per quanto concerne il trattamento.
8. Includere la validazione esterna, idealmente in un contesto globale, in più studi coerenti e in varie sottospecialità. Ad esempio, l'aumento esponenziale del rischio trombotico in presenza di comorbidità multiple è stato dimostrato in altre specialità ma necessita di essere esplorato nei pazienti sottoposti ad intervento di

artroprotesi. Tecnologie di intelligenza artificiale possono essere utilizzate per identificare le interazioni tra fattori di rischio multipli.

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura che includeva solo pubblicazioni relative allo sviluppo o alla validazione di un modello di stratificazione del rischio. Sono stati esclusi gli articoli che prevedevano trattamenti non chirurgici o che valutavano solo il TEV preoperatorio. La ricerca bibliografica ha prodotto 513 articoli potenzialmente rilevanti. Tra questi, 426 sono stati esclusi sulla base di titoli/abstract e 87 sono stati esaminati in full text. Di questi 87 articoli, solo 10 hanno soddisfatto i criteri sopra indicati; otto articoli riguardavano pazienti con artroprotesi, un articolo riguardava pazienti con trauma agli arti inferiori e un articolo riguardava pazienti operati al piede e alla caviglia. Non sono stati individuati RCT. Solo uno studio ha valutato i pazienti in modo prospettico. Il numero di variabili componenti un singolo punteggio di rischio variava da 5 a 25. Sono stati identificati sette diversi punteggi di rischio o protocolli istituzionali. Il numero di pazienti inclusi negli studi variava da 217 a 1721806. La nostra valutazione di questi attuali modelli di stratificazione del rischio (Tab. III) è stata effettuata rispetto al modello ideale su menzionato.

In generale, la maggior parte dei punteggi di rischio ha identificato fattori di rischio simili associati al TEV. Sebbene differissero per il peso relativo assegnato a ciascuna variabile nel sistema di punteggio, tutti i punteggi erano simili nel tentativo di stratificare i pazienti in gruppi di rischio partendo dal presupposto che ciò dovrebbe guidare la scelta della profilassi farmacologica. La soglia specifica che è stata scelta influisce in ultima analisi sulla performance (cioè, su sensibilità e specificità) del punteggio di rischio individuale. Il punteggio di rischio Caprini rappresenta un ottimo esempio. Sebbene questo punteggio abbia soddisfatto la comunità medica e chirurgica per molti anni e ottenuto grande successo al di fuori dell'ortopedia, non è ampiamente accettato in ortopedia poiché il punteggio soglia originale di 5 collocherebbe automaticamente tutti i pazienti ortopedici nel gruppo ad alto rischio. Ciò comporterebbe ovviamente l'acquisizione di tutti gli eventi di TEV (cioè, elevata sensibilità), a scapito di una specificità estremamente bassa. Riconoscendo questo problema, uno studio recente ha esplorato la soglia ottimale (massimizzazione della sensibilità e della specificità) per la stratificazione dei pazienti e ha riscontrato che un punteggio di 10 è ideale, migliorando così la specificità a scapito della sensibilità. Scegliere questa soglia per la profilassi comporterebbe la prescrizione di warfarin o altre alternative diverse dall'ASA a quasi il 40% dei pazienti. Altri sistemi di punteggio hanno identificato soglie diverse, e a volte arbitrarie, per definire i pazienti "ad alto rischio", con il risultato che dall'1.8% al 9.3%

dei pazienti sono stati inclusi in questa categoria. Ciò influisce sull'interpretazione di ciascun punteggio di rischio e non consente un confronto diretto delle performance tra diversi studi. Stabilire una soglia comune accettabile al di sopra della quale i pazienti dovrebbero essere considerati "ad alto rischio" può aiutare a standardizzare questi punteggi di rischio. Ciononostante, il presupposto che i pazienti "ad alto rischio" possano richiedere una terapia anticoagulante più aggressiva è ancora controverso, giacché studi recenti hanno suggerito che l'ASA possa essere appropriato per i gruppi ad alto rischio ⁵⁸⁰. Con i progressi nel campo dell'intelligenza artificiale e tenendo conto del fatto che dati istituzionali attuali includono pazienti "ad alto rischio" che ricevono ASA, un approccio più personalizzato alla stratificazione del rischio potrebbe essere praticabile. Aniché classificare i pazienti in gruppi, sarebbe possibile riportare la probabilità specifica di TEV per i singoli pazienti e consentire ai medici di prendere decisioni sulla profilassi farmacologica ottimale in base alla propria valutazione di quale sia un rischio "accettabile".

In tutti gli studi esaminati mancava una validazione esterna. Quelli inclusi potrebbero essere grosso modo divisi in studi in cui i sistemi di punteggio sono stati formulati e testati all'interno della stessa coorte o testati su un gruppo distinto di pazienti ^{572,581} e studi che si prefiggono di convalidare un punteggio o un protocollo esistente ⁵⁸²⁻⁵⁸⁷. La maggior parte degli studi che hanno mostrato risultati incoraggianti nella validazione esterna sono stati condotti dagli stessi autori che avevano sviluppato il punteggio, generando così dubbi in merito a riproducibilità e generalizzazione. Nam et al. ⁵⁸⁷, gli unici a valutare prospetticamente il proprio protocollo istituzionale, sono stati in grado di tenere conto dell'influenza della profilassi farmacologica nella loro valutazione. Utilizzando un semplice protocollo, hanno classificato i pazienti come "a rischio di routine" (75.4%) o "ad alto rischio" (24.6%) e mostrato un tasso di TEV dello 0.5% in entrambi i gruppi. Resta dubbio se il loro protocollo semplicemente non abbia catturato tutti i pazienti "ad alto rischio" o se il tasso di TEV sia stato influenzato dall'uso di anticoagulanti più aggressivi nel gruppo "ad alto rischio". Il punteggio Caprini è l'unico che è stato valutato da gruppi esterni e in campi diversi dalla sostituzione protesica articolare, a parte uno studio esterno ⁵⁸⁵ che ha valutato anche il punteggio VTEstimator. Bateman et al. ⁵⁸⁵ hanno valutato retrospettivamente i punteggi Caprini e VTEstimator in un gruppo di 363 pazienti con PTG e PTA, senza riuscire a dimostrare un'associazione tra i punteggi medi e il rischio di TEV. Tuttavia, lo studio ha risentito di molti problemi metodologici, tra cui la dimensione campionaria esigua e la bassa frequenza di eventi (solo 10 TEV), l'incapacità di valutare adeguatamente i punteggi a causa di dati mancanti e la valutazione dei punteggi

come variabile continua anziché categoriale per la stratificazione del rischio ⁵⁸⁸. Krauss et al. ⁵⁸² hanno confrontato un protocollo dipartimentale con il punteggio Caprini e hanno dimostrato che utilizzando una soglia di 10, quest'ultimo era in grado di catturare 7 TEV su 8 rispetto a 1 solo evento catturato utilizzando il protocollo dipartimentale. In particolare, la soglia di 10 è stata scelta per ottimizzare i risultati del punteggio Caprini all'interno di quella specifica coorte (utilizzando l'indice di Youden) e quindi non rappresenta una vera validazione esterna del punteggio. Più recentemente in una coorte di 2155 pazienti con artroprotesi, Gold et al. ⁵⁸³ non sono riusciti a rilevare un'associazione tra punteggi Caprini elevati (valutati in modo continuo e categoriale utilizzando 11 come soglia) e rischio di TEV quando si teneva conto della profilassi farmacologica in un'analisi multivariata. Due studi hanno valutato il punteggio Caprini al di fuori dell'intervento di artroprotesi. Saragas et al. ⁵⁸⁶ non sono riusciti a dimostrare l'utilità del punteggio Caprini in un gruppo eterogeneo di pazienti con interventi al piede e alla caviglia; comunque, hanno utilizzato la soglia originale di 5 punti per la stratificazione dei pazienti e la dimensione campionaria era troppo esigua per effettuare analisi statistiche. Dashe et al. ⁵⁸⁴ hanno esaminato un gruppo di fratture agli arti inferiori: il punteggio Caprini non era diverso tra fratture a rischio "basso" (isolate di piede e caviglia) e "alto" (pelviche/acetabolari), sebbene quest'ultimo gruppo fosse più soggetto al TEV. Sebbene il *cutoff* ottimale per predire il TEV fosse 11-12, non si è potuta valutare in maniera affidabile la performance effettiva del punteggio. Inoltre, il gruppo studiato includeva sia TEV preoperatorio sia TEV postoperatorio, rendendo così difficile l'interpretazione dei risultati. Un'altra limitazione importante di tutti gli attuali punteggi di rischio, tranne due, è l'inclusione di EP e TVP (prossimale e distale) come un unico risultato combinato. Alcuni studi includevano anche la TVP distale asintomatica e isolata, la cui importanza rimane sconosciuta. Inoltre, ci sono prove che suggeriscono che EP e TVP siano due entità distinte, e quindi i singoli fattori di rischio potrebbero dover essere considerati in modo differente rispetto a ciascuna entità. In un gruppo di 1078 pazienti Krauss et al. ⁵⁸² sono stati in grado di catturare 7/394 TEV nei pazienti "ad alto rischio", mentre solo 1/684 pazienti "a basso rischio" ha avuto un TEV. Stranamente solo 1 dei 7 pazienti "ad alto rischio" ha avuto un'EP, ma anche il singolo paziente nel gruppo "a basso rischio" ha avuto un'EP. Se si dovesse considerare l'EP come esito primario, la sua comparsa sarebbe di fatto un evento sporadico e non si troverebbe alcuna associazione con nessuno dei punteggi di rischio. In un'ulteriore analisi si poi riscontrato che il paziente con EP nel gruppo a basso rischio aveva un fattore trombofilico congenito che avrebbe portato a inserire il paziente nella categoria ad alto rischio.

Infine, una limitazione intrinseca a tutti gli attuali sistemi di punteggio è l'incapacità di tenere conto di eventi emorragici maggiori o complicanze della ferita. Sensibilità e le specificità dei diversi punteggi influenzano il numero complessivo di pazienti che ricevono anticoagulanti aggressivi, come menzionato sopra. Ciò può avere non solo un impatto economico, ma anche un effetto diretto sul numero di eventi emorragici maggiori o problemi della ferita che potrebbero complicare la profilassi del TEV. La previsione di questi eventi avversi può essere importante quanto la previsione del rischio di TEV. Nam et al.⁵⁸⁷ hanno riportato il trattamento del 75.4% dei pazienti "a rischio di routine" con ASA e del 24.6% di pazienti "ad alto rischio" con warfarin. Mentre i tassi di TEV erano dello 0.5% in entrambi i gruppi, i pazienti nel primo gruppo avevano un tasso più basso di sanguinamento maggiore (0.5% vs 20%, $p = 0.006$) e complicanze della ferita (0.2% vs 1.2%, $p = 0.01$) rispetto al secondo gruppo. È chiaro che le decisioni che modificano il rischio di TEV di un paziente possono anche influenzare il rischio di sanguinamento e gli strumenti contemporanei di valutazione del rischio dovrebbero idealmente tenerne conto. Pertanto, i futuri punteggi del rischio di TEV dovrebbero includere anche il rischio di eventi emorragici maggiori e di complicanze della ferita.

Tabella III Studi inclusi nella revisione sistematica								
Studio (Stato, Anno)	Fonte dei dati	Popolazione (Dimensione campionaria)	Predittori	Validazione Esterna	Include fattori di rischio specifici della procedura	Profilassi farmacologica inclusa nel modello	Endpoint valutato statisticamente	Risultati chiave
Dauty (France, 2012) ⁵⁸⁹	Dati istituzionali (almeno 4 centri; pubblici e privati)	PTG (primaria/ revisione non menzionata) (n = 272)	Punteggio RAPT	No	No	No	TVP sintomatica	RAPT < 6 associato a rischio relativo 3.0 per TVP
Saragas (Sud Africa, 2013) ⁵⁸⁶	Istituzione singola	Chirurgia di piede e caviglia (n=216)	Punteggio Caprini	Sì	No	No	Qualsiasi TVP o EP documentato	Nessuna differenza significativa per numero di fattori di rischio nei gruppi TEV e non-TEV. Punteggio complessivo di rischio ≥ 5 nel 90.9% dei pazienti nel gruppo TEV e nel 73.7% dei pazienti nel gruppo non-TEV (confronto statistico non fornito)
Parvizi (USA, 2014) ⁵⁷¹	Istituzione singola	PTG e PTA (primaria e di revisione) (n=26391)	Intervento al ginocchio, CCI, fibrillazione atriale, TVP postoperatoria, BPCO, anemia, depressione, IMC	No	Limitato	No	EP sintomatica	Pazienti classificati in categorie di rischio basso (0.35%), medio (1.4%) e alto (9.3%)
Nam (USA, 2015) ⁵⁸⁷	Istituzione singola	PTA (primaria e di revisione) e artroprotesi di rivestimento dell'anca (n=1859)	Protocollo istituzionale: età (> 70), TVP pregressa, cancro attivo, ipercoagulabilità, comorbidità multiple, obesità grave, anamnesi familiare di TEV, immobilità)	Sì (prospettico)	No	No	TVP e EP sintomatici	75.4% classificati come "rischio di routine", 24.6% "rischio alto". Tasso cumulativo di TEV postop entro 6 settimane: 0.5% nel gruppo con "rischio di routine" e 0.5% nel gruppo con "rischio alto" (p = 1.00) Nel gruppo con "rischio di routine" minor tasso di sanguinamenti maggiori (0.5% vs 2.0%, p=0.006) e di complicanze della ferita (0.2% vs 1.2%, p = 0.01)
continua								

Tabella III (segue)								
Studio (Stato, Anno)	Fonte dei dati	Popolazione (Dimensione campionaria)	Predittori	Validazione Esterna	Include fattori di rischio specifici della procedura	Profilassi farmacologica inclusa nel modello	Endpoint valutato statisticamente	Risultati chiave
Parvizi (USA, 2016) ⁵⁷²	Nationwide Inpatient Sample	PTG e PTA (primaria e di revisione) (n=1721806)	VTEstimator	Sì, su dati istituzionali (n=25775)	Limitato	No	Qualsiasi TVP o EP documentato	Punteggio >75 scelto provvisoriamente per dividere i pazienti in basso e alto rischio. Al di sopra di questa soglia, tasso di TEV 1.68% nel gruppo NIS e 3.85% nel gruppo di validazione
Bohl (USA, 2016) ⁵⁸¹	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program	PTG e PTA primarie (n=118473)	Età, sesso, IMC, ematocrito preoperatorio, chirurgia al ginocchio	Sì. Su dati istituzionali (n=17384)	No	No	EP sintomatica	Pazienti con <i>score</i> tra 9 e 12 avevano un rischio aumentato di EP nel gruppo di validazione (2.6%)
Bateman (USA, 2017) ⁵⁸⁵	Istituzione singola	PTG e PTA primarie (n=363)	Caprini e VTEstimator	Sì	No	No	EP e TVP sintomatici	Punteggi Caprini e VTEstimator medi non differenti tra pazienti che hanno sviluppato TEV e pazienti che non lo hanno sviluppato
Dashe (USA, 2019) ⁵⁸⁴	Istituzione singola	Fratture degli arti inferiori classificate “a basso rischio” (isolate di piede e caviglia) e “ad alto rischio” (bacino e acetabolo)	Punteggio Caprini	Sì	No	No	Qualsiasi TVP o EP documentato prima o dopo l'intervento chirurgico	Punteggio Caprini non differente tra fratture a basso e ad alto rischio. Il <i>cutoff</i> che meglio prevedeva gli eventi di TEV era 12 (c = 0.74) nel gruppo ad alto rischio, 11 (c = 0.79) nel gruppo a basso rischio.
Krauss (USA, 2019) ⁵⁸²	Istituzione singola	PTG e PTA (n=1078)	Protocollo istituzionale e Punteggio Caprini	Sì	No	Riportata ma non valutata statisticamente	EP e TVP sintomatici	Pazienti dicotomizzati in base a punteggio soglia = 10. 7/394 nel gruppo a rischio alto hanno sviluppato TEV vs 1/684 nel gruppo a basso rischio
Gold (USA, 2020) ⁵⁸³	Istituzione singola	PTG e PTA Primarie (n=2155)	Punteggio Caprini	Sì	No	Considerata per validazione	EP e TVP sintomatici	Punteggi Caprini più alti (continui e dicotomizzati con soglia di 11) non associati ad aumentato rischio di TEV, controllando per profilassi per TEV
PTA = Artroprotesi d'anca; RAPT = Risk assessment and prediction tool; TVP = Trombosi venosa profonda; EP = Embolia polmonare; TEV = Tromboembolismo venoso; PTG = Artroprotesi di ginocchio; CCI=Charlson comorbidity index; BPCO = Broncopneumopatia cronica ostruttiva; IMC=Indice di massa corporea; NIS= Nationwide inpatient sample.								

Bibliografia

570. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16:24.
571. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):903-12.
572. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
573. Parvizi J. Dvt prophylaxis: risk stratification solutions. *Orthop Proc*. 2017;99- B(SUPP_7):40-40.
574. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, Colin C, Ghali WA, Burnand B; IMECCHI Group. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA*. 2012 Jan 18;307(3):294-303.
575. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
576. Bizien N, Noel-Savina E, Tromeur C, et al. Age is a major risk factor of venous thromboembolism (VTE). *European Respiratory Journal*. 2011;38(Suppl 55).
577. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I9-16.
578. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. CancerAssociated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2018 Oct 11;10(10):380.
579. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuizzi NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259-64.

580. Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin Is as Effective as and Safer Than Warfarin for Patients at Higher Risk of Venous Thromboembolism Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep; 31(9)(Suppl):83-6.
581. Bohl DD, Maltenfort MG, Huang R, Parvizi J, Lieberman JR, Della Valle CJ. Development and Validation of a Risk Stratification System for Pulmonary Embolism After Elective Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep; 31(9)(Suppl):187-91.
582. Krauss ES, Segal A, Cronin M, Dengler N, Lesser ML, Ahn S, Caprini JA. Implementation and Validation of the 2013 Caprini Score for Risk Stratification of Arthroplasty Patients in the Prevention of Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619838066.
583. Gold PA, Ng TY, Coury JR, Garbarino LJ, Sodhi N, Mont MA, Scuderi GR. Can the Caprini score predict thromboembolism and guide pharmacologic prophylaxis after primary joint arthroplasty? *J Orthop*. 2020 Jul 23;21:345-9.
584. Dashe J, Parisien RL, Pina M, De Giacomo AF, Tornetta P 3rd. Is the Caprini Score Predictive of Venothromboembolism Events in Orthopaedic Fracture Patients? *J Orthop Trauma*. 2019 Jun;33(6):269-75.
585. Bateman DK, Dow RW, Brzezinski A, Bar-Eli HY, Kayiaros ST. Correlation of the Caprini Score and Venous Thromboembolism Incidence Following Primary Total Joint Arthroplasty-Results of a Single-Institution Protocol. *J Arthroplasty*. 2017 Dec; 32(12):3735-41.
586. Saragas NP, Ferrao PNF, Saragas E, Jacobson BF. The impact of risk assessment on the implementation of venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg*. 2014 Jun;20(2):85-9.
587. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisey JC, Barrack RL. Thromboembolism Prophylaxis in Hip Arthroplasty: Routine and High Risk Patients. *J Arthroplasty*. 2015 Dec;30(12):2299-303.
588. Diaz Quintero LA, Fuentes HE, Salazar Adum JP, Tafur AJ, Kudrna JC, Caprini JA. Letter to the Editor on "Correlation of the Caprini Score and Venous Thromboembolism Incidence Following Primary Total Joint Arthroplasty-Results of a Single-Institution Protocol". *J Arthroplasty*. 2018 Aug;33(8):2697-8.
589. Dauty M, Schmitt X, Menu P, Rousseau B, Dubois C. Using the Risk Assessment and Predictor Tool (RAPT) for patients after total knee replacement surgery. *Ann Phys Rehabil Med*. 2012 Feb;55(1):4-15.

Q25 - Esiste un sistema di stratificazione del rischio per la previsione di eventi emorragici maggiori a seguito di procedure ortopediche?

Risposta/Raccomandazione. Non esiste un sistema formale di stratificazione del rischio per la previsione di eventi emorragici maggiori conseguenti a procedure ortopediche. Una recente dichiarazione di consenso limitata ai pazienti in terapia anticoagulante orale cronica sottoposti a specifiche procedure chirurgiche stratifica il rischio di eventi emorragici (alto, basso/moderato e minimo).

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 98.07%, in disaccordo 0.48%, astenuti 1.45% (forte consenso).

Razionale. L'emorragia è una conseguenza avversa comune dopo procedure ortopediche elettive e traumatologiche. Possono verificarsi importanti perdite ematiche che potrebbero comportare ulteriori interventi chirurgici, morbidità cardiopolmonare, infezioni, coagulopatie, ipotermia, aumento del tempo di ricovero e dei costi, o persino mortalità⁵⁹⁰⁻⁵⁹². Le trasfusioni di sangue eterologo possono essere necessarie per gestire una grave perdita di sangue, ma sono anche associate a rischi che includono la trasmissione virale e l'incompatibilità⁵⁹³. La perdita ematica a seguito di chirurgia ortopedica è multifattoriale e probabilmente correlata a un numero di fattori relativi a paziente, chirurgo e procedura. Due ampi studi di coorte su un totale di quasi 4500 pazienti hanno riportato un rischio di emorragia maggiore dopo chirurgia ortopedica che raggiungeva il 5.4%^{594,595}. Anche l'uso frequente di profilassi farmacologica del TEV per molte procedure ortopediche può aumentare il rischio di emorragie maggiori⁵⁹⁶.

Se il rischio di sanguinamento maggiore a seguito di procedure ortopediche potesse essere previsto in modo affidabile prima e/o durante l'intervento, si potrebbero allora implementare strategie per ridurre la perdita ematica e gli eventi avversi associati. È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura (vedi Appendice n 25 per la strategia di ricerca) per rispondere al quesito "Esiste un sistema di stratificazione del rischio per la previsione di eventi emorragici maggiori a seguito di procedure ortopediche?".

Attualmente non è disponibile un sistema formale di stratificazione del rischio generale per la previsione di eventi emorragici maggiori a seguito di procedure ortopediche. Inoltre, molti degli studi sui sanguinamenti maggiori a seguito di interventi ortopedici esplorano i fattori di rischio chirurgico e non esaminano l'impatto degli agenti anticoagulanti per la profilassi del TEV.

Una recente dichiarazione di consenso dell'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* stratifica il

rischio di sanguinamento chirurgico in un sottogruppo di pazienti in terapia anticoagulante orale cronica prima dell'intervento in tre gruppi (alto, basso/moderato e minimo). La stratificazione del rischio è limitata in quanto basata esclusivamente sulla specifica procedura chirurgica eseguita ⁵⁹⁷. Gli interventi ortopedici ad alto rischio di sanguinamento, definito come un rischio di sanguinamento maggiore a 30 giorni superiore a 2%, includono (I) chirurgia ortopedica maggiore, compresa la PTS, (II) chirurgia maggiore con esteso danno tissutale, (III) chirurgia vertebrale e (IV) qualsiasi intervento di chirurgia maggiore che duri più di 45 minuti. Le procedure ortopediche a basso/moderato rischio di sanguinamento, definite come un rischio di sanguinamento maggiore a 30 giorni fino a 2%, includono l'artroscopia, la chirurgia del piede e della mano.

Nessuna procedura ortopedica rientra nella categoria di rischio emorragico minimo. In un gruppo di 3082 pazienti sottoposti a chirurgia dell'anca, del ginocchio o della colonna vertebrale prevalentemente di elezione, Oberweis et al. hanno identificato il tipo di procedura come predittore indipendente di sanguinamento maggiore ⁵⁹⁵. L'analisi multivariata ha mostrato che la chirurgia vertebrale era associata al più alto rischio di emorragia maggiore, con il rischio di emorragia maggiore inferiore dell'81% e del 65% nei pazienti sottoposti rispettivamente a chirurgia del ginocchio e dell'anca rispetto alla chirurgia vertebrale.

Numerosi studi hanno esplorato i fattori predittivi di emorragie maggiori a seguito di specifiche procedure ortopediche elettive e traumatologiche. In questi studi, gli esiti valutati erano più frequentemente la necessità di trasfusioni di sangue e/o il volume della perdita ematica misurato in vari modi. È importante sottolineare che, a causa dell'aumentato rischio di TEV a seguito di molte procedure ortopediche, i pazienti vengono sottoposti a profilassi per TEV. Comunque, questi agenti anticoagulanti sono associati ad un aumentato rischio di eventi emorragici maggiori nel periodo postoperatorio. Vari studi hanno evidenziato le differenze nel rischio di evento emorragico maggiore tra gli agenti profilattici ⁵⁹⁸⁻⁶⁰³. La maggior parte degli studi che indagavano sui fattori predittivi di sanguinamento maggiore conseguenti a procedure ortopediche hanno incluso pazienti sottoposti a interventi di PTA e di PTG primari. Gli studi hanno riportato un aumento del rischio di trasfusione di sangue dopo PTA e PTG primarie con una concentrazione preoperatoria di emoglobina più bassa, peso corporeo o IMC più bassi, età avanzata al momento dell'intervento, sesso femminile, tempi operatori più lunghi, nei pazienti con anamnesi di cancro, malattia coronarica o malattia polmonare ostruttiva cronica e nei pazienti sottoposti a PTG bilaterale ^{595,604-614}. Gli studi hanno anche rilevato un rischio ridotto di trasfusione di sangue eterologo nei pazienti che ricevono acido tranexamico topico dopo PTA primaria ⁶⁰⁵ e in quelli che

ricevono sangue reinfuso raccolto dal salvataggio cellulare a seguito di PTG primaria ⁶¹⁵. Inoltre, molti studi hanno analizzato l'impatto della profilassi del TEV sugli eventi emorragici maggiori a seguito di chirurgia protesica articolare. Lo studio di coorte retrospettivo di Lindquist et al. ha analizzato l'impatto della profilassi del TEV sui tassi di emorragia maggiore conseguenti a PTG, riscontrando che i pazienti in trattamento con ASA ed enoxaparina sono associati a un rischio di emorragia maggiore più basso rispetto ai pazienti in trattamento con rivaroxaban ⁶⁰². Mentre lo studio di Lassen et al. non ha dimostrato una differenza significativa tra rivaroxaban ed enoxaparina negli eventi emorragici postoperatori ⁶⁰¹, Anderson et al. non hanno riportato differenze tra ASA e rivaroxaban in termini di eventi emorragici maggiori nei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi ⁵⁹⁸. Inoltre, uno studio di Jacob et al. ha indicato che il clopidogrel, un antiaggregante piastrinico, comporta un rischio maggiore di sanguinamento postoperatorio ⁶⁰⁰.

Le procedure di PTA e PTG di revisione sono associate a una maggiore perdita ematica rispetto alle procedure primarie ⁶⁰⁴. In un gruppo di 210 pazienti sottoposti a revisione di PTA, fattori predittivi indipendenti di trasfusione di sangue eterologo sono risultati una bassa concentrazione di emoglobina preoperatoria, un basso peso corporeo del paziente, la perdita ematica in sala operatoria e l'assenza di salvataggio cellulare perioperatorio ⁶¹⁶. In un altro gruppo di 146 revisioni di PTA, la perdita di sangue e il rischio trasfusionale erano associati a fattori inerenti al paziente, come sesso maschile, età avanzata, bassa concentrazione preoperatoria di emoglobina, ed erano anche associati a fattori chirurgici, tra cui componente femorale, revisione delle due componenti (rispetto alla sola revisione acetabolare) e revisione di componenti cementate ⁶¹⁷.

Negli studi che hanno valutato pazienti sottoposti la correzione chirurgica di scoliosi idiopatica, una maggiore perdita di sangue era associata ad angoli di Cobb totali preoperatori più ampi, numero crescente di livelli vertebrali fusi, numero crescente di viti inserite e tempi operatori più lunghi ⁶¹⁸⁻⁶²⁰. Uno studio su 311 pazienti sottoposti a strumentazione spinale posteriore e artrodesi per scoliosi idiopatica adolescenziale ha riportato che la variabile più fortemente associata alla perdita ematica era il numero di livelli fusi; la fusione di 12 o più livelli aveva una probabilità superiore al 10% di emorragia maggiore ⁶¹⁹.

In 169 osteotomie periacetabolari eseguite per displasia acetabolare, una maggiore durata dell'intervento chirurgico è risultata correlata a un aumento della perdita ematica, mentre altri fattori quali età del paziente,

IMC, artrotomia e anestesia praticata non erano correlati alla perdita ematica ⁶²¹. La perdita di sangue aumentava dell'11.1% per ora di intervento chirurgico.

In un gruppo di 546 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per frattura acuta di femore, fattori predittivi indipendenti di perdita ematica erano il tipo di intervento chirurgico, l'uso preoperatorio di ASA, una ipotensione intraoperatoria e un sanguinamento o un'ulcera gastrointestinale ⁶²². In termini di tipo di intervento chirurgico effettuato, rispetto alla vite-placca, l'inchiodamento endomidollare era associato ad aumentata perdita di sangue. Il ricorso alla fissazione mediante viti/pin o all'artroprotesi erano entrambi associati a ridotta perdita ematica rispetto alla fissazione con vite-placca ⁶²².

In uno studio su 212 pazienti sottoposti a intervento di PTS per traumi o indicazioni elettive, i fattori predittivi di trasfusione di sangue erano livelli di emoglobina preoperatoria inferiori a 12.15 g/dL e livelli di emoglobina nel primo giorno postoperatorio inferiori a 10.0 g/dL ⁶²³.

Sebbene molti di questi studi si focalizzino sull'importanza di identificare i fattori di rischio per eventi emorragici maggiori, la maggior parte degli studi non si concentra sull'incidenza di emorragie maggiori come risultato di differenze sia nei fattori di rischio del paziente sia negli agenti profilattici per il TEV. Beyer-Westendorf et al. hanno analizzato le differenze nei tassi di emorragia tra rivaroxaban e fondaparinux in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, rilevando che rivaroxaban è associato a un rischio di emorragia ridotto ⁵⁹⁹. Inoltre, la metanalisi di Nurmohamed et al. non ha riscontrato differenze significative nel rischio di emorragia tra EBPM ed eparina standard dopo chirurgia ortopedica ⁶⁰³. Sfortunatamente, la letteratura in merito alla stratificazione del rischio emorragico è limitata a confronti separati tra un sottogruppo di anticoagulanti. Nessuno studio è stato in grado di esplorare a fondo il rischio di eventi emorragici maggiori attraverso la varietà di agenti anticoagulanti disponibili per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica. A causa delle differenze nelle caratteristiche demografiche dei pazienti, è importante identificare la relazione tra fattori di rischio e variabili cliniche, come la profilassi del TEV, per prevedere e stratificare correttamente il rischio del paziente prima dell'intervento.

La ricerca futura dovrebbe focalizzarsi su sviluppo e validazione di un sistema di stratificazione del rischio per la previsione di eventi emorragici maggiori dopo procedure ortopediche elettive e traumatologiche, che ponga maggiore enfasi sugli agenti profilattici per il TEV. Qualsiasi sistema di stratificazione del rischio dovrebbe

considerare fattori inerenti al paziente e alla procedura, nonché l'anticoagulazione postoperatoria e dovrebbe mirare ad essere generalizzabile alla popolazione di interesse anziché a sottogruppi limitati.

Bibliografia

590. Vera-Llonch M, Hagiwara M, Oster G. Clinical and economic consequences of bleeding following major orthopedic surgery. *Thromb Res.* 2006;117(5): 569-77.
591. Kim JL, Park JH, Han SB, Cho IY, Jang KM. Allogeneic Blood Transfusion Is a Significant Risk Factor for Surgical-Site Infection Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2017 Jan;32(1):320-5.
592. Everhart JS, Sojka JH, Mayerson JL, Glassman AH, Scharschmidt TJ. Perioperative Allogeneic Red Blood-Cell Transfusion Associated with Surgical Site Infection After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2018 Feb 21; 100(4):288-94.
593. Fong IW. Blood Transfusion-Associated Infections in the Twenty-First Century: New Challenges. *Current Trends and Concerns in Infectious Diseases.* 2020:191-215.
594. Zufferey PJ, Ollier E, Delavenne X, Laporte S, Mismetti P, Duffull SB. Incidence and risk factors of major bleeding following major orthopaedic surgery with fondaparinux thromboprophylaxis. A time-to-event analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Oct;84(10):2242-51.
595. Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Guo Y, Stuchin S, Radford MJ, Berger JS. Thrombotic and bleeding complications after orthopedic surgery. *Am Heart J.* 2013 Mar;165(3):427-33.e1.
596. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 1;180(3):376-84.
597. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, Samama CM, Siegal D, Tafur A, Verhamme P, Douketis JD; SSC Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Haemostasis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost.* 2019 Nov;17(11): 1966-72.

598. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, Pelet S, Fisher W, Belzile E, Dolan S, Crowther M, Bohm E, MacDonald SJ, Gofton W, Kim P, Zukor D, Pleasance S, Andreou P, Doucette S, Theriault C, Abianui A, Carrier M, Kovacs MJ, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Vendittoli PA. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8): 699-707.
599. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Köhler C, Werth S, Sahin K, Tittl L, Hänsel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):955-62.
600. Jacob AK, Hurley SP, Loughran SM, Wetsch TM, Trousdale RT. Continuing clopidogrel during elective total hip and knee arthroplasty: assessment of bleeding risk and adverse outcomes. *J Arthroplasty*. 2014 Feb;29(2):325-8.
601. Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, Eriksson BI, Homering M, Berkowitz SD, Turpie AG. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Nov;94(11):1573-8.
602. Lindquist DE, Stewart DW, Brewster A, Waldroup C, Odle BL, Burchette JE, ElBazouni H. Comparison of Postoperative Bleeding in Total Hip and Knee Arthroplasty Patients Receiving Rivaroxaban, Enoxaparin, or Aspirin for Thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Nov;24(8):1315-21.
603. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, Briët E. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet*. 1992 Jul 18;340(8812):152-6.
604. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1999 Jan;81(1):2-10.
605. Qiu J, Sun X, Zhang W, Ke X, Yang G, Zhang L. Effect of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty patients who receive continuous aspirin for prevention of cardiovascular or cerebrovascular events: A prospective randomized study. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019 Nov;105(7):1327-32.
606. Aderinto J, Brenkel IJ. Pre-operative predictors of the requirement for blood transfusion following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Sep;86(7): 970-3.

607. Carling MS, Jeppsson A, Eriksson BI, Brisby H. Transfusions and blood loss in total hip and knee arthroplasty: a prospective observational study. *J Orthop Surg Res*. 2015 Mar 28;10:48.
608. Guerin S, Collins C, Kapoor H, McClean I, Collins D. Blood transfusion requirement prediction in patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *Transfus Med*. 2007 Feb;17(1):37-43.
609. Jones HW, Savage L, White C, Goddard R, Lumley H, Kashif F, Gurusany K. Postoperative autologous blood salvage drains are they useful in primary uncemented hip and knee arthroplasty? A prospective study of 186 cases. *Acta Orthop Belg*. 2004 Oct;70(5):466-73.
610. Rosencher N, Kerkkamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, Cremers S, Abraham IL; OSTHEO Investigation. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003 Apr;43(4): 459-69.
611. Tay YW, Woo YL, Tan HC. Routine pre-operative group cross-matching in total knee arthroplasty: A review of this practice in an Asian population. *Knee*. 2016 Mar; 23(2):306-9.
612. Goyal N, Kaul R, Harris IA, Chen DB, MacDessi SJ. Is there a need for routine post-operative hemoglobin level estimation in total knee arthroplasty with tranexamic acid use? *Knee*. 2016 Mar;23(2):310-3.
613. Mesa-Ramos F, Mesa-Ramos M, Maquieira-Canosa C, Carpintero P. Predictors for blood transfusion following total knee arthroplasty: a prospective randomised study. *Acta Orthop Belg*. 2008 Feb;74(1):83-9.
614. Glynn A, McCarthy T, McCarroll M, Murray P. A prospective audit of blood usage post primary total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg*. 2006 Jan;72(1):24-8.
615. Steinberg EL, Ben-Galim P, Yaniv Y, Dekel S, Menahem A. Comparative analysis of the benefits of autotransfusion of blood by a shed blood collector after total knee replacement. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004 Mar;124(2):114-8.
616. Walsh TS, Palmer J, Watson D, Biggin K, Seretny M, Davidson H, Harkness M, Hay A. Multicentre cohort study of red blood cell use for revision hip arthroplasty and factors associated with greater risk of allogeneic blood transfusion. *Br J Anaesth*. 2012 Jan;108(1):63-71.
617. Mahadevan D, Challand C, Keenan J. Revision total hip replacement: predictors of blood loss, transfusion requirements, and length of hospitalisation. *J Orthop Traumatol*. 2010 Sep;11(3):159-65.

618. Guay J, Haig M, Lortie L, Guertin MC, Poitras B. Predicting blood loss in surgery for idiopathic scoliosis. *Can J Anaesth*. 1994 Sep;41(9):775-81.
619. Thompson ME, Kohring JM, McFann K, McNair B, Hansen JK, Miller NH. Predicting excessive hemorrhage in adolescent idiopathic scoliosis patients undergoing posterior spinal instrumentation and fusion. *Spine J*. 2014 Aug 1;14(8): 1392-8. 6
620. Ma L, Zhang J, Shen J, Zhao Y, Li S, Yu X, Huang Y. Predictors for blood loss in pediatric patients younger than 10 years old undergoing primary posterior hemivertebra resection: a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Jun 22;20(1):297.
621. Lee CB, Kalish LA, Millis MB, Kim YJ. Predictors of blood loss and haematocrit after periacetabular osteotomy. *Hip Int*. 2013 Nov-Dec;23(Suppl 9):S8-13.
622. Foss NB, Kehlet H. Hidden blood loss after surgery for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Aug;88(8):1053-9.
623. Jeong HJ, Kong BY, Rhee SM, Oh JH. Hemodynamic change and affecting factors after shoulder arthroplasty in the Asian population. *J Orthop Sci*. 2019 Jan; 24(1):95-102.

Q26 - La stratificazione dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica per il rischio emorragico ha una funzione? In tal caso, la profilassi del TEV dovrebbe essere modificata in base al profilo di rischio emorragico?

Risposta/Raccomandazione. Data l'incidenza e gli esiti gravi di eventi emorragici maggiori (EEM) a seguito di procedure ortopediche, c'è una indubbia necessità di stratificazione del rischio prima dell'intervento chirurgico. Mentre è stata posta molta attenzione sull'identificazione dei fattori di rischio del TEV ed esistono molteplici linee guida che tentano di mitigarne il rischio, gli EEM sono complicanze gravi che hanno ricevuto meno attenzione. In modo non giustificato l'EEM è spesso analizzato come esito secondario quindi i gruppi di pazienti oggetto di studio sono troppo piccoli per consentire una potenza statistica adeguata a esaminare questa problematica. Sebbene la letteratura attuale non possa supportare un tipo di profilassi farmacologica rispetto a un'altra in termini di rischio di EEM, è importante considerare che qualsiasi potenziale beneficio in termini di riduzione del rischio di TEV dovrebbe essere soppesato rispetto a un potenziale aumento del rischio di emorragia.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 97.21%, in disaccordo 0.93%, astenuti 1.86% (forte consenso).

Razionale. Gli EEM sono complicanze potenziali e gravi conseguenti a procedure ortopediche. In una recente revisione sistematica, il tasso di emorragie clinicamente importanti era del 3%, che è molto più alto rispetto al tasso di eventi di TEV ⁶²⁴. Ciò porta a chiedersi se ci sia stata un'attenzione eccessiva nei confronti del TEV a scapito delle complicanze emorragiche. È stato dimostrato che gli EEM aumentano il rischio di trasfusioni e sono stati associati a costi aumentati, degenza più lunga, reazioni allergiche, tassi aumentati di TVP, infezioni del sito chirurgico e mortalità ^{625,626}. Pertanto, nell'ultimo decennio sono divenute popolari alcune strategie di prevenzione della perdita ematica che potrebbero arrecare beneficio, come l'uso di acido tranexamico, l'anestesia spinale, la mobilizzazione precoce, la dimissione in giornata, l'uso di dispositivi di compressione e il passaggio alla profilassi con ASA.

La medicina personalizzata e l'ottimizzazione del paziente, inclusi i modelli di stratificazione del rischio, hanno acquisito popolarità negli ultimi anni e attualmente sono disponibili diverse strategie di stratificazione del rischio per TEV ^{627,628}. Il lavoro compiuto nel campo del TEV ha insegnato che caratteristiche differenti del paziente, comorbilità e fattori genetici giocano tutti un ruolo nel rischio complessivo dell'evento. Pertanto, la stratificazione del rischio per EEM può portare a migliorare gli esami preliminari e l'ottimizzazione preoperatoria del paziente, nonché indurre modalità intra- e postoperatorie finalizzate a evitare questo aumento del rischio. L'identificazione dei pazienti ad alto rischio di EEM è quindi fondamentale prima della chirurgia ortopedica.

Per ridurre al minimo il sanguinamento e prevenire il TEV in modo adeguato, è importante identificare i pazienti ad alto rischio di EEM. In passato alcuni studi hanno mostrato diversi fattori di rischio significativi per EEM dopo sostituzione protesica articolare. Nel loro studio, Prasad et al. hanno ipotizzato che si verifichi una perdita ematica perioperatoria significativa nel sesso maschile, nonché con l'aumento del tempo di tourniquet e del tempo chirurgico dopo intervento di PTG ⁶²⁹. Un altro studio di Pugely et al. ha dimostrato tassi di trasfusione di sangue minori con l'anestesia spinale rispetto all'anestesia generale in pazienti sottoposti a PTG ⁶³⁰. Frisch et al. hanno suggerito che sesso femminile, età, IMC più elevato, livello di creatinina, tipo di procedura (PTG rispetto a PTA), aumento del tempo chirurgico, perdita di sangue intraoperatoria, emoglobina preoperatoria e fluidi intraoperatori possano essere associati ai tassi di trasfusione di sangue postoperatoria ⁶²⁵.

Anche il tipo di profilassi farmacologica può avere un ruolo significativo nel rischio di EEM. Nel loro studio Zufferey et al. hanno rilevato che il rischio di EEM con tromboprolifassi mediante fondaparinux è più alto nei primi giorni dopo l'intervento. Gli autori hanno suggerito che anche il sesso maschile, un IMC più basso e una maggiore durata dell'esposizione al farmaco possono aumentare il rischio di sanguinamento maggiore. Poiché il fondaparinux viene eliminato attraverso i reni, in caso di insufficienza renale moderata la diminuzione del suo dosaggio può ridurre il rischio di emorragia maggiore ⁶³¹.

L'*International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH) definisce emorragia maggiore come la trasfusione di ≥ 2 unità di sangue entro un giorno dall'intervento ⁶³². Nella popolazione con malattia coronarica (CAD), l'incidenza di eventi sia trombotici sia emorragici è maggiore rispetto alla popolazione che non ha CAD. Nella letteratura sull'artroprotesi, il termine "emorragia maggiore" comprende emorragia intracranica, emorragia gastrointestinale, emorragia che richiede ≥ 2 unità di trasfusione di sangue e formazione di ematoma che richiede un reintervento ⁶³³. Oberweis et al. hanno riferito che il tipo di intervento (chirurgia vertebrale > PTA > PTG), tumore in fase attiva, sesso femminile, CAD e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono fattori di rischio indipendenti per EEM ⁶³⁴. Precedenti emorragie perioperatorie e tumore in fase attiva sono conosciuti come fattori di rischio per EEM dopo interventi chirurgici ^{635,636}. In uno studio recente Tafur et al. hanno scoperto che anche l'ipertensione è un fattore di rischio per l'emorragia perioperatoria ⁶³⁷. In una revisione sistematica condotta da Borre et al. su un totale di 322010 pazienti, i soggetti con IRC sono ad aumentato rischio di EEM (evidenza di forza moderata) ⁶³⁸. Anche rapporto internazionale normalizzato (INR), età, ictus pregresso, presenza di malattie cardiache, diabete mellito, sesso, tumore, razza/etnia e deterioramento cognitivo sono ipotetici fattori di rischio per EEM, ma le prove disponibili non sono sufficienti a supportare queste conclusioni ⁶³⁸.

Per la profilassi del TEV si utilizzano numerosi farmaci anticoagulanti che, essendo particolarmente potenti, possono comunque aumentare il rischio di emorragia ⁶³⁹⁻⁶⁴¹ che può causare infezione periprotetica articolare (PJI), prolungamento della degenza ospedaliera e costi più elevati ^{642,643}. Le linee guida 2011 dell'AAOS sulla profilassi del TEV raccomandano di raggiungere un equilibrio per ridurre al minimo il sanguinamento fornendo al contempo un'adeguata prevenzione del TEV ⁶⁴⁴. Sebbene il rischio di TEV sia ben definito, i fattori di rischio che possono causare EEM nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche non sono ben definiti. Identificare i fattori di rischio emorragico e cercare di evitare l'utilizzo degli anticoagulanti più potenti può

aiutare i pazienti a evitare emorragie e complicanze legate alla trasfusione. Il rivaroxaban, un inibitore orale altamente selettivo del fattore Xa, si è rivelato efficace nella prevenzione del TEV e non è fortemente associato a EEM ⁶⁴⁵. In uno studio di confronto tra ASA e rivaroxaban su 3424 pazienti, il tasso di EEM è stato 0.47% nel gruppo ASA e 0.29% nel gruppo rivaroxaban; il sanguinamento nei due gruppi non era clinicamente significativo ⁶⁴⁶. In un'analisi in pool di RCT di fase III, Nieto et al. hanno confrontato dabigatran, rivaroxaban e apixaban (nuovi anticoagulanti orali diretti) con enoxaparina rispetto a tromboprofilassi e complicanze emorragiche. I tassi di EEM erano simili nei pazienti trattati con DOAC (0.8%) rispetto a quelli trattati con enoxaparina (0.8%). Nello stesso studio, il gruppo trattato con rivaroxaban aveva una maggior probabilità di aumento del tasso di EEM rispetto al gruppo trattato con enoxaparina. Negli altri studi apixaban, e ugualmente dabigatran, sono risultati superiori all'enoxxaparina relativamente agli episodi emorragici ⁶⁴⁷. In uno studio di Vulcano et al. le percentuali di emorragia, emorragia minore e EEM sono risultate rispettivamente 0.3%, 0% e 0.3% nei pazienti che avevano ricevuto ASA e 1.6%, 0.9%, 0.7% nei pazienti trattati con warfarin; sebbene le differenze non fossero statisticamente significative, l'ASA tende ad essere più sicuro del warfarin ⁶⁴⁸. Nel 2017 in una revisione sistematica di Suen et al. che confrontava EBPM con un gruppo di controllo, warfarin e dabigatran, il rischio di episodi di sanguinamento del sito chirurgico è risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con EBPM rispetto al gruppo di controllo, al warfarin e al dabigatran ⁶³⁹. Vari studi hanno dimostrato una maggiore incidenza di EEM con l'uso di warfarin rispetto all'ASA ⁶⁴⁰⁻⁶⁴².

I risultati della nostra ricerca mostrano che non esistono studi di livello alto con esito primario volto a definire i fattori di rischio emorragico nei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi e che gli studi disponibili sono di coorte retrospettivi. Oltretutto, questi fattori di rischio sono per lo più riportati come misure di esito secondarie. Sulla base dei dati disponibili, i possibili fattori di rischio emorragico dopo interventi ortopedici sono elencati nella Tabella IV.

Riassumendo, rispetto agli eventi di TEV le EEM si verificano con una frequenza simile e persino maggiore ^{624,646}. C'è quindi una necessità urgente di modelli di stratificazione del rischio di EEM per i pazienti che si sottopongono a procedure ortopediche e sono necessari RCT con potenza adeguata a identificare i fattori di rischio associati a EEM. È inoltre necessario lo sviluppo di un punteggio che calcoli il rischio di sanguinamento per migliorare l'ottimizzazione del paziente, prevenire la perdita ematica e ridurre le complicanze legate alla trasfusione di sangue.

Tabella IV. Fattori di rischio associati a EEM
Età avanzata Sesso (Femminile) Tumore in fase attiva Tipo di intervento chirurgico (Vertebrale > PTA > PTG) Tipo di anestesia (Generale > Spinale) Perdita ematica intraoperatoria Aumento del livello di creatinina Livello preoperatorio di emoglobina Aumento del tempo chirurgico Aumento del tempo di tourniquet Ipertensione Storia di pregresso sanguinamento
EEM = evento emorragico maggiore; PTA = artroprotesi d'anca; PTG = artroprotesi di ginocchio.

Bibliografia

624. Chan NC, Siegal D, Lauw MN, Ginsberg JS, Eikelboom JW, Guyatt GH, Hirsh J. A systematic review of contemporary trials of anticoagulants in orthopaedic thromboprophylaxis: suggestions for a radical reappraisal. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Aug;40(2):231-9.
625. Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Sep;29(9) (Suppl):189-92.
626. Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Dec 3;96(23):1945-51.
627. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
628. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J*. 2017 Nov;99-B(11):1420-30.
629. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop*. 2007 Feb;31(1):39-44.
630. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Mendoza-Lattes S, Callaghan JJ. Differences in short-term complications between spinal and general anesthesia for primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Feb 6;95(3):193-9.

631. Zufferey PJ, Ollier E, Delavenne X, Laporte S, Mismetti P, Duffull SB. Incidence and risk factors of major bleeding following major orthopaedic surgery with fondaparinux thromboprophylaxis. A time-to-event analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;84(10):2242-51.
632. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010 Jan;8(1):202-4.
633. Azboy I, Groff H, Goswami K, Vahedian M, Parvizi J. Low-Dose Aspirin Is Adequate for Venous Thromboembolism Prevention Following Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2020 Mar;35(3):886-92.
634. Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Guo Y, Stuchin S, Radford MJ, Berger JS. Thrombotic and bleeding complications after orthopedic surgery. *Am Heart J*. 2013 Mar;165(3):427-33.e1.
635. Tafur AJ, McBane R 2nd, Wysokinski WE, Litin S, Daniels P, Slusser J, Hodge D, Beckman MG, Heit JA. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. *J Thromb Haemost*. 2012 Feb;10(2):261-7.
636. Shaw JR, Douketis J, Le Gal G, Carrier M. Periprocedural interruption of anticoagulation in patients with cancer-associated venous thromboembolism: An analysis of thrombotic and bleeding outcomes. *J Thromb Haemost*. 2019 Jul;17(7): 1171-8.
637. Tafur AJ, Clark NP, Spyropoulos AC, Li N, Kaplovitch E, Mac-Dougall K, Schulman S, Caprini JA, Douketis J. Predictors of Bleeding in the Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Oct 20; 9(19):e017316.
638. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe NM, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al-Khatib SM, Sanders GD. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2171-87.
639. Suen K, Westh RN, Churilov L, Hardidge AJ. Low-Molecular-Weight Heparin and the Relative Risk of Surgical Site Bleeding Complications: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

- Controlled Trials of Venous Thromboprophylaxis in Patients After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):2911-2919.e6.
640. Gesell MW, González Della Valle A, Bartolomé García S, Memtsoudis SG, Ma Y, Haas SB, Salvati EA. Safety and efficacy of multimodal thromboprophylaxis following total knee arthroplasty: a comparative study of preferential aspirin vs. routine coumadin chemoprophylaxis. *J Arthroplasty*. 2013 Apr;28(4):575-9.
641. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL. The Effectiveness of a Risk Stratification Protocol for Thromboembolism Prophylaxis After Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1299-306.
642. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL. Thromboembolism Prophylaxis in Hip Arthroplasty: Routine and High Risk Patients. *J Arthroplasty*. 2015 Dec;30(12):2299-303.
643. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach-a randomized study. *J Arthroplasty*. 2013 Dec;28(10):1868-73.
644. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.
645. Gomez D, Razmjou H, Donovan A, Bansal VB, Gollish JD, Murnaghan JJ. A Phase IV Study of Thromboembolic and Bleeding Events Following Hip and Knee Arthroplasty Using Oral Factor Xa Inhibitor. *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):958-64.
646. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, Pelet S, Fisher W, Belzile E, Dolan S, Crowther M, Bohm E, MacDonald SJ, Gofton W, Kim P, Zukor D, Pleasance S, Andreou P, Doucette S, Theriault C, Abianui A, Carrier M, Kovacs MJ, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Vendittoli PA. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):699-707.
647. Nieto JA, Espada NG, Merino RG, González TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res*. 2012 Aug;130(2):183-91.

648. Vulcano E, Gesell M, Esposito A, Ma Y, Memtsoudis SG, Gonzalez Della Valle A. Aspirin for elective hip and knee arthroplasty: a multimodal thromboprophylaxis protocol. *Int Orthop*. 2012 Oct;36(10):1995-2002.

Q27 - La tromboelastografia (TEG) è utile a predire il rischio di TEV nei pazienti che si sottopongono a procedure ortopediche?

Risposta/Raccomandazione. Sebbene precedentemente validata in altre sottospecialità chirurgiche per predire il TEV, la tromboelastografia (TEG) non è stata adeguatamente sperimentata in pazienti che subiscono procedure ortopediche. Tuttavia, studi limitati suggeriscono che la TEG sia un utile ausilio per valutare l'ipercoagulopatia ortopedica e il TEV dopo lesioni traumatiche e/o interventi chirurgici sulla base di un'ampiezza massima (MA) > 65 mm.

Forza della Raccomandazione. Moderata

Voto dei delegati. D'accordo 89.74%, in disaccordo 1.54%, astenuti 8.72% (Consenso forte).

Razionale. Per i chirurghi ortopedici la prevenzione del TEV continua a rappresentare un'alta priorità. Il TEV comunque non è sempre prevenibile nonostante l'adozione di varie misure di profilassi farmacologica e/o meccanica, specialmente in assenza di un protocollo che rappresenti il gold standard universale (cioè quale specifico farmaco usare e per quanto tempo ⁶⁴⁹⁻⁶⁵²).

I test viscoelastici della coagulazione (TVC), come la TEG o la tromboelastometria rotazionale (ROTEM), offrono il metodo più completo per valutare la coagulopatia del singolo paziente. I TVC valutano globalmente la coagulopatia fornendo una rappresentazione grafica dell'intera cascata della coagulazione dall'inizio del coagulo fino alla fibrinolisi. Il TEG seriale su paziente con trauma grave dimostra il passaggio dall'ipocoagulabilità di riferimento all'ipercoagulabilità post-lesione o post-chirurgica, legittimando anche la prevenzione del TEV ^{653,654}. Stutz et al. descrivono l'utilità dei TVC nel valutare la "zona sicura" per l'anticoagulazione, in cui i pazienti non sono né sottotrattati e non protetti da TEV né sovratrattati e a rischio di emorragie postoperatorie indesiderate e/o di complicanze della ferita ⁶⁵⁵.

Rispetto ai test di coagulazione convenzionali [TCC]: tempo di tromboplastina parziale attivata [aPTT] e tempo di protrombina [PT]/rapporto internazionale normalizzato [INR]), la TEG ha dimostrato un beneficio in termini di mortalità nel guidare la trasfusione iniziale di emoderivati nel paziente politraumatizzato grave

⁶⁵⁶. La letteratura ortopedica sull'uso di TVC abbraccia in contemporanea anche la rianimazione nel trauma e l'emorragia grave. La TEG con mappatura piastrinica ha dimostrato un rapporto ridotto tra plasma fresco congelato (1 unità), globuli rossi concentrati (2.5 unità) e piastrine (2.8 unità) durante la trasfusione massiva in pazienti con gravi fratture pelviche ⁶⁵⁷. In uno studio diverso, un tempo di reazione nella TEG (R-time) > 6 min si è dimostrato fattore di rischio indipendente di morte nei pazienti con fratture pelviche (OR 16; IC 95% 5.4-53, $p = 0.0010$) senza associazione significativa con i TCC ⁶⁵⁸. Un'altra revisione retrospettiva di trasfusioni perioperatorie durante interventi ortopedici per patologie della colonna vertebrale, fratture e sostituzione protesica articolare ha riscontrato che la terapia trasfusionale guidata da TEG, rispetto ai TCC, aveva ridotto e ottimizzato le componenti del sangue ($p < 0.05$), con un miglior funzionamento della coagulazione ($p < 0.05$) e una riduzione della durata della degenza ospedaliera ($p < 0.001$), mentre il rischio di sanguinamento e di trombosi non sono stati studiati in modo specifico ⁶⁵⁹.

È stato dimostrato che la progressione verso uno stato di ipercoagulabilità avviene precocemente nella fase traumatica o postoperatoria. Uno studio prospettico di coorte su politraumatizzati ha riscontrato al ricovero ipercoagulabilità al TEG in 582/983 pazienti, con un tasso raddoppiato di TVP nonostante la profilassi rispetto ai pazienti ipocoagulanti al TEG ($p = 0.039$) ⁶⁶⁰. In una revisione sistematica di 31 studi che utilizzavano TEG in ortopedia, 17 studi hanno citato la MA come predittore significativo di TEV su un totale di 6348 pazienti ⁶⁶¹. Nell'ambito di questa revisione, Brown et al. hanno eseguito una metanalisi selezionata di 5 studi con 3180 pazienti per determinare se una MA > 65 mm fosse predittiva di TEV, riscontrando un OR non significativo di 1.31 (IC 95%, 0.74-2.34, $p = 0.175$). Va notato che in letteratura il valore MA di cutoff per definire l'ipercoagulabilità rimane incoerente, il che ne limita il valore predittivo. Da questa analisi comunque emerge che la TEG ha sistematicamente dimostrato un'ipercoagulabilità che inizia subito dopo l'intervento chirurgico ⁶⁶¹. Gli studi di Gary et al. ⁶⁶² e Cotton et al. ⁶⁶³ sono stati esclusi da questa metanalisi nonostante fossero i primi ad indicare che una MA > 65 mm al ricovero era una soglia utile a predire il TEV nei pazienti con trauma ortopedico. In una coorte retrospettiva di 1818 pazienti traumatologici stratificati per punteggi di gravità della lesione alle estremità ≥ 2 (gruppo ORTHO) e < 2 (gruppo non-ORTHO), una MA > 65 mm al ricovero comportava un OR di 3.66 per lo sviluppo di TEV e una MA > 72 mm aumentava l'OR a 6.70 ⁶⁶². Nello studio prospettico The Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR), si sono registrati episodi di TEV precoci (< 12 giorni) e tardivi (> 12 giorni) in pazienti traumatologici, con predominanza di

eventi precoci verificatisi entro 72 ore dal ricovero in ospedale e rischio aumentato per i pazienti con fratture pelviche e/o femorali ⁶⁶⁴. Lo shutdown (arresto) della fibrinolisi, che descrive lo stato di ipercoagulabilità associato al periodo posttraumatico, è stato studiato come fattore prognostico di TEV a seguito di trauma ortopedico. Nelson et al. hanno riscontrato che lo shutdown fibrinolitico evidenziato alla TEG nella valutazione iniziale di fratture pelviche non era predittivo di TEV ⁶⁶⁵. L'assenza di correlazione non sorprende in quanto la determinazione di shutdown fibrinolitico era riferita solo alla valutazione iniziale del caso. È probabile che un arresto prolungato per più ore o giorni (rispetto all'arresto iniziale della fibrinolisi) sia un migliore fattore predittivo del rischio trombotico ^{665,666}. Studi futuri su TVC seriali in un arco temporale di mesi dopo trauma/intervento chirurgico ortopedico maggiore potrebbero convalidare la durata della tromboprofilassi.

L'uso di esami TEG seriali ha portato a una migliore comprensione della coagulopatia durante la fase perioperatoria. In un piccolo studio su 10 interventi di PTG, 10 interventi di PTA e altri 10 interventi chirurgici sugli arti inferiori (gruppo di controllo), Okamura et al. hanno riscontrato un aumento dei valori di MA e dell'indice di coagulazione 24 ore dopo l'intervento di PTG e PTA rispetto a prima dell'anestesia, segno dello stato di ipercoagulabilità precoce che può verificarsi dopo artroprotesi ⁶⁶⁷. Durante un riesame di 45 pazienti anziani (età > 65 anni) sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore Kim et al. hanno rilevato che i tracciati TEG intraoperatori mostravano un aumento dell'ipercoagulabilità, con una riduzione del tempo R e un aumento dell'angolo alfa e dei valori MA ($p < 0.05$). Questi livelli tendevano a tornare normali nel postoperatorio confrontati con la TEG preoperatoria ⁶⁶⁸. Infine, mediante TEG seriale effettuata nel preoperatorio, nel postoperatorio immediato e nel postoperatorio a 6 settimane, si è riscontrata ipercoagulabilità in 250 pazienti con fratture del collo femorale, il che convalida una correlazione con lo sviluppo di TEV ⁶⁶⁹.

In generale, c'è scarsità di letteratura ortopedica sull'uso routinario della TEG come test aggiuntivo per guidare la gestione perioperatoria rispetto ad altre sottospecialità chirurgiche. I TVC si sono evoluti in sistemi a cartuccia più riproducibili e meno operatore-dipendenti, capaci di produrre risultati rapidi. Sono necessari futuri studi controllati in ortopedia per determinare il ruolo effettivo dei TVC nel predire il rischio di TEV del paziente e il loro valore nel valutare l'efficacia e la durata della tromboprofilassi. I chirurghi ortopedici devono acquisire una maggiore familiarità con i fondamenti dei TVC, in quanto attengono alla valutazione dello spettro di coagulopatia e all'individualizzazione dell'assistenza chirurgica.

Bibliografia

649. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma*. 2002 Jul; 53(1):142-64.
650. Morris RJ, Woodcock JP. Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis. *Ann Surg*. 2004 Feb;239(2):162-71.
651. Sagi HC, Ahn J, Ciesla D, Collinge C, Molina C, Obremskey WT, Guillaumondegui O, Tornetta P 3rd; Orthopaedic Trauma Association Evidence Based Quality Value and Safety Committee. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopaedic Trauma Patients: A Survey of OTA Member Practice Patterns and OTA Expert Panel Recommendations. *J Orthop Trauma*. 2015 Oct;29(10):e355-62.
652. Parvizi J, Azzam K, Rothman RH. Deep venous thrombosis prophylaxis for total joint arthroplasty: American Academy of Orthopaedic Surgeons guidelines. *J Arthroplasty*. 2008 Oct;23(7)(Suppl):2-5.
653. Holley AD, Reade MC. The 'procoagulopathy' of trauma: too much, too late? *Curr Opin Crit Care*. 2013 Dec;19(6):578-86.
654. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, Schöchl H, Hunt BJ, Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Apr 29;7(1):30.
655. Stutz CM, O'Rear LD, O'Neill KR, Tamborski ME, Crosby CG, Devin CJ, Schoenecker JG. Coagulopathies in orthopaedics: links to inflammation and the potential of individualizing treatment strategies. *J Orthop Trauma*. 2013 Apr;27(4): 236-41.
656. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, Wohlauser MV, Barnett CC, Bensard DD, Biffl WL, Burlew CC, Johnson JL, Pieracci FM, Jurkovich GJ, Banerjee A, Silliman CC, Sauaia A. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg*. 2016 Jun;263(6):1051-9.
657. Mamczak CN, Maloney M, Fritz B, Boyer B, Thomas S, Evans E, Ploplis VA, Castellino FJ, McCollester J, Walsh M. Thromboelastography in Orthopaedic Trauma Acute Pelvic Fracture Resuscitation: A Descriptive Pilot Study. *J Orthop Trauma*. 2016 Jun;30(6):299-305.

658. Kane I, Ong A, Orozco FR, Post ZD, Austin LS, Radcliff KE. Thromboelastography predictive of death in trauma patients. *Orthop Surg*. 2015 Feb; 7(1):26-30.
659. Zhang Y, Song Y, Zhang Y, Yu L, Zhang K. Thromboelastogram-Guided Transfusion Therapy Reduces Blood-Component Transfusion and Improves Coagulation Function during Orthopedic Surgery. *J Nanomater*. 2021;2021: e8218042.
660. Brill JB, Badiee J, Zander AL, Wallace JD, Lewis PR, Sise MJ, Bansal V, Shackford SR. The rate of deep vein thrombosis doubles in trauma patients with hypercoagulable thromboelastography. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 Sep;83(3): 413-9.
661. Brown W, Lunati M, Maceroli M, Ernst A, Staley C, Johnson R, Schenker M. Ability of Thromboelastography to Detect Hypercoagulability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Orthop Trauma*. 2020 Jun;34(6):278-86.
662. Gary JL, Schneider PS, Galpin M, Radwan Z, Munz JW, Achor TS, Prasarn ML, Cotton BA. Can Thromboelastography Predict Venous Thromboembolic Events in Patients With Severe Extremity Trauma? *J Orthop Trauma*. 2016 Jun; 30(6):294-8.
663. Cotton BA, Minei KM, Radwan ZA, Matijevic N, Pivalizza E, Podbielski J, Wade CE, Kozar RA, Holcomb JB. Admission rapid thromboelastography predicts development of pulmonary embolism in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Jun;72(6):1470-5, discussion :1475-7.
664. Myers SP, Brown JB, Leeper CM, Kutcher ME, Chen X, Wade CE, Holcomb JB, Schreiber MA, Cardenas JC, Rosengart MR, Neal MD; PROPPR study group. Early versus late venous thromboembolism: A secondary analysis of data from the PROPPR trial. *Surgery*. 2019 Sep;166(3):416-22.
665. Nelson JT, Coleman JR, Carmichael H, Mauffrey C, Vintimilla DR, Samuels JM, Sauaia A, Moore EE. High Rate of Fibrinolytic Shutdown and Venous Thromboembolism in Patients With Severe Pelvic Fracture. *J Surg Res*. 2020 Feb; 246:182-9.
666. Meizoso JP, Karcutskie CA, Ray JJ, Namias N, Schulman CI, Proctor KG. Persistent Fibrinolysis Shutdown Is Associated with Increased Mortality in Severely Injured Trauma Patients. *J Am Coll Surg*. 2017 Apr;224(4):575-82.
667. Okamura K, Nakagawa I, Hidaka S, Okada Y, Kubo T, Kato T. [Perioperative changes of blood coagulability evaluated by thromboelastography (TEG) in patients undergoing total knee and total hip arthroplasty]. *Masui*. 2007 Jun;56(6):645-9. Japanese.

668. Kim CJ, Ryu KH, Park SC, Lee J. Perioperative Changes in Thromboelastogram in Elderly Patients Receiving Major Orthopedic Surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2015; 50(4):422-7.
669. Wilson D, Cooke EA, McNally MA, Wilson HK, Yeates A, Mollan RA. Changes in coagulability as measured by thrombelastography following surgery for proximal femoral fracture. *Injury.* 2001 Dec;32(10):765-70.

Q28 - La trombosi venosa profonda degli arti inferiori che insorge dopo intervento di artroprotesi si propaga causando embolia polmonare?

Risposta/Raccomandazione. La propagazione della TVP che causa EP è stata descritta in pazienti con coaguli spontanei e attribuita al fenotipo protrombotico dell'individuo. Sebbene sia noto che un'EP può derivare da una TVP, non sembra esistere una relazione diretta tra la propagazione della TVP e un'EP nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche, in particolare a intervento di artroprotesi.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 90.59% in disaccordo 5.94% astenuti 3.47% (forte consenso).

Razionale. È fondamentale comprendere la storia naturale, la prognosi e le implicazioni del TEV che si verifica come conseguenza di interventi ortopedici. Nonostante i tassi di TVP scendano fino a 0.4% dopo intervento di PTA e a 0.8% dopo PTG, non c'è consenso sul rischio di propagazione della TVP distale ai polmoni ⁶⁷⁰⁻⁶⁷³. Gran parte della letteratura relativa alla storia naturale del TEV si riferisce a TVP spontanea o provocata nel contesto di fattori di rischio protrombotico, la cui fisiopatologia differisce dalla TVP provocata postoperatoria ⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁶. Non è stata dimostrata una relazione causale tra TVP ed EP nei pazienti sottoposti ad artroprotesi degli arti inferiori ^{670,677,678}.

La chirurgia è stata segnalata come fattore scatenante sostanziale ma transitorio per il TEV ⁶⁷⁹⁻⁶⁸¹. L'attivazione locale della cascata della coagulazione inizia intraoperatoriamente a seguito del danno endoteliale e del rilascio di tromboplastina tissutale, che promuove un circuito di feedback infiammatorio che coinvolge proteine procoagulanti e filamenti di fibrina ^{682,683}. Questo ambiente protrombotico transitorio, che include le tasche delle valvole venose distali che forniscono un nidus per la formazione di coaguli, predispone i pazienti ortopedici a un tasso più elevato di TVP omolaterale rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non ortopedica ^{676,682,684}. Tuttavia, un'analisi retrospettiva tra specialità chirurgiche ha mostrato che i tassi di EP

nel gruppo sottoposto a interventi di artroprotesi non erano superiori a quelli dei pazienti sottoposti a interventi gastrointestinali, vascolari o ginecologici ⁶⁸⁵. Se una TVP dovesse propagarsi sistematicamente causando un'EP dopo intervento di artroprotesi, rispetto ad altre specialità chirurgiche in letteratura si apprezzerrebbe un'incidenza di EP significativamente aumentata in proporzione a quella dei tassi di TVP, ma non è così.

Si ritiene che l'EP si origini più comunemente da un trombo distale consolidato che si sposta, viaggia all'interno del sistema circolatorio di ritorno ai polmoni, ostruisce le arteriole all'interno del sistema vascolare polmonare e causa ischemia ⁶⁷⁴. La trombosi può anche insorgere direttamente all'interno del sistema vascolare polmonare. I pazienti a rischio di trombosi dell'arteria polmonare in situ mostrano un fenotipo protrombotico pronunciato, con apporti da varianti anormali del fibrinogeno, storia familiare, malattie autoimmuni, disregolazione endocrina e tumore in fase attiva ^{674,686,687}. Diversamente da entrambe le vie fisiopatologiche ematologiche, è dimostrato che durante gli interventi di artroprotesi l'aumentata pressione intramidollare embolizza frammenti protrombotici di grasso, midollo osseo e cemento attraverso le vene sistemiche nel sistema vascolare polmonare ^{682,688,689}. Si è ipotizzato che l'attivazione della trombogenesi negli arti e a livello polmonare, mediante l'esposizione alla tromboplastina, contribuisca ai tassi di TVP ed EP dopo artroprotesi, comunque sono state adottate misure intraoperatorie per mitigare questo processo ^{682,689}. La manifestazione dell'EP sintomatica è un processo multifattoriale complesso con più vie fisiopatologiche che probabilmente coesistono in pazienti geneticamente suscettibili; tuttavia, la propagazione di un trombo degli arti non sembra contribuire sostanzialmente al peso dell'EP correlata all'intervento di artroprotesi ⁶⁹⁰⁻⁶⁹².

C'è poca letteratura utile a far chiarezza sull'evoluzione della TVP asintomatica incidentale, come evidenziato dalla mancanza di consenso all'interno delle linee guida pubblicate ^{676,693-695}. Studi osservazionali hanno confermato che la maggior parte delle TVP isolate mostrano un decorso clinico regolare, senza embolizzazione ⁶⁹⁶. La metà di tali trombi si manifesta al momento dell'intervento chirurgico e si risolve spontaneamente nel postoperatorio entro le prime 72 ore ⁶⁹⁶. La TVP prossimale spontanea invece è preoccupante, data la tendenza a propagarsi causando EP e il rischio di recidiva ⁶⁹⁶⁻⁷⁰¹. Nel contesto postoperatorio, tuttavia, i tassi di EP non sembrano correlati con l'incidenza osservata di TVP prossimale, che è stata identificata nel 27% di tutte le TVP dopo PTA e nel 15% di tutte le TVP dopo PTG ^{702,703}. Un aumento del tasso di TVP prossimale in pazienti sottoposti a PTA non si è tradotto in un aumento del carico di EP rispetto ai pazienti sottoposti a PTG ^{691,704}.

I progressi significativi compiuti nella lotta al TEV grazie alla profilassi perioperatoria e alla mobilitazione precoce si possono apprezzare attraverso la diminuzione dell'incidenza della TVP conseguente ad artroprotesi ^{675,705,706}. Per contro, grazie ai progressi radiologici, e all'abilità di discernere emboli ancora più piccoli, negli ultimi due decenni si è osservato un aumento dell'incidenza di EP ^{707,708}. L'elevata sensibilità dell'angiografia polmonare con acquisizione tomografica computerizzata multidetector consente di rilevare nel contesto postoperatorio malattie clinicamente non significative che si manifestano nel perimetro del sistema vascolare polmonare ⁷⁰⁸⁻⁷¹⁰. Nonostante la profilassi e i percorsi di *enhanced recovery*, il tasso di EP clinicamente significativa persiste tra 0.2 e 1.1% tra tutti i pazienti sottoposti ad artroprotesi ^{691,711-713}. La proporzione di pazienti sottoposti ad artroprotesi a rischio di sviluppare EP è rimasta costante negli ultimi due decenni, indipendentemente dal rispetto delle linee guida volte a ridurre il reperto flebografico di TVP ^{676,713}. Sebbene la TVP spontanea degli arti inferiori comporti un rischio di propagazione, non è stato dimostrato che ciò si verifichi nel contesto ortopedico perioperatorio provocato ^{670,673}. Si ritiene che l'EP si manifesti attraverso l'interazione di molteplici processi fisiopatologici, molto probabilmente in pazienti geneticamente suscettibili sottoposti ad artroprotesi. Mancano solide evidenze scientifiche che indaghino sulla tendenza a propagarsi della TVP postoperatoria provocata. La ricerca attuata mediante studi prospettici rigorosi giocherà un ruolo fondamentale nel chiarire la comprensione del TEV perioperatorio come malattia, in particolare la storia naturale e la prognosi nel paziente sottoposto a intervento di artroprotesi.

Bibliografia

670. Parvizi J, Jacovides CL, Bican O, Purtill JJ, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Is deep vein thrombosis a good proxy for pulmonary embolus? J Arthroplasty. 2010 Sep;25(6)(Suppl):138-44.
671. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? J Arthroplasty. 2020 Jan;35(1):259-64.
672. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtman I, Münzel T, Engelhardt M, Eckhard L, Konstantinides SV, Drees P. Venous thromboembolism in patients hospitalized for knee joint replacement surgery. Sci Rep. 2020 Dec 31;10(1): 22440.
673. Callaghan JJ, Dorr LD, Engh GA, Hanssen AD, Healy WL, Lachiewicz PF, Lonner JH, Lotke PA, Ranawat CS, Ritter MA, Salvati EA, Sculco TP, Thornhill TS; American College of Chest Physicians.

- Prophylaxis for thromboembolic disease: recommendations from the American College of Chest Physicians—are they appropriate for orthopaedic surgery? *J Arthroplasty*. 2005 Apr;20(3):273-4.
674. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, Rodger M, Vonk Noordegraaf A, Klok FA. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 May 17;4:18028
675. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, Kahn SR, Rahman M, Rajasekhar A, Rogers FB, Smythe MA, Tikkinen KAO, Yates AJ, Baldeh T, Balduzzi S, Brozek JL, Ikbaltzeta IE, Johal H, Neumann I, Wiercioch W, Yepes-Nuñez JJ, Schünemann HJ, Dahm P. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23): 3898-944.
676. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *J Clin Med*. 2020 Aug 1;9(8):2467.
677. Della Valle CJ, Steiger DJ, DiCesare PE. Duplex ultrasonography in patients suspected of postoperative pulmonary embolism following total joint arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2003 Aug;32(8):386-8.
678. Westrich GH, Farrell C, Bono JV, Ranawat CS, Salvati EA, Sculco TP. The incidence of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a specific hypotensive epidural anesthesia protocol. *J Arthroplasty*. 1999 Jun;14(4):456-63.
679. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003 Sep;90(3):446-55.
680. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*. 2005 Feb-Mar;51(2-3):70-8.
681. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med*. 1998 Jul 27;158(14):1525-31.
682. Pitto RP, Hamer H, Fabiani R, Radespiel-Troeger M, Koessler M. Prophylaxis against fat and bone-marrow embolism during total hip arthroplasty reduces the incidence of postoperative deepvein thrombosis: a controlled, randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2002 Jan;84(1):39-48.

683. Salvati EA, Pellegrini VD Jr, Sharrock NE, Lotke PA, Murray DW, Potter H, Westrich GH. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2000 Feb;82(2):252-70.
684. Dahl OE. Thromboprophylaxis in hip arthroplasty. New frontiers and future strategy. *Acta Orthop Scand*. 1998 Aug;69(4):339-42.
685. Caron A, Depas N, Chazard E, Yelnik C, Jeanpierre E, Paris C, Beuscart JB, Ficheur G. Risk of Pulmonary Embolism More Than 6 Weeks After Surgery Among Cancer-Free Middle-aged Patients. *JAMA Surg*. 2019 Dec 1;154(12):1126-32.
686. Quarck R, Wynants M, Verbeken E, Meyns B, Delcroix M. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015 Aug;46(2):431-43.
687. Cao Y, Geng C, Li Y, Zhang Y. In situ Pulmonary Artery Thrombosis: A Previously Overlooked Disease. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 8;12:671589.
688. Malhotra R, Singla A, Lekha C, Kumar V, Karthikeyan G, Malik V, Mridha AR. A prospective randomized study to compare systemic emboli using the computer- assisted and conventional techniques of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Jun 3;97(11):889-94.
689. Rothberg DL, Makarewich CA. Fat Embolism and Fat Embolism Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Apr 15;27(8):e346-55.
690. Heit JA, Lahr BD, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study. *Thromb Res*. 2015 Aug;136(2):298-307.
691. Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Mar 9;4(3):366-76.
692. Zöller B, Svensson PJ, Sundquist J, Sundquist K, Pirouzifard M. Postoperative Joint Replacement Complications in Swedish Patients With a Family History of Venous Thromboembolism. *JAMA Netw Open*. 2018 Sep 7;1(5):e181924.
693. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. 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-96S.
694. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost*. 2012 Jan;10(1):11-9.
695. Fleck D, Albadawi H, Wallace A, Knuttinen G, Naidu S, Oklu R. Below- knee deep vein thrombosis (DVT): diagnostic and treatment patterns. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Dec;7(Suppl 3):S134-9.
696. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I22-30.
697. Masuda EM, Kessler DM, Kistner RL, Eklof B, Sato DT. The natural history of calf vein thrombosis: lysis of thrombi and development of reflux. *J Vasc Surg*. 1998 Jul;28(1):67-73, discussion :73-4.
698. Kazmers A, Groehn H, Meeker C. Acute calf vein thrombosis: outcomes and implications. *Am Surg*. 1999 Dec;65(12):1124-7, discussion :1127-8.
699. Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Roderigo G, Guazzaloca G, Brusi C, Valdré L, Conti E, Sartori M, Legnani C. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost*. 2010 Nov;104(5):1063-70.
700. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1630-6.
701. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, Palareti G, Poli D, Tait RC, Iorio A. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 Nov;8(11):2436-42.
702. Ciccone WJ 2nd, Fox PS, Neumyer M, Rubens D, Parrish WM, Pellegrini VD Jr. Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 1998 Aug;80(8):1167-74.
703. Ciccone WJ 2nd, Reid JS, Pellegrini VD Jr. The role of ultrasonography in thromboembolic disease management in the orthopaedic patient. *Iowa Orthop J*. 1999;19:18-25.
704. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, Colin C, Ghali WA, Burnand B; IMECCHI Group. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and

- knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA*. 2012 Jan 18;307(3):294-303.
705. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
706. 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 Jun; 133(6) (Suppl):381S-453S.
707. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985- 2009). *Am J Med*. 2014 Sep;127(9):829-39.e5.
708. D'Apuzzo MR, Keller TC, Novicoff WM, Browne JA. CT pulmonary angiography after total joint arthroplasty: overdiagnosis and iatrogenic harm? *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Sep;471(9):2737-42.
709. Messerschmidt C, Friedman RJ. Clinical experience with novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after elective hip and knee arthroplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Apr;35(4):771-8.
710. Karayiannis PN, Hill JC, Stevenson C, Finnegan S, Armstrong L, Beverland D. CT pulmonary angiography in lower limb arthroplasty: A retrospective review of 11 249 patients over 11 years. *Bone Joint J*. 2018 Jul;100-B(7):938-44.
711. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
712. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):903-12.
713. Lieberman JR, Cheng V, Cote MP. Pulmonary Embolism Rates Following Total Hip Arthroplasty With Prophylactic Anticoagulation: Some Pulmonary Emboli Cannot Be Avoided. *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):980-6.

Q29 - Come devono essere gestiti i pazienti con TVP prossimale (poplitea o sovrappoplitea) postoperatoria?

Risposta/Raccomandazione. In accordo con le attuali linee guida, si raccomanda di prendere in considerazione il trattamento della TVP prossimale che interessa i vasi poplitei o sovrappoplitei e si manifesta in modo acuto in pazienti sottoposti a interventi ortopedici.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 98.54%, in disaccordo 0.97%, astenuti 0.49% (forte consenso).

Razionale. Il TEV è una complicanza ben nota conseguente a interventi di chirurgia ortopedica a carico degli arti inferiori ^{714,715}. Il picco di insorgenza della TVP è entro due o tre settimane postoperatorie ^{716,717}, con il rischio che rimane elevato per 6-12 settimane, per poi diminuire gradualmente fino a 4-6 mesi dall'intervento ⁷¹⁸⁻⁷²¹. La TVP prossimale asintomatica, che colpisce i vasi poplitei e sovrappoplitei, risulta rappresentare il 27% di tutte le TVP che si verificano dopo l'intervento di PTA e il 15% di tutte le TVP conseguenti al PTG ^{722,723}. Le TVP prossimali spontanee sono motivo di preoccupazione, in primo luogo, per la tendenza a recidivare ⁷²⁴⁻⁷²⁹, poi per l'alta potenzialità di propagarsi e causare EP ⁷²⁴⁻⁷²⁹. Tuttavia, tale relazione causale non è stata dimostrata nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici ⁷³⁰⁻⁷³². Per quanto concerne la TVP spontanea, le linee guida pubblicate concordano nel sancire che la TVP prossimale debba essere trattata per evitarne la progressione e prevenire un'EP potenzialmente fatale. Una relazione causale tra la TVP postoperatoria provocata e l'EP deve ancora essere chiaramente dimostrata nel contesto ortopedico; tuttavia, in attesa di chiarimenti tramite studi ufficiali e nonostante i gravi rischi associati alla somministrazione di anticoagulanti, il trattamento è attualmente raccomandato nell'ambito delle linee guida pubblicate ^{718,732-735}.

Sulla questione esistono linee guida prodotte da varie organizzazioni: L'ACCP, la *European Society of Cardiology* (ESC) e l'*American Society of Hematology* (ASH) suggeriscono che la TVP prossimale postoperatoria acuta sia trattata con un agente anticoagulante, preferibilmente un DOAC ^{733,736-738}. Le linee guida prevedono inoltre che alcuni DOAC, nello specifico dabigatran ed edoxaban, debbano essere somministrati dopo 5-10 giorni di EBPM per via parenterale ^{733,737,738}. L'ACCP suggerisce che un antagonista della vitamina K venga preferito come seconda linea rispetto alla terapia con EBPM, dopo un adeguato *bridging*, raccomandando un target di INR di 2.0-3.0 per la durata del trattamento ^{718,737-739}. Nei pazienti con

tumore in fase attiva e TVP postoperatoria acuta confermata, l'ACCP e l'ESC suggeriscono EBPM come prima linea, dato il suo profilo favorevole per la riduzione delle recidive di TEV in tali pazienti^{733,737,740}, anche se si osserva un crescente interesse per l'uso dei DOAC.

Le linee guida menzionate raccomandano di continuare l'anticoagulazione per tre mesi^{718,733,737,738}. La decisione di prolungare il trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul rapporto rischio-beneficio per ogni singolo paziente⁷³³.

Diversamente, nel caso in cui la TVP postoperatoria dopo chirurgia ortopedica sugli arti inferiori sia solo sospetta (considerato che il punteggio di Wells è di almeno 2 per i primi tre mesi), le linee guida suggeriscono di iniziare il trattamento con anticoagulante per via parenterale qualora un'ecodoppler diagnostico debba essere ritardato per più di 4 ore^{718,733,741}. Gli attuali servizi sanitari non possono garantire un'ecodoppler entro questo lasso di tempo, in particolare quando i pazienti si presentano in acuto durante il fine settimana. Dati gli aumentati rischi di ematoma, secrezione dalla ferita e infezione del sito chirurgico (SSI) associati all'anticoagulazione in ambito perioperatorio, i chirurghi ortopedici hanno delle riserve a cominciare l'anticoagulazione terapeutica prima di confermare la diagnosi⁷³²⁻⁷³⁵. Forse, nel contesto di sospetta TVP quando un Doppler non può essere eseguito entro 4 ore, i pazienti che hanno subito un intervento ortopedico a carico degli arti inferiori dovrebbero continuare il loro regime di profilassi per il TEV prima di organizzare un esame urgente il giorno successivo, a meno che non siano considerati ad alto rischio a causa di un'anamnesi di trombofilia o di tumore in fase attiva.

L'anticoagulazione è preferibile alla trombolisi catetereguidata, alla trombolisi sistemica e alla trombectomia venosa chirurgica, nel contesto della TVP prossimale postoperatoria acuta che non minaccia l'arto^{718,733,737,738,742,743}. La trombolisi catetere-guidata adiuvante può essere presa in considerazione nei pazienti con malattia ileofemorale acuta, con sintomi da meno di 14 giorni e un'aspettativa di vita superiore a 1 anno⁷³³. I filtri della vena cava inferiore sono consigliati solo per i pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante e il loro uso di routine in aggiunta all'anticoagulazione non è raccomandato^{718,737,738,744-747}.

Si raccomanda la deambulazione, anche se il dolore intenso e la tumefazione possono costringere a differirla^{718,733}. Le calze elastiche compressive non sono raccomandate di routine nel contesto di una TVP prossimale postoperatoria acuta, a meno che non forniscano un sollievo sintomatico, poiché la letteratura non ha dimostrato alcun beneficio nel prevenire l'insorgenza della sindrome post trombotica^{733,737,738}.

Mentre le linee guida suggeriscono la terapia anticoagulante in base alle caratteristiche di una categoria di pazienti, la scelta del trattamento ottimale per ciascun individuo deve essere fatta sulla base di un'attenta valutazione del rischio, includendo le preferenze del paziente e dei familiari, dopo consenso informato e condivisione del processo decisionale.

Bibliografia

714. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuizzi NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259-64.
715. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtman I, Münzel T, Engelhardt M, Eckhard L, Konstantinides SV, Drees P. Venous thromboembolism in patients hospitalized for knee joint replacement surgery. *Sci Rep*. 2020 Dec 31;10(1):22440.
716. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, Beral V; Million Women Study collaborators. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Dec 3;339:b4583.
717. Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Mar 9;4(3):366-76.
718. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):7S-47S. Erratum in: *Chest*. 2012 Apr;141(4):1129.
719. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010 Mar 6; 375(9717):807-15.
720. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2487-98.

721. Caron A, Depas N, Chazard E, Yelnik C, Jeanpierre E, Paris C, Beuscart JB, Ficheur G. Risk of Pulmonary Embolism More Than 6 Weeks After Surgery Among Cancer-Free Middle-aged Patients. *JAMA Surg.* 2019 Dec 1;154(12):1126-32.
722. Ciccone WJ 2nd, Fox PS, Neumyer M, Rubens D, Parrish WM, Pellegrini VD Jr. Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1998 Aug;80(8):1167-74.
723. Ciccone WJ 2nd, Reid JS, Pellegrini VD Jr. The role of ultrasonography in thromboembolic disease management in the orthopaedic patient. *Iowa Orthop J.* 1999;19:18-25.
724. Masuda EM, Kessler DM, Kistner RL, Eklof B, Sato DT. The natural history of calf vein thrombosis: lysis of thrombi and development of reflux. *J Vasc Surg.* 1998 Jul;28(1):67-73, discussion:73-4.
725. Kazmers A, Groehn H, Meeker C. Acute calf vein thrombosis: outcomes and implications. *Am Surg.* 1999 Dec;65(12):1124-7, discussion :1127-8.
726. Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Roderigo G, Guazzaloca G, Brusi C, Valdré L, Conti E, Sartori M, Legnani C. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost.* 2010 Nov;104(5):1063-70.
727. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23) (Suppl 1):I22-30.
728. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010 Apr 13;121(14):1630-6.
729. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, Palareti G, Poli D, Tait RC, Iorio A. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010 Nov;8(11):2436-42.
730. Della Valle CJ, Steiger DJ, DiCesare PE. Duplex ultrasonography in patients suspected of postoperative pulmonary embolism following total joint arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2003 Aug;32(8):386-8.

731. Westrich GH, Farrell C, Bono JV, Ranawat CS, Salvati EA, Sculco TP. The incidence of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a specific hypotensive epidural anesthesia protocol. *J Arthroplasty*. 1999 Jun;14(4):456-63.
732. Parvizi J, Jacovides CL, Bican O, Purtill JJ, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Is deep vein thrombosis a good proxy for pulmonary embolus? *J Arthroplasty*. 2010 Sep;25(6)(Suppl):138-44.
733. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MPA, Büller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4208-18.
734. Galat DD, McGovern SC, Hanssen AD, Larson DR, Harrington JR, Clarke HD. Early return to surgery for evacuation of a postoperative hematoma after primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Nov;90(11):2331-6.
735. D'Apuzzo MR, Keller TC, Novicoff WM, Browne JA. CT pulmonary angiography after total joint arthroplasty: overdiagnosis and iatrogenic harm? *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Sep;471(9):2737-42.
736. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. 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-96S.
737. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.
738. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C, Vedantham S, Verhamme P, Witt DM, D Florez I, Izcovich A, Nieuwlaat R, Ross S, J Schünemann H, Wiercioch W, Zhang Y, Zhang Y. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693-738.

739. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, Gandara E, Wells G, Carrier M. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2014 Sep 17;312(11):1122-35.
740. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014 Dec;134(6): 1214-9.
741. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. 2020. Accessed 24th October 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>
742. Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw NE, Slagsvold CE, Ghanima W, Sandvik L, Hafsahl G, Holme PA, Holmen LO, Njaaastad AM, Sandbæk G, Sandset PM; CaVenT Study Group. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 Feb;3(2):e64-71.
743. Garcia MJ, Lookstein R, Malhotra R, Amin A, Blitz LR, Leung DA, Simoni EJ, Soukas PA. Endovascular management of deep vein thrombosis with rheolytic thrombectomy: final report of the prospective multicenter PEARL (peripheral use of angiojet rheolytic thrombectomy with a variety of catheter lengths) registry. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 Jun;26(6):777-85, quiz :786.
744. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
745. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):409-15.
746. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):416-22.

747. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, Falvo N, Meneveau N, Quere I, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Seinturier C, Sevestre MA, Beregi JP, Tardy B, Lacroix P, Presles E, Leizorovicz A, Decousus H, Barral FG, Meyer G; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. JAMA. 2015 Apr 28;313(16):1627-35.

Q30 - Come devono essere gestiti i pazienti con TVP distale postoperatoria?

Risposta/Raccomandazione. In assenza di prove concrete, il Panel ritiene che i pazienti con TVP distale isolata possono essere monitorati senza trattamento o trattati con ASA.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 79.70%, in disaccordo 14.85%, astenuti 5.45% (forte consenso).

Razionale. È comunemente accettato che i pazienti con TVP prossimale postoperatoria (in corrispondenza o al di sopra della vena poplitea) o EP debbano essere sottoposti a trattamento anticoagulante^{748,749}. Non è noto, invece, se i pazienti con una TVP distale (sottopoplitea) debbano essere trattati o se ne debba semplicemente monitorare il decorso.

La principale preoccupazione per la presenza di TVP è che gli emboli possano propagarsi meccanicamente alle vene prossimali e al sistema vascolare polmonare, con conseguente EP e possibile esito fatale⁷⁴⁸. In base a letteratura non recente il tasso di progressione della TVP varia da 0 a 44%⁷⁴⁹⁻⁷⁵¹. Due recenti revisioni sistematiche di pazienti misti chirurgici e non chirurgici hanno dimostrato che circa il 9.0% delle TVP distali si sono estese prossimalmente^{749,752}. In un RCT su pazienti con TVP distale sintomatica che si presentavano al pronto soccorso, Horner et al. hanno rilevato che la propagazione, che comprendeva TVP prossimale ed EP, avveniva nell'11% dei casi nel gruppo trattato in modo conservativo rispetto allo 0% nel gruppo trattato con anticoagulanti⁷⁵³. Analogamente, nella loro revisione sistematica di pazienti prevalentemente non chirurgici, Lim et al. hanno concluso che il rischio di recidiva di TVP (OR 0.16, $p = 0.01$) o di estensione della TVP distale in una vena profonda prossimale (OR 0.29; $p < 0.004$) era maggiore se veniva adottata una strategia senza trattamento rispetto al trattamento con un farmaco anticoagulante⁷⁵⁴. Va segnalato che negli studi inclusi i regimi anticoagulanti erano di natura eterogenea, inclusa una combinazione variabile di eparina per via endovenosa, coumadin o EBPM (dalteparina, enoxaparina o nadroparina).

Altri studi hanno suggerito che la TVP distale isolata presenta un basso rischio di causare EP e può essere clinicamente non significativa, mettendo anche in dubbio il valore di un trattamento aggressivo e persino la necessità di un qualsiasi trattamento ^{755,756}. Palareti et al. hanno adottato un approccio di sorveglianza in 65 pazienti con TVP distale e fattori di rischio misti, tra cui tumore in fase attiva, immobilizzazione o chirurgia maggiore ⁷⁵⁵. La TVP distale isolata non trattata ha avuto un decorso clinicamente regolare al follow-up a 3 mesi, con un tasso di estensione della TVP nelle vene prossimali del 3.1%. Fleck et al. hanno riesaminato retrospettivamente 102 pazienti con diagnosi di TVP distale, di cui solo il 33.3% era stato operato di recente ⁷⁵⁶. Nonostante la maggior parte della loro coorte fosse stata trattata con anticoagulanti, non sono stati osservati casi di EP nel confronto pazienti trattati vs non trattati. Tassi relativamente elevati di propagazione di TVP prossimale nuova sono stati riportati nei pazienti con TVP distale non trattati (3/14; 21.4%), comunque la popolazione in studio aveva comorbidità significative, tra cui tumore in fase attiva in circa un terzo dei pazienti, limitando così la generalizzabilità ai pazienti ortopedici. I sostenitori del monitoraggio, piuttosto che del trattamento, dei pazienti con TVP distale citano i pericoli della somministrazione di farmaci anticoagulanti, come il sanguinamento, per disincentivare il trattamento di questi pazienti. Lo sviluppo di ematomi, la secrezione persistente dalla ferita e le conseguenti infezioni articolari periprotetiche sono stati tutti associati alla somministrazione di anticoagulanti, con l'ASA che comporta il rischio più basso ^{752,757-759}.

Di recente la Cochrane Library ha raccolto una revisione sistematica relativa alla gestione della TVP distale. Kirkilesis et al. hanno valutato 8 RCT su pazienti chirurgici e non chirurgici, che includevano 1239 partecipanti con TVP distale che sono stati randomizzati per il trattamento anticoagulante con antagonisti della vitamina K o senza anticoagulanti ⁷⁵². Tra i due gruppi di trattamento non è stata osservata alcuna differenza relativamente allo sviluppo di EP (RR 0.81, IC 95% 0.18-3.59). Il gruppo anticoagulante ha mostrato un rischio ridotto di TEV recidivante (RR 0.34, IC 95% 0.15-0.77), definito come qualsiasi recidiva di TVP nelle vene del polpaccio, o progressione della TVP alle vene prossimali, o sviluppo di EP entro 3 mesi. Anche la recidiva della TVP distale locale e la propagazione alle vene prossimali è risultata ridotta (RR 0.25, IC 95% 0.10-0.67). Gli autori hanno anche scoperto che il trattamento per ≥ 3 mesi riduceva l'incidenza di TEV ricorrente al 5.8% rispetto al 13.9% nei partecipanti trattati solo per 6 settimane. Sebbene non vi fosse alcuna differenza significativa tra i gruppi nelle emorragie maggiori, si è osservato un aumento di eventi emorragici non maggiori clinicamente rilevanti nel gruppo trattato con anticoagulanti (RR 3.34, IC 95% 1.07-10.46). Righini et al. hanno

condotto uno studio randomizzato in doppio cieco vs placebo su pazienti prevalentemente non chirurgici esaminando il trattamento della TVP distale sintomatica mediante EBPM. È risultato che l'EBPM non era migliore del placebo nel ridurre il rischio di estensione prossimale o di eventi di TEV (3% vs 5%, $p = 0.54$) in pazienti a basso rischio con TVP sintomatica al polpaccio ma aumentava il rischio di emorragia (differenza di rischio 4.1, IC 95% 0.4-9.2, $p = 0.025$). Va notato che questo studio era sottodimensionato al momento della pubblicazione per chiusura anticipata del reclutamento ⁷⁶⁰.

Vari studi retrospettivi hanno anche mostrato tassi relativamente bassi di propagazione della TVP distale indipendentemente dall'approccio terapeutico. Li et al. hanno valutato 310 pazienti consecutivi dopo chirurgia vascolare e ne hanno trovati 33 con TVP distale ⁷⁶¹. Questi pazienti sono stati randomizzati per terapia anticoagulante con EBPM a dose intera o dimezzata e non si è rilevata alcuna progressione della TVP in entrambi i gruppi. Parisi et al. hanno riferito di 171 pazienti con TVP distale trattati con EBPM e hanno mostrato che il 2.9% dei pazienti aveva una propagazione alle vene prossimali ⁷⁶². È importante ricordare che in questo studio la maggior parte dei pazienti con propagazione aveva un'anamnesi di TVP spontanea. Più recentemente, Tsuda et al. hanno seguito 742 pazienti consecutivi con ecodoppler postoperatorio dopo intervento di PTA ⁷⁶³, rilevando un'incidenza di TVP postoperatoria del 33%. Tutte le TVP distali postoperatorie che si sono verificate nelle vene del polpaccio ($n = 232$) non sono state trattate e sono rimaste benigne nel postoperatorio, senza casi di progressione alle vene prossimali durante il follow-up e, inoltre, il 93% delle TVP distali è scomparso all'*imaging* seriale.

L'efficacia dell'ASA nella profilassi del TEV dopo interventi di artroprotesi è ben studiata ⁷⁶⁴, eppure la sua efficacia come terapia antitrombotica dopo artroprotesi è meno chiara nel paziente ortopedico. In uno studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco su 402 pazienti non chirurgici con precedente TEV spontaneo, confrontando la profilassi con ASA rispetto al placebo Becattini et al. hanno mostrato una riduzione del 42% nell'incidenza di TVP recidivante ⁷⁶⁵. In un altro studio, Brighton et al. hanno anche dimostrato che l'ASA a basso dosaggio era efficace nel prevenire recidive di TEV (HR 0.66, $p = 0.01$) in un RCT con placebo su 822 pazienti non chirurgici dopo il loro primo episodio di TEV ⁷⁶⁶. Omari et al. hanno riferito retrospettivamente su 486 pazienti con TVP distale dopo intervento di PTG che sono stati trattati con 325 mg di ASA due volte al giorno ⁷⁶⁷. L'ecografia doppler di follow-up, eseguita su 459/486 casi (94.4%), ha dimostrato la risoluzione della TVP distale in 445/459 (96.9%) casi. La propagazione a una vena prossimale

diagnosticata mediante doppler si è verificata in 10/459 casi (2.2%). Un paziente con una TVP distale ha sviluppato un'EP a 6 settimane dall'intervento. Gli autori hanno concluso che c'era un basso tasso di propagazione della TVP distale nei pazienti trattati con ASA. Inoltre, nella terapia con ASA non sono stati osservati episodi emorragici significativi, complicanze correlate alla ferita o altri eventi avversi.

La maggior parte della letteratura che valuta il trattamento della TVP distale riguarda pazienti non chirurgici e non ortopedici. Queste categorie di pazienti spesso includono diagnosi e livelli di comorbidità eterogenei, compreso il cancro, che continuano a confondere la comprensione e forniscono prove limitate per guidare la gestione⁷⁶⁸. La TVP distale può essere trattata immediatamente dopo la diagnosi (con anticoagulante) o monitorata clinicamente ed ecograficamente (soprascedendo alla terapia anticoagulante e trattando solo un'eventuale progressione verso le vene prossimali o qualora venga identificata un'EP)⁷⁵². I dati che suggeriscono che la terapia anticoagulante è indicata per la TVP distale sono limitati e una simile strategia comporta un rischio di sovratrattamento se soppesata rispetto ai rischi dell'anticoagulante nel periodo postoperatorio.

Bibliografia

748. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Huang CC, Yu PC. Clinical significance of muscular deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Chang Gung Med J*. 2007 Jan-Feb;30(1):41-6.

749. Garry J, Duke A, Labropoulos N. Systematic review of the complications following isolated calf deep vein thrombosis. *Br J Surg*. 2016 Jun;103(7):789-96.

750. Righini M. Is it worth diagnosing and treating distal deep vein thrombosis? No. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5(Suppl 1):55-9. 7

751. 51. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost*. 2006 Jan;95(1):56-64.

752. Kirkilesis G, Kakkos SK, Bicknell C, Salim S, Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 9;4:CD013422.

753. Horner D, Hogg K, Body R, Nash MJ, Baglin T, Mackway-Jones K. The anticoagulation of calf thrombosis (ACT) project: results from the randomized controlled external pilot trial. *Chest*. 2014 Dec;146(6):1468-77.

754. Lim MS, Ariyaratnam A, Oldmeadow C, Hall A, Enjeti AK. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing Anticoagulation versus No Anticoagulation and Shorter versus Longer duration of Anticoagulation for Treatment of Isolated Distal Deep Vein Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2017 Nov;43(8):836-48.
755. Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Roderigo G, Guazzaloca G, Brusi C, Valdré L, Conti E, Sartori M, Legnani C. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost*. 2010 Nov;104(5):1063-70.
756. Fleck D, Albadawi H, Wallace A, Knutinen G, Naidu S, Oklu R. Below-knee deep vein thrombosis (DVT): diagnostic and treatment patterns. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Dec;7(Suppl 3):S134-9.
757. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good? A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2003 Jun; 18(4):389-95.
758. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, Stringer TA, Tornetta P 3rd, Haralson RH 3rd, Watters WC 3rd. American academy of orthopaedic surgeons clinical practice guideline on. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Jul;91(7):1756-7.
759. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3)(Suppl): 287S-310S.
760. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, Barrellier MT, Hamel-Desnos C, Jurus C, Pichot O, Martin M, Mazzolai L, Choquenot C, Accassat S, Robert-Ebadi H, Carrier M, Le Gal G, Mermillod B, Laroche JP, Bounameaux H, Perrier A, Kahn SR, Quere I. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 Dec;3(12):e556-62.
761. Li Y, Ding J, Shen L, Yang J, Wang H, Zhou Y, Jiang G, Zhu Y, Wang Y. Risk Factors and Anticoagulation Therapy in Patients With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis in the Early Post-operative Period After Thoracic Surgery. *Front Surg*. 2021 Apr 28;8:671165.

762. Parisi R, Visonà A, Camporese G, Verlato F, Lessiani G, Antignani PL, Palareti G. Isolated distal deep vein thrombosis: efficacy and safety of a protocol of treatment. Treatment of Isolated Calf Thrombosis (TICT) Study. *Int Angiol.* 2009 Feb; 28(1):68-72.
763. Tsuda K, Takao M, Kim J, Abe H, Nakamura N, Sugano N. Asymptomatic Deep Venous Thrombosis After Elective Hip Surgery Could Be Allowed to Remain in Place Without Thromboprophylaxis After a Minimum 2-Year Follow-Up. *J Arthroplasty.* 2020 Feb;35(2):563-8.
764. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J.* 2017 Nov;99-B(11):1420-30.
765. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012 May 24;366(21):1959-67.
766. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012 Nov 22; 367(21):1979-87.
767. Omari AM, Parcells BW, Levine HB, Seidenstein A, Parvizi J, Klein GR. 2021 John N. Insall Award: Aspirin is effective in preventing propagation of infrapopliteal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2021 Jun; 103-B(6)(Supple A):18-22.
768. Robert-Ebadi H, Righini M. Should we diagnose and treat distal deep vein thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1): 231-6.

Q31 - Come deve essere gestito un paziente con una trombosi venosa soleale rilevata dopo un intervento ortopedico?

Risposta/Raccomandazione. La letteratura di alta qualità sul trattamento della trombosi venosa soleale dopo chirurgia ortopedica è scarsa. Il tasso di propagazione della trombosi venosa soleale alle vene prossimali è molto basso, pertanto questi pazienti possono essere gestiti mediante monitoraggio stretto, che può includere la ripetizione dell'*imaging* e la possibile somministrazione di ASA.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 89.11%, in disaccordo 6.93%, astenuti 3.96% (forte consenso).

Razionale. La vena soleale è stata considerata la vena più comunemente coinvolta nel TEV dell'arto inferiore distale ^{769,770}. Il TEV soleale fa parte del gruppo noto come TEV del circolo muscolare del polpaccio, che comprende anche il TEV della vena del gastrocnemio. La TVP muscolare comprende fino a metà dei TEV distali e il TEV della vena soleale è stato associato a TEV prossimale ed EP fatale in numerosi studi post-mortem ⁷⁷¹⁻⁷⁷⁴. In particolare, i tassi di propagazione del TEV muscolare del polpaccio a TVP più prossimale variano dall'1.2% al 25% e la progressione all'EP è riportata da rara al 20.7% dei casi ^{770-772,775-782}. I tassi di mortalità nel TEV muscolare del polpaccio sono più limitati, con un solo studio che riporta un tasso dello 0.5% secondario a EP ⁷⁸³.

C'è poca letteratura ortopedica sui pazienti con un TEV soleale isolato, giacché un'alta percentuale si ritrova in concomitanza con TEV delle vene adiacenti. Ciò è ulteriormente complicato da incongruenze in letteratura circa il metodo ottimale di gestione della TVP soleale e del muscolo del polpaccio. Diversi studi confrontano direttamente l'anticoagulazione terapeutica con quella profilattica e con la profilassi mediante trattamento meccanico. Uno studio prospettico di coorte ha confrontato i pazienti che avevano avuto una TVP muscolare acuta trattati con EBPM terapeutica e terapia compressiva rispetto alla sola terapia compressiva, scoprendo che l'EBPM riduceva significativamente la progressione del trombo nelle vene profonde del polpaccio (IC 95% 11.5-43.4%)⁷⁸⁴. Altri studi retrospettivi corroborano i suddetti risultati mostrando che dosi terapeutiche di anticoagulanti riducono significativamente il rischio di EP, il tempo necessario alla ricanalizzazione venosa dopo TVP e le recidive di TEV in pazienti con TVP muscolare e distale^{778,780,785,786}. Questi studi sostengono anche che un dosaggio terapeutico di anticoagulanti è più efficace di una dose profilattica ^{780,786}.

Ci sono anche diversi studi che contestano l'uso di anticoagulanti terapeutici per il trattamento del TEV soleale e muscolare del polpaccio. Un RCT su 109 pazienti con diagnosi di trombosi venosa muscolare del polpaccio ha confrontato la somministrazione di EBPM terapeutica associata all'uso di calze antitrombo con il solo uso di calze antitrombo, rilevando che l'EBPM terapeutica non riduceva il tasso di propagazione del coagulo ⁷⁷⁹.

Analogamente, una serie di studi retrospettivi e revisioni sistematiche hanno esaminato le prove discordanti sul trattamento della TVP muscolare del polpaccio. Le conclusioni di questi articoli sono a favore principalmente della terapia elastocompressiva, della profilassi farmacologica e del monitoraggio doppler

^{777,787-790}.

L'uso di dosi elevate di anticoagulanti per la prevenzione del TEV è associato ad eventi avversi e va affrontato con cautela. L'anticoagulazione terapeutica determina un aumento del rischio emorragico che è associato a specifiche complicanze postoperatorie ⁷⁹¹⁻⁷⁹³. Molti studi dimostrano che la riduzione del sanguinamento postoperatorio può ridurre le infezioni chirurgiche postoperatorie ⁷⁹⁴⁻⁷⁹⁷. Inoltre, pazienti che hanno ricevuto dosi più aggressive di anticoagulanti hanno avuto un aumento delle complicanze postoperatorie della ferita ma nessun cambiamento nei tassi complessivi di TEV ⁷⁹⁸. Negli interventi di PTG o PTA, l'ASA ha un profilo di sicurezza migliore e prove recenti dimostrano la sua non inferiorità rispetto a forme più aggressive di profilassi farmacologica del TEV. In uno studio da registro di un centro che confrontava warfarin e ASA, non si è osservata alcuna differenza nei tassi di TEV mentre il warfarin era associato a tassi maggiori di mortalità e infezione ^{799,800}.

Conclusioni: le raccomandazioni per il trattamento del TEV soleale rimangono incerte. Nella letteratura ortopedica esistono pochi studi clinici a supporto di linee guida standardizzate. La maggior parte degli studi disponibili deriva dal campo vascolare, c'è quindi mancanza di validità esterna a causa delle differenze intrinseche nelle tipologie di pazienti. Inoltre, vi è scarsità di letteratura che esamina i risultati relativi esclusivamente al TEV della vena soleale. A causa di questi dubbi la profilassi farmacologica anticoagulante dovrebbe essere basata sulla stratificazione del rischio di propagazione dei trombi rispetto al rischio di sanguinamento nel postoperatorio immediato. Le linee guida di pratica clinica dell'AAOS sulla profilassi del TEV consigliano, come raccomandazione di consenso, anche la mobilizzazione precoce per i pazienti ad alto rischio di TEV, laddove appropriato. L'uso di ASA si è dimostrato efficace per i pazienti con TVP distale ⁸⁰⁰ e può essere preso in considerazione nei pazienti con trombosi della vena soleale ⁸⁰⁰. Infine, l'uso di *imaging* ripetuto dopo la diagnosi iniziale si è dimostrato utile a guidare l'ulteriore gestione. Ciò bilancerebbe la sicurezza del paziente evitando i rischi di propagazione del TEV e l'insorgere di complicanze postoperatorie, come il sanguinamento, derivanti dalla somministrazione di anticoagulanti a dose terapeutica. Sono necessari studi di qualità alta per orientare ulteriormente le raccomandazioni in merito al trattamento.

Bibliografia

769. Ro A, Kageyama N. Clinical Significance of the Soleal Vein and Related Drainage Veins, in Calf Vein Thrombosis in Autopsy Cases with Massive Pulmonary Thromboembolism. Ann Vasc Dis. 2016;9(1):15-21.

770. Singh K, Yakoub D, Giangola P, DeCicca M, Patel CA, Marzouk F, Giangola G. Early follow-up and treatment recommendations for isolated calf deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012 Jan;55(1):136-40.
771. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Huang CC, Yu PC. Clinical significance of muscular deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Chang Gung Med J.* 2007 Jan-Feb;30(1):41-6.
772. Oishi CS, Grady-Benson JC, Otis SM, Colwell CW Jr, Walker RH. The clinical course of distal deep venous thrombosis after total hip and total knee arthroplasty, as determined with duplex ultrasonography. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Nov;76(11): 1658-63.
773. Kageyama N, Ro A, Tanifuji T, Fukunaga T. Significance of the soleal vein and its drainage veins in cases of massive pulmonary thromboembolism. *Ann Vasc Dis.* 2008;1(1):35-9.
774. Ro A, Kageyama N. Clinical Significance of the Soleal Vein and Related Drainage Veins, in Calf Vein Thrombosis in Autopsy Cases with Massive Pulmonary Thromboembolism. *Ann Vasc Dis.* 2016;9(1):15-21.
775. Ohgi S, Tachibana M, Ikebuchi M, Kanaoka Y, Maeda T, Mori T. Pulmonary embolism in patients with isolated soleal vein thrombosis. *Angiology.* 1998 Sep; 49(9):759-64.
776. Wu AR, Garry J, Labropoulos N. Incidence of pulmonary embolism in patients with isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017 Mar;5(2):274-9.
777. Kret MR, Liem TK, Mitchell EL, Landry GJ, Moneta GL. Isolated calf muscular vein thrombosis is associated with pulmonary embolism and a high incidence of additional ipsilateral and contralateral deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013 Jan;1(1):33-8.
778. Park YJ, Lee KB, Kim DI, Roh YN, Kim N, Kim DK, Kim YW. Risk factors for delayed recanalization of calf vein thrombosis. *J Korean Surg Soc.* 2012 May;82(5): 306-11.
779. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg.* 2010 Nov;52(5):1246-50.
780. Lautz TB, Abbas F, Walsh SJN, Chow C, Amaranto DJ, Wang E, Blackburn D, Pearce WH, Kibbe MR. Isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis: should these patients receive therapeutic anticoagulation? *Ann Surg.* 2010 Apr;251(4): 735-42.
781. Gillet JL, Perrin MR, Allaert FA. Short-term and mid-term outcome of isolated symptomatic muscular calf vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2007 Sep;46(3):513-9, discussion :519.

782. Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2003 Mar;37(3): 523-7.
783. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Laroche JP, Zizka V, Quéré I, Bosson JL; OPTIMEV SFMV investigators. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2010 Oct;52(4):932-8: 938.e1-2.
784. Schwarz T, Schmidt B, Beyer J, Schellong SM. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001 Oct;12(7):597-9.
785. Utter GH, Dhillon TS, Salcedo ES, Shouldice DJ, Reynolds CL, Humphries MD, White RH. Therapeutic anticoagulation for isolated calf deep vein thrombosis. *JAMA Surg*. 2016 Sep 21;151(9):e161770.
786. Yoon DY, Riaz A, Teter K, Vavra AK, Kibbe MR, Pearce WH, Eskandari MK, Lewandowski R, Rodriguez HE. Surveillance, anticoagulation, or filter in calf vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017 Jan;5(1):25-32.
787. Elfandi A, Anghel S, Sales C. Current management of isolated soleal and gastrocnemius vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015 Jul;3(3):341-4.
788. Yun WS, Lee KK, Cho J, Kim HK, Kyung HS, Huh S. Early treatment outcome of isolated calf vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Korean Surg Soc*. 2012 Jun;82(6):374-9.
789. Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Geling O, He Q. The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012 Feb;55(2):550-61.
790. Sales CM, Haq F, Bustami R, Sun F. Management of isolated soleal and gastrocnemius vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2010 Nov;52(5):1251-4.
791. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good? A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2003 Jun; 18(4):389-95.
792. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Jan;89(1):33-8.
793. Drain NP, Gobao VC, Bertolini DM, Smith C, Shah NB, Rothenberger SD, Dombrowski ME, O'Malley MJ, Klatt BA, Hamlin BR, Urish KL. Administration of Tranexamic Acid Improves LongTerm Outcomes in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2020 Jun;35(6S):S201-6.

794. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? J Arthroplasty. 2007 Sep;22(6)(Suppl 2):24-8.
795. Hughes LD, Lum J, Mahfoud Z, Malik RA, Anand A, Charalambous CP. Comparison of Surgical Site Infection Risk Between Warfarin, LMWH, and Aspirin for Venous Thromboprophylaxis in TKA or THA: A Systematic Review and Meta-Analysis. JBJS Rev. 2020 Dec 18;8(12):00021.
796. Klement MR, Padua FG, Li WT, Detweiler M, Parvizi J. Tranexamic Acid Reduces the Rate of Periprosthetic Joint Infection After Aseptic Revision Arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2020 Aug 5;102(15):1344-50.
797. Tan TL, Foltz C, Huang R, Chen AF, Higuera C, Siqueira M, Hansen EN, Sing DC, Parvizi J. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients. J Bone Joint Surg Am. 2019 Apr 3;101(7):589-99.
798. Novicoff WM, Brown TE, Cui Q, Mihalko WM, Slone HS, Saleh KJ. Mandated venous thromboembolism prophylaxis: possible adverse outcomes. J Arthroplasty. 2008 Sep;23(6) (Suppl 1):15-9.
799. Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin Is as Effective as and Safer Than Warfarin for Patients at Higher Risk of Venous Thromboembolism Undergoing Total Joint Arthroplasty. J Arthroplasty. 2016 Sep;31(9)(Suppl):83-6.
800. Omari AM, Parcells BW, Levine HB, Seidenstein A, Parvizi J, Klein GR. 2021 John N. Insall Award: Aspirin is effective in preventing propagation of infrapopliteal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. Bone Joint J. 2021 Jun; 103-B(6)(Supple A):18-22.

Q32 - Con quale tempistica si verificano gli episodi di TEV dopo chirurgia ortopedica?

Risposta/Raccomandazione. Il periodo più critico per lo sviluppo di TEV è entro il primo mese dopo l'intervento ortopedico, ma il rischio di TEV può persistere più a lungo.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 97.56%, in disaccordo 0.98%, astenuti 1.46% (forte consenso).

Razionale. La durata ideale della tromboprofilassi dopo chirurgia ortopedica non è chiara e la comprensione della sequenza temporale degli episodi di TEV dopo interventi ortopedici rimane essenziale per ottimizzare la profilassi del TEV. I medici devono bilanciare l'efficacia dell'anticoagulazione rispetto al relativo profilo di

sicurezza⁸⁰¹. Esistono dati limitati sul decorso temporale degli episodi di TEV a seguito di chirurgia ortopedica. Nell'ambito della letteratura disponibile la maggior parte degli studi si è focalizzata sul TEV conseguente a interventi di artroprotesi⁸⁰²⁻⁸⁰⁷ e di chirurgia vertebrale⁸⁰⁸⁻⁸¹¹, poiché è noto che queste specialità sono associate a un rischio più elevato di TEV.

Molti studi hanno analizzato la tempistica degli episodi di TEV dopo interventi di artroprotesi e altri importanti interventi articolari. È assodato che il rischio di TEV persiste molto tempo dopo la dimissione e dal 50% al 75% dei casi di TEV si manifesta dopo la dimissione. In uno studio retrospettivo su database, White et al. hanno riscontrato che il numero mediano di giorni prima del TEV dopo intervento di PTG era 7, mentre era 14 dopo PTA; nella loro analisi di 19586 PTA e 24059 PTG il 76% delle diagnosi di TEV erano poste dopo la dimissione per le PTA e il 47% dopo la dimissione per le PTG⁸⁰². Uno studio retrospettivo di Shohat et al. sulla tempistica del TEV dopo PTG ha generato risultati simili, con un tempo mediano prima del TEV di 8 giorni⁸⁰³.

Ciononostante, uno studio prospettico di Dahl et al. ha rilevato che l'insorgenza dei sintomi di TVP si verificava in media 17 giorni dopo PTG, 27 giorni dopo PTA e 36 giorni dopo intervento chirurgico per frattura di femore⁸⁰⁴. Bjørnara et al. hanno riportato tempistiche simili a Dahl et al. per PTG, PTA e intervento per frattura di femore, osservando anche che l'EP sintomatica si verificava prima della TVP dopo gli interventi di PTG e quelli per frattura di femore. Il tempo mediano prima del TEV clinico dopo l'intervento chirurgico per frattura del femore era pari a 24 giorni per la TVP e 17 giorni per l'EP; dopo intervento di revisione di PTA, i tempi erano rispettivamente di 21 giorni e 34 giorni, mentre dopo intervento di revisione di PTG, erano rispettivamente di 20 giorni e 12 giorni⁸⁰⁶. Hu et al. si sono concentrati sui tempi dell'EP dopo artroprotesi, riportando un tempo mediano di diagnosi di 3 giorni⁸⁰⁷. Allo stesso modo Parvizi et al. hanno riscontrato che nei pazienti in trattamento con warfarin l'81% degli eventi si era verificato entro 3 giorni dopo artroprotesi e l'89% entro una settimana⁸⁰⁵.

Sebbene i numeri riportati per i giorni trascorsi dopo l'intervento possano variare, questi studi dimostrano che la maggior parte dei TEV si verifica dopo la dimissione dall'ospedale, mentre i sintomi di EP affiorano prima della TVP. Plante et al. hanno studiato retrospettivamente i fattori di rischio in 346 pazienti sottoposti a intervento di PTG, riportando un tempo medio prima della diagnosi di TEV di 5.6 giorni⁸¹². Campbell et al. hanno valutato in un'ampia coorte l'efficacia di diversi agenti profilattici dopo interventi per frattura di femore

⁸¹³. In questo studio, la maggior parte degli episodi di TEV sono stati osservati nelle prime due settimane dopo l'intervento chirurgico. Comunque, nonostante i diversi metodi di tromboprofilassi, il TEV ha continuato a manifestarsi durante i primi 90 giorni. In uno studio prospettico multicentrico Arcelus et al. hanno esaminato il TEV dopo chirurgia ortopedica maggiore, riportando un tempo medio dall'intervento al TEV di 22 ± 16 giorni e una percentuale di pazienti che aveva sviluppato TEV durante i primi 15 giorni pari a 47% ⁸¹⁴. Fukuda et al. hanno valutato i pazienti 5 giorni dopo l'intervento di PTG mediante una sonda ecografica, rilevando TVP postoperatoria nel 81.3% dei casi ed EP sintomatica nel 1.7% ⁸¹⁵. Con l'obiettivo di valutare l'incidenza del TEV sintomatico dopo la dimissione in pazienti sottoposti ad artroprotesi, Senay et al. hanno evidenziato un tempo medio dall'intervento al TEV sintomatico di 20.4 giorni (range 5-84), mentre il tempo medio dall'intervento all'EP è stato di 29.7 giorni (range 9-84) ⁸¹⁶. Warwick et al. hanno suggerito una durata più lunga della profilassi alla luce dei risultati del loro studio che evidenziava tempi medi prima del TEV di 21.5 giorni per gli interventi di PTA e di 9.7 giorni per quelli di PTG ⁸¹⁷. Valutando pazienti dell'est asiatico sottoposti a intervento elettivo di PTA, Kang et al. hanno riferito che la TVP sintomatica si sviluppava dopo una media di 21 giorni (range 10-47) dall'operazione ⁸¹⁸. In un altro studio osservazionale sul TEV sintomatico in chirurgia ortopedica, su 45968 interventi consecutivi Lapidus et al. hanno riportato per la TVP un tempo mediano dopo l'intervento di 16 giorni (intervallo, 0-42 giorni) con l'85% diagnosticato dopo la dimissione dall'ospedale, mentre il tempo mediano per l'EP è stato di 23 giorni (intervallo, 0-42 giorni) diagnosticata dopo la dimissione nel 80% dei casi ⁸¹⁹.

Diversi studi hanno anche esaminato l'andamento temporale del TEV nella chirurgia vertebrale. Cloney et al. hanno studiato il tempo prima del TEV dopo un totale di 6869 interventi chirurgici alla colonna vertebrale presso un singolo istituto. Lo studio ha mostrato che il tasso di TEV aumentava linearmente nelle prime due settimane dopo l'intervento prima di raggiungere un plateau ⁸⁰⁸. Li et al. hanno eseguito un'analisi del tempo all'evento (time-to-event) di TEV in pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale, identificando un picco di incidenza nella prima settimana postoperatoria ⁸¹¹. Più specificamente, McClendon et al. hanno analizzato il tempo al TEV in pazienti dopo artrodesi spinale di cinque o più livelli ⁸⁰⁹, rilevando un tempo medio all'evento di 15 giorni dopo l'operazione. Inoltre, lo studio di De le Garza Ramos et al. sul decorso temporale delle complicanze postoperatorie a seguito di intervento chirurgico per deformità di colonna dell'adulto ha riscontrato un tempo medio al TEV di 12 giorni ⁸¹⁰. Sulla base dei tempi riportati per la comparsa di TEV,

questi studi dimostrano che la maggior parte degli episodi di TEV a seguito di interventi alla colonna vertebrale si verificano entro le prime due settimane postoperatorie.

Sebbene il tempo per la diagnosi di EP possa essere antecedente a quello della TVP, questi studi suggeriscono che la maggior parte degli eventi di TEV conseguenti a procedure ortopediche si verificano dopo la dimissione dall'ospedale. Comprendendo la sequenza temporale degli eventi di TEV a seguito di procedure ortopediche, medici e pazienti possono essere consapevoli dei periodi critici ad alto rischio su cui concentrare gli sforzi per mitigare morbidità e mortalità correlate al TEV. In base alla letteratura attuale, il periodo più critico per il TEV va da 3 a 27 giorni dopo chirurgia ortopedica, ma il rischio di TEV può persistere più a lungo del previsto. Resta difficile prevedere gli esiti giacché la letteratura non riporta risultati omogenei in termini di profilassi, metodi diagnostici e terapeutici, nonché di TEV sintomatico e asintomatico.

Bibliografia

801. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
802. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med*. 1998 Jul 27;158(14):1525-31.
803. Shohat N, Ludwick L, Goel R, Ledesma J, Streicher S, Parvizi J. Thirty Days of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis Is Adequate Following Total Knee Arthroplasty, Regardless of the Dose Used. *J Arthroplasty*. 2021 Sep;36(9): 3300-4.
804. Dahl OE, Gudmundsen TE, Haukeland L. Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients. *Acta Orthop Scand*. 2000 Feb;71(1):47-50.
805. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Maltenfort MG, Arnold WV, Rothman RH. Timing of Symptomatic Pulmonary Embolism with Warfarin Following Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Jun;30(6):1050-3.
806. Bjørnara BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical ° venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Mar; 88(3):386-91.

807. Hu C, Liu C, Wang Y, Ding T, Sun K, Tian S. The Timing of Symptomatic Pulmonary Embolism in Patients With Nonwarfarin Anticoagulants Following Elective Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2020 Jun;35(6):1703-7.
808. Cloney MB, Hopkins B, Dhillon ES, Dahdaleh NS. The timing of venous thromboembolic events after spine surgery: a single-center experience with 6869 consecutive patients. *J Neurosurg Spine*. 2018 Jan;28(1):88-95.
809. McClendon J Jr, Smith TR, O'Shaughnessy BA, Sugrue PA, Thompson SE, Koski TR. Time to Event Analysis for the Development of Venous Thromboembolism After Spinal Fusion $\geq$ 5 Levels. *World Neurosurg*. 2015 Sep;84(3):826-33.
810. De la Garza Ramos R, Goodwin CR, Passias PG, Neuman BJ, Kebaish KM, Lafage V, Schwab F, Sciubba DM. Timing of Complications Occurring Within 30 Days After Adult Spinal Deformity Surgery. *Spine Deform*. 2017 Mar;5(2):145-50.
811. Li L, Li Z, Huo Y, Yang D, Ding W, Yang S. Time-to-event analyses of lower-limb venous thromboembolism in aged patients undergoing lumbar spine surgery: a retrospective study of 1620 patients. *Aging (Albany NY)*. 2019 Oct 15;11(19): 8701-9.
812. Plante S, Belzile EL, Fréchette D, Lefebvre J. Analysis of contributing factors influencing thromboembolic events after total knee arthroplasty. *Can J Surg*. 2017 Feb;60(1):30-6.
813. Campbell ST, Bala A, Jiang SY, Gardner MJ, Bishop JA. Are factor Xa inhibitors effective thromboprophylaxis following hip fracture surgery?: A large national database study. *Injury*. 2017 Dec;48(12):2768-72.
814. Arcelus JJ, Monreal M, Caprini JA, Guisado JG, Soto MJ, Núñez MJ, Álvarez JC; RIETE investigators. Clinical presentation and timecourse of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008 Mar; 99(3):546-51.
815. Fukuda A, Hasegawa M, Kato K, Shi D, Sudo A, Uchida A. Effect of tourniquet application on deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007 Oct;127(8):671-5.
816. Senay A, Trottier M, Delisle J, Banica A, Benoit B, Laflamme GY, Malo M, Nguyen H, Ranger P, Fernandes JC. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in 2372 knee and hip replacement patients

after discharge: data from a thromboprophylaxis registry in Montreal, Canada. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 May 8;14:81-9.

817. Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, Gil-Garay E, Johnson K, FitzGerald G, Turibio FM. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. *J Bone Joint Surg Br*. 2007 Jun;89(6):799-807.

818. Kang BJ, Lee YK, Kim HJ, Ha YC, Koo KH. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism are uncommon in East Asian patients after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Dec;469(12):3423-8.

819. Lapidus LJ, Ponzer S, Pettersson H, de Bri E. Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery-an observational study of 45 968 consecutive procedures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Jun 4;14:177.

Q33 - Un paziente con trombosi venosa profonda attiva degli arti inferiori dovrebbe sottoporsi a un intervento ortopedico?

Risposta/Raccomandazione. C'è una limitata evidenza scientifica a supporto della sicurezza della chirurgia ortopedica in un paziente con TVP o EP attive. Pertanto, la gestione di questi pazienti deve essere personalizzata in base all'anamnesi del paziente, alla procedura, all'estensione della TVP/EP, ai parametri fisiologici e al rischio di sanguinamento durante e dopo l'intervento chirurgico.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.61%, in disaccordo 2.44%, astenuti 1.95% (forte consenso).

Razionale. Un TEV acuto o attivo in forma di TVP o EP può essere presente in un paziente che si sottopone a chirurgia ortopedica elettiva e di emergenza. Sebbene non esista un *cut-off* formale, gli studi hanno spesso utilizzato 21 giorni dall'inizio dei sintomi per definire il TEV acuto⁸²⁰. Quando il TEV si verifica prima dell'intervento chirurgico, la necessità di anticoagulanti o di altri interventi per trattare il TEV ed evitare l'ulteriore morbidità associata deve essere incorporata nella gestione ortopedica perioperatoria.

Se l'intervento chirurgico non è urgente, dovrebbe essere ritardato il più a lungo possibile finché la TVP/EP non venga trattata e/o risolta. Quando un paziente sottoposto a chirurgia elettiva sviluppa TEV prima

dell'intervento chirurgico a causa di un tasso di recidiva di quasi il 40% entro le prime 4 settimane, l'intervento deve essere ritardato di almeno un mese ⁸²¹; più a lungo si può rimandare l'intervento chirurgico, minore è il rischio di recidiva di TEV ⁸²²⁻⁸²⁴.

I pazienti che si sottopongono a chirurgia ortopedica elettiva, come un intervento di PTA o PTG, sono già ad alto rischio di TEV ⁸²⁵. Le linee guida dell'AAOS riportano che un'anamnesi di TEV aumenta significativamente il rischio nei pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi elettiva e diversi studi citano ulteriori fattori di rischio quali età media o avanzata, trauma, IMC, colesterolo, lipoproteine ad alta densità, apolipoproteina A, cancro, chirurgia prolungata o uso di contraccettivi, terapia ormonale e gravidanza nelle donne ⁸²⁶⁻⁸²⁸. Il rischio di TVP aumenta anche nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale. Zervos et al. hanno riportato che i pazienti con anamnesi di TVP sottoposti a chirurgia vertebrale elettiva hanno un rischio maggiore di sviluppare una TVP sintomatica dopo l'intervento ⁸²⁹.

Tuttavia, l'intervento chirurgico può essere urgente e/o in emergenza. Ad esempio, i pazienti con fratture di femore hanno risultati migliori con morbidità e mortalità ridotte quando l'intervento chirurgico viene eseguito entro le prime 24-48 ore ⁸³⁰⁻⁸³³. È noto che i pazienti con frattura del femore prima dell'intervento hanno un'incidenza di TVP compresa tra 9% e 13% ⁸³⁴. Potrebbe essere necessario trattare chirurgicamente la frattura di femore in presenza di una TVP/EP acuta/attiva. Un altro gruppo di pazienti con problemi chirurgici sensibili al fattore tempo sono quelli con fratture esposte e infezioni ortopediche; cosa interessante, fratture e infezioni innescano entrambe una cascata infiammatoria che può rendere i pazienti inclini a sviluppare TVP ^{835,836}.

Il 60% delle TVP si verifica nel sistema venoso prossimale e il 40% in quello distale ⁸³⁷. La TVP distale che si verifica nelle vene del gastrocnemio o del soleo ha una bassa probabilità di propagarsi prossimalmente o di evolvere in EP ^{838,839}. Le evidenze circa l'opportunità di trattare una TVP distale differiscono ⁸⁴⁰ e l'uso di anticoagulanti per una TVP distale isolata in pazienti altrimenti a basso rischio potrebbe non essere superiore al placebo o al non trattamento ⁸⁴¹⁻⁸⁴³. In assenza di trattamento, si suggerisce un'osservazione ravvicinata con ecografia a due settimane ⁸⁴⁴. La TVP prossimale, invece, ha una maggiore associazione con l'EP ⁸⁴⁵⁻⁸⁴⁷ e, oltre all'aumento del rischio di sviluppare EP (6-32%) come complicanza acuta, può evolvere in sindrome post-trombotica (25-38%) e ulcera venosa (9,8%) come complicanze croniche ⁸⁴⁸⁻⁸⁵¹; la progressione può anche essere associata ad un aumento della morbidità con tassi di mortalità fino al 40% ⁸⁵²⁻⁸⁵⁴.

Nei pazienti con TEV acuto, vari agenti possono essere utilizzati per ottenere l'anticoagulazione terapeutica per prevenire l'ulteriore sviluppo di coaguli. Il warfarin e i più recenti DOAC hanno un'utilità limitata. L'anticoagulazione con warfarin necessita di *bridge* con eparina nel perioperatorio, mentre i DOAC hanno limitate opzioni di inversione dell'anticoagulazione. Il trattamento con ENF o EBPM può essere più utile per i pazienti con TEV acuto che necessitano di un intervento chirurgico non elettivo⁸⁵⁵. Nel contesto di una TVP o EP acuta o attiva, l'interruzione del trattamento con ENF o EBPM per un periodo di tempo necessario a sottoporsi all'intervento chirurgico è fattibile e comporta un basso rischio^{856,857}. Per limitare gli effetti anticoagulanti indesiderati durante l'intervento, la EBPM dovrebbe essere sospesa per 24 ore o ridotta del 50% la sera prima dell'intervento^{822,855} mentre si dovrebbe interrompere l'ENF 4-6 ore prima della procedura⁸⁵⁸. Prima e durante l'intervento chirurgico tutti i pazienti dovrebbero ricevere profilassi meccanica, che può arrivare a ridurre il rischio di TEV del 60%^{823,859}. Comunque, la compressione meccanica dovrebbe essere evitata in un arto con TVP a causa del potenziale rischio di embolizzare un coagulo⁸⁶⁰. Dopo l'intervento, i pazienti sono ad aumentato rischio di sanguinamento e la terapia anticoagulante viene spesso ripresa una volta assicurata l'emostasi post-intervento. I dati relativi al momento ottimale di inizio della profilassi sono limitati⁸⁵⁵. In base ai risultati dello studio PROSPECT, uno studio prospettico multicentrico su 260 pazienti, la ripresa dell'enoxaparina 12-24 ore dopo l'intervento ha comportato sanguinamento nel 20% dei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore⁸⁶¹. I pazienti possono essere collegati con ENF o EBPM a warfarin o DOAC, a partire da 24-72 ore dopo un intervento di chirurgia maggiore e 18-14 ore dopo chirurgia minore^{855,862-865}.

L'uso di un filtro per la vena cava inferiore dovrebbe essere preso in considerazione quando un paziente ha controindicazioni alla terapia anticoagulante o un'anamnesi di recidiva di TEV durante profilassi⁸²³. Sebbene controverso, l'uso di filtri cavali è aumentato nel corso degli anni, soprattutto con l'avvento dell'inserimento percutaneo^{866,867}. Nei pazienti ad alto rischio con TVP prossimale acuta è dimostrato che i filtri cavali prevengono inizialmente l'EP⁸⁶⁸ acuta e possono catturare un trombo dopo l'intervento in una percentuale di casi che arriva fino al 13%⁸⁶⁹. Sebbene rare, le complicanze associate ai filtri cavali aumentano dopo 30 giorni e comprendono migrazione del filtro, rottura, perforazione della vena cava e occlusione della vena cava⁸⁷⁰⁻⁸⁷². Se è necessario un intervento immediato in un paziente instabile con *strain* cardiaco identificato all'ecocardiogramma, i benefici associati a opzioni più invasive come la trombolisi o l'embolectomia possono superare i rischi per un paziente chirurgico^{847,873-875}. La trombolisi sistemica può aumentare significativamente

il rischio di sanguinamento; tuttavia, può prevenire un ulteriore scompenso emodinamico da TEV ⁸⁷⁶⁻⁸⁷⁸. Sebbene non esistano studi specifici sull'esecuzione di trombolisi in pazienti ortopedici, alcuni studi evidenziano la sicurezza della trombolisi in pazienti post-chirurgici ⁸⁷⁹⁻⁸⁸¹ con un report che suggerisce l'uso di tourniquet sulla coscia per prevenire l'emorragia del sito chirurgico finché l'agente trombolitico non è più attivo ⁸⁸². Un'altra opzione nei pazienti con EP è la trombolisi guidata da catetere che ha dimostrato efficacia nel migliorare lo strain del ventricolo destro e la pressione dell'arteria polmonare senza rischio di emorragie maggiori ⁸⁸³⁻⁸⁸⁵.

Sebbene vi siano poche prove di alto livello a sostegno di raccomandazioni generali definitive, non è consigliato sottoporre i pazienti con TVP o EP a chirurgia elettiva a causa dell'elevato rischio chirurgico associato all'aumento della mortalità. Tuttavia, la gestione del TEV prima di una procedura ortopedica d'emergenza varia in base ai fattori individuali del paziente con implicazioni perioperatorie per ogni scenario clinico.

Bibliografia

820. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 10;11:CD002783.
821. Coon WW, Willis PW 3rd. Recurrence of venous thromboembolism. Surgery. 1973 Jun;73(6):823-7.
822. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, Robinson M, Zondag M, Turpie I, Turpie AG. Brief communication: Preoperative anticoagulant activity after bridging lowmolecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. Ann Intern Med. 2007 Feb 6;146(3):184-7.
823. 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 Jun; 133(6) (Suppl):381S-453S.
824. Liem TK, Huynh TM, Moseley SE, Minjarez RC, Landry GJ, Mitchell EL, Deloughery TG, Moneta GL. Symptomatic perioperative venous thromboembolism is a frequent complication in patients with a history of deep vein thrombosis. J Vasc Surg. 2010 Sep;52(3):651-7.
825. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons

- clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
826. Zhang H, Mao P, Wang C, Chen D, Xu Z, Shi D, Dai J, Yao Y, Jiang Q. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis (DVT) after total hip or knee arthroplasty: a retrospective study with routinely applied venography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017 Mar;28(2):126-33.
827. Obalum DC, Giwa SO, Adekoya-Cole TO, Ogo CN, Enweluzo GO. Deep vein thrombosis: risk factors and prevention in surgical patients. *West Afr J Med*. 2009 Mar;28(2):77-82.
828. Ahmad J, Lynch MK, Maltenfort M. Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism After Orthopaedic Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec*. 2017 Oct;10(5):449-54.
829. Zervos TM, Bazydlo M, Tundo K, Macki M, Rock J. Risk Factors Associated with Symptomatic Deep Vein Thrombosis Following Elective Spine Surgery: A CaseControl Study. *World Neurosurg*. 2020 Dec;144:e460-5.
830. Bretherton CP, Parker MJ. Early surgery for patients with a fracture of the hip decreases 30-day mortality. *Bone Joint J*. 2015 Jan;97-B(1):104-8.
831. Mariconda M, Costa GG, Cerbasi S, Recano P, Aitanti E, Gambacorta M, Misasi M. The determinants of mortality and morbidity during the year following fracture of the hip: a prospective study. *Bone Joint J*. 2015 Mar;97-B(3):383-90.
832. Elliott J, Beringer T, Kee F, Marsh D, Willis C, Stevenson M. Predicting survival after treatment for fracture of the proximal femur and the effect of delays to surgery. *J Clin Epidemiol*. 2003 Aug;56(8):788-95.
833. Zuckerman JD, Skovron ML, Koval KJ, Aharonoff G, Frankel VH. Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have a fracture of the hip. *J Bone Joint Surg Am*. 1995 Oct;77(10):1551-6.
834. Roberts TS, Nelson CL, Barnes CL, Ferris EJ, Holder JC, Boone DW. The preoperative prevalence and postoperative incidence of thromboembolism in patients with hip fractures treated with dextran prophylaxis. *Clin Orthop Relat Res*. 1990 Jun;(255):198-203.
835. Liu D, Zhu Y, Chen W, Li J, Zhao K, Zhang J, Meng H, Zhang Y. Relationship between the inflammation/immune indexes and deep venous thrombosis (DVT) incidence rate following tibial plateau fractures. *J Orthop Surg Res*. 2020 Jul 2;15(1): 241.

836. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, Henderson IR, Watson SP, Cunningham AF. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol*. 2019 Nov 5;10:2569.
837. Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, Boge G, van Kien AK, Gattolliat O, Bettarel-Binon C, Gris JC, Genty C, Quere I; OPTIMEV-SFMV Investigators. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost*. 2009 Sep;102(3):493-500.
838. Brateanu A, Patel K, Chagin K, Tunsupon P, Yampikulsakul P, Shah GV, Wangsiricharoen S, Amah L, Allen J, Shapiro A, Gupta N, Morgan L, Kumar R, Nielsen C, Rothberg MB. Probability of developing proximal deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism after distal deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2016 Mar;115(3):608-14.
839. Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2003 Mar;37(3):523-7.
840. Kirkilesis G, Kakkos SK, Bicknell C, Salim S, Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 9;4:CD013422.
841. Horner D, Hogg K, Body R, Nash MJ, Baglin T, Mackway-Jones K. The anticoagulation of calf thrombosis (ACT) project: results from the randomized controlled external pilot trial. *Chest*. 2014 Dec;146(6):1468-77.
842. Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, Barrellier MT, Hamel-Desnos C, Jurus C, Pichot O, Martin M, Mazzolai L, Choquenot C, Accassat S, Robert-Ebadi H, Carrier M, Le Gal G, Mermillod B, Laroche JP, Bounameaux H, Perrier A, Kahn SR, Quere I. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 Dec;3(12):e556-62.
843. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg*. 2010 Nov;52(5):1246-50.
844. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. 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-96S.
845. Verlato F, Zucchetta P, Prandoni P, Camporese G, Marzola MC, Salmistraro G, Bui F, Martini R, Rosso F, Andreozzi GM. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg*. 1999 Dec;30(6):1113-5.
846. Sover ER, Brammer HM, Rowedder AM. Thrombosis of the proximal greater saphenous vein: ultrasonographic diagnosis and clinical significance. *J Ultrasound Med*. 1997 Feb;16(2):113-6.
847. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.
848. Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 3;11: CD001484.
849. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):413-8.
850. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician*. 2012 Nov 15;86(10):913-9.
851. Stubbs MJ, Mouyis M, Thomas M. Deep vein thrombosis. *BMJ*. 2018 Feb 22; 360:k351.
852. LaMori JC, Shoheiber O, Mody SH, Bookhart BK. Inpatient resource use and cost burden of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United States. *Clin Ther*. 2015 Jan 1;37(1):62-70.
853. Saleh J, El-Othmani MM, Saleh KJ. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Considerations in Orthopedic Surgery. *Orthop Clin North Am*. 2017 Apr; 48(2):127-35.
854. van der Meer RW, Pattynama PMT, van Strijen MJL, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJC, Putter H, de Roos A, HuMV. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005 Jun; 235(3):798-803.
855. Douketis JD. Perioperative management of patients receiving anticoagulant or antiplatelet therapy: a clinician-oriented and practical approach. *Hosp Pract (1995)*. 2011 Oct;39(4):41-54.

856. McBane RD, Wysokinski WE, Daniels PR, Litin SC, Slusser J, Hodge DO, Dowling NF, Heit JA. Periprocedural anticoagulation management of patients with venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Mar;30(3):442-8.
857. Kim HC, Park JH, Song JM, Hwang JJ, Hong SB, Oh YM, Lee SD, Lee JS. Safety of early orthopedic surgery in patients with intermediate/low- or low-risk pulmonary embolism. *J Thorac Dis*. 2020 Mar;12(3):232-9.
858. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med*. 1997 May 22;336(21):1506-11.
859. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost*. 2005 Dec;94(6):1181-5.
860. Siddiqui AU, Buchman TG, Hotchkiss RS. Pulmonary embolism as a consequence of applying sequential compression device on legs in a patient asymptomatic of deep vein thrombosis. *Anesthesiology*. 2000 Mar;92(3):880-2.
861. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AGG. Bridging therapy in patients on longterm oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost*. 2007 Nov;5(11):2211-8.
862. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342-52.
863. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R, Raskob GE, Weitz JI, Yamabe T. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost*. 2015 Dec;13(12): 2187-91.
864. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510.
865. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE,

- Schellong S, Segers A; EINSTEIN–PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287-97.
866. Deguchi J, Nagayoshi M, Miyahara T, Nishikage S, Kimura H, Shigematsu K, Miyata T. Do inferior vena cava filters reduce the risk of acute pulmonary embolism in preoperative patients with venous thromboembolism? *Surg Today*. 2010 Jun;40(6): 533-7.
867. Athanasoulis CA, Kaufman JA, Halpern EF, Waltman AC, Geller SC, Fan CM. Inferior vena caval filters: review of a 26-year single-center clinical experience. *Radiology*. 2000 Jul;216(1):54-66.
868. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group*. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):409-15.
869. Kim H, Han Y, Ko GY, Jeong MJ, Choi K, Cho YP, Kwon TW. Clinical Outcomes of a Preoperative Inferior Vena Cava Filter in Acute Venous Thromboembolism Patients Undergoing Abdominal-Pelvic Cancer or Orthopedic Surgery. *Vasc Specialist Int*. 2018 Dec;34(4):103-8.
870. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Nov; 22(11):1522-1530.e3.
871. Al-Hakim R, Kee ST, Olinger K, Lee EW, Moriarty JM, McWilliams JP. Inferior vena cava filter retrieval: effectiveness and complications of routine and advanced techniques. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Jun;25(6):933-9, quiz :940.
872. Nicholson W, Nicholson WJ, Tolerico P, Taylor B, Solomon S, Schryver T, McCullum K, Goldberg H, Mills J, Schuler B, Shears L, Siddoway L, Agarwal N, Tuohy C. Prevalence of fracture and fragment embolization of Bard retrievable vena cava filters and clinical implications including cardiac perforation and tamponade. *Arch Intern Med*. 2010 Nov 8;170(20):1827-31.
873. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein

- thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788-830.
874. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):744-9.
875. Samoukovic G, Malas T, deVarennes B. The role of pulmonary embolectomy in the treatment of acute pulmonary embolism: a literature review from 1968 to 2008. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Sep;11(3):265-70.
876. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a metaanalysis. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2414-21.
877. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial *J Thromb Haemost*. 2014 Apr; 12(4):459-68.
878. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993 Feb 27;341(8844):507-11.
879. Zhang K, Zeng X, Zhu C, Xu L, Fu X, Jiang H, Wang J, Lu W. Successful thrombolysis in postoperative patients with acute massive pulmonary embolism. *Heart Lung Circ*. 2013 Feb;22(2):100-3.
880. Mardinger C, Boiteau PJE, Kortbeek JB. Thrombolysis of Postoperative Acute Pulmonary Embolism with a Thrombus in Transit. *Case Rep Med*. 2020 May 19; 2020:7561986.
881. Chalela JA, Katzan I, Liebeskind DS, Rasmussen P, Zaidat O, Suarez JJ, Chiu D, Klucznick RP, Jauch E, Cucchiara BL, Saver J, Kasner SE. Safety of intra-arterial thrombolysis in the postoperative period. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1365-9.
882. Wright HJM, Campbell R, Ellis S, Batley M. Thrombolysis for postoperative pulmonary embolism: limiting the risk of haemorrhage. *Thorax*. 2011 May;66(5):452.

883. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest*. 2015 Sep;148(3): 667-73.

884. Engelberger RP, Moschovitis A, Fahrni J, Willenberg T, Baumann F, Diehm N, Do DD, Baumgartner I, Kucher N. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheterdirected thrombolysis for intermediate and high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2015 Mar 7;36(10):597-604.

885. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Muller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Härtel D, Grünwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014 Jan 28;129(4):479-86.

Q34 - Dopo quanto tempo da una diagnosi di TVP e/o EP un paziente può sottoporsi a intervento chirurgico ortopedico di elezione?

Risposta/Raccomandazione. In assenza di prove definitive, il Panel ritiene che la chirurgia ortopedica elettiva dovrebbe essere ritardata di 6 mesi nei pazienti con recente diagnosi di TVP e/o EP.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 88.61%, in disaccordo 7.43%, astenuti 3.96% (forte consenso).

Razionale. I pazienti con TVP o EP attiva o diagnosticata di recente possono avere un rischio maggiore di sviluppare un altro episodio di TEV. Nell'ambito dell'ICM-VTE è stata condotta una revisione sistematica volta a determinare quando sia sicuro sottoporre un paziente di questo tipo a chirurgia ortopedica elettiva. Su questo argomento c'è carenza di letteratura. Alcuni studi supportano un ritardo di tre mesi della chirurgia elettiva non ortopedica durante trattamento anticoagulante per TVP ⁸⁸⁶. Un intervallo di tempo più lungo tra una TVP e il successivo intervento chirurgico può ridurre il rischio di recidiva, ma in letteratura ortopedica non è stato riportato alcun intervallo di tempo specifico ⁸⁸⁷. Se l'intervento deve necessariamente essere eseguito, può essere presa in considerazione una terapia ponte e in coloro che hanno ricevuto anticoagulante da meno di un mese si può raccomandare il posizionamento di un filtro per la vena cava inferiore ^{886,888}. Per gli interventi minori in cui si prevede una perdita ematica minima, uno studio suggerisce che i pazienti possono

continuare la terapia anticoagulante durante tutto il periodo perioperatorio ⁸⁸⁹. Un altro studio ha concluso che la maggior parte dei pazienti in trattamento a lungo termine con warfarin può interromperne l'uso cinque giorni prima di un intervento chirurgico elettivo e che la maggior parte non richiede terapia ponte con eparina nel periodo perioperatorio ⁸⁹⁰. La gestione perioperatoria ottimale dei pazienti che assumono anticoagulanti orali diretti è determinata in modo individuale, caso per caso ^{891,892}.

Non risulta esistere letteratura che fornisca una risposta definitiva al quesito in oggetto. Tuttavia, dato che i pazienti con una diagnosi recente di TEV possono essere in trattamento anticoagulante e sono anche a maggior rischio di successivo TEV, il Panel ritiene che una procedura ortopedica elettiva debba essere ritardata per un minimo di tre mesi e preferibilmente per sei. Questo periodo di attesa consente di trattare il paziente per il TEV diagnosticato e può anche dare l'opportunità di determinarne la causa. Nei pazienti in cui la procedura chirurgica è in emergenza o urgente, il periodo di attesa può essere ridotto.

Bibliografia

886. Pulm CCM. Managing anticoagulation for surgery and invasive procedures (Review). June 7, 2013. Accessed September 10, 2021. <https://pulmccm.org/review-articles/managing-anticoagulation-for-surgery-and-invasive-proceduresreview-nejm/>
887. Liem TK, Huynh TM, Moseley SE, Minjarez RC, Landry GJ, Mitchell EL, Deloughery TG, Moneta GL. Symptomatic perioperative venous thromboembolism is a frequent complication in patients with a history of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2010 Sep;52(3):651-7.
888. Kim H, Han Y, Ko GY, Jeong MJ, Choi K, Cho YP, Kwon TW. Clinical Outcomes of a Preoperative Inferior Vena Cava Filter in Acute Venous Thromboembolism Patients Undergoing Abdominal-Pelvic Cancer or Orthopedic Surgery. *Vasc Specialist Int*. 2018 Dec;34(4):103-8.
889. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012 Oct 11;120(15):2954-62.
890. Jaffer AK, Brotman DJ, Chukwumerije N. When patients on warfarin need surgery. *Cleve Clin J Med*. 2003 Nov;70(11):973-84.
891. O'Donnell M, Kearon C. Perioperative management of oral anticoagulation. *Cardiol Clin*. 2008 May;26(2):299-309: viii.

892. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost*. 2016 May;14(5):875-85.

Q35 - Ci sono conseguenze avverse del mancato trattamento di una TVP acuta degli arti inferiori in pazienti sottoposti a procedure ortopediche?

Risposta/Raccomandazione. I dati disponibili suggeriscono che i pazienti con TVP prossimale a carico degli arti inferiori (al di sopra del ginocchio) possano avere un maggior rischio di EP. Dalle prove limitate sembra che la maggior parte dei pazienti con TVP distale possa non essere trattata senza conseguenze avverse.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 82.94%, in disaccordo 14.69%, astenuti 2.37% (forte consenso).

Razionale. La TVP è una complicanza postoperatoria comune tra i pazienti sottoposti a procedure ortopediche⁸⁹³. Rispetto ad altre specialità chirurgiche, gli interventi ortopedici sono associati a un rischio sproporzionatamente alto di TVP⁸⁹⁴. Sebbene l'incidenza della TVP vari tra le procedure ortopediche, i tassi di mortalità più elevati si osservano nei pazienti con fratture rispetto alle procedure elettive, nell'arto inferiore prossimale rispetto a distale, e nell'immobilizzazione postoperatoria in assenza di carico rispetto alla mobilizzazione e alla concessione precoce del carico⁸⁹⁵. Anche con la tromboprofilassi il tasso di TEV sintomatico può raggiungere il 12% dopo osteosintesi di fratture pelviche, il 3.8% dopo frattura della tibia prossimale e il 3.7% dopo intervento di PTG⁸⁹⁵. Le complicanze comuni della TVP sintomatica includono un rischio di EP, sindrome post-trombotica e insufficienza venosa cronica, nonché recidiva di TVP ed EP⁸⁹⁶⁻⁸⁹⁸. Sebbene si pensi che la TVP prossimale alla vena poplitea, rispetto alla TVP distale, presenti un maggior rischio di EP, studi risalenti agli anni '80 hanno mostrato un rischio uguale^{899,900}. Nonostante questi risultati, lo *screening* ecografico o flebografico postchirurgico per la TVP non è raccomandato dalle linee guida dell'AAOS in quanto non è stato associato a tassi di complicanze o di riammissione ospedaliera inferiori⁹⁰¹. Per i pazienti con TVP al di sopra del ginocchio confermata, la terapia anticoagulante è generalmente raccomandata⁹⁰².

Sebbene la tromboprofilassi perioperatoria sia stata ampiamente incorporata nella routine clinica ortopedica, il decorso clinico della TVP non trattata è scarsamente documentato, specialmente nelle popolazioni occidentali. Inoltre, i risultati sono contrastanti rispetto agli studi su popolazioni asiatiche.

In un RCT del 1980 di McKenna et al. 46 pazienti sottoposti a intervento di PTG sono stati randomizzati per ricevere ASA vs placebo per prevenire il TEV⁹⁰³. Nove dei 12 pazienti trattati con placebo, che non avevano ricevuto alcuna profilassi, hanno sviluppato TVP mostrata alla scansione dello 125I-fibrinogeno e confermata con flebografia⁹⁰³. Un'EP si è verificata in tre dei quattro pazienti che avevano una TVP al polpaccio e in uno dei due pazienti con TVP poplitea, ma in nessuno dei tre pazienti con TVP femorale.

In tre studi prospettici di Grady-Benson & Oishi et al. degli anni '90, pazienti che si sottoponevano a intervento di PTG o di PTA sono stati sottoposti a *screening* con ecodoppler per rilevare TVP⁹⁰⁴⁻⁹⁰⁶. Mentre tutti i pazienti con TVP prossimale sono stati trattati con anticoagulanti, la TVP distale non è stata trattata. Non è stato specificato se la TVP fosse asintomatica o meno. La TVP non diagnosticata in fase di *screening* ma che si presentava in maniera sintomatica in un secondo momento è stata trattata in tutti e tre gli studi. Dai tre studi sono emersi risultati contraddittori: in uno studio, nessun paziente con TVP distale ha presentato TVP prossimale o EP⁹⁰⁴, negli altri due studi, nel 20% dei pazienti con TVP distale non trattata la TVP si è propagata diventando prossimale^{905,906}.

Per contro, uno studio prospettico di Solis et al. del 2002 ha analizzato 201 pazienti australiani sottoposti a chirurgia del piede e/o della caviglia mediante ecodoppler del polpaccio alla prima visita postoperatoria⁹⁰⁷. Sono stati esclusi i pazienti che non erano stati trattati con anticoagulanti nel perioperatorio e i pazienti con TEV pregresso o precedente trattamento anticoagulante in corso per altre condizioni mediche. In totale, 7 pazienti asintomatici sono risultati positivi allo *screening* per TVP e non sono stati trattati. Sebbene la tempistica del successivo follow-up dei pazienti con TVP non sia stata specificata, nessuno ha avuto evidenza di progressione all'ecografia o sintomi compatibili con trombosi o EP.

Diversi studi su popolazioni asiatiche hanno documentato la TVP distale non trattata senza eventi avversi gravi^{908,909}. In uno studio del 2010 di Tsuda et al. su una popolazione sudcoreana, 185 pazienti sottoposti a intervento di PTA sono stati controllati prima dell'operazione e nel postoperatorio⁹¹⁰. Sono stati identificati nove casi (5%) di TVP distale asintomatica, tutti risolti a 6 mesi di follow-up nonostante non fossero stati trattati con anticoagulanti. Uno studio successivo degli stessi autori ha controllato 742 pazienti sudcoreani sottoposti a

intervento di PTA d'elezione, registrando 237 TVP asintomatiche postoperatorie di cui 231 localizzate nelle vene del polpaccio, 5 nelle vene poplitee e 1 che si estendeva dal polpaccio alla vena femorale, tutte non trattate⁹¹¹. Uno dei 5 pazienti con TVP della vena poplitea ha sviluppato un'EP sintomatica non fatale, due degli altri quattro casi si sono risolti a 6 mesi di follow-up. Delle 231 TVP distali, il 93% si è risolto a 2 anni e nessuno ha sviluppato EP sintomatica o fatale o è stato riammesso in ospedale per TEV.

Kim et al.⁹¹² hanno riferito di 200 pazienti coreani operati per PTA unilaterale o PTA bilaterale simultanea e sottoposti nel postoperatorio a *screening* con flebografia nel 6° o 7° giorno e a perfusioni polmonari nel 7° o 8° giorno. Hanno identificato 72 pazienti con TVP di cui 42 (58 %) aveva TVP in corrispondenza della vena poplitea o prossimale ad essa. Nessun paziente è stato trattato con anticoagulanti e nessuno ha sviluppato EP o ha avuto altri effetti avversi. Tutte le TVP sono apparse completamente risolte ai flebogrammi di follow-up a 6 mesi.

C'è poca letteratura recente che documenti il mancato trattamento della TVP in pazienti sottoposti a interventi ortopedici. I risultati differiscono tra popolazioni oggetto di studio: nelle popolazioni occidentali i risultati mostrano tassi più elevati (sebbene incoerenti) di progressione della TVP rispetto agli studi asiatici. Sebbene esistano dati che possono migliorare la valutazione del rischio di TEV del paziente in base a fattori quali età, indice di massa corporea, cancro, deficit genetico della coagulazione e TEV pregresso, l'esatta stratificazione del rischio individuale di conseguenze avverse e di propagazione di una TVP accertata è difficile. Talvolta per la TVP distale si raccomanda la ripetizione dell'ecodoppler o il trattamento, mentre per la TVP prossimale è solitamente raccomandata la terapia antitrombotica. Il rischio di conseguenze avverse per gli individui con TVP che non vengono trattati dopo interventi ortopedici è altamente variabile e perlopiù non conclusivo in base agli studi attuali.

Bibliografia

893. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, Haviernick S, Atkinson S, Bourgouin J. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery—a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost.* 1992 Apr 2;67(4):417-23.
894. Calfon M, Seddighzadeh A, Piazza G, Goldhaber SZ. Deep vein thrombosis in orthopedic surgery. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Oct;15(5):512-6.

895. Lapidus LJ, Ponzer S, Pettersson H, de Bri E. Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery-an observational study of 45 968 consecutive procedures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Jun 4;14:177.
896. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):64-77.
897. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I22-30.
898. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010 Apr;38(4)(Suppl):S495-501.
899. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med*. 1981 Apr;94(4pt 1):439-44.
900. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, Andrew M, Hull RD, Gent M. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med*. 1986 Oct 9;315(15):925-9.
901. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.
902. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.
903. McKenna R, Galante J, Bachmann F, Wallace DL, Kaushal PS, Meredith P. Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression. *Br Med J*. 1980 Feb 23; 280(6213):514-7.
904. Grady-Benson JC, Oishi CS, Hanson PB, Colwell CW Jr, Otis SM, Walker RH. Routine postoperative duplex ultrasonography screening and monitoring for the detection of deep vein thrombosis. A survey of 110 total hip arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res*. 1994 Oct;(307):130-41.

905. Grady-Benson JC, Oishi CS, Hanson PB, Colwell CW Jr, Otis SM, Walker RH. Postoperative surveillance for deep venous thrombosis with duplex ultrasonography after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 1994 Nov;76(11):1649-57.
906. Oishi CS, Grady-Benson JC, Otis SM, Colwell CW Jr, Walker RH. The clinical course of distal deep venous thrombosis after total hip and total knee arthroplasty, as determined with duplex ultrasonography. J Bone Joint Surg Am. 1994 Nov;76(11):1658-63.
907. Solis G, Saxby T. Incidence of DVT following surgery of the foot and ankle. Foot Ankle Int. 2002 May;23(5):411-4.
908. Yokote R, Matsubara M, Hirasawa N, Hagio S, Ishii K, Takata C. Is routine chemical thromboprophylaxis after total hip replacement really necessary in a Japanese population? J Bone Joint Surg Br. 2011 Feb;93(2):251-6.
909. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Lo CF. Outcome of calf deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Br. 2003 Aug;85(6):841-4.
910. Tsuda K, Kawasaki T, Nakamura N, Yoshikawa H, Sugano N. Natural course of asymptomatic deep venous thrombosis in hip surgery without pharmacologic thromboprophylaxis in an Asian population. Clin Orthop Relat Res. 2010 Sep; 468(9):2430-6.
911. Tsuda K, Takao M, Kim J, Abe H, Nakamura N, Sugano N. Asymptomatic Deep Venous Thrombosis After Elective Hip Surgery Could Be Allowed to Remain in Place Without Thromboprophylaxis After a Minimum 2-Year Follow-Up. J Arthroplasty. 2020 Feb;35(2):563-8.
912. Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. A prospective and randomised clinical study. J Bone Joint Surg Br. 2003 Jul;85(5):661-5.

Q36 - Nei pazienti asintomatici che si sottopongono a chirurgia ortopedica si deve effettuare lo *screening* per il TEV?

Risposta/Raccomandazione. Lo *screening* ecografico per il TEV non è raccomandato per i pazienti asintomatici prima o dopo chirurgia ortopedica maggiore.

Forza della Raccomandazione. Moderata per lo *screening* postoperatorio e Limitata per lo *screening* preoperatorio.

Voto dei delegati. D'accordo 97.67%, in disaccordo 1.40%, astenuti 0.93% (forte consenso).

Razionale. Studi flebografici mostrano che l'incidenza di TEV dopo chirurgia ortopedica è superiore al 40% in assenza di tromboprofilassi⁹¹³⁻⁹¹⁷. L'uso di strategie antitrombotiche (sia meccaniche sia farmacologiche) ha ridotto significativamente i tassi di TEV.

In questo contesto, l'equilibrio clinico del trattamento del TEV asintomatico è ancora controverso e la resa diagnostica dello *screening* sistematico è ancora dibattuta.

Dopo revisione della letteratura, due RCT hanno fornito dati in merito al valore clinico dello *screening* sistematico postoperatorio.

L'RCT di Robinson et al. ha randomizzato 1024 pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi del ginocchio e/o dell'anca per lo *screening* ecografico venoso sistematico post-dimissione (518 pazienti) vs uno *screening* ecografico simulato (506 pazienti). Nel braccio di *screening* sistematico si sono rilevati 13 (2.5%) episodi di TVP asintomatica e 4 episodi di TVP con esami di *screening* negativi. Inoltre, 1 paziente trattato con warfarin per una TVP asintomatica ha avuto un evento emorragico maggiore. Nel braccio sottoposto a *screening* simulato si sono verificati 3 eventi di TVP e 2 di EP per un totale di 5 pazienti sintomatici⁹¹⁸. Con lo *screening* sistematico non è diminuito il rischio di TEV sintomatico (RR 0.78, IC 95% 0.21-2.89, $p = 0.71$) né è diminuito il rischio di eventi sintomatici (RR 0.98, IC 95% 0.28-3.35, $p = 0.97$).

L'RCT di Schmidt et al. ha arruolato 346 pazienti che sono stati sottoposti a protesizzazione dell'anca o del ginocchio e hanno ricevuto nadroparina profilattica per 10 giorni⁹¹⁹. I pazienti sono stati randomizzati per *screening* ecografico sistematico della TVP (con trattamento mediante EBPM in quelli con TVP asintomatica) vs profilassi estesa con nadroparina per 35 giorni⁹¹⁹. L'incidenza di TEV sintomatico dopo lo *screening* per TVP asintomatica (6 su 110 pazienti senza TVP allo *screening*) è risultata simile a quella del gruppo sottoposto a tromboprofilassi estesa (7 su 172 pazienti) (RR 1.34, IC 95% 0.46-3.88). Il rischio di emorragia maggiore non è risultato statisticamente diverso tra le due strategie (RR 4.94, IC 95% 0.23-102, $p = 0.30$) * né lo è stato il rischio di sanguinamento complessivo (RR 0.99, IC 95% 0.25-3.88, $p = 0.99$).

Per quanto concerne il rischio di *bias*, le dimensioni campionarie di entrambi gli studi erano inferiori a quelle richieste per valutare il TEV sintomatico ai tassi riscontrati, il che porta a considerare la qualità degli studi come moderata**^{920,921}.

Le migliori prove disponibili non hanno perciò evidenziato miglioramenti degli esiti clinici con lo *screening* sistematico per la TVP dopo chirurgia ortopedica maggiore. Inoltre, Tsuda et al. hanno seguito i pazienti dopo intervento elettivo di PTA scoprendo che la TVP distale asintomatica che si era sviluppata nel postoperatorio poteva essere trattata senza anticoagulante. Tutte le TVP sono rimaste benigne e il 93% di esse alla fine si è risolta ⁹²². Analogamente, Wang et al. hanno scoperto che dopo intervento di PTG, la TVP nel polpaccio scompariva spontaneamente col tempo ⁹²³. Nei pazienti sottoposti a chirurgia elettiva della spalla, il TEV si è verificato nel 5.7% dei casi, tutti asintomatici ⁹²⁴.

Quanto allo *screening* preoperatorio per il TEV, non sono stati condotti studi randomizzati. Comunque, Watanabe et al. hanno valutato prospetticamente 71 pazienti sottoposti a TC preoperatoria dei vasi polmonari e degli arti inferiori prima di ricevere una PTG ⁹²⁵. Circa il 9% aveva un TEV asintomatico preoperatorio (1 paziente aveva un EP [1%] e 7 avevano una TVP [8%]), senza alcun sintomo clinico. Nei restanti 64 pazienti è stato eseguito l'intervento chirurgico. Questi pazienti sono stati valutati per TEV postoperatorio e nel 51% la TC ha evidenziato trombosi (8 pazienti TVP più EP; 2 pazienti con EP e 22 con TVP) ⁹²⁵. Studi osservazionali con *screening* ecografico hanno mostrato tassi più bassi di TEV preoperatorio (circa 3%) ^{926,927} uno studio su serie temporali interrotte ha mostrato che il periodo di *screening* ecografico sistematico per il TEV non era significativamente diverso dal periodo non sistematico relativamente alle complicanze tromboemboliche postoperatorie ⁹²⁷.

Complessivamente, la frequenza del TEV postoperatorio è molto più alta rispetto al TEV preoperatorio e alcune delle TVP "postoperatorie" riportate negli studi di *screening* sistematico possono rappresentare TEV preoperatori non rilevati. I dati attuali non forniscono informazioni solide sul fatto che la terapia anticoagulante e/o il rinvio dell'intervento chirurgico possano evitare eventi di TEV clinicamente rilevanti, quindi non è possibile formulare alcuna raccomandazione per lo *screening* preoperatorio sistematico del TEV.

* Zero eventi emorragici maggiori nel braccio di profilassi estesa. RR, IC 95% e valore p calcolati utilizzando la correzione 0.5 per il braccio con zero eventi.

** Per esempio, lo studio di Schmidt et al. ha mostrato il più alto differenziale di rischio relativo tra i bracci e il più alto tasso di TEV sintomatico (5.5%). Utilizzando questi dati, che sono conservativi per la stima della dimensione del campione e una potenza pari a 80%, la dimensione campionaria adeguata sarebbe 5946 pazienti ⁹¹⁹.

Bibliografia

913. Khazi ZM, An Q, Duchman KR, Westermann RW. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following Hip Arthroscopy: A Population-Based Study. *Arthroscopy*. 2019 Aug;35(8):2380-2384.e1.
914. Zeng Y, Si H, Wu Y, Yang J, Zhou Z, Kang P, Pei F, Shen B. The incidence of symptomatic in-hospital VTEs in Asian patients undergoing joint arthroplasty was low: a prospective, multicenter, 17,660-patient-enrolled cohort study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019 Apr;27(4):1075-82.
915. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259-64.
916. Warren JA, Sundaram K, Kamath AF, Molloy RM, Krebs VE, Mont MA, Piuze NS. Venous Thromboembolism Rates Did Not Decrease in Lower Extremity Revision Total Joint Arthroplasty From 2008 to 2016. *J Arthroplasty*. 2019 Nov;34(11): 2774-9.
917. Lee DK, Kim HJ, Lee DH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Venous Thromboembolism following TKA in Rheumatoid Arthritis versus Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Dec 2;11(12):e0166844.
918. Robinson KS, Anderson DR, Gross M, Petrie D, Leighton R, Stanish W, Alexander D, Mitchell M, Flemming B, Gent M. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the postarthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997 Sep 15;127(6):439-45.
919. Schmidt B, Michler R, Klein M, Faulmann G, Weber C, Schellong S. Ultrasound screening for distal vein thrombosis is not beneficial after major orthopedic surgery. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2003 Nov;90(5):949-54.
920. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many metaanalyses. *J Clin Epidemiol*. 2008 Aug;61(8):763-9.

921. American Academy of Orthopaedic Surgeons. AAOS Clinical Practice Guideline Methodology. Accessed September 1, 2021. <https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/methodology/cpg-methodology.pdf>
922. Tsuda K, Takao M, Kim J, Abe H, Nakamura N, Sugano N. Asymptomatic Deep Venous Thrombosis After Elective Hip Surgery Could Be Allowed to Remain in Place Without Thromboprophylaxis After a Minimum 2-Year Follow-Up. *J Arthroplasty*. 2020 Feb;35(2):563-8.
923. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Lo CF. Outcome of calf deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Aug;85(6):841-4.
924. Takahashi H, Yamamoto N, Nagamoto H, Sano H, Tanaka M, Itoi E. Venous thromboembolism after elective shoulder surgery: a prospective cohort study of 175 patients. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014 May;23(5):605-12.
925. Watanabe H, Sekiya H, Kariya Y, Hoshino Y, Sugimoto H, Hayasaka S. The incidence of venous thromboembolism before and after total knee arthroplasty using 16-row multidetector computed tomography. *J Arthroplasty*. 2011 Dec;26(8): 1488-93.
926. Barnes RW, Nix ML, Barnes CL, Lavender RC, Golden WE, Harmon BH, Ferris EJ, Nelson CL. Perioperative asymptomatic venous thrombosis: role of duplex scanning versus venography. *J Vasc Surg*. 1989 Feb;9(2):251-60.
927. Meftah M, White PB, Siddiqi A, Perake VS, Kirschenbaum IH. Routine Preoperative Venous Doppler Screening Is Not Effective in Preventing Thromboembolic Events After Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics*. 2018 Mar 1; 41(2):e202-6.

Q37 - Esistono segni clinici specifici indicativi di TVP degli arti inferiori?

Risposta/Raccomandazione. La diagnosi clinica di TVP degli arti inferiori non è specifica e i segni clinici individuali hanno un valore limitato nella sua diagnosi.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.73%, in disaccordo 2.34%, astenuti 0.93% (forte consenso).

Razionale. I pazienti con TVP degli arti inferiori possono mostrare gonfiore, crampi, senso fastidioso di tensione, calore, cordone palpabile e collaterali venosi prominenti^{928,929}. Una metanalisi ha stimato il rapporto

di verosimiglianza (likelihood ratio [LR]) dei singoli segni clinici della TVP degli arti inferiori⁹³⁰. Secondo i risultati di questo studio, il LR (IC 95% per ogni singolo segno era il seguente. Dolore al polpaccio: 1.08 (0.96-1.20), gonfiore al polpaccio: 1.45 (1.25-1.69), differenza nel diametro del polpaccio: 1.80 (1.48-2.19), segno di Homan: 1.40 (1.18-1.66), calore: 1.29 (1.07-1.54), dolorabilità: 1.27 (1.11-1.45), eritema: 1.30 (1.02-1.67), edema: 1.35 (1.05-1.74)⁹³⁰. La metanalisi ha concluso che i segni clinici individuali hanno un valore limitato nella diagnosi di TVP⁹³⁰.

Sistemi strutturati di punteggio clinico possono comunque consentire la stratificazione dei pazienti in gruppi in base alla relativa probabilità preliminare di TVP. Il sistema più ampiamente utilizzato e studiato è il punteggio di Wells⁹³¹⁻⁹³⁴ che è stato sviluppato e validato in ambito ambulatoriale.

Il punteggio di Wells classico consta di 9 punti e assegna un punto per ogni manifestazione clinica (tumore in fase attiva/paralisi, paresi o recente immobilizzazione degli arti inferiori/ recente costrizione a letto > 3 giorni e/o intervento chirurgico maggiore entro 4 settimane/dolorabilità localizzata lungo la distribuzione del sistema venoso profondo/gonfiore di coscia e polpaccio/polpaccio gonfio > 3 cm rispetto al lato asintomatico/edema puntinato/vene superficiali collaterali/anamnesi di TVP) e due punti negativi se è possibile una diagnosi alternativa. Il punteggio di Wells consente di classificare i pazienti come ad alto rischio (≥ 3 punti), a rischio moderato (1-2 punti) e a basso rischio (< 1 punto), con una prevalenza di TVP rispettivamente del 75%, 17% e 3%⁹³³. È stata anche validata una categorizzazione dicotomizzata (solo ad alto e basso rischio). Una metanalisi ha chiarito che un punteggio di Wells alto è associato a una probabilità notevolmente aumentata di TVP (LR 5.2), mentre un punteggio di Wells basso è associato a una probabilità marcatamente ridotta di TVP (LR 0.25)⁹³⁰. Una revisione sistematica ha riportato che il punteggio di Wells per i pazienti con una probabilità alta pre-test aveva un LR positivo mediano di 6.62 (range 1.9-17.6)⁹³⁵. Per i pazienti nella categoria di probabilità moderata pre-test, il LR positivo mediano era 1 (range 0-1.4)⁹³⁵, mentre il LR positivo per i pazienti con bassa probabilità pre-test era costantemente inferiore a 1⁹³⁵. Questi risultati suggeriscono che i pazienti classificati come aventi un'alta probabilità pre-test di TVP hanno un'alta probabilità di sviluppare la malattia, quelli nella categoria pre-test moderata non hanno un aumento della probabilità di malattia e quelli con bassa probabilità pre-test hanno una bassa probabilità di sviluppare la malattia⁹³⁵.

Bibliografia

928. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Double trouble for 2,609 hospitalized medical patients who developed deep vein thrombosis: prophylaxis omitted more often and pulmonary embolism more frequent. *Chest*. 2007 Aug; 132(2):554-61.
929. Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review. *JAMA*. 2020 Nov 3;324(17):1765-76.
930. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2005 Jul 19;143(2):129-39.
931. Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, Bingham L, Spagou K, Davies AH. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2017 Sep;32(8):516-31.
932. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995 May 27;345(8961):1326-30.
933. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997 Dec 20-27;350(9094): 1795-8.
934. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13): 1227-35.
935. Tamariz LJ, Eng J, Segal JB, Krishnan JA, Bolger DT, Streiff MB, Jenckes MW, Bass EB. Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: a systematic review. *Am J Med*. 2004 Nov 1;117(9):676-84.

Q38 - Esistono dei biomarcatori sierologici per la diagnosi di TVP/EP?

Risposta/Raccomandazione. Esistono dei marcatori che possono essere utilizzati per rilevare la presenza di trombosi venosa profonda/embolia polmonare (TVP/EP). Il biomarcatore sierologico più comunemente usato è il D-dimero, ma sono disponibili anche altri marcatori come PAI-1, SF, FDP, TAT e PF 1 + 2.

Forza della Raccomandazione. Grado-B. Discreta evidenza (studi di livello II o III con risultati coerenti) per l'utilizzo di marcatori sierologici.

Voto dei delegati. D'accordo 88.26%, in disaccordo 8.45%, astenuti 3.29% (forte consenso).

Razionale. TVP ed EP, raggruppate sotto la denominazione di TEV, contribuiscono in modo importante al carico globale di malattia, con morbidità e mortalità elevate ⁹³⁶. Gli eventi di TEV sono associati a gravi complicanze a breve e a lungo termine, tra cui recidiva, sindrome post-trombotica, ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) e morte ⁹³⁷. Giacché si stima che il 20% dei pazienti con EP morirà entro il primo giorno dopo la diagnosi, la tempestività della diagnosi è fondamentale ⁹³⁸.

Le caratteristiche cliniche che suggeriscono una TVP (sintomi, segni, fattori di rischio clinico) non possono essere utilizzate individualmente per confermare o escludere la diagnosi di TEV. Tuttavia, se incorporata nel lavoro diagnostico e individualizzata, la probabilità pre-test di TVP può aiutare le strategie decisionali. La diagnosi di TVP richiede un approccio diversificato, basato su caratteristiche cliniche, un sistema di punteggio di probabilità pre-test (come il punteggio di Wells o quello di Ginevra modificato), test di laboratorio e risultati degli studi di *imaging* (come ecocolordoppler per TVP e TC o scintigrafia polmonare con ventilazione/perfusione per EP) ⁹³⁹.

Il gruppo di lavoro ha condotto una revisione sistematica per trovare marcatori sierologici diversi dal D-dimero nella diagnosi di TVP/TEV in pazienti ortopedici. Il D-dimero è il marker sierologico più comunemente usato per la diagnosi di TEV, è un prodotto di degradazione dal coagulo di fibrina reticolato, ma ha una bassa specificità per il TEV poiché molte altre condizioni come cancro, infiammazione e gravidanza sono associate a livelli elevati di D-dimero. Il D-dimero ha anche l'importante inconveniente di essere influenzato dai trattamenti anticoagulanti ⁹³⁷. Tuttavia, un D-dimero negativo può avere più valore a causa del suo alto valore predittivo negativo. Il test è usato principalmente come strumento di *screening* di esclusione. Un paziente con un test D-dimero positivo, tuttavia, richiederebbe ulteriori indagini per confermare o smentire la diagnosi.

Sono stati studiati numerosi marcatori sierologici per la diagnosi di TEV e ne sono stati identificati 50 ⁹⁴⁰⁻⁹⁸⁹, tra i quali l'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), la fibrina solubile (SF), i prodotti di degradazione della fibrina (FDP), il complesso trombina-antitrombina III (TAT), il frammento 1+2 della protrombina (PF) e il fibrinogeno sono stati usati frequentemente in pazienti con patologie ortopediche. Questi marcatori sierologici possono essere classificati in base alla fisiopatologia della TVP o della malattia trombotica: una classe è quella dei marker della coagulazione, come D-dimero, fattore VIII, generazione di

trombina (TG) e monomero di fibrina (FM), mentre l'altra è costituita dai marcatori infiammatori, tra cui P-selectina, citochine infiammatorie, microparticelle (MP) e conta leucocitaria ⁹⁹⁰.

Il PAI-1 è una glicoproteina a catena singola, che inibisce l'attività fibrinolitica plasmatica. È un buon marker per la diagnosi precoce di TVP/TEV nel primo giorno postoperatorio dopo interventi di sostituzione protesica articolare. Ha una sensibilità del 78% e una specificità del 72% a un valore di cut-off di 53.5 ng/mL (range normale 2.5-80 ng/mL). L'area sotto la curva (AUC) su una curva operativa del ricevitore (ROC) varia da 0.79 a 0.84 ^{942,945,950,955,963,977,982}.

La SF è considerata un indicatore della formazione acuta di fibrina e un precursore dei trombi di fibrina. Il vantaggio di misurare la fibrina solubile è l'emivita in circolo considerevolmente più lunga. È anche un marcatore per la diagnosi precoce con sensibilità compresa tra 67.9% e 98.5% e specificità compresa tra 38.2% e 80.1% a diversi valori di cut-off (range normale < 7.0 µg/ml). L'AUC su una ROC varia da 0.67 a 0.73 ^{940,943,945,948,963,969,974,982,983}.

Gli FDP si generano quando fibrinogeno, fibrina solubile o fibrina reticolata vengono lisati dalla plasmina. Hanno una sensibilità che va dal 31.3% a 98.6% e una specificità da 68.1% a 74.3%. L'AUC su una ROC varia da 0.61 a 0.71 ^{952,953,963,973,974,977,981,991}.

Il TAT è indotto dalla trombina ed è un parametro sensibile dell'attivatore latente della via della coagulazione. Ha una sensibilità che va dal 71% a 79% e una specificità del 27-41%. L'AUC su una ROC è 0.82 ^{944,945,950,959,960,966,981}.

Il PF viene scisso dall'estremità amino-terminale della protrombina umana quando lo zimogeno viene attivato dal fattore Xa per produrre trombina. Ha una sensibilità che va da 73% a 86% e una specificità del 31-44% ^{944,959-961,966,967,977,989}.

Il fibrinogeno è una proteina solubile nel plasma che viene scissa in fibrina dall'enzima trombina per formare coaguli. Ha una sensibilità del 62% e una specificità del 46% a un valore di cut-off di 3.2 g/L (range normale 2.0-4.0 g/l). L'AUC su una ROC varia da 0.42 a 0.59 ^{945,953,954,956,967,970,971,978}.

Nella diagnosi di TEV in fase acuta utilizzando i marcatori correlati alla fibrina (FRM), i livelli plasmatici di FDP, il D-dimero e la SF sono risultati significativamente elevati nei pazienti con TEV acuto, come riportato in precedenza. Ciò suggerisce che gli FRM sono utili per la diagnosi di TEV acuto. Al contempo, FDP e D-dimero sono significativamente più alti nei pazienti con TEV cronico rispetto ai pazienti senza TEV, mentre i

livelli di SF non lo sono, suggerendo che la FR non è utile per la diagnosi di TEV subclinico. Ciò è dovuto al fatto che l'emivita della SF, riportata entro 1 giorno, non è sufficientemente lunga per diagnosticare il TEV subclinico^{952,992}.

Gli studi hanno riportato che livelli elevati di Fattore VIII (al di sopra di 230-250%) sono associati ad un aumentato rischio di TEV. Inoltre, ci sono prove che i livelli siano associati a un aumentato rischio di recidiva di TEV. I livelli di fattore VIII sono aumentati come parte della reazione di fase acuta e livelli più elevati si trovano negli individui con ABO. Sebbene il fattore VIII sia un buon biomarker di TEV primario e recidivante, non sono stati condotti studi clinici atti a guidare i medici⁹³⁶.

Marcatori più recenti come gli miRNA risultano avere buona sensibilità e specificità con AUC 0.959-1.00⁹⁴⁹. Tuttavia, il numero di studi è ridotto per poter trarre conclusioni su marcatori più recenti come proteina di membrana dei granuli (GMP-140), prodotti di degradazione della fibrina reticolata derivati da elastasi (eXDP), fattore tissutale delle microparticelle (MP-TF), PF 1+2 urinario e complesso inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PAIC). I livelli di questi marcatori sierologici possono essere influenzati dalla profilassi farmacologica somministrata ai pazienti, ad esempio la defibrasi può ridurre significativamente i livelli plasmatici di D-dimero⁹⁹³. Il rivaroxaban rispetto all'enoxaparina determina un aumento minore dei livelli di PF 1+2 e TAT⁹⁴³.

La combinazione dei valori di questi *marker* mediante un modello matematico può fornire uno strumento diagnostico migliore con buona sensibilità e specificità. I valori di cut-off di questi marker possono essere specificati conformemente all'uso indicato e alla tempistica nel processo patologico.

Bibliografia

936. Spronk HMH, Cannegieter S, Morange P, Hackeng T, Huisman M, Nagler M, Posthuma J, Ninivaggi M, Zwaveling S, van der Hulle T, Scheres LJ, van Mens TE, Mackman N. Theme 2: Epidemiology, Biomarkers, and Imaging of Venous Thromboembolism (and postthrombotic syndrome). *Thromb Res.* 2015 Sep; 136(Suppl 1):S8-12.

937. Morelli VM, Brækkan SK, Hansen JB. Role of microRNAs in Venous Thromboembolism. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 9;21(7):E2602.

938. Wells PS, Ithadadene R, Reilly A, Forgie MA. Diagnosis of Venous Thromboembolism: 20 Years of Progress. *Ann Intern Med.* 2018 Jan 16;168(2): 131-40.

939. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust.* 2019 Jun;210(11):516-24.
940. Tsuji A, Wada H, Matsumoto T, Abe Y, Ota S, Yamada N, Sugiyama T, Sudo A, Onishi K, Nakatani K, Uchida A, Ito M, Suzuki K, Nobori T. Elevated levels of soluble fibrin in patients with venous thromboembolism. *Int J Hematol.* 2008 Nov;88(4): 448-53.
941. Seo WW, Park MS, Kim SE, Lee JH, Park DG, Han KR, Oh DJ, Hyon MS. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Venous Thromboembolism after Total Knee Replacement. *J Knee Surg.* 2021 Jan;34(2):171-7.
942. Tang J, Zhu W, Mei X, Zhang Z. Plasminogen activator inhibitor-1: a risk factor for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2018 Jan 10;13(1):8.
943. Sudo A, Wada H, Nobori T, Yamada N, Ito M, Niimi R, Hasegawa M, Suzuki K, Uchida A. Cut-off values of D-dimer and soluble fibrin for prediction of deep vein thrombosis after orthopaedic surgery. *Int J Hematol.* 2009 Jun;89(5):572-6.
944. Oswald E, Velik-Salchner C, Innerhofer P, Tauber H, Auckenthaler T, Ulmer H, Streif W. Results of rotational thromboelastometry, coagulation activation markers and thrombin generation assays in orthopedic patients during thromboprophylaxis with rivaroxaban and enoxaparin: a prospective cohort study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015 Mar;26(2):136-44.
945. Kobayashi H, Akamatsu Y, Kumagai K, Kusayama Y, Ishigatsubo R, Mitsuhashi S, Kobayashi A, Aratake M, Saito T. The use of factor Xa inhibitors following opening-wedge high tibial osteotomy for venous thromboembolism prophylaxis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017 Sep;25(9):2929-35.
946. Hartono F, Yusuf I, Suhadi B, Fachruddin A, Augustinus Y. Trauma magnitude of the meta-epiphyseal cancellous affects the incidence of deep vein thrombosis. A prospective cohort study on the dynamic of Collagen I, Collagen IV, Tissue factor, PSelectin and Nitric Oxide in the thrombus formation following hip and knee surgeries. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Feb 23;63:102190.
947. Izumi M, Ikeuchi M, Aso K, Sugimura N, Kamimoto Y, Mitani T, Ueta T, Sato T, Yokoyama M, Sugiura T, Tani T. Less deep vein thrombosis due to transcutaneous fibular nerve stimulation in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015 Nov;23(11):3317-23.

948. Niimi R, Hasegawa M, Shi DQ, Sudo A. The influence of fondaparinux on the diagnosis of postoperative deep vein thrombosis by soluble fibrin and D-dimer. *Thromb Res*. 2012 Nov;130(5):759-64.
949. Qin J, Liang H, Shi D, Dai J, Xu Z, Chen D, Chen X, Jiang Q. A panel of microRNAs as a new biomarkers for the detection of deep vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Feb;39(2):215-21.
950. Yukizawa Y, Inaba Y, Watanabe S, Yajima S, Kobayashi N, Ishida T, Iwamoto N, Choe H, Saito T. Association between venous thromboembolism and plasma levels of both soluble fibrin and plasminogen-activator inhibitor 1 in 170 patients undergoing total hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2012 Feb;83(1):14-21.
951. Zhu X, Yao Y, Yao C, Jiang Q. Predictive value of lymphocyte to monocyte ratio and monocyte to high-density lipoprotein ratio for acute deep vein thrombosis after total joint arthroplasty: a retrospective study. *J Orthop Surg Res*. 2018 Aug 24;13(1): 211.
952. Yamaguchi T, Wada H, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Fujimoto N, Matsumoto T, Ohishi K, Sakaguchi A, Yamada N, Ito M, Yamashita Y, Katayama N, Sudo A. Fibrin-related markers for diagnosing acute-, subclinical-, and pre-venous thromboembolism in patients with major orthopedic surgery. *Int J Hematol*. 2016 May;103(5):560-6.
953. Wang W, Duan K, Ma M, Jiang Y, Liu T, Liu J, Hao D. Tranexamic Acid Decreases Visible and Hidden Blood Loss Without Affecting Prethrombotic State Molecular Markers in Transforaminal Thoracic Interbody Fusion for Treatment of Thoracolumbar Fracture-Dislocation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018 Jul 1;43(13): E734-9.
954. Cheng J, Fu Z, Zhu J, Zhou L, Song W. The predictive value of plasminogen activator inhibitor-1, fibrinogen, and D-dimer for deep venous thrombosis following surgery for traumatic lower limb fracture. *Ann Palliat Med*. 2020 Sep;9(5):3385-92.
955. Li J, Zhang F, Liang C, Ye Z, Chen S, Cheng J. The Diagnostic Efficacy of AgeAdjusted D-Dimer Cutoff Value and Pretest Probability Scores for Deep Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619826317.
956. Xia ZN, Xiao K, Zhu W, Feng B, Zhang BZ, Lin J, Qian WW, Jin J, Gao N, Qiu GX, Weng XS. Risk assessment and management of preoperative venous thromboembolism following femoral neck fracture. *J Orthop Surg Res*. 2018 Nov 20; 13(1):291.

957. Ma J, Qin J, Hu J, Shang M, Zhou Y, Liang N, Zhang Y, Zhu Y. Incidence and Hematological Biomarkers Associated With Preoperative Deep Venous Thrombosis Following Foot Fractures. *Foot Ankle Int.* 2020 Dec;41(12):1563-70.
958. Kolb G, Bodamer I, Galster H, Seidlmayer C, Grambach K, Koudela K, Eisele RR, Becker C, Paal V, Spannagel U, Brom J, Weidinger G; Long-term Thromboprophylaxis Study Group. Reduction of venous thromboembolism following prolonged prophylaxis with the low molecular weight heparin Certoparin after endoprothetic joint replacement or osteosynthesis of the lower limb in elderly patients. *Thromb Haemost.* 2003 Dec;90(6):1100-5.
959. Cofrancesco E, Cortellaro M, Corradi A, Ravasi F, Bertocchi F. Clinical utility of prothrombin fragment 112, thrombin antithrombin III complexes and D-dimer measurements in the diagnosis of deep vein thrombosis following total hip replacement. *Thromb Haemost.* 1998 Mar;79(3):509-10.
960. Reikeras O, Clementsen T. Time course of thrombosis and ° fibrinolysis in total knee arthroplasty with tourniquet application. Local versus systemic activations. *J Thromb Thrombolysis.* 2009 Nov;28(4):425-8.
961. Green L, Lawrie AS, Patel S, Hossain F, Chitolie A, Mackie IJ, Haddad FS, Machin SJ. The impact of elective knee/hip replacement surgery and thromboprophylaxis with rivaroxaban or dalteparin on thrombin generation. *Br J Haematol.* 2010 Dec;151(5):469-76.
962. Johnson GJ, Leis LA, Bach RR. Tissue factor activity of blood mononuclear cells is increased after total knee arthroplasty. *Thromb Haemost.* 2009 Oct;102(4):728-34.
963. Mont MA, Jones LC, Rajadhyaksha AD, Shuler MS, Hungerford DS, SieveSmith L, Wang P, Cordista AG, Glueck CJ. Risk factors for pulmonary emboli after total hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 May;(422):154-63.
964. Misaki T, Kitajima I, Kabata T, Tani M, Kabata C, Tsubokawa T, Asakura H, Tomita K. Changes of the soluble fibrin monomer complex level during the perioperative period of hip replacement surgery. *J Orthop Sci.* 2008 Sep;13(5): 419-24.
965. Chotanaphuti T, Ongnamthip P, Silpipat S, Foojareonyos T, Roschan S, Reumthantong A. The prevalence of thrombophilia and venous thromboembolism in total knee arthroplasty. *J Med Assoc Thai.* 2007 Jul;90(7):1342-7.

966. Craven S, Dewar L, Yang X, Ginsberg J, Ofosu F. Altered regulation of in-vivo coagulation in orthopedic patients prior to knee or hip replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007 Apr;18(3):219-25.
967. Reikeras O, Clementsen T, Bjørnsen S. Time course of thrombosis and ° fibrinolysis during total hip surgery. *J Orthop Traumatol*. 2006;7(4):187-91.
968. Schellhaass A, Walther A, Konstantinides S, Böttiger BW. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Aug;107(34-35): 589-95.
969. Niimi R, Hasegawa M, Sudo A, Shi D, Yamada T, Uchida A. Evaluation of soluble fibrin and D-dimer in the diagnosis of postoperative deep vein thrombosis. *Biomarkers*. 2010 Mar;15(2):149-57.
970. Lin C, Chen Y, Chen B, Zheng K, Luo X, Lin F. D-Dimer Combined with Fibrinogen Predicts the Risk of Venous Thrombosis in Fracture Patients. *Emerg Med Int*. 2020 Sep 23;2020:1930405.
971. Wang H, Pei H, Ding W, Yang D, Ma L. Risk factors of postoperative deep vein thrombosis (DVT) under low molecular weight heparin (LMWH) prophylaxis in patients with thoracolumbar fractures caused by high-energy injuries. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Feb;51(2):397-404.
972. Du YQ, Tang J, Zhang ZX, Bian J. Correlation of Interleukin-18 and HighSensitivity C-Reactive Protein with Perioperative Deep Vein Thrombosis in Patients with Ankle Fracture. *Ann Vasc Surg*. 2019 Jan;54:282-9.
973. Hasegawa M, Wada H, Miyazaki S, Yamaguchi T, Wakabayashi H, Fujimoto N, Matsumoto T, Ohishi K, Sakaguchi A, Yamada N, Ito M, Yamashita Y, Katayama N, Nakatani K, Sudo A. The Evaluation of Fibrin-Related Markers for Diagnosing or Predicting Acute or Subclinical Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Jan;24(1):107-14.
974. Hasegawa M, Wada H, Wakabayashi H, Yoshida K, Miyamoto N, Asanuma K, Matsumoto T, Ohishi K, Shimokariya Y, Yamada N, Uchida A, Sudo A. The relationships among hemostatic markers, the withdrawal of fondaparinux due to a reduction in hemoglobin and deep vein thrombosis in Japanese patients undergoing major orthopedic surgery. *Clin Chim Acta*. 2013 Oct 21;425:109-13.
975. Intiso D, Di Rienzo F, Iarossi A, Copetti M, Pazienza L, Russo M, Tolfà M, Maruzzi G. Thrombocytosis after hip and knee surgery in the rehabilitation setting: is it an occasional phenomenon? Relationship with deep venous thrombosis and functional outcome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Apr 15;16:90.

976. Liu L, Ling J, Ma Z, Yuan Q, Pan J, Yang H. Changes in von Willebrand factor and ADAMTS-13 in patients following arthroplasty. *Mol Med Rep*. 2015 Apr;11(4): 3015-20.
977. López Y, Páramo JA, Valentí JR, Pardo F, Montes R, Rocha E. Hemostatic markers in surgery: a different fibrinolytic activity may be of pathophysiological significance in orthopedic versus abdominal surgery. *Int J Clin Lab Res*. 1997;27(4): 233-7.
978. Ma J, Qin J, Shang M, Zhou Y, Zhang Y, Zhu Y. Incidence and risk factors of preoperative deep venous thrombosis in closed tibial shaft fracture: a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020 Nov 21.
979. Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A, Baglin T, Rosendaal FR, Nelissen RGHH, le Cessie S, Cannegieter SC. Venous Thrombosis Risk after Arthroscopy of the Knee: Derivation and Validation of the L-TRiP(ascopy) Score. *Thromb Haemost*. 2018 Oct;118(10):1823-31.
980. Pazzagli M, Mazzantini D, Cella G, Rampin E, Palla A. Value of thrombinantithrombin III complexes in major orthopedic surgery: relation to the onset of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1999 Oct;5(4):228-31.
981. Jørgensen LN, Lind B, Hauch O, Leffers A, Albrecht-Beste E, Konradsen LA. Thrombin-antithrombin III-complex & fibrin degradation products in plasma: surgery and postoperative deep venous thrombosis. *Thromb Res*. 1990 Jul 1;59(1):69-76.
982. Watanabe H, Kikkawa I, Madoiwa S, Sekiya H, Hayasaka S, Sakata Y. Changes in blood coagulation-fibrinolysis markers by pneumatic tourniquet during total knee joint arthroplasty with venous thromboembolism. *J Arthroplasty*. 2014 Mar;29(3): 569-73.
983. Watanabe H, Madoiwa S, Sekiya H, Nagahama Y, Matsuura S, Kariya Y, Ohmori T, Mimuro J, Hoshino Y, Hayasaka S, Sakata Y. Predictive blood coagulation markers for early diagnosis of venous thromboembolism after total knee joint replacement. *Thromb Res*. 2011 Dec;128(6):e137-43.
984. Xie X, Liu C, Lin W, Zhan B, Dong C, Song Z, Wang S, Qi Y, Wang J, Gu Z. Deep vein thrombosis is accurately predicted by comprehensive analysis of the levels of microRNA-96 and plasma D-dimer. *Exp Ther Med*. 2016 Sep;12(3):1896-900.
985. Yoshioka K, Kitajima I, Kabata T, Tani M, Kawahara N, Murakami H, Demura S, Tsubokawa T, Tomita K. Venous thromboembolism after spine surgery: changes of the fibrin monomer complex and D-dimer level during the perioperative period. *J Neurosurg Spine*. 2010 Nov;13(5):594-9.

986. Zhu Y, Chen W, Li J, Zhao K, Zhang J, Meng H, Zhang Y, Zhang Q. Incidence and locations of preoperative deep venous thrombosis (DVT) of lower extremity following tibial plateau fractures: a prospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2021 Feb 5; 16(1):113.
987. Zixuan L, Chen W, Li Y, Wang X, Zhang W, Zhu Y, Zhang F. Incidence of deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremity in patients undergoing surgeries for ankle fractures. *J Orthop Surg Res*. 2020 Jul 31;15(1):294.
988. Zuo J, Hu Y. Admission deep venous thrombosis of lower extremity after intertrochanteric fracture in the elderly: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2020 Nov 19;15(1):549.
989. Ota S, Wada H, Abe Y, Yamada E, Sakaguchi A, Nishioka J, Hatada T, Ishikura K, Yamada N, Sudo A, Uchida A, Nobori T. Elevated levels of prothrombin fragment 1 1 2 indicate high risk of thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2008 Jul;14(3):279-85.
990. Hou H, Ge Z, Ying P, Dai J, Shi D, Xu Z, Chen D, Jiang Q. Biomarkers of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Oct;34(3):335-46.
991. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, Ten Cate-Hoek AJ, Elalamy I, Enzmann FK, Geroulakos G, Gottsäter A, Hunt BJ, Mansilha A, Nicolaides AN, Sandset PM, Stansby G, de Borst GJ, Bastos Gonçalves F, Chakfé N, Hinchliffe R, Kolh P, Koncar I, Lindholt JS, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, De Maeseneer MG, Comerota AJ, Gloviczki P, Kruip MJHA, Monreal M, Prandoni P, Vega de Ceniga M; Esvs Guidelines Committee. Editor's Choice-European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Jan;61(1):9-82.
992. Yang P, Li H, Zhang J, Xu X. Research progress on biomarkers of pulmonary embolism. *Clin Respir J*. 2021 Oct;15(10):1046-55.
993. Wu M, Zhang s, Sun Y, Gu R. Effect of defibrase on deep vein thrombosis following the surgical treatment of pelvic fracture. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(8):15949-15954 Accessed September 7, 2021 <http://www.ijcem.com/files/ijcem0021509.pdf>

Q39 - Qual è la modalità di *imaging* ottimale per rilevare la TVP degli arti superiori e inferiori in pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. La modalità di *imaging* ottimale per rilevare la TVP degli arti superiori e inferiori è l'ecografia compressiva (CUS) venosa. La scelta tra gamba prossimale, gamba intera e CUS seriale dovrebbe essere guidata da una valutazione della probabilità clinica pre-test.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 97.67%, in disaccordo 1.40%, astenuti 0.93% (forte consenso).

Razionale. Il rischio di TEV nella chirurgia ortopedica maggiore è tra i più alti di tutte le specialità chirurgiche (rischio basale approssimativo di TEV sintomatico senza profilassi pari a 4.3% per interventi di PTA o PTG chirurgia per frattura del femore). Pertanto, il TEV è una delle principali cause di morbidità, mortalità e aumento dei costi sanitari a seguito di interventi ortopedici ^{994,995}. Il TEV comprende la TVP e l'EP. La maggior parte delle TVP si verificano negli arti inferiori. La tempestività di diagnosi e inizio della terapia è cruciale, poiché più del 50% delle TVP non trattate evolverà in TEV recidivante, embolizzazione del coagulo ai polmoni o sindrome post-trombotica ⁹⁹⁶. Va sottolineato che l'esclusione di una diagnosi di TVP è essenziale poiché il trattamento anticoagulante comporta un rischio di emorragia fatale ed è quindi indicato solo sulla base di una diagnosi obiettiva. Nell'evento meno probabile di TVP a carico degli arti superiori, il rischio di recidiva, embolizzazione e sindrome post-trombotica è molto più raro rispetto alla TVP degli arti inferiori.

L'approccio diagnostico a una sospetta TVP si basa su una valutazione della probabilità clinica prima del test. A meno che la probabilità non sia bassa, sono necessarie tecniche di *imaging* per stabilire la diagnosi di TVP degli arti inferiori o superiori⁹⁹⁷. Sono disponibili diverse modalità di *imaging* per confermare o escludere una diagnosi di TVP. In passato, la flebografia con contrasto era considerata il gold standard di modalità diagnostica, ma la natura invasiva e il costo elevato dell'esame ne hanno ampiamente limitato l'uso di routine negli esami diagnostici preliminari di sospetta TVP⁹⁹⁷. Ulteriori limitazioni sono il disagio dei pazienti, la controindicazione nei pazienti con malattia renale cronica grave o l'allergia al mezzo di contrasto e l'errore di inserimento della cannula nelle vene del dorso del piede nel 5% dei pazienti ⁹⁹⁸⁻¹⁰⁰⁰. Inoltre, fino al 20% dei flebogrammi possono presentare una visualizzazione inadeguata di un segmento venoso ¹⁰⁰¹⁻¹⁰⁰⁴. La TC e la flebografia a risonanza magnetica (RM) rappresentano delle alternative, sebbene in genere comportino anche l'iniezione di mezzi di contrasto e quindi condividano gli svantaggi della flebografia convenzionale. L'*imaging*

del trombo con risonanza magnetica senza mezzo di contrasto (RM-NCTI) è una metodica che ha il potenziale di sostituire la flebografia come esame diagnostico di secondo livello ^{1005,1006}. Questa tecnica prevede la visualizzazione del trombo acuto, che appare come un segnale alto, dovuto alla metaemoglobina dei globuli rossi nel coagulo, su uno sfondo soppresso ^{1007,1008}. Nonostante i vantaggi di essere non invasiva e di non richiedere mezzo di contrasto per via endovenosa, questa tecnica di RM non è stata sufficientemente valutata e non è disponibile di routine nella maggior parte dei centri.

La metodica di *imaging* non invasiva più comune per sospetta TVP è l'a CUS ¹⁰⁰⁹⁻¹⁰¹¹. Per la TVP prossimale questo test diagnostico è risultato avere una sensibilità e una specificità rispettivamente del 97% e del 98% ¹⁰¹². A ciò ha fatto eco una recente metanalisi riportando sensibilità e specificità del 90.1% e 98.5%, 94.0% e 97.3% e 97.9% e 99.8% rispettivamente per gamba prossimale, gamba intera e CUS seriale ¹⁰¹³. La sensibilità e la specificità della CUS sono sostanzialmente inferiori per la diagnosi di TVP distale isolata (IDDTV), definita come un trombo che coinvolge qualsiasi vena distale rispetto alla vena poplitea presso il ginocchio.

La scelta tra CUS della gamba prossimale e CUS dell'intera gamba dovrebbe essere guidata da una valutazione della probabilità clinica prima del test. La CUS della gamba prossimale comporta la scansione delle regioni della vena femorale comune e della vena poplitea, o di tutti i segmenti del sistema venoso profondo tra l'inguine e la triforcazione del polpaccio dove le vene del polpaccio si uniscono alla vena poplitea. La CUS dell'intera gamba include la scansione aggiuntiva delle vene profonde del polpaccio. La mancata compressione completa del lume delle vene con la sonda ecografica è conferma di TVP ¹⁰¹⁴. Una CUS prossimale negativa esclude una TVP prossimale clinicamente importante ma non esclude una IDDTV. Dal momento che fino al 10% dei pazienti con IDDTV svilupperà una TVP prossimale ¹⁰¹⁵⁻¹⁰¹⁷, i pazienti con un'alta probabilità pre-test e una CUS della gamba prossimale normale devono essere sottoposti a CUS seriale dopo una settimana per escludere l'estensione prossimale di una TVP distale ^{1009-1011,1018}; l'anticoagulazione può essere sospesa in sicurezza tra ecografie seriali nei pazienti a rischio standard. Sebbene si sia tentati di scansionare le vene distali per ridurre la necessità di una CUS seriale, è importante riconoscere i limiti della CUS dell'intera gamba. In primo luogo, è tecnicamente più impegnativa rispetto alla CUS della gamba prossimale ed esiste un rischio maggiore di falsi positivi ^{1019,1020}. In secondo luogo, la CUS dell'intera gamba è anche più complessa e richiede più tempo, mentre la CUS della gamba prossimale richiede solo pochi minuti ¹⁰²¹. Infine, la maggior parte dei centri non esegue di routine la CUS dell'intera gamba. Inoltre, una IDDTV realmente positiva riscontrata alla

CUS dell'intera gamba non ha una rilevanza chiara, poiché più del 90% dei pazienti con IDVT non progredirà verso TVP prossimale o EP¹⁰¹⁵⁻¹⁰¹⁷. Nei pazienti a più alto rischio (ad esempio, trombo in prossimità del sistema venoso profondo, trombo esteso, anamnesi di TEV, cancro, ecc.), si raccomanda la terapia anticoagulante rispetto all'osservazione per IDVT¹⁰²⁰, pertanto la CUS dell'intera gamba può essere preferita rispetto alla CUS prossimale seriale. La misurazione del D-dimero ha un valore limitato poiché livelli elevati non sono specifici per la TVP e si possono prevedere in tutti i pazienti dopo chirurgia ortopedica. Un risultato negativo escluderebbe la diagnosi di TVP inclusa la IDVT, ma un risultato "falso negativo" dovuto alla tromboprofilassi con eparina deve essere preso in considerazione in particolar modo utilizzando tests meno sensibili¹⁰¹⁶.

La TVP degli arti superiori (UEDVT) è una rara manifestazione di TEV, pari solo al 5-10% delle trombosi venose^{1022,1023}. Analogamente alla TVP degli arti inferiori, l'esame di *imaging* di scelta è la CUS¹⁰⁰⁹⁻¹⁰¹¹, tuttavia la diagnosi di UEDVT mediante CUS è più complessa negli arti superiori a causa dell'anatomia, soprattutto nella regione ascellare e clavicolare dove le vene sono difficili da comprimere. Di conseguenza la CUS viene spesso utilizzata insieme all'ecografia doppler per valutare una sospetta UEDVT. La flebografia con contrasto è limitata dagli stessi punti deboli su menzionati. Inoltre, poiché viene usata raramente, i radiologi possono avere un'esperienza limitata nella diagnosi di UEDVT utilizzando tale metodica¹⁰²⁴. La flebografia mediante TC e la RM-NCTI rappresentano delle alternative, sebbene gli studi che ne valutano l'accuratezza diagnostica nella UEDVT siano scarsi^{1006,1025}.

Poiché segni e sintomi della TVP non sono specifici, la diagnosi è confermata solo in meno del 20% dei pazienti esaminati per sospetta TVP¹⁰²⁶. Sono disponibili molteplici strumenti di *imaging* per aiutare a confermare una diagnosi, ma i medici dovrebbero sempre considerare l'accuratezza diagnostica, i costi e i potenziali effetti avversi nel selezionare la modalità ottimale. Poiché non è necessario eseguire l'*imaging* in tutti i pazienti in cui si sospetti una TVP, si dovrebbero seguire algoritmi diagnostici consolidati che includono una valutazione della probabilità clinica pre-test e il test del D-dimero¹⁰⁰⁹⁻¹⁰¹¹. Nel contesto di interventi ortopedici sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire le regole ottimali di previsione clinica, le strategie inerenti all'uso del D-dimero e l'approccio all'*imaging*.

Bibliografia

994. Shahi A, Chen AF, Tan TL, Maltenfort MG, Kucukdurmaz F, Parvizi J. The Incidence and Economic Burden of In-Hospital Venous Thromboembolism in the United States. *J Arthroplasty*. 2017 Apr;32(4):1063-6.
995. Runner RP, Gottschalk MB, Staley CA, Pour AE, Roberson JR. Utilization Patterns, Efficacy, and Complications of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies in Primary Hip and Knee Arthroplasty as Reported by American Board of Orthopedic Surgery Part II Candidates. *J Arthroplasty*. 2019 Apr;34(4):729-34.
996. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I22-30.
997. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):64-77.
998. Heijboer H, Büller HR, Lensing AW, Turpie AG, Colly LP, ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med*. 1993 Nov 4;329(19):1365-9.
999. Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, Casara D, Cogo A, ten Cate JW. Lower extremity venography with iohexol: results and complications. *Radiology*. 1990 Nov; 177(2):503-5.
1000. AbuRahma AF, Powell M, Robinson PA. Prospective study of safety of lower extremity phlebography with nonionic contrast medium. *Am J Surg*. 1996 Feb; 171(2):255-60.
1001. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Ockelford PA, Buller HR, Turpie AG, Powers P, Kinch D, Dodd PE, et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1985 Jan;102(1):21-8.
1002. Lensing AW, Büller HR, Prandoni P, Batchelor D, Molenaar AH, Cogo A, Vigo M, Huisman PM, ten Cate JW. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost*. 1992 Jan 23;67(1):8-12.
1003. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, Heijermans HS, van der Laan J, van Maanen DJ. Management of clinically suspected acute venous thrombosis in outpatients with serial impedance plethysmography in a community hospital setting. *Arch Intern Med*. 1989 Mar;149(3):511-3.

1004. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, Vreeken J. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. The Amsterdam General Practitioner Study. *N Engl J Med*. 1986 Mar 27;314(13):823-8.
1005. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, Eckerbom Å, Ghanima W, Gleditsch J, von Heijne A, Hofstee HMA, Hovens MMC, Huisman MV, Kolman S, Mairuhu ATA, Nijkeuter M, van de Ree MA, van Rooden CJ, Westerbeek RE, Westerink J, Westerlund E, Kroft LJM, Klok FA; Theia Study Group. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood*. 2020 Apr 16; 135(16):1377-85.
1006. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, Eckerbom Å, Ghanima W, Gleditsch J, van Haren GR, von Heijne A, Huisman MV, Stöger JL, Westerlund E, Kroft LJM, Klok FA. Detection of upper extremity deep vein thrombosis by magnetic resonance noncontrast thrombus imaging. *J Thromb Haemost*. 2021 Aug;19(8):1973-80.
1007. Moody AR. Magnetic resonance direct thrombus imaging. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1403-9.
1008. Saha P, Andia ME, Modarai B, Blume U, Humphries J, Patel AS, Phinikaridou A, Evans CE, Mattock K, Grover SP, Ahmad A, Lyons OT, Attia RQ, Renné T, Premaratne S, Wiethoff AJ, Botnar RM, Schaeffter T, Waltham M, Smith A. Magnetic resonance T1 relaxation time of venous thrombus is determined by iron processing and predicts susceptibility to lysis. *Circulation*. 2013 Aug 13;128(7):729-36.
1009. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makdissi R, Guyatt GH. 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.
1010. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, Kline JA, Chasteen S, Snyder M, Patel P, Bhatt M, Patel P, Braun C, Begum H, Wiercioch W, Schünemann HJ, Mustafa RA. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3226-56.
1011. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MPA, Büller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European

- Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14; 39(47):4208-18.
1012. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med*. 2007 Jan-Feb; 5(1):63-73.
1013. Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W, Varghese J, Wooldridge D, Alturkmani HJ, Thomas M, Baig M, Bahaj W, Khatib R, Keha R, Ponnappureddy R, Sethi A, Mustafa A, Nieuwlaat R, Lim W, Bates SM, Lang E, Le Gal G, Righini M, Husainat NM, Kalot MA, Al Jabiri YN, Schünemann HJ, Mustafa RA. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv*. 2020 Apr 14;4(7):1250-64.
1014. Wells PS, Iezzoni R, Reilly A, Forgie MA. Diagnosis of Venous Thromboembolism: 20 Years of Progress. *Ann Intern Med*. 2018 Jan 16;168(2):131-40.
1015. Righini M, Galanaud JP, Guennequiez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, Barrellier MT, Hamel-Desnos C, Jurus C, Pichot O, Martin M, Mazzolai L, Choquenot C, Accassat S, Robert-Ebadi H, Carrier M, Le Gal G, Mermillod B, Laroche JP, Bounameaux H, Perrier A, Kahn SR, Quere I. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 Dec;3(12):e556-62.
1016. Robert-Ebadi H, Righini M. Should we diagnose and treat distal deep vein thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1): 231-6.
1017. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost*. 2006 Jan;95(1):56-64.
1018. Kraaijpoel N, Carrier M, Le Gal G, McInnes MDF, Salameh JP, McGrath TA, van Es N, Moher D, Büller HR, Bossuyt PM, Leeflang MMG. Diagnostic accuracy of three ultrasonography strategies for deep vein thrombosis of the lower extremity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Feb 11;15(2):e0228788.
1019. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998 Dec 15;129(12):1044-9.
1020. Kearon C. Diagnosis of suspected venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):397-403.

1021. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, DeJong MR, Streiff MB, Meissner MH. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation*. 2018 Apr 3;137(14):1505-15.
1022. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Goldberg RJ; Worcester Venous Thromboembolism Study. Upper extremity deep vein thrombosis: a communitybased perspective. *Am J Med*. 2007 Aug;120(8):678-84.
1023. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest*. 2008 Jan;133(1):143-8.
1024. Dronkers CEA, Klok FA, Huisman MV. Current and future perspectives in imaging of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2016 Sep;14(9):1696-710.
1025. Bosch FTM, Nisio MD, Büller HR, van Es N. Diagnostic and Therapeutic Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. *J Clin Med*. 2020 Jul 1;9(7):E2069.
1026. Dronkers CEA, Ende-Verhaar YM, Kyrle PA, Righini M, Cannegieter SC, Huisman MV, Klok FA; Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Disease prevalence dependent failure rate in diagnostic management studies on suspected deep vein thrombosis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017 Nov;15(11):2270-3.

Q40 - I flebogrammi degli arti inferiori hanno una funzione nella diagnosi di TVP degli arti inferiori?

Risposta/Raccomandazione 1. L'uso della flebografia degli arti inferiori per la diagnosi di routine della TVP agli arti inferiori non è raccomandato. Per i pazienti con sospetta TVP della parte inferiore della gamba che richiedono diagnostica strumentale, l'ecografia venosa (VUS) è raccomandata come prima modalità diagnostica.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Risposta/Raccomandazione 2. Nei pazienti con sospetto di trombosi iliaca o della vena cava, nonché con VUS non conclusiva o impossibile da eseguire, si devono eseguire una flebografia con tomografia computerizzata (CTV) o una flebografia a risonanza magnetica (MRV), in base alla disponibilità e all'esperienza del centro.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Risposta/Raccomandazione 3. Nei pazienti con forte sospetto di TVP degli arti inferiori e VUS non conclusiva o impossibile da eseguire, l'esame delle vene al di sotto del legamento inguinale deve essere effettuato mediante CTV, MRV o flebografia con contrasto.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Risposta/Raccomandazione 4. Negli studi clinici con un *endpoint* dello studio che includa la presenza di TVP asintomatica della parte inferiore della gamba, si può eseguire la flebografia con contrasto poiché gli studi sono richiesti dagli enti regolatori.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 99.07%, in disaccordo 0.47%, astenuti 0.47% (forte consenso).

Razionale. Nell'attuale algoritmo diagnostico per la TVP, il metodo di *imaging* iniziale dei pazienti con alto sospetto clinico di TVP della parte inferiore della gamba rimane la VUS ¹⁰²⁷⁻¹⁰²⁹. L'elevata accuratezza della strategia basata sull'esame ecografico è stata confermata in numerosi studi e metanalisi, nonché sottolineata in diverse linee guida ¹⁰²⁷⁻¹⁰³⁶.

Storicamente la tradizionale flebografia con contrasto, basata sull'iniezione endovenosa diretta del mezzo di contrasto nella parte inferiore della gamba, è stata utilizzata come prima modalità di *imaging* obiettivo e per molti anni è stata considerata il gold standard per la diagnosi di TVP ^{1037,1038}. Prima dell'era moderna della VUS, a causa delle limitazioni relative ad altri metodi diagnostici disponibili, che comprendono pletismografia, termografia, esame Doppler a onda continua o studi con isotopi, la flebografia è diventata un altro metodo standard di *imaging* diagnostico per confermare la TVP ¹⁰³⁹⁻¹⁰⁴⁴. I tassi di TVP diagnosticata mediante flebografia bilaterale negli studi di chirurgia ortopedica sono diventati i valori di riferimento per ulteriori ricerche sull'efficacia della profilassi della TVP in chirurgia ortopedica. Chen et al. hanno riportato un'incidenza di TVP del 21.9% (con un tasso di TVP prossimale del 4%) dopo ricostruzione artroscopica del legamento crociato posteriore ¹⁰⁴⁵. In uno studio di Kim et al. il 26% dei flebogrammi bilaterali è risultato positivo per TVP in pazienti che avevano subito un intervento di PTA ¹⁰⁴⁶. In uno studio flebografico su pazienti operati per PTA e PTG non sottoposti a tromboprofilassi, Clarke et al. hanno riscontrato un tasso di TVP del 32% dopo intervento di PTA (16% TVP prossimale) e un tasso di TVP del 66% dopo intervento di PTG (16% TVP prossimale) ¹⁰⁴⁷. Una revisione sistematica degli studi clinici prospettici sulla prevalenza della

TVP con l'uso di flebografia con contrasto in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva dell'anca o del ginocchio ha documentato la presenza di TVP nell'arto operato nel 16.7% dei pazienti sottoposti a intervento di PTA e nel 33.8% dei pazienti sottoposti a intervento di PTG. Al contempo, la presenza di TVP nell'arto controlaterale è stata rilevata nel 4-5% dei casi¹⁰⁴⁸.

La flebografia con contrasto, assieme alla valutazione dei sintomi del TEV, è diventata un altro metodo standard di valutazione degli esiti di efficacia in molti studi clinici inclusi quelli sulla tromboprofilassi in chirurgia ortopedica maggiore, nonché in altre specialità¹⁰⁴⁹⁻¹⁰⁵². L'impiego diffuso della flebografia con contrasto negli studi sulla profilassi del TEV riflette non solo la sua accuratezza nella diagnosi di TVP in pazienti sintomatici, ma anche la possibilità di diagnosticare la presenza di TVP asintomatica^{1053,1054}. L'implementazione della flebografia bilaterale consente di valutare la presenza di trombosi asintomatica in entrambi gli arti, a differenza della diagnosi orientata al solo arto sintomatico. Oltre all'elevata sensibilità, anche nella diagnosi di TVP asintomatica, i vantaggi della flebografia con contrasto diretto includono la possibilità di visualizzare una TVP nelle vene del polpaccio nonché alterazioni trombotiche non occlusive¹⁰⁵⁵⁻¹⁰⁵⁹.

Vari studi hanno confermato l'efficacia della VUS nella diagnosi di TVP utilizzando la flebografia con contrasto come metodo di riferimento. Tuttavia, l'elevata sensibilità dimostrata dalla VUS nel segmento femoro-popliteo diminuisce nelle vene al di sotto del ginocchio¹⁰⁶⁰⁻¹⁰⁶⁴. Bisogna ricordare che la presenza di TVP sia sintomatica sia asintomatica, inclusa la TVP al di sotto del ginocchio e non occlusiva, spesso è diventata l'*endpoint* per studi clinici, soprattutto in quelli dedicati alla profilassi del TEV. Barnes et al. in uno studio basato su ecografia combinata duplex B-mode/Doppler e flebografia hanno confrontato i risultati dello *screening* postoperatorio di routine per la TVP in 158 pazienti sottoposti a intervento di PTA. Con un'incidenza del 12% di TVP prossimale (e un tasso di TVP totale del 30% comprensivo della TVP alle vene del polpaccio), l'ecodoppler aveva una sensibilità del 79%, una specificità del 98% e un'accuratezza del 97% rispetto alla flebografia come metodo di riferimento¹⁰⁶⁵.

Nonostante la flebografia sia stata considerata il "gold standard" per la diagnosi di TVP, la possibilità di risultati inadeguati nell'uso di questa tecnica rimane significativa, arrivando fino a 6-20%¹⁰⁶⁶⁻¹⁰⁶⁹. Importanti motivi di preoccupazione includono il limitato accordo intra- e inter-osservatore sui risultati della flebografia, nonché la mancanza di un adeguato riempimento dell'intero sistema venoso della parte inferiore della gamba

(specialmente quando si inietta il mezzo di contrasto nella vena del piede per la visualizzazione del segmento della vena profonda prossimale)¹⁰⁶⁹⁻¹⁰⁷⁵.

I progressi della tecnologia ad ultrasuoni (US), nonché il miglioramento dei protocolli diagnostici basati sull'ecografia compressiva e sull'esame ecodoppler, hanno aumentato la sensibilità e la specificità dell'esame ecografico nella diagnosi di TVP. Allo stesso tempo, l'invasività della flebografia connessa all'iniezione del mezzo di contrasto così come la significativa esposizione alle radiazioni, insieme al miglioramento delle metodiche alternative, limita oggi l'uso della flebografia nella pratica quotidiana. Oltre agli effetti avversi legati alla performance della flebografia, vanno menzionate anche potenziali controindicazioni, comprese le allergie al mezzo di contrasto e il potenziale danno renale¹⁰⁷⁶⁻¹⁰⁷⁸.

Tenendo conto della pratica clinica e dei limiti della metodica, la flebografia standard è ora utilizzata di rado nella pratica clinica quotidiana e la sua implementazione pratica nella gestione dei pazienti con TVP riguarda principalmente i pazienti sottoposti a trombolisi guidata da catetere o rivascolarizzazione endovascolare per TVP acuta nonché a trattamento dell'ostruzione venosa post-trombotica cronica. In caso di sospetto di trombosi venosa prossimale (compresa la TVP iliaca) e di risultati non conclusivi dell'esame ecografico, l'*imaging* con CTV o MRV è attualmente preferito alla flebografia con contrasto¹⁰⁷⁹. L'uso della flebografia bilaterale con contrasto resta un'opzione interessante negli studi clinici che valutano la TVP sintomatica e asintomatica della regione inferiore della gamba.

La CTV è efficace nella diagnosi di TVP prossimale della parte inferiore della gamba¹⁰⁸⁰. La CTV mostra anche più chiaramente l'estensione del trombo nelle vene al di sopra del legamento inguinale o della vena cava inferiore rispetto alla tradizionale flebografia con contrasto^{1081,1082}. Il costo dell'esame CTV, così come la sua disponibilità assieme all'invasività dello studio CTV (iniezione del mezzo di contrasto, esposizione alle radiazioni) ne limitano l'uso come misura diagnostica ai casi con problemi diagnostici o risultati inconcludenti di precedenti studi di *imaging*, soprattutto se si sospetta una TVP prossimale. L'uso della CTV come metodo di *screening* per la TVP della porzione inferiore della gamba negli studi clinici sulla tromboprofilassi è ancora piuttosto raro¹⁰⁸³.

Un aspetto clinico importante connesso alla CTV come metodo diagnostico è la possibilità di esecuzione simultanea della CTV sulla parte inferiore della gamba in pazienti sottoposti ad angiografia tomografica computerizzata dell'arteria polmonare (CTPAA) per sospetta EP. Come suggerito in vari studi dedicati

all'argomento, la CTV eseguita simultaneamente alla CTPAA ha un valore limitato per rilevare la TVP e non dovrebbe essere effettuata come test di *screening* routinario ¹⁰⁸⁴.

Nella ricerca di opzioni diagnostiche del sistema venoso semplificate e meno invasive nei pazienti con sospetta EP sottoposti a CTPAA, è stato anche proposto l'uso dell'esame ecografico della parte inferiore della gamba al posto della CTV. Nello studio *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED II) la CTV eseguita dopo la CTPAA ha mostrato che l'*imaging* degli arti inferiori rilevava circa il 7% in più di pazienti che necessitavano di anticoagulanti rispetto alla sola CTPAA ¹⁰⁸⁵. In 711 pazienti dello stesso studio (PIOPED II) l'accuratezza della CTV è stata confrontata con l'ecografia compressiva. Secondo i risultati, c'era una concordanza del 95.5% tra CTV ed ecografia per la diagnosi o l'esclusione di TVP, inoltre sensibilità e specificità dell'angiografia tomografica computerizzata (CTA) e della CTV combinate erano equivalenti a quelle della CTA e dell'ecografia combinate ¹⁰⁸⁵.

Nonostante i risultati promettenti, il ruolo della MRV nella diagnosi di TVP nella regione inferiore della gamba è ancora in fase di valutazione. Una metanalisi suggerisce che MRV e VUS abbiano sensibilità e specificità simili (soprattutto nel segmento femoro-popliteo) ¹⁰⁸⁶. A causa dell'eterogeneità degli studi e delle differenze nei protocolli diagnostici di risonanza magnetica (MRI), i risultati promettenti degli studi disponibili devono essere ripetuti e confermati in un alto numero di pazienti e centri diagnostici. Un'altra opzione è l'identificazione della TVP mediante l'*imaging* diretto del trombo ¹⁰⁸⁷. La MRI può essere utilizzata anche per valutare le caratteristiche della trombosi aiutando a differenziare tra alterazioni acute, subacute e croniche ¹⁰⁸⁸.

A causa dei costi e della disponibilità della metodica, per ora non ci sono argomenti a supporto della sostituzione dell'ecografia con la MRV come modalità di *imaging* di prima linea nei pazienti con sospetta TVP. Come strumento diagnostico alternativo, la MRV può essere presa in considerazione nei pazienti in cui l'ecografia venosa non possa essere eseguita o abbia dato risultati non conclusivi ¹⁰⁸⁹. Analogamente alla CTV, uno dei vantaggi importanti dell'indagine con MRV è la possibilità di visualizzare la vena pelvica o la vena retroperitoneale che non vengono sempre viste e valutate correttamente nell'esame VUS.

Bibliografia

1027. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makdissi R, Guyatt GH. 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.

1028. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, DeJong MR, Streiff MB, Meissner MH. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Circulation. 2018 Apr 3;137(14):1505-15.

1029. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, Ten Cate-Hoek AJ, Elalamy I, Enzmann FK, Geroulakos G, Gottsäter A, Hunt BJ, Mansilha A, Nicolaides AN, Sandset PM, Stansby G, de Borst GJ, Bastos Gonçalves F, Chakfé N, Hinchliffe R, Kolh P, Koncar I, Lindholt JS, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, De Maeseneer MG, Comerota AJ, Gloviczki P, Kruip MJHA, Monreal M, Prandoni P, Vega de Ceniga M; Esvs Guidelines Committee. Editor's Choice-European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021 Jan;61(1):9-82.

1030. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, Villalta S, Büller HR, Turpie AG, Prandoni P. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. BMJ. 1998 Jan 3;316(7124):17-20.

1031. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, Oettler W, Schmidt B, Schroeder HE. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 2003 Feb;89(2): 228-34.

1032. Agnelli G, Volpato R, Radicchia S, Veschi F, Di Filippo P, Lupattelli L, Nenci GG. Detection of asymptomatic deep vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography in hip surgery patients. Thromb Haemost. 1992 Sep 7;68(3):257-60.

1033. Kassaï B, Boissel JP, Cucherat M, Sonie S, Shah NR, Leizorovicz A. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients. Thromb Haemost. 2004 Apr;91(4):655-66.

1034. Gibson NS, Schellong SM, Kheir DYE, Beyer-Westendorf J, Gallus AS, McRae S, Schutgens RE, Piovella F, Gerdes VE, Buller HR. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically

- suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost.* 2009 Dec;7(12):2035-41.
1035. Kraaijpoel N, Carrier M, Le Gal G, McInnes MDF, Salameh JP, McGrath TA, van Es N, Moher D, Büller HR, Bossuyt PM, Leeflang MMG. Diagnostic accuracy of three ultrasonography strategies for deep vein thrombosis of the lower extremity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Feb 11;15(2):e0228788.
1036. Ageno W, Camporese G, Riva N, Iotti M, Bucherini E, Righini M, Kamphuisen PW, Verhamme P, Douketis JD, Tonello C, Prandoni P; PALLADIO Study Investigators. Analysis of an algorithm incorporating limited and whole-leg assessment of the deep venous system in symptomatic outpatients with suspected deepvein thrombosis (PALLADIO): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2015 Nov; 2(11):e474-80.
1037. Bauer G. A venographic study of thromboembolic problems. *Acta Chir Scand.* 1940;84(Suppl 61):1-75.
1038. Haeger K, Nylander G. Acute phlebography. *Triangle.* 1967;8(1):18-26.
1039. Moser KM, Brach BB, Dolan GF. Clinically suspected deep venous thrombosis of the lower extremities. A comparison of venography, impedance plethysmography, and radiolabeled fibrinogen. *JAMA.* 1977 May 16;237(20):2195-8.
1040. Watz R, Ek I, Bygdeman S. Noninvasive diagnosis of acute deep vein thrombosis. A comparison between thermography, plethysmography and phlebography. *Acta Med Scand.* 1979;206(6):463-6.
1041. Sandler DA, Martin JF, Duncan JS, Blake GM, Ward P, Ramsay LE, Lamont AC, Ross B, Sherriff S, Walton L. Diagnosis of deepvein thrombosis: comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography, and venoscan with X-ray venogram. *Lancet.* 1984 Sep 29;2(8405):716-9.
1042. Høgevold HE, Høiseth A, Reikeras O. Deep vein thrombosis after total hip ° replacement. A venographic study. *Acta Radiol.* 1990 Nov;31(6):571-3.
1043. Kristo DA, Perry ME, Kollef MH. Comparison of venography, duplex imaging, and bilateral impedance plethysmography for diagnosis of lower extremity deep vein thrombosis. *South Med J.* 1994 Jan;87(1):55-60.
1044. Zhang H, Mao P, Wang C, Chen D, Xu Z, Shi D, Dai J, Yao Y, Jiang Q. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis (DVT) after total hip or knee arthroplasty: a retrospective study with routinely applied venography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017 Mar;28(2):126-33.

1045. Chen D, Li Q, Rong Z, Yao Y, Xu Z, Shi D, Jiang Q. Incidence and risk factors of deep venous thrombosis following arthroscopic posterior cruciate ligament reconstruction. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(22):e7074.
1046. Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. A prospective and randomised clinical study. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Jul;85(5):661-5.
1047. Clarke MT, Green JS, Harper WM, Gregg PJ. Screening for deep-venous thrombosis after hip and knee replacement without prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br*. 1997 Sep;79(5):787-91.
1048. Lee AYY, Gent M, Julian JA, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Bilateral vs. ipsilateral venography as the primary efficacy outcome measure in thromboprophylaxis clinical trials: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2004 Oct;2(10):1752-9.
1049. Dechavanne M, Ville D, Berruyer M, Trepo F, Dalery F, Clermont N, Lerat JL, Moyon B, Fischer LP, Kher A, et al. Randomized trial of a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted-dose subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep-vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemostasis*. 1989; 19(1):5-12.
1050. Moser G, Krähenbühl B, Donath A. [Prevention of deep venous thrombosis (TVP) and pulmonary embolism. Comparison of heparin (3 x 5000 IU/day), heparin (2 x 5000 IU/day) 1 0.5 mg dihydroergot, and physiotherapy (intermittent compression stockings 1 physical exercise). Value of Doppler diagnosis in systematic detection of TVP compared with phlebography and scanning of the legs using labelled fibrinogen]. *Helv Chir Acta*. 1980 Jun;47(1-2):145-9. French.
1051. Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium). *Injury*. 1996 Jul;27(6):385-90.
1052. Jørgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, Kirchhoff-Jensen R, Kjaer L, Kerbouche N, Leth-Espensen P, Narvestad E, Rasmussen SW, Sloth C, Tørholm C, Wille-Jørgensen P. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res*. 2002 Mar 15;105(6):477-80.

1053. Warwick D, Harrison J, Whitehouse S, Mitchelmore A, Thornton M. A randomised comparison of a foot pump and low-molecular-weight heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2002 Apr;84(3):344-50.
1054. Rong Z, Xu Z, Sun Y, Yao Y, Song K, Chen D, Shi D, Dai J, Zheng M, Jiang Q. Deep venous thrombosis in the nonoperated leg after primary major lower extremity arthroplasty: a retrospective study based on diagnosis using venography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015 Oct;26(7):762-6.
1055. Cowell GW, Reid JH, Simpson AJ, Murchison JT. A profile of lower-limb deepvein thrombosis: the hidden menace of below-knee DVT. *Clin Radiol.* 2007 Sep; 62(9):858-63, discussion :864-5.
1056. Kålebo P, Anthmyr BA, Eriksson BI, Zachrisson BE. Phlebographic findings in venous thrombosis following total hip replacement. *Acta Radiol.* 1990 May;31(3):259-63.
1057. Ascani A, Radicchia S, Parise P, Nenci GG, Agnelli G. Distribution and occlusiveness of thrombi in patients with surveillance detected deep vein thrombosis after hip surgery. *Thromb Haemost.* 1996 Feb;75(2):239-41.
1058. Nillius AS, Nylander G. Deep vein thrombosis after total hip replacement: a clinical and phlebographic study. *Br J Surg.* 1979 May;66(5):324-6.
1059. Björgell O, Nilsson PE, Jarenros H. Isolated nonfilling of contrast in deep leg vein segments seen on phlebography, and a comparison with color Doppler ultrasound, to assess the incidence of deep leg vein thrombosis. *Angiology.* 2000 Jun;51(6):451-61.
1060. Mani R, Regan F, Sheridan J, Batty V. Duplex ultrasound scanning for diagnosing lower limb deep vein thrombosis. *Dermatol Surg.* 1995 Apr;21(4):324-6.
1061. Heijboer H, Büller HR, Lensing AW, Turpie AG, Colly LP, ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med.* 1993 Nov 4;329(19):1365-9.
1062. Mitchell DC, Grasty MS, Stebbings WS, Nockler IB, Lewars MD, Levison RA, Wood RF. Comparison of duplex ultrasonography and venography in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Br J Surg.* 1991 May;78(5):611-3.
1063. Markel A, Weich Y, Gaitini D. Doppler ultrasound in the diagnosis of venous thrombosis. *Angiology.* 1995 Jan;46(1):65-73.

1064. Fürst G, Kuhn FP, Trappe RP, Mödder U. [The diagnosis of deep venous thromboses of the leg. Color-Doppler sonography versus phlebography]. *Rofo*. 1990 Feb;152(2):151-8. German.
1065. Barnes CL, Nelson CL, Nix ML, McCowan TC, Lavender RC, Barnes RW. Duplex scanning versus venography as a screening examination in total hip arthroplasty patients. *Clin Orthop Relat Res*. 1991 Oct;(271):180-9.
1066. Kålebo P, Ekman S, Lindbratt S, Eriksson BI, Pauli U, Zachrisson BE, Close P. Percentage of inadequate phlebograms and observer agreement in thromboprophylactic multicenter trials using standardized methodology and central assessment. *Thromb Haemost*. 1996 Dec;76(6):893-6.
1067. Naidich JB, Feinberg AW, Karp-Harman H, Karmel MI, Tyma CG, Stein HL. Contrast venography: reassessment of its role. *Radiology*. 1988 Jul;168(1):97-100.
1068. Lensing AW, Büller HR, Prandoni P, Batchelor D, Molenaar AH, Cogo A, Vigo M, Huisman PM, ten Cate JW. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost*. 1992 Jan 23;67(1):8-12.
1069. McLachlan MS, Thomson JG, Taylor DW, Kelly ME, Sackett DL. Observer variation in the interpretation of lower limb venograms. *AJR Am J Roentgenol*. 1979 Feb;132(2):227-9.
1070. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Ockelford PA, Buller HR, Turpie AG, Powers P, Kinch D, Dodd PE, et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1985 Jan;102(1):21-8.
1071. Björgell O, Nilsson PE, Benoni G, Bergqvist D. Symptomatic and asymptomatic deep vein thrombosis after total hip replacement. Differences in phlebographic pattern, described by a scoring of the thrombotic burden. *Thromb Res*. 2000 Sep 1;99(5):429-38.
1072. Kalodiki E, Nicolaides AN, Al-Kutoubi A, Cunningham DA, Mandalia S. How "gold" is the standard? Interobservers' variation on venograms. *Int Angiol*. 1998 Jun;17(2):83-8.
1073. Couson F, Bounameaux C, Didier D, Geiser D, Meyerovitz MF, Schmitt HE, Schneider PA, Bounameaux H. Influence of variability of interpretation of contrast venography for screening of postoperative deep venous thrombosis on the results of a thromboprophylactic study. *Thromb Haemost*. 1993 Oct 18;70(4):573-5.

1074. Kilpatrick TK, Lichtenstein M, Andrews J, Gibson RN, Neerhut P, Hopper J. A comparative study of radionuclide venography and contrast venography in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Aust N Z J Med*. 1993 Dec;23(6):641-5.
1075. Wille-Jørgensen P, Borris L, Jørgensen LN, Hauch O, Lassen MR, Nehen AM, Kjaer L, Jensen R. Phlebography as the gold standard in thromboprophylactic studies? A multicenter interobserver variation study. *Acta Radiol*. 1992 Jan;33(1): 24-8.
1076. Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, Casara D, Cogo A, ten Cate JW. Lower extremity venography with iohexol: results and complications. *Radiology*. 1990 Nov; 177(2):503-5.
1077. AbuRahma AF, Powell M, Robinson PA. Prospective study of safety of lower extremity phlebography with nonionic contrast medium. *Am J Surg*. 1996 Feb; 171(2):255-60.
1078. Berge T, Bergqvist D, Efsing HO, Hallböök T, Lindblad B, Lindhagen A. Complications of phlebography: a randomised comparison between an ionic and a non-ionic contrast medium. *Clin Radiol*. 1981 Sep;32(5):595-8.
1079. Karande GY, Hedgire SS, Sanchez Y, Baliyan V, Mishra V, Ganguli S, Prabhakar AM. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016 Dec;6(6):493-507.
1080. Baldt MM, Zontsich T, Stümpflen A, Fleischmann D, Schneider B, Minar E, Mostbeck GH. Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology*. 1996 Aug;200(2):423-8.
1081. Lim KE, Hsu WC, Hsu YY, Chu PH, Ng CJ. Deep venous thrombosis: comparison of indirect multidetector CT venography and sonography of lower extremities in 26 patients. *Clin Imaging*. 2004 Nov-Dec;28(6):439-44.
1082. Kim T, Murakami T, Hori M, Kumano S, Sakon M, Nakamura H. Efficacy of multi-slice helical CT venography for the diagnosis of deep venous thrombosis: comparison with venous sonography. *Radiat Med*. 2004 Mar-Apr;22(2):77-81.
1083. Chang MJ, Song MK, Kyung MG, Shin JH, Chang CB, Kang SB. Incidence of deep vein thrombosis before and after total knee arthroplasty without pharmacologic prophylaxis: a 128-row multidetector CT indirect venography study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Jul 31;19(1):274.

1084. Reichert M, Henzler T, Krissak R, Apfalter P, Huck K, Buesing K, Sueselbeck T, Schoenberg SO, Fink C. Venous thromboembolism: additional diagnostic value and radiation dose of pelvic CT venography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur J Radiol.* 2011 Oct;80(1):50-3.
1085. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, Hull R, Yankelevitz DF, Beemath A. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Nov; 189(5):1071-6.
1086. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJR. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and metaanalysis. *Eur Radiol.* 2007 Jan;17(1):175-81.
1087. Mendichovszky IA, Priest AN, Bowden DJ, Hunter S, Joubert I, Hilborne S, Graves MJ, Baglin T, Lomas DJ. Combined MR direct thrombus imaging and noncontrast magnetic resonance venography reveal the evolution of deep vein thrombosis: a feasibility study. *Eur Radiol.* 2017 Jun;27(6):2326-32.
1088. Arnoldussen C, Strijkers R, Lambregts D, Lahaye M, de Graaf R, Wittens C. Feasibility of identifying deep vein thrombosis characteristics with contrast enhanced MR-Venography. *Phlebology.* 2014 May;29(1)(suppl):119-24.
1089. Gehl HB, Bohndorf K, Günther RW. [MR-angiography (MRA) in deep leg and pelvic venous thrombosis: a comparison with phlebography]. *Rofo.* 1990 Dec; 153(6):654-7. German.

Q41 - Qual è la modalità di *imaging* ottimale per la diagnosi di embolia polmonare (EP) dopo chirurgia ortopedica?

Risposta/Raccomandazione. I progressi nell'*imaging* hanno portato a una maggiore capacità di visualizzare gli emboli nei polmoni; alcuni di essi possono essere clinicamente non significativi e potrebbero anche non rappresentare una vera EP. Il gold standard per la diagnosi di EP è ancora l'angiografia polmonare con tomografia computerizzata (CTPA).

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 99.07%, in disaccordo 0.00%, astenuto 0.93% (forte consenso).

Razionale. Il rischio di TVP e di EP nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico è ben definito. Nel contesto della chirurgia ortopedica, i pazienti che si sottopongono a intervento elettivo di PTA/PTG sono considerati a

più alto rischio di sviluppare TEV. La manifestazione del TEV in questi pazienti include la TVP e la conseguente EP che può essere fatale. Prima dell'avvento della mobilitazione postoperatoria precoce del paziente, alcune stime storiche hanno posto l'incidenza di TVP senza profilassi tra 40% e 84% dopo intervento di PTG e intorno a 39-74% nei pazienti sottoposti a intervento di PTA ¹⁰⁹⁰. Nel corso degli anni sono state definite delle linee guida dettagliate per la prevenzione del TEV che includono misure che vanno dalla prevenzione con un'efficace terapia anticoagulante pre- e postoperatoria, a misure più conservative come mobilitazione postoperatoria precoce e aggressiva, calze compressive pneumatiche e strumenti atti a identificare i pazienti ad alto rischio ¹⁰⁹¹. Ciononostante, il *National Institute of Health* (NIH) prevede che il numero di pazienti che necessitano di un'artroprotesi, e di conseguenza il numero di complicanze tromboemboliche, aumenterà ¹⁰⁹².

In passato il gold standard per la diagnosi di sospetta EP era la scansione bidimensionale ventilazione-perfusione (V/Q). Sostman et al. ¹⁰⁹³ hanno stimato che sensibilità e specificità di una scansione V/Q nella diagnosi di EP siano, rispettivamente, circa 77.4% e 97.7%. Gli studi clinici *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED) hanno invece mostrato che l'*imaging* V/Q riporta una probabilità incerta di EP nel 65% dei casi confermati di EP, indicando che una scansione V/Q non può portare a una diagnosi affidabile ¹⁰⁹⁴. Parvizi et al. ¹⁰⁹⁵ hanno dimostrato che durante il loro periodo di studio di cinque anni, l'incidenza di EP è aumentata da 0.21% usando le scansioni V/Q, a 0.98% con la TC spirale e ha raggiunto un picco di 1.72% con l'introduzione della TC multidetettore. Tecniche più recenti come la CTPA multidetettore si sono rivelate più sensibili nella rilevazione di EP. È stato anche dimostrato che la CTPA ha una specificità eccezionalmente elevata per la diagnosi di EP. Lo studio PIOPED II ha stimato che la CTPA abbia una sensibilità pari a 83% e una specificità del 96% ¹⁰⁹⁶. Nonostante sia stata introdotta solo nel 1998, nel 2006 diversi centri hanno documentato un aumento da 7 a 13 volte dell'utilizzo di CTPA ¹⁰⁹⁷⁻¹¹⁰⁰, che attualmente è considerata il gold standard per la diagnosi di EP. Parvizi et al. ¹⁰⁹⁵ hanno anche suggerito che tecniche di *imaging* più avanzate, come la CTPA, abbiano portato a un aumento dell'incidenza di EP non clinicamente significativa. In altre parole, avrebbero causato un aumento di rilevamento di anomalie che non sono pericolose e non causano un aumento della morbidità o della mortalità. In precedenza, alcuni ricercatori hanno esaminato i trend di incidenza dell'EP prima e dopo l'introduzione della CTPA, osservando un aumento del 81% dell'incidenza di EP senza un aumento significativo della mortalità. Si è inoltre avuto un aumento del 71%

delle complicanze secondarie alla terapia anticoagulante ¹¹⁰¹. La sovradiagnosi di EP, che si traduce in un danno non necessario ai pazienti che vengono scoagulati per EP non clinicamente significative, è un problema clinico importante. Ranji et al. hanno riferito che il 25.4% dei loro pazienti erano risultati falsi positivi alla CTPA ed erano stati successivamente trattati con anticoagulanti ¹¹⁰². Un altro vantaggio della CTPA è la possibilità di identificare la posizione degli emboli all'interno delle arterie polmonari. Alcuni studi hanno dimostrato che dimensione e posizione (centrale vs segmentale o subsegmentale) dei coaguli sono correlate alla gravità clinica. Auer et al. ¹⁰⁹⁷ hanno affermato che i pazienti con EP centrale avevano una maggiore probabilità di richiedere il ricovero in terapia intensiva (ICU) e tassi più elevati di mortalità a 30 giorni. Inoltre, gli autori di un altro studio hanno suggerito che gli emboli sottosegmentali siano clinicamente non significativi anche quando non vengono trattati ¹¹⁰³. Ciononostante, Valle et al. non hanno rilevato alcuna associazione tra la localizzazione dell'EP e la gravità clinica calcolata utilizzando il *PE Severity Index* (Indice di Gravità dell'EP) ¹¹⁰⁴.

I risultati nei pazienti con TEV sono notevolmente migliorati negli ultimi due decenni. Nonostante un recente aumento dell'incidenza di TVP ed EP a seguito di interventi ortopedici, studi recenti hanno dimostrato che morbidità e mortalità secondarie a queste patologie sono ai minimi storici ¹⁰⁹⁵. Ciò è dovuto all'esistenza di linee guida internazionali riconosciute in merito a ottimizzazione preoperatoria e stratificazione del rischio dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico ¹¹⁰⁵. Inoltre, la capacità di diagnosticare efficacemente i pazienti con EP è sostanzialmente aumentata da quando la TC è stata introdotta a livello mondiale. Ora si sa che le metodiche di *imaging* un tempo comunemente utilizzate, come le scansioni V/Q, non sono affidabili come si credeva. Con i continui sviluppi nell'*imaging* medico, si deve garantire un uso accorto dell'*imaging* avanzato. Attualmente, la CTPA sembra essere la modalità di *imaging* più accurata ed efficace per la diagnosi di sospetta EP. Dati i rischi per i pazienti trattati con anticoagulanti per emboli clinicamente non significativi, si raccomanda l'uso prudente della CTPA solo nei pazienti con alto sospetto clinico o alta probabilità pre-test di embolia polmonare.

Bibliografia

1090. Westrich GH, Haas SB, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Br. 2000 Aug;82(6):795-800.

1091. Flevas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev.* 2018 Apr 27;3(4):136-48.
1092. Kurtz S, Mowat F, Ong K, Chan N, Lau E, Halpern M. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Jul;87(7):1487-97.
1093. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 2008 Mar;246(3):941-6.
1094. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990 May 23-30;263(20):2753-9.
1095. Parvizi J, Smith EB, Pulido L, Mamelak J, Morrison WB, Purtill JJ, Rothman RH. The rise in the incidence of pulmonary embolus after joint arthroplasty: is modern imaging to blame? *Clin Orthop Relat Res.* 2007 Oct;463(463):107-13.
1096. Moore AJE, Wachsmann J, Chamrath MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Jun; 8(3):225-43.
1097. Auer RC, Schulman AR, Tuorto S, Gönen M, Gonsalves J, Schwartz L, Ginsberg MS, Fong Y. Use of helical CT is associated with an increased incidence of postoperative pulmonary emboli in cancer patients with no change in the number of fatal pulmonary emboli. *J Am Coll Surg.* 2009 May;208(5):871-8, discussion :878-80.
1098. Donohoo JH, Mayo-Smith WW, Pezzullo JA, Egglin TK. Utilization patterns and diagnostic yield of 3421 consecutive multidetector row computed tomography pulmonary angiograms in a busy emergency department. *J Comput Assist Tomogr.* 2008 May-Jun;32(3):421-5.
1099. Weir ID, Drescher F, Cousin D, Fraser ET, Lee R, Berman L, Strauss E, Wang Y, Fine JM. Trends in use and yield of chest computed tomography with angiography for diagnosis of pulmonary embolism in a Connecticut hospital emergency department. *Conn Med.* 2010 Jan;74(1):5-9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20175366>.

1100. Wittram C, Meehan MJ, Halpern EF, Shepard JAO, McLoud TC, Thrall JH. Trends in thoracic radiology over a decade at a large academic medical center. *J Thorac Imaging*. 2004 Jul;19(3):164-70.
1101. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011 May 9;171(9): 831-7.
1102. Ranji SR, Shojania KG, Trowbridge RL, Auerbach AD. Impact of reliance on CT pulmonary angiography on diagnosis of pulmonary embolism: a Bayesian analysis. *J Hosp Med*. 2006 Mar;1(2):81-7.
1103. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010 Aug;8(8): 1716-22.
1104. Gonzalez Della Valle A, Blanes Perez A, Lee YY, Saboeiro GR, Konin GP, Endo Y, Sharrock NE, Salvati EA. The Clinical Severity of Patients Diagnosed With an InHospital Pulmonary Embolism Following Modern, Elective Joint Arthroplasty Is Unrelated to the Location of Emboli in the Pulmonary Vasculature. *J Arthroplasty*. 2017 Apr;32(4):1304-9.
1105. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3)(Suppl): 338S-400S.

Q42 - I difetti di riempimento dell'arteria polmonare osservati all'*imaging* del polmone in sezione trasversale rappresentano sempre un'embolia polmonare (EP)?

Risposta/Raccomandazione. I difetti di riempimento arterioso polmonare osservati negli studi di *imaging* in sezione trasversale non sono sempre indicativi di EP. Esistono molte altre condizioni che possono portare a difetti di riempimento arterioso negli studi di *imaging* in sezione trasversale, come la neoplasia dell'arteria polmonare primaria (AP), il coinvolgimento vascolare polmonare della malattia IgG4-correlata (IgG4-RD), la sindrome di Behcet, l'arterite di Takayasu (TA), la sindrome di Hughes-Stovin (HSS) e l'artefatto da striatura dell'arteria polmonare.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 90.95%, in disaccordo 0.48%, astenuto 8.57% (forte consenso).

Razionale. La causa più comune dei difetti di riempimento della AP sia nell'angiografia polmonare con tomografia computerizzata (CTPA) sia nella risonanza magnetica (MRI) è il tromboembolismo polmonare. Tuttavia, non di rado questa manifestazione non è associata a un'EP. Dati gli alti tassi di morbidità e mortalità, una diagnosi tempestiva è essenziale. Quando le manifestazioni cliniche e i risultati di *imaging* non sono coerenti si devono considerare eziologie insolite o riscontrate più di rado.

Gli studi CTPA e MRI sono diventati i metodi principali per la diagnosi di EP, sostituendo in larga misura i precedenti metodi di scelta, l'angiografia polmonare o le scansioni V/Q, in quanto meno invasivi, più veloci e meno costosi ^{1106,1107}. Un difetto di riempimento dell'arteria polmonare è il riscontro principale alla CTPA potenzialmente indicativo di EP, con una sensibilità riportata di 83-91% e una specificità di 89-96% ^{1108,1109}. Tuttavia, altre condizioni cliniche possono presentarsi alla CTPA con reperti simili (difetto di riempimento intraluminale) che, imitando l'EP, possono portare a una diagnosi sbagliata e a un intervento potenzialmente inappropriato. Alcune delle condizioni che possono provocare difetti di riempimento includono la neoplasia arteriosa polmonare primaria, il coinvolgimento vascolare polmonare della IgG4-RD, la sindrome di Behcet, l'AT, la HSS e l'artefatto da striatura dell'arteria polmonare. Dopo la malattia coronarica e l'ictus, l'EP è la terza condizione cardiovascolare più comune con un alto tasso di mortalità e morbidità ¹¹⁰⁹. Nell'EP acuta il trombo fresco è formato da globuli rossi (RBC) e piastrine legati insieme in una rete di fibrina; questo si presenta alla CTPA come un difetto di riempimento che porta alla stenosi completa o parziale del lume.

Neoplasie arteriose polmonari primarie. Si tratta di una condizione molto rara. La patologia nella maggioranza dei casi è un sarcoma dell'arteria polmonare (PAS) che ha una prognosi sfavorevole. Alla CTPA il PAS si manifesta anche come un difetto di riempimento che ricorda un'EP acuta. Ci sono riscontri specifici sulla CTPA che possono aiutare a differenziare la PAS dall'EP, tra cui un difetto di riempimento che coinvolge l'intera AP principale o uno dei suoi rami principali, il margine prossimale del difetto di riempimento con il segno lobulato" e l'aspetto a grappolo della AP distale e un difetto di riempimento con potenziamento eterogeneo ¹¹¹⁰. Un'angio-RM può essere molto utile quando c'è il sospetto di PAS.

IgG4-RD di AP. Si tratta di una condizione autoimmune che deriva da un'inflammazione fibrotica cronica. Alla CTPA i riscontri principali di IgG4-RD di PA comprendono difetti di riempimento massivi senza potenziamento o aneurisma della AP. La diagnosi definitiva di IgG4-RD di AP è possibile solo con una biopsia chirurgica intratoracica ^{1111,1112}.

Arterite di Takayasu (AT). L'AT è una malattia infiammatoria idiopatica che colpisce i grandi vasi come l'aorta e la AP. Gli studi hanno riportato l'interessamento della AP in circa il 63.3% dei casi¹¹¹³. Quando si ha un interessamento isolato della AP, la stenosi del vaso o l'occlusione completa della AP mimano l'EP^{1114,1115}. Un modo per distinguere l'AT dall'EP è il fatto che nelle immagini CTPA dopo potenziamento nei pazienti con AT è possibile vedere un "segno a doppio anello" risultato dell'ispessimento della parete arteriosa¹¹¹⁴. La RM è la modalità di *imaging* alternativa che può aiutare a differenziare l'AT dall'EP.

Sindrome di Behcet. Si tratta di una sindrome idiopatica caratterizzata da vasculite e ulcere ricorrenti della mucosa orale e genitale, con uveite recidivante¹¹¹⁶. Il coinvolgimento vascolare può essere osservato nel 5-30% dei casi¹¹¹⁷. Gli aneurismi sono il reperto più comune in presenza di interessamento vascolare. L'aneurisma della AP è il reperto più comune (fino al 10% dei casi) e tende a essere multiplo e bilaterale¹¹¹⁸. La trombosi polmonare dell'aneurisma genera un difetto di riempimento parziale o completo in situ che ricorda l'EP.

Sindrome di Hughes-Stovin (HSS). La HSS è una patologia rara con eziologia sconosciuta¹¹¹⁹. È caratterizzata da aneurismi multipli dell'arteria polmonare e/o bronchiale nonché da trombosi venosa profonda, ma a differenza della sindrome di Behcet, non presenta interessamenti mucocutanei¹¹²⁰. Alla CTPA di pazienti con HSS si possono osservare dei difetti di riempimento della AP che dovrebbero essere distinti da casi di EP.

Artefatto da striatura dell'arteria polmonare. Malattie polmonari croniche come tubercolosi, malattia polmonare interstiziale e bronchiectasie, nonché condizioni come la stenosi delle vene polmonari, shunt sistemico della AP e ipertensione polmonare possono influenzare l'emodinamica della AP e causare "artefatti da striatura", che potrebbero simulare un difetto di riempimento della AP. È importante prendere in considerazione l'anamnesi pregressa dei pazienti quando si interpretano i risultati della CTPA. Utilizzando un protocollo di scansione *dual-phase*, un difetto di riempimento all'*imaging* potenziato da contrasto di fase iniziale, che si risolve nella fase tardiva, suggerisce fortemente un artefatto da striatura arteriosa polmonare piuttosto che un caso di EP. Gli esami CTPA e MRI sono strumenti affidabili per diagnosticare eventi di EP con un'alta precisione¹¹⁰⁸, ma i falsi positivi e i falsi negativi non sono rari. La presenza di un difetto di riempimento non è sempre indicativa di EP e sono necessari altri test diagnostici, oltre all'anamnesi pregressa, per confermare la diagnosi, soprattutto quando si teme una delle condizioni sopra menzionate.

Bibliografia

1106. Subramaniam RM, Blair D, Gilbert K, Sleight J, Karalus N. Computed tomography pulmonary angiogram diagnosis of pulmonary embolism. *Australas Radiol.* 2006 Jun;50(3):193-200.
1107. Pond GD, Ovitt TW, Capp MP. Comparison of conventional pulmonary angiography with intravenous digital subtraction angiography for pulmonary embolic disease. *Radiology.* 1983 May;147(2):345-50.
1108. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, Mignon F, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Lacombe P. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology.* 2000 Nov;217(2):447-55.
1109. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest.* 1995 Jan;107(1)(Suppl):3S-9S.
1110. Liu M, Luo C, Wang Y, Guo X, Ma Z, Yang Y, Zhang T. Multiparametric MRI in differentiating pulmonary artery sarcoma and pulmonary thromboembolism: a preliminary experience. *Diagn Interv Radiol.* 2017 Jan-Feb;23(1):15-21.
1111. Zhou Y, Shao L, Ruan W, Jin J, Xu H, Ying K, Wu X. Pulmonary vascular involvement of IgG4-related disease: Case series with a PRISMA-compliant systemic review. *Medicine (Baltimore).* 2019 Feb;98(6):e14437.
1112. Deng H, Zhao S, Yue Y, Liu Y, Xu Y, Qian J, Ma X, Gao P, Yao X, Jiang X, Xu X, Jing Z, Wang Y, Pan L, Xue X. IgG4-related disease of pulmonary artery causing pulmonary hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2018 May;97(20):e10698.
1113. Zhu FP, Luo S, Wang ZJ, Jin ZY, Zhang LJ, Lu GM. Takayasu arteritis: imaging spectrum at multidetector CT angiography. *Br J Radiol.* 2012 Dec;85(1020): e1282-92.
1114. Hur JH, Chun EJ, Kwag HJ, Yoo JY, Kim HY, Kim JJ, Lee KW. CT Features of Vasculitides Based on the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference Revised Classification. *Korean J Radiol.* 2017 Sep-Oct;18(5):786-98.
1115. Küçük M, Öncel CR, Uçar M, Yildirim AB, Yildizeli B. Pulmonary Endarterectomy For Large Vessel Pulmonary Arteritis Mimicking Chronic Thromboembolic Disease. *Arch Rheumatol.* 2015 Nov 2;31(1):98-101.
1116. Bajjouk S, Bouchaar M, Bouazza M, Haddougui S, Reda K, Oubaaz A. Frosted branch angiitis in Behçet's disease. *J Fr Ophtalmol.* 2021 Nov;44(9):1456.

1117. Owlia MB, Mehrpoor G. Behcet's Disease: New Concepts in Cardiovascular Involvements and Future Direction for Treatment. *ISRN Pharmacol.* 2012;2012: 760484.
1118. Marzban M, Mandegar MH, Karimi A, Abbasi K, Movahedi N, Navabi MA, Abbasi SH, Moshtaghi N. Cardiac and great vessel involvement in "Behcet's disease". *J Card Surg.* 2008 Nov-Dec;23(6):765-8.
1119. Khalid U, Saleem T. Hughes-Stovin syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Apr 13;6:15.
1120. Ketchum ES, Zamanian RT, Fleischmann D. CT angiography of pulmonary artery aneurysms in Hughes-Stovin syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Aug;185(2):330-2.

Q43 - Tutti gli emboli rilevati all'*imaging* del polmone in sezione trasversale portano allo stesso grado di compromissione dell'ossigenazione (ipossia)?

Risposta/Raccomandazione. Mentre l'evidenza attuale suggerisce che non tutti gli emboli rilevati all'*imaging* in sezione trasversale del polmone determinano lo stesso grado di ipossia, ci sono prove contrastanti dell'associazione tra dimensione e posizione dell'embolo e grado di ipossia del paziente. Gli operatori sanitari dovrebbero continuare a stratificare il rischio dei pazienti con EP acuta in base allo stato emodinamico e alla disfunzione ventricolare destra, in conformità con le linee guida della ESC 2019 e dell'ASH 2020 per la gestione del TEV.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 92.20%, in disaccordo 0.98%, astenuti 6.83% (forte consenso).

Razionale. L'EP acuta rappresenta un problema medico comune potenzialmente pericoloso per la vita di molti pazienti in tutto il mondo ¹¹²¹. Le attuali linee guida ESC 2019 e ASH 2020 per la gestione del TEV raccomandano la stratificazione del rischio per i pazienti con EP in base allo stato emodinamico, alla disfunzione ventricolare destra e a determinati *marker* di laboratorio ^{1122,1123}. Cionondimeno, la popolarità della CTPA come test diagnostico di prima linea per l'EP ha portato a un numero crescente di studi che cercano di correlare le caratteristiche degli emboli osservate all'*imaging* agli esiti e alla prognosi del paziente ^{1124,1125}. Una mole corposa di letteratura ha descritto la correlazione tra aumento dell'ipossia-clinicamente descritta come pressione parziale dell'ossigeno (PaO₂), saturazione percentuale di ossigeno (SpO₂), gradiente di ossigeno alveolo arterioso (AA) e peggioramento degli esiti dopo EP, nonostante questi parametri abbiano bassa sensibilità per la diagnosi ¹¹²⁶⁻¹¹³⁰. In strumenti prognostici consolidati, come il *Pulmonary Embolism*

Severity Index (indice di gravità dell'embolia polmonare [PESI]), una diminuzione della PaO_2 alla presentazione iniziale è un fattore predittivo di maggiore mortalità a 30 giorni dopo EP acuta^{1131,1132}. È stato ampiamente descritto che l'ipossiemia da EP acuta deriva da un disallineamento tra ventilazione e perfusione dovuto alla ridistribuzione del flusso sanguigno polmonare, mentre contribuiscono all'ipossiemia in misura minore insufficienza ventricolare destra, perdita di surfattante polmonare e rilascio di sostanze vasocostrittrici dagli emboli vicini^{1129,1130,1133, 1134}.

Molti studi hanno tentato di correlare le caratteristiche dell'embolo polmonare ai parametri clinici dell'ipossia, data la correlazione di quest'ultima con la mortalità a seguito di EP. La maggior parte delle ricerche utilizza indici di "punteggio del coagulo" validati, come il punteggio Qanadli validato, che richiede uno specialista radiologo che incorpori i dati dell'*imaging* relativi a dimensioni e posizione del coagulo per creare un punteggio "indice ostruttivo"¹¹³⁵. Va sottolineato che mentre i risultati sono contrastanti sul fatto che l'indice ostruttivo dell'embolo sia un fattore predittivo indipendente di mortalità per EP, molti studi, inclusa una metanalisi del 2013, non mostrano alcuna correlazione tra indice ostruttivo dell'embolo e mortalità^{1133,1135-1143}.

Alcuni studi retrospettivi recenti hanno riscontrato che un aumento dell'indice ostruttivo dell'arteria polmonare (PAOI) sulla CTPA iniziale era associato ad aumento dei gradienti di AA, peggioramento della PaO_2 , minore SpO_2 e minore pressione parziale dell'anidride carbonica (PaCO_2)¹¹³⁴⁻¹¹⁴⁷. Altri studi, comunque, non sono giunti alle stesse conclusioni. In altri tre studi retrospettivi recenti, Lerche et al. e Rodrigues et al. non hanno rilevato alcuna associazione tra il carico del coagulo o indice ostruttivo e i valori di PaO_2 , mentre Nakada et al. non hanno trovato alcuna associazione tra volume dell'embolo e PaO_2 ¹¹⁴⁸⁻¹¹⁵⁰.

Ulteriori ricerche hanno tentato di comprendere l'associazione tra la posizione dell'embolo e i parametri di ossigenazione del paziente. Mentre due studi recenti hanno rilevato che emboli centrali e prossimali erano associati a una PaO_2 più bassa e a gradienti di AA più alti nei pazienti rispetto agli emboli distali e periferici, un altro studio non ha riscontrato alcuna correlazione tra posizione vascolare del trombo e parametri di ossigenazione¹¹⁵¹⁻¹¹⁵³. È interessante notare che in uno studio su 13133 pazienti Pulido et al. non hanno riscontrato alcuna correlazione tra dimensioni e posizione degli emboli polmonari e gravità dell'ipossia¹¹⁵⁴. I risultati contrastanti di questi studi rafforzano il concetto che sebbene non tutti gli emboli sembrano portare allo stesso grado di ipossia, l'associazione non è ben compresa. Sono necessari altri studi prospettici e metanalisi per poter trarre ulteriori conclusioni.

Bibliografia

1121. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):976-90.
1122. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C, Vedantham S, Verhamme P, Witt DM, D Florez I, Izcovich A, Nieuwlaat R, Ross S, J Schünemann H, Wiercioch W, Zhang Y, Zhang Y. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19): 4693-738.
1123. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, ' Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603.
1124. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002 Mar;121(3):877-905.
1125. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18): 2276-315.
1126. Ozsu S, Abul Y, Yilmaz I, Ozsu A, Oztuna F, Bulbul Y, Ozlu T. Prognostic significance of PaO₂/PaCO₂ ratio in normotensive patients with pulmonary embolism. *Clin Respir J*. 2012 Apr;6(2):104-11.
1127. Hsu JT, Chu CM, Chang ST, Cheng HW, Cheng NJ, Ho WC, Chung CM. Prognostic role of alveolar-arterial oxygen pressure difference in acute pulmonary embolism. *Circ J*. 2006 Dec;70(12):1611-6.
1128. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010 Aug 9;170(15): 1383-9.

1129. Bircan A, Karadeniz N, Ozden A, Cakir M, Varol E, Oyar O, Ozaydin M. A simple clinical model composed of ECG, shock index, and arterial blood gas analysis for predicting severe pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Apr;17(2):188-96.
1130. Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J*. 2014 Oct;44(4):1023-41.
1131. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res*. 2012 Dec 4;13:111.
1132. Agrawal N, Ramegowda RT, Patra S, Hegde M, Agarwal A, Kolhari V, Gupta K, Nanjappa MC. Predictors of inhospital prognosis in acute pulmonary embolism: keeping it simple and effective! *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Jul; 25(5):492-500.
1133. Furlan A, Aghayev A, Chang CCH, Patil A, Jeon KN, Park B, Fetzer DT, Saul M, Roberts MS, Bae KT. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. *Radiology*. 2012 Oct;265(1):283-93.
1134. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Niimi H, Nakajima Y. Quantification of thin-section CT lung attenuation in acute pulmonary embolism: correlations with arterial blood gas levels and CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 May; 186(5):1272-9.
1135. Ceylan N, Tasbakan S, Bayraktaroglu S, Cok G, Simsek T, Duman S, Savas, R. Predictors of clinical outcome in acute pulmonary embolism: Correlation of CT pulmonary angiography with clinical, echocardiography and laboratory findings. *Acad Radiol*. 2011 Jan;18(1):47-53.
1136. Furlan A, Patil A, Park B, Chang CCH, Roberts MS, Bae KT. Accuracy and reproducibility of blood clot burden quantification with pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Mar;196(3):516-23.
1137. Ghaye B, Ghuysen A, Willems V, Lambermont B, Gerard P, D'Orio V, Gevenois PA, Dondelinger RF. Severe pulmonary embolism: pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology*. 2006 Jun; 239(3):884-91.
1138. Jain CC, Chang Y, Kabrhel C, Giri J, Channick R, Rodriguez-Lopez J, Rosovsky RP, Fogerty A, Rosenfield K, Jaff MR, Weinberg I. Impact of Pulmonary Arterial Clot Location on Pulmonary Embolism Treatment and Outcomes (90 Days). *Am J Cardiol*. 2017 Mar 1;119(5):802-7.

1139. Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, Lambermont B, Gerard P, Dondelinger RF, D'Orio V. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2005 Nov;60(11): 956-61.
1140. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2015 Jul; 128(7):747-59.e2.
1141. Sardi A, Gluskin J, Guttentag A, Kotler MN, Braitman LE, Lippmann M. Saddle pulmonary embolism: is it as bad as it looks? A community hospital experience. *Crit Care Med*. 2011 Nov;39(11):2413-8.
1142. Soares TH, de Bastos M, de Carvalho BV, Moreira W, Cabral CP, de Paula LF, Caram C, Rezende SM. Prognostic value of computed tomographic pulmonary angiography and the pulmonary embolism severity index in patients with acute pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Jan;24(1):64-70.
1143. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2013 Dec;11(12):2092-102.
1144. Karakayalı O, Yılmaz S, Ertok I, et al. Correlation of alveolar–arterial gradient with Computed Tomography Pulmonary Artery Obstruction index in acute Pulmonary Embolism. *Cumhur Med J*. 2016;38(4):305-14.
1145. Metafratzi ZM, Vassiliou MP, Maglaras GC, Katzioti FG, Constantopoulos SH, Katsaraki A, Efremidis SC. Acute pulmonary embolism: correlation of CT pulmonary artery obstruction index with blood gas values. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Jan; 186(1):213-9.
1146. Sen HS, Abakay Ö, Cetincakmak MG, Sezgi C, Yılmaz S, Demir M, Taylan M, Gümüş H. A single imaging modality in the diagnosis, severity, and prognosis of pulmonary embolism. *Biomed Res Int*. 2014;2014:470295.
1147. Subramanian M, Ramadurai S, Arthur P, Gopalan S. Hypoxia as an independent predictor of adverse outcomes in pulmonary embolism. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2018 Jan;26(1):38-43.
1148. Lerche M, Bailis N, Akritidou M, Meyer HJ, Surov A. Pulmonary Vessel Obstruction Does Not Correlate with Severity of Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2019 Apr 28;8(5):E584.

1149. Rodrigues B, Correia H, Figueiredo A, Delgado A, Moreira D, Ferreira Dos Santos L, Correia E, Pipa J, Beirão I, Santos O. [Clot burden score in the evaluation of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: quantifying the cause and clarifying the consequences]. Rev Port Cardiol. 2012 Nov;31(11):687-95. Portuguese.
1150. Nakada K, Okada T, Osada H, Honda N. Relation between pulmonary embolus volume quantified by multidetector computed tomography and clinical status and outcome for patients with acute pulmonary embolism. Jpn J Radiol. 2010 Jan;28(1):34-42.
1151. Alonso Martinez JL, Annicchero Sánchez FJ, Urbieto Echezarreta MA, García IV, Alvaro JR. Central Versus Peripheral Pulmonary Embolism: Analysis of the Impact ' on the Physiological Parameters and Long-term Survival. N Am J Med Sci. 2016 Mar; 8(3):134-42.
1152. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Sandset PM. The association between the proximal extension of the clot and the severity of pulmonary embolism (PE): a proposal for a new radiological score for PE. J Intern Med. 2007 Jan;261(1):74-81.
1153. Irmak I, Sertçelik Ü, Öncel A, Er B, Inam G, Durhan G, Demir A, Çöplü L. Correlation of thrombosed vessel location and clot burden score with severity of disease and risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. Anatol J Cardiol. 2020 Oct;24(4):247-53.
1154. Pulido L, Grossman S, Smith EB, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J, Rothman RH. Clinical presentation of pulmonary embolus after total joint arthroplasty: do size and location of embolus matter? Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2010 Apr;39(4):185-9.

Q44 - Esiste un'associazione tra embolia polmonare e ipertensione polmonare secondaria dopo chirurgia ortopedica maggiore?

Risposta/Raccomandazione. L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) è fortemente associata a una precedente EP, ma tale associazione non è stata adeguatamente studiata dopo interventi di chirurgia ortopedica maggiore. Dato che l'EP è una complicanza nota a seguito di chirurgia ortopedica e l'incidenza di CTEPH dopo EP è tra 0.1% e 9.1%, se ne dovrebbe considerare la valutazione dopo EP postchirurgica per consentire un trattamento precoce, in particolare una endoarterectomia polmonare (PEA) per prevenire postumi e mortalità.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 88.78%, in disaccordo 2.93%, astenuto 8.29% (forte consenso).

Razionale. I principali interventi chirurgici ortopedici comportano un rischio elevato di TEV che include la TVP e l'EP ¹¹⁵⁵. Le stime suggeriscono che in epoca contemporanea circa il 4.7% dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore svilupperà un TEV sintomatico in assenza di profilassi ¹¹⁵⁶. Gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore con il più alto rischio di TEV comprendono PTG, PTA e il trattamento chirurgico di frattura del femore. Il rischio di TEV è maggiore nelle prime 2 settimane postoperatorie, ma può estendersi per 3 mesi dopo l'intervento, come avviene per altri tipi di chirurgia maggiore ¹¹⁵⁷.

L'EP acuta, un'ostruzione di un'arteria polmonare o dei suoi rami da parte di un trombo embolico o in situ, è potenzialmente fatale e può tradursi in complicanze croniche con prognosi generalmente sfavorevole ¹¹⁵⁷. La presunta relazione tra TVP (soprattutto TVP prossimale) ed EP ha portato la tromboprofilassi a diventare uno standard terapeutico dopo interventi di chirurgia ortopedica maggiore ¹¹⁵⁸. Le conseguenze a lungo termine associate all'EP includono TEV recidivante, sindrome post-trombotica e CTEPH ¹¹⁵⁹⁻¹¹⁶¹. La CTEPH, una rara complicanza tardiva dell'EP nei pazienti in cui non si ristabilisce la normale perfusione dell'arteria polmonare, può presentarsi con dispnea invalidante, sia a riposo che da sforzo ¹¹⁶². La CTEPH può verificarsi dopo EP sintomatica singola o recidivante, oppure come complicanza di EP asintomatica ¹¹⁶³. Dopo 3 mesi di adeguata terapia anticoagulante, è possibile fare la diagnosi se sono soddisfatti i seguenti criteri: 1) difetti di mancata corrispondenza della perfusione alla scansione di ventilazione/perfusione o segni radiologici specifici di CTEPH all'angiografia con TC e 2) pressione media dell'arteria polmonare (PAP) > 25 mmHg con pressione d'incuneamento capillare polmonare (PAWP) < 15 mmHg all'angiogramma polmonare. La CTEPH è classificata clinicamente all'interno dell'ipertensione polmonare (PH) di gruppo 4 e, patologicamente, è caratterizzata da ostruzione arteriosa polmonare ad opera di un trombo fibrotico organizzato, sviluppo di malattia dei piccoli vasi e conseguente rimodellamento vascolare aberrante ^{1164,1165}.

Il legame specifico tra TEV e CTEPH è supportato da prove significative. L'incidenza cumulativa riportata per la CTEPH entro i primi 2 anni da un'EP sintomatica varia da 0.1% a 9.1% ¹¹⁶⁶⁻¹¹⁶⁹. Un ampio studio di coorte retrospettivo multicentrico europeo ha riportato che quasi il 70% dei pazienti con CTEPH aveva un'anamnesi di TEV rispetto a solo l'11% dei pazienti con PH non tromboembolica ¹¹⁷⁰. Un altro ampio studio caso-controllo attraverso il registro della CTEPH ha riportato una relazione ancora più forte, con il rischio di

CTEPH più alto nei pazienti con storia clinica di TEV rispetto a quelli senza storia di TEV (OR 49.01; $p < 0.0001$)¹¹⁷¹. Comunque nessuno di questi studi ha incluso un gran numero di pazienti postchirurgici o traumatologici. Le discrepanze nell'incidenza di CTEPH riportata sono attribuibili a sintomi aspecifici o assenti nella CTEPH precoce che portano a diagnosi ritardate o mancate (il tempo mediano dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi è di 14 mesi), difficoltà a distinguere i sintomi di EP acuta da CTEPH preesistente, sottoutilizzo delle scansioni di ventilazione perfusione raccomandate dalle linee guida per lo *screening* e standard di pratica diversi da un paese all'altro¹¹⁷². L'Osiris Survey è uno strumento attualmente in fase di sviluppo per prevedere il rischio di sviluppare CTEPH; in un ampio studio di coorte longitudinale prospettico condotto presso ospedali spagnoli su 1191 pazienti consecutivi con EP, la sensibilità dello strumento è risultata di 85% (IC 95%: 67.5-94), la specificità di 91% (IC 95%: 89-93), e il valore predittivo negativo è stato di 99.4% (IC 95%: 98.4-99.8), ma sono ancora necessari ulteriori studi e la validazione dello strumento¹¹⁷³.

Sono stati identificati numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di CTEPH: fattori correlati al paziente, alla malattia e al trattamento. Sono fortemente associati a CTEPH un'EP estesa, persistente, idiopatica e soprattutto ricorrente, così come difetti di perfusione ampi^{1159,1163,1170,1174}. L'ostruzione vascolare polmonare residua a sei mesi dall'EP iniziale è un fattore di rischio indipendente per recidiva di TEV e per CTEPH¹¹⁷⁵. Altri potenziali fattori di rischio riportati includono terapia sostitutiva tiroidea in corso, età superiore a 60 anni, neoplasia sottostante e condizioni infiammatorie o infettive che comprendono osteomielite e malattia infiammatoria intestinale^{1159,1170,1174,1176}. I fattori di rischio tradizionali per TEV, come la terapia con estrogeni o l'età avanzata, non sono stati associati a CTEPH¹¹⁶⁰. I risultati sull'associazione tra CTEPH e trombofilia sottostante sono contrastanti¹¹⁷⁷. Inoltre, numerosi studi hanno riportato che l'anticoagulazione subterapeutica non è un fattore di rischio per CTEPH; comunque il focus di questi studi era l'anticoagulazione con antagonisti della vitamina K e gli anticoagulanti più recenti non sono stati studiati in modo significativo^{1178,1179}.

La progressione naturale del CTEPH è l'insufficienza cardiaca destra, con ridotta aspettativa di vita e aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa^{1167,1172}. Uno studio ha riportato una mortalità annuale del 6.0%¹¹⁸⁰. L'identificazione precoce di CTEPH è cruciale in quanto si tratta dell'unico sottogruppo di PH potenzialmente curabile mediante PEA¹¹⁸¹. Un altro studio ha riscontrato un notevole ritardo (tempo medio 21 mesi) nella diagnosi di CTEPH dopo EP acuta; lo studio ha altresì rilevato che la recidiva di TEV era un fattore predittivo di ritardo più lungo, che ha un effetto deleterio sulla prognosi del paziente e sull'uso

dell'assistenza sanitaria ¹¹⁸². I candidati non chirurgici sono presi in considerazione per terapie mediche mirate alla PH, ma anche in questi pazienti è stato segnalato un uso elevato dell'assistenza sanitaria, con costi in gran parte attribuiti a farmaci dispendiosi mirati alla PH ¹¹⁸⁰. L'anticoagulazione a vita è raccomandata in tutti i pazienti con CTEPH per prevenire una recidiva di EP, indipendentemente dal fatto che venga eseguita la PEA ¹¹⁷².

In conclusione, la CTEPH è una complicanza tardiva non riconosciuta dell'EP che si verifica entro 2 anni dalla diagnosi iniziale. Sebbene la prevenzione di recidive di EP attraverso l'anticoagulazione iniziale e a lungo termine sia importante, non ci sono prove dell'associazione tra tipo o durata dell'anticoagulazione e incidenza di CTEPH, né alcuna evidenza di un legame specifico tra chirurgia ortopedica maggiore e CTEPH. Tuttavia, esistono registri attivi e uno studio clinico longitudinale prospettico in corso *The United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry: Protocol for a Prospective, Longitudinal Study* che nei prossimi anni potrebbero far luce su queste problematiche e fornire le informazioni necessarie a supportare in futuro il processo decisionale ortopedico ¹¹⁸³.

Bibliografia

1155. Saleh J, El-Othmani MM, Saleh KJ. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Considerations in Orthopedic Surgery. *Orthop Clin North Am.* 2017 Apr; 48(2):127-35.
1156. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2) (Suppl):e278S-325S.
1157. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani HA, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1):1801915.
1158. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2018 Oct 16;320(15):1583-94.
1159. Konstantinides SV. Detection and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Still a lot of homework to do. *Hellenic J Cardiol.* 2018 Jan-Feb;59(1):24-5.
1160. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2011 Jan 27;364(4):351-60.

1161. Klok FA, Huisman MV. Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth J Med*. 2010 Sep;68(9):347-51.
1162. Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev*. 2017 Mar 29;26(143): 160121.
1163. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004 May 27; 350(22):2257-64.
1164. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017 Mar 29; 26(143):160112.
1165. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol Clin*. 2016 Aug;34(3):435-41.
1166. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JXJ. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013 Feb;41(2):462-8.
1167. Vavera Z, Vojacek J, Pudil R, Maly J, Elias P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after the first episode of pulmonary embolism? How often? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 Mar;160(1):125-9.
1168. Zhang M, Wang N, Zhai Z, Zhang M, Zhou R, Liu Y, Yang Y. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis*. 2018 Aug;10(8):4751-63.
1169. Yang S, Yang Y, Zhai Z, Kuang T, Gong J, Zhang S, Zhu J, Liang L, Shen YH, Wang C. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *J Thorac Dis*. 2015 Nov; 7(11):1927-38.
1170. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischnig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Feb;33(2):325-31.

1171. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambrož D, Blanco I, Torbicki A, Mellemkjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost.* 2013 Jul;110(1):83-91.
1172. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015 Oct;46(4):903-75.
1173. Otero-Candelera R et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results from a Longitudinal Prospective Cohort (Osiris Study). Accessed September 7, 2021. <https://abstracts.isth.org/abstract/incidence-ofchronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension-results-from-a-longitudinalprospective-cohort-osiris-study/>
1174. Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res.* 2018 Apr;164:145-9.
1175. Pesavento R, Filippi L, Palla A, Visonà A, Bova C, Marzolo M, Porro F, Villalta S, Ciammaichella M, Bucherini E, Nante G, Battistelli S, Muiesan ML, Beltramello G, Prisco D, Casazza F, Ageno W, Palareti G, Quintavalla R, Monti S, Mumoli N, Zanatta N, Cappelli R, Cattaneo M, Moretti V, Corà F, Bazzan M, Ghirarduzzi A, Frigo AC, Miniati M, Prandoni P; SCOPE Investigators. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2017 May 25;49(5):1601980.
1176. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, Exner M, Klepetko W, Kneussl MP, Maurer G, Lang I. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2005 Mar;93(3):512-6.
1177. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jaïs X, Simonneau G. Chronic

thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1973-81.

1178. Boon GJAM, van Rein N, Bogaard HJ, Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Kroft LJM, van der Meer FJM, Meijboom LJ, Symersky P, Vonk Noordegraaf A, Klok FA. Quality of initial anticoagulant treatment and risk of CTEPH after acute pulmonary embolism. *PLoS One*. 2020 Apr 28;15(4):e0232354.

1179. Boon GJAM et al. Quality of Initial Anticoagulant Treatment is Not a Risk Factor for Developing Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism. In: Abstracts of the XXVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 6-10, 2019. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019;3(S1):1-891.

1180. Schweikert B, Pittrow D, Vizza CD, Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Gabriel A, Berg J, Sikirica M. Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries. *BMC Health Serv Res*. 2014 Jun 9;14:246.

1181. Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J*. 2013 Jan;41(1):8-9.

1182. Ende-Verhaar YM, van den Hout WB, Bogaard HJ, Meijboom LJ, Huisman MV, Symersky P, Vonk-Noordegraaf A, Klok FA. Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2018 Nov;16(11):2168-74.

1183. Kerr KM, Elliott CG, Benza RL, Channick RN, Chin KM, Davis RD, Jain S, LaCroix AZ, Madani MM, McLaughlin VV, Park MH, Tapson VF, Auger WR. The United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry: Protocol for a Prospective, Longitudinal Study. *JMIR Res Protoc*. 2021 May 25;10(5):e25397.

Q45 - La somministrazione di qualsiasi profilassi contro il TEV è efficace per ridurre il rischio di embolia polmonare (EP) fatale?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono prove che la profilassi del TEV riduca il rischio di EP fatale negli interventi ortopedici di elezione, compresi quelli di artroprotesi a carico dell'arto inferiore. Nei pazienti con

frattura di femore, ci sono prove limitate che l'ASA possa ridurre l'EP fatale, ma la relativa forza non è sufficiente a supportare una raccomandazione.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 91.13%, in disaccordo 5.42%, astenuti 3.45% (forte consenso).

Razionale. Prevenire l'EP fatale rimane una priorità sia per i medici sia per i pazienti ¹¹⁸⁴. L'AAOS, l'ACCP e il NICE hanno prodotto linee guida cliniche basate su prove che mirano a ridurre il TEV nei pazienti ortopedici ¹¹⁸⁵⁻¹¹⁸⁷. Tutti e tre i documenti utilizzano la "riduzione del tasso di EP fatale" come esito critico. Ciononostante, è ancora oggetto di discussione se la profilassi del TEV sia efficace nel ridurre il rischio di EP fatale.

È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura; metodologia e risultati della ricerca sono riportati in Appendice. Gli studi sono stati inclusi in questa raccomandazione se confrontavano qualsiasi metodo di profilassi farmacologica del TEV con un controllo; un controllo poteva includere la profilassi meccanica del TEV. I criteri di inclusione sono stati soddisfatti da diciannove studi, la maggior parte dei quali era focalizzata su interventi di PTA e PTG ¹¹⁸⁸⁻¹²⁰⁶.

Lo studio Prevenzione dell'Embolia Polmonare (*Pulmonary Embolism Prevention* [PEP]) è stato un ampio studio internazionale multicentrico randomizzato in doppio cieco, che ha valutato l'ASA rispetto al placebo per la profilassi TEV in pazienti con frattura del femore e in interventi elettivi di PTA e PTG ¹¹⁸⁸. In 13356 pazienti con frattura del femore si è riscontrato che l'uso di ASA riduce il numero di EP fatali del 58% (27-76; $p = 0.002$). Si sono verificate 3 EP fatali nei 4088 pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi, 1 nel gruppo trattato con ASA e 2 nel gruppo trattato col placebo (hazard ratio 0.5 [0.04-5.49]). Il limite principale di questo studio è che il 44% dei pazienti con frattura di femore e il 37% dei pazienti sottoposti a interventi di artroprotesi hanno ricevuto anche ENF o EBPM, il che diminuisce la validità dei risultati della valutazione del beneficio dell'ASA rispetto al placebo.

Tre metanalisi hanno studiato il tasso di EP fatale in relazione alla profilassi del TEV a seguito di interventi di artroprotesi ¹¹⁸⁹⁻¹¹⁹¹. Poultides et al. hanno identificato 70 studi che comprendevano 99441 pazienti con PTA o PTG ¹¹⁸⁹. Non si è rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nei tassi di EP fatale tra qualsiasi regime profilattico rispetto a "nessuna profilassi farmacologica di routine". Murray et al. hanno incluso 93000 pazienti con PTA e non hanno riscontrato differenze significative nel tasso di EP fatale tra i pazienti che non

avevano ricevuto profilassi per il TEV e quelli che erano stati sottoposti a profilassi farmacologica ¹¹⁹⁰. Questa metanalisi ha utilizzato dati degli anni '70-'90 e quindi potrebbe non essere rappresentativa della pratica attuale. Entrambi gli studi sono limitati dall'eterogeneità dei dati e si basano sulla descrizione della causa di morte data dagli autori originali per identificare l'EP fatale, piuttosto che su eventi provati da autopsia. Tasker et al. hanno valutato l'EBPM rispetto al placebo in seguito a intervento di PTA, ma con solo 2 EP fatali osservati su un totale di 1847 pazienti non sono riusciti a valutare statisticamente alcuna relazione ¹¹⁹¹.

Tre revisioni retrospettive di registri prospettici di artroprotesi hanno soddisfatto i criteri di inclusione ¹¹⁹²⁻¹¹⁹⁴. In un registro regionale di artroprotesi del Regno Unito, che includeva 1893 pazienti sottoposti a intervento di PTA ¹¹⁹², non si è riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel tasso di EP fatale tra i pazienti che avevano ricevuto tromboprofilassi farmacologica (0.24%, [0.05-0.71]) e i pazienti che non l'avevano ricevuta (0.15%, [0.00-0.84]) ($p = 0.56$). Khatod et al. hanno esaminato due registri statunitensi distinti di sostituzione articolare tra il 2001 e il 2008 ^{1193,1194}. Il gruppo di controllo utilizzato ai fini di questa raccomandazione era "solo profilassi meccanica". Dal Registro Artroprotesi Kaiser Permanente (*Kaiser Permanente Joint Replacement Registry*) in 17595 pazienti sottoposti a intervento di PTA ¹¹⁹³ si è verificata una sola EP fatale confermata, con 44 possibili EP fatali utilizzando un'analisi di ipotesi peggiore (*worse-case*). Non vi era alcuna differenza significativa tra il controllo e qualsiasi modalità di tromboprofilassi farmacologica per l'EP fatale confermata ($p = 0.757$) o per l'analisi dello scenario peggiore ($p = 0.712$).

Utilizzando il Registro delle Artroprotesi (*Total Joint Replacement Registry* [TJRR]) in 30020 pazienti sottoposti a intervento di PTG ¹¹⁹⁴ si sono verificati 3 EP fatali confermate; l'analisi dell'ipotesi peggiore ha dato un tasso di EP fatale dello 0.13% (0.09-0.17%). Non vi era alcuna differenza significativa tra il gruppo di controllo e qualsiasi gruppo di tromboprofilassi per EP fatale confermata o EP fatale nell'analisi dell'ipotesi peggiore ($p = 0.954$). I limiti di tutti e tre gli studi da registro includono potenziali errori di codifica, possibile mancata segnalazione di complicanze, rischio di *bias* e difficoltà nell'accertare la causa esatta del decesso.

Altri 5 RCT e 2 studi di coorte su interventi artroprotesi hanno soddisfatto i criteri di inclusione ¹¹⁹⁵⁻¹²⁰¹. In questi 7 studi che confrontavano diversi agenti tromboprofilattici (EBPM, ENF, warfarin, agenti antiaggreganti) con un gruppo di controllo, sono state riportate 6 EP fatali su un totale complessivo di 6187 pazienti. A causa del basso numero di EP fatali osservato, nessuno degli autori ha potuto determinare la relazione tra profilassi del TEV ed EP fatale.

L'incidenza di EP fatale è bassa anche in altre specialità ortopediche e quindi la forza delle prove del ruolo della profilassi del TEV nel ridurre il rischio di EP fatale è limitata. Una revisione Cochrane su EBPM, rivaroxaban e ASA confrontati con un controllo caratterizzato da "nessun intervento", in pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio, non ha riscontrato casi di EP fatale in nessuno dei 3818 partecipanti in alcun gruppo ¹²⁰². Hickey et al. hanno condotto una revisione sistematica e una metanalisi di pazienti trattati con un gesso al di sotto del ginocchio per trauma del piede e della caviglia ¹²⁰³. In 6 studi che confrontavano la tromboprofilassi con EBPM con un gruppo di controllo che non aveva ricevuto tromboprofilassi, con un totale di 914 pazienti sottoposti a tromboprofilassi e 901 pazienti nel gruppo di controllo, non si sono verificati casi di EP fatale. Una revisione Cochrane della tromboprofilassi con EBPM rispetto a nessuna profilassi in pazienti trattati con un dispositivo di immobilizzazione degli arti inferiori (gesso o tutore) non ha riscontrato decessi dovuti a EP in 3111 partecipanti inclusi in 7 studi ¹²⁰⁴. Un RCT di Selby et al. ha confrontato dalteparina con un placebo nelle fratture della parte inferiore della gamba e non ha riscontrato EP fatale in nessuno dei due gruppi ¹²⁰⁵. In una metanalisi sulla profilassi del TEV in interventi di chirurgia vertebrale elettiva si è verificato un episodio di EP fatale in 4383 pazienti ¹²⁰⁶.

In sintesi, non ci sono prove che la profilassi del TEV sia efficace nel ridurre il rischio di EP fatale negli interventi ortopedici elettivi. In base all'attuale incidenza di EP fatale nella artroprotesi, è stato riportato che un RCT con una potenza dell'80% richiederebbe più di 67000 pazienti per dimostrare un cambiamento statisticamente significativo se l'EP fatale dovesse essere l'*endpoint* primario ^{1192,1207}. Anche le prove attuali provenienti da ampi registri protesici non raggiungono questo numero; pertanto, le prove disponibili per rispondere a questo importante quesito clinico sono limitate. Nei pazienti con frattura del femore, ci sono prove limitate che l'ASA possa ridurre l'EP fatale, ma la forza delle prove non supporta una raccomandazione.

Bibliografia

1184. Haac BE, O'Hara NN, Mullins CD, Stein DM, Manson TT, Johal H, Castillo R, O'Toole RV, Slobogean GP. Patient preferences for venous thromboembolism prophylaxis after injury: a discrete choice experiment. *BMJ Open*. 2017 Aug 11;7(8): e016676.

1185. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons

clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.

1186. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.

1187. Overview | Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism | Guidance | NICE. Accessed October 21, 2021.<https://www.nice.org.uk/guidance/NG89>.

1188. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000 Apr 15; 355(9212):1295-302.

1189. Poultsides LA, Gonzalez Della Valle A, Memtsoudis SG, Ma Y, Roberts T, Sharrock N, Salvati E. Meta-analysis of cause of death following total joint replacement using different thromboprophylaxis regimens. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Jan;94(1):113-21.

1190. Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJ. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1996 Nov;78(6):863-70.

1191. Tasker A, Harbord R, Bannister GC. Meta-analysis of low molecular weight heparin versus placebo in patients undergoing total hip replacement and postoperative morbidity and mortality since their introduction. *Hip Int*. 2010 Jan-Mar; 20(1):64-74.

1192. Fender D, Harper WM, Thompson JR, Gregg PJ. Mortality and fatal pulmonary embolism after primary total hip replacement. Results from a regional hip register. *J Bone Joint Surg Br*. 1997 Nov;79(6):896-9.

1193. Khatod M, Inacio MCS, Bini SA, Paxton EW. Prophylaxis against pulmonary embolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Oct 5;93(19):1767-72.

1194. Khatod M, Inacio MCS, Bini SA, Paxton EW. Pulmonary embolism prophylaxis in more than 30,000 total knee arthroplasty patients: is there a best choice? *J Arthroplasty*. 2012 Feb;27(2):167-72.

1195. Kaempffe FA, Lifeso RM, Meinking C. Intermittent pneumatic compression versus coumadin. Prevention of deep vein thrombosis in lower-extremity total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1991 Aug;(269):89-97.

1196. Sagar S, Nairn D, Stamatakis JD, Maffei FH, Higgins AF, Thomas DP, Kakkar VV. Efficacy of low-dose heparin in prevention of extensive deep-vein thrombosis in patients undergoing total-hip replacement. *Lancet*. 1976 May 29;1(7970):1151-4.
1197. 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 Aug;80(8):1158-66.
1198. Warwick D, Harrison J, Whitehouse S, Mitchelmore A, Thornton M. A randomised comparison of a foot pump and low-molecular-weight heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2002 Apr;84(3):344-50.
1199. Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2009 Apr;17(1):1-5.
1200. Malhotra K, Marciniak JL, Bonczek SJ, Hunt N. Venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: is chemical prophylaxis still needed? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016 Dec;26(8):895-9.
1201. Migita K, Bito S, Nakamura M, Miyata S, Saito M, Kakizaki H, Nakayama Y, Matsusita T, Furuichi I, Sasazaki Y, Tanaka T, Yoshida M, Kaneko H, Abe I, Mine T, Ihara K, Kuratsu S, Saisho K, Miyahara H, Segata T, Nakagawa Y, Kamei M, Torigoshi T, Motokawa S. Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jul 21;16(4): R154.
1202. Perrotta C, Chahla J, Badariotti G, Ramos J. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 6;5:CD005259.
1203. Hickey BA, Watson U, Cleves A, Alikhan R, Pugh N, Nokes L, Perera A. Does thromboprophylaxis reduce symptomatic venous thromboembolism in patients with below knee cast treatment for foot and ankle trauma? A systematic review and metaanalysis. *Foot Ankle Surg*. 2018 Feb;24(1):19-27.
1204. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 6;8:CD006681.
1205. Selby R, Geerts WH, Kreder HJ, Crowther MA, Kaus L, Sealey F; D-KAF (Dalteparin in Knee-to-Ankle Fracture) Investigators. A double-blind, randomized controlled trial of the prevention of clinically important venous thromboembolism after isolated lower leg fractures. *J Orthop Trauma*. 2015 May;29(5):224-30.

1206. Sansone JM, del Rio AM, Anderson PA. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Feb;92(2):304-13.

1207. Cusick LA, Beverland DE. The incidence of fatal pulmonary embolism after primary hip and knee replacement in a consecutive series of 4253 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 May;91(5):645-8.

Q46 - Quale endpoint dovrebbe essere utilizzato per determinare l'efficacia di un agente profilattico per il TEV?

Risposta/Raccomandazione. L'insorgenza di TVP sintomatica ed EP dovrebbero essere utilizzate come *endpoint* per valutare l'efficacia di un agente profilattico per il TEV.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.63%, in disaccordo 4.39%, astenuti 0.98% (forte consenso).

Razionale. I pazienti sottoposti a interventi ortopedici hanno un rischio maggiore di TVP ed EP, indicati congiuntamente come TEV, a causa dell'ipercoagulabilità, del danno endoteliale dei vasi sanguigni e della stasi venosa ¹²⁰⁸. Lo sviluppo di regimi di profilassi multimodali che utilizzano la profilassi farmacologica e meccanica ha ridotto significativamente l'incidenza del TEV perioperatorio ¹²⁰⁹⁻¹²¹¹. Ciononostante, resta fondamentale valutare continuamente l'efficacia degli agenti profilattici per il TEV poiché il TEV può causare morbidità e mortalità significative ¹²¹².

Nel suo compendio sulla valutazione degli esiti clinici (COA) la Food and Drug Administration (FDA) ha dichiarato che la TVP prossimale asintomatica, la TVP prossimale o distale sintomatica, l'EP non fatale o il decesso correlato al TEV dovrebbero essere utilizzati, tra gli altri, come esiti di efficacia e sicurezza per gli studi sulla profilassi del TEV ¹²¹³. Lo scopo di questo documento è fornire un *endpoint* clinicamente utile ai ricercatori nello sviluppo di studi clinici, tra quelli elencati nel COA ¹²¹³.

Negli ultimi 20 anni sono stati condotti molti studi di Fase III per valutare la profilassi del TEV in pazienti sottoposti a interventi di PTA o di PTG ¹²¹⁴⁻¹²²⁷. Obiettivo di tali studi era stabilire l'efficacia della profilassi del TEV e monitorarne gli eventi avversi ¹²¹⁸. Gli esiti primari comunemente usati comprendevano TEV sintomatico, TEV asintomatico (valutato mediante flebografia tipicamente a 5-14 giorni per la terapia standard o a 28-35 giorni per la profilassi estesa) e mortalità per qualsiasi causa ¹²¹⁴⁻¹²²⁷.

Dato che i tassi di TEV sono relativamente bassi con le attuali linee guida terapeutiche e la profilassi, meno dell'1% delle PTA e PTG primarie e meno dell'1.5% delle PTA e PTG di revisione manifestano insorgenza di TEV ¹²²⁸, è ragionevole che i ricercatori preferiscano una misurazione obiettiva di un evento non comune. Ciò ha portato all'uso di prove flebografiche della TVP asintomatica come *endpoint* per determinare l'efficacia della profilassi del TEV. L'obiettività degli studi flebografici è utile ai ricercatori poiché molte TVP sono clinicamente silenti ^{1211,1229}.

Ad oggi, nonostante l'uso frequente della flebografia e dell'ecodoppler per la diagnosi di TVP negli studi clinici, lo *screening* di routine mediante ecodoppler e flebografia dopo interventi di PTA e di PTG non è raccomandato dalle linee guida di pratica clinica sviluppate dall'AAOS e dall'AACP ¹²³⁰⁻¹²³⁴.

Numerosi studi dimostrano che lo *screening* di routine mediante ecografia per la presenza di TVP non è giustificato. In uno studio di Schmidt et al. i pazienti sottoposti a PTA o PTG hanno ricevuto un regime di 10 giorni di EBPM e sono stati randomizzati per ricevere EBPM per un tempo prolungato o *screening* per la TVP mediante ecografia (con trattamento appropriato in caso di *screening* positivo). Entrambi i gruppi hanno sviluppato tassi simili di TVP prossimale entro il 35esimo giorno postoperatorio (meno del 9%), mettendo in dubbio l'utilità dello *screening* ecografico ¹²³². Inoltre, un recente studio retrospettivo monocentrico ha rilevato che nei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi e a eco doppler, solo lo 0.7% aveva una TVP e nessuno presentava sintomi clinici ¹²³⁴. Shahi et al. hanno riscontrato che il tasso di TVP diagnosticata nei ricoverati è diminuito significativamente nell'ultimo decennio, probabilmente a causa di un minore *screening* dei pazienti asintomatici, mentre il tasso di sviluppo di EP è rimasto stabile ¹²¹⁰.

La propagazione della TVP che porta a un EP è una complicanza temuta ¹²³⁵. Questa è la logica alla base dello *screening* dei pazienti per la TVP asintomatica nel tentativo di prevenire lo sviluppo di un'EP. Comunque l'associazione tra una TVP distale e l'EP rimane non dimostrata. Inoltre, molte TVP distali sviluppate nel periodo postoperatorio si risolvono anche senza trattamento ¹²³⁶. Si ritiene che la TVP e l'EP possano insorgere indipendentemente l'una dall'altra e in stati di ipercoagulabilità, come il periodo postoperatorio ^{1234,1237}. Inoltre, in una recente revisione sistematica di studi contemporanei sull'anticoagulazione è stata messa in dubbio l'importanza della TVP asintomatica rilevata attraverso *screening* obbligatorio ¹²³⁸.

A tal proposito, l'uso della TVP sintomatica e dell'EP come *endpoint* primari per gli studi che valutano l'efficacia di un agente profilattico per il TEV fornirebbe ai medici informazioni clinicamente importanti che aiuterebbero a determinare il miglior modo di gestione di questi pazienti.

Bibliografia

1208. Solayar GN, Shannon FJ. Thromboprophylaxis and orthopaedic surgery: options and current guidelines. *Malays J Med Sci*. 2014 May;21(3):71-7.

1209. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3)(Suppl): 338S-400S.

1210. Shahi A, Chen AF, Tan TL, Maltenfort MG, Kucukdurmaz F, Parvizi J. The Incidence and Economic Burden of In-Hospital Venous Thromboembolism in the United States. *J Arthroplasty*. 2017 Apr;32(4):1063-6.

1211. Mangwani J, Sheikh N, Cichero M, Williamson D. What is the evidence for chemical thromboprophylaxis in foot and ankle surgery? Systematic review of the English literature. *Foot (Ed- inb)*. 2015 Sep;25(3):173-8.

1212. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Nov; 34(11):2363-71.

1213. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Outcome Assessment Compendium (COA) Compendium. June 2021. [Accessed October 13, 2021]. [https:// www.fda.gov/media/130138/download](https://www.fda.gov/media/130138/download)

1214. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009 Aug 6;361(6):594-604.

1215. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010 Mar 6; 375(9717):807-15.

1216. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2487-98.

1217. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1715-20.
1218. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1305-10.
1219. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR; PENTATHALON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1721-6.
1220. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
1221. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators. 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 Jul 5;372(9632):31-9.
1222. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26; 358(26):2776-86.
1223. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009 May 16; 373(9676):1673-80.
1224. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA; RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009 Jan;24(1):1-9.

1225. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; REMODEL Study Group. 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 Nov;5(11):2178-85.
1226. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007 Sep 15;370(9591):949-56.
1227. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, Schnee JM, Friedman RJ; RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost*. 2011 Apr;105(4):721-9.
1228. U.S. Food & Drug Administration. Step 3: Clinical Research. Accessed September 5, 2021. <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
1229. Leung KH, Chiu KY, Yan CH, Ng FY, Chan PK. Review article: Venous thromboembolism after total joint replacement. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2013 Dec;21(3):351-60.
1230. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.
1231. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1232. Schmidt B, Michler R, Klein M, Faulmann G, Weber C, Schellong S. Ultrasound screening for distal vein thrombosis is not beneficial after major orthopedic surgery. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2003 Nov; 90(5):949-54.

1233. Robinson KS, Anderson DR, Gross M, Petrie D, Leighton R, Stanish W, Alexander D, Mitchell M, Flemming B, Gent M. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the postarthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997 Sep 15;127(6):439-45.
1234. Vira S, Ramme AJ, Alaia MJ, Steiger D, Vigdorchik JM, Jaffe F. Duplex Ultrasonography Has Limited Utility in Detection of Postoperative DVT After Primary Total Joint Arthroplasty. *HSS J.* 2016 Jul;12(2):132-6.
1235. Gudipati S, Fragkakis EM, Ciriello V, Harrison SJ, Stavrou PZ, Kanakaris NK, West RM, Giannoudis PV. A cohort study on the incidence and outcome of pulmonary embolism in trauma and orthopedic patients. *BMC Med.* 2014 Mar 4;12:39.
1236. Solis G, Saxby T. Incidence of DVT following surgery of the foot and ankle. *Foot Ankle Int.* 2002 May;23(5):411-4.
1237. Della Valle CJ, Steiger DJ, DiCesare PE. Duplex ultrasonography in patients suspected of postoperative pulmonary embolism following total joint arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2003 Aug;32(8):386-8.
1238. Chan NC, Siegal D, Lauw MN, Ginsberg JS, Eikelboom JW, Guyatt GH, Hirsh J. A systematic review of contemporary trials of anticoagulants in orthopaedic thromboprophylaxis: suggestions for a radical reappraisal. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Aug;40(2):231-9.

Q47 - Qual è la durata ottimale della profilassi del TEV a seguito di interventi ortopedici maggiori?

Risposta/Raccomandazione. Dopo chirurgia ortopedica maggiore la profilassi per il TEV, iniziata in ospedale, dovrebbe continuare per 14-35 giorni dopo la dimissione del paziente.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 94.86%, in disaccordo 4.21%, astenuti 0.93% (forte consenso).

Razionale. L'insorgenza di TEV, che comprende la TVP e l'EP, è una fonte molto importante di morbidità perioperatoria, mortalità e costo sanitario nella chirurgia di sostituzione protesica articolare degli arti inferiori ¹²³⁹⁻¹²⁴¹. È per questo che numerose organizzazioni, tra cui l'AAOS, hanno fornito linee guida per la prevenzione del TEV dopo interventi di artroprotesi ¹²⁴². Tuttavia, un consenso generale sul tipo e sulla durata della profilassi del TEV a seguito di interventi ortopedici rimane oggetto di discussione ^{1240,1243,1244}.

Le linee guida dell'ACCP raccomandano l'uso di tromboprolifassi farmacologica per un minimo di dieci giorni dopo intervento di PTA e di PTG in aggiunta alla mobilitazione precoce ¹²⁴⁵. Negli studi precedenti la profilassi del TEV veniva per lo più somministrata fino alla dimissione dall'ospedale, in un periodo compreso tra 7 e 14 giorni. Nel frattempo, comunque, la durata del ricovero per gran parte degli interventi chirurgici ortopedici maggiori è notevolmente diminuita, rendendo insufficiente la profilassi del TEV limitata al periodo di ricovero ¹²⁴⁶.

Vari studi hanno inoltre mostrato un secondo picco nel tasso di incidenza della TVP postoperatoria nel tardo periodo postoperatorio, dopo l'interruzione della tromboprolifassi farmacologica ¹²⁴².

Questo tromboembolismo ritardato suggerisce che il rischio di TEV si estenda oltre il periodo di ricovero ¹²⁴⁶⁻¹²⁴⁹. Il meccanismo sottostante può basarsi sull'ipotesi che l'attivazione indotta dalla chirurgia della cascata della coagulazione e della fibrinolisi a livello locale e sistemico persista per un periodo prolungato ¹²⁴⁸. Anche se la durata ottimale per la profilassi del TEV rimane incerta, è stato suggerito che questo secondo periodo di rischio possa verificarsi tra la seconda e la quinta settimana postoperatoria ^{1247,1248}. Inoltre, gli indicatori della coagulazione nel plasma hanno mostrato che una sostanziale ipercoagulabilità si mantiene fino al 35esimo giorno dopo un intervento di PTA, nonostante l'assenza di trombosi verificata alla dimissione dall'ospedale ^{1250,1251}. La prosecuzione della tromboprolifassi dopo la dimissione sembra comunque ridurre significativamente l'incidenza di TVP e di EP nella chirurgia ortopedica maggiore ^{1249,1252}.

Data la crescente mole di prove a supporto della persistenza di rischio tromboembolico dopo la dimissione dall'ospedale in chirurgia ortopedica maggiore, il gruppo di lavoro ha condotto una revisione sistematica e una metanalisi sull'efficacia comparativa diretta della profilassi del TEV estesa (rispetto alla profilassi a breve termine o durante il ricovero).

L'attuale insieme delle prove consiste in 19 RCT di qualità da alta a moderata e uno studio non randomizzato. Sintesi e metanalisi sono reperibili in Appendice. La metanalisi combinata dei soli RCT ha dimostrato che la profilassi del TEV, quando estesa fino a 6 settimane dopo la dimissione dall'ospedale, riduce significativamente il rischio di insorgenza di TVP sintomatica e asintomatica rispetto ai regimi a breve termine. La probabilità di una TVP postoperatoria è stata ridotta del 64% nei pazienti con PTA e del 28% nei pazienti con PTG con la profilassi del TEV estesa per diverse settimane dopo la dimissione dall'ospedale. L'eterogeneità statistica all'interno del campione di studio era bassa, nonostante le differenze tra i singoli studi

in merito a durata della profilassi (2-6 settimane) e variazioni dei farmaci anti-coagulanti utilizzati (eparina non frazionata, EBPM e DOAC. Si è osservato un beneficio dalla profilassi estesa del TEV senza un aumento del rischio di sanguinamento maggiore. Sono necessari ulteriori studi per stabilire l'efficacia comparativa tra i singoli farmaci anticoagulanti ¹²⁵³.

Da notare che gli studi di coorte che contestano la necessità di profilassi dopo la dimissione dall'ospedale si basano su evidenze di qualità bassa ^{1254,1255}.

Bibliografia

1239. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS. Have venous thromboembolism rates decreased in total hip and knee arthroplasty? J Arthroplasty. 2020 Jan;35(1):259-64.

1240. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, Tanduo C, Scudeller A, Sardella C, Errigo G, Pietrobelli F, Maso G, Girolami A. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. Arch Intern Med. 2002 Sep 23;162(17):1966-71.

1241. Haentjens P. Venous thromboembolism after total hip arthroplasty. A review of incidence and prevention during hospitalization and after hospital discharge. Acta Orthop Belg. 2000;66:1-8.

1242. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. 2011 Dec;19(12):777-8.

1243. Mont M, Jacobs J, Lieberman J, Parvizi J, Lachiewicz P, Johanson N, Watters W; Members of 2007 and 2011 AAOS Guideline Development Work Groups on PE/VTED Prophylaxis. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2012 Apr 18;94(8):673-4.

1244. Granan LP, editor. Prevention of vte in orthopedic surgery patients: A norwegian adaptation of the 9th ed. Of the accp antithrombotic therapy and prevention of thrombosis evidence-based clinical practice guidelines. Norsk Selskap for Trombose og Hemostase; 2015.

1245. 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 Jun; 133(6) (Suppl):381S-453S.

1246. Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000 Jun 6;132(11):853-61.
1247. Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, Stocker R, Luxl M, Trattnig S, Vécsei V. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy.* 2007 Jul;23(7):696-702.
1248. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, Jensen HP, Skejbro HP, Andersen G, Petersen AO, Siem P, Hørlyck E, Jensen BV, Thomsen PB, Hansen BR, Erin-Madsen J, Møller JC, Rotwitt L, Christensen F, Nielsen JB, Jørgensen PS, Paaske B, Tørholm C, Hvidt P, Jensen NK, Nielsen AB, Appelquist E, Tjalve E, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty—the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb Res.* 1998 Mar 15;89(6):281-7.
1249. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deepvenous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet.* 1996 Jul 27;348(9022):224-8.
1250. Arnesen H, Dahl OE, Aspelin T, Seljeflot I, Kierulf P, Lyberg T. Sustained prothrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin. *J Thromb Haemost.* 2003 May;1(5):971-5.
1251. Zhang H, Lin J, Li H, Guan Z, Zhou D, Kou B, Wei W. [Effects of thromboprophylaxis duration on coagulation indicators after total hip replacement]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014 Feb 25;94(7):525-8. Chinese.
1252. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, Seljeflot I, Kierulf P, Ruyter R, Lyberg T. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res.* 1995 Nov 15;80(4):299-306.
1253. Green L, Lawrie AS, Patel S, Hossain F, Chitolie A, Mackie IJ, Haddad FS, Machin SJ. The impact of elective knee/hip replacement surgery and thromboprophylaxis with rivaroxaban or dalteparin on thrombin generation. *Br J Haematol.* 2010 Dec;151(5):469-76.

1254. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R; North American Fragmin Trial Investigators. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 24; 160(14):2208-15.

1255. Pedersen AB, Andersen IT, Overgaard S, Fenstad AM, Lie SA, Gjertsen JE, Furnes O. Optimal duration of anticoagulant thromboprophylaxis in total hip arthroplasty: new evidence in 55,540 patients with osteoarthritis from the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA) group. *Acta Orthop.* 2019 Aug;90(4): 298-305.

Q48 - Qual è il rapporto costo-efficacia di ciascun agente profilattico per il TEV che si può utilizzare in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica?

Risposta/Raccomandazione. L'ASA è la profilassi del TEV più conveniente in quanto il costo del farmaco è modesto, il tasso di complicanze come il sanguinamento associato alla somministrazione di ASA è basso e non c'è bisogno di esami del sangue o altri metodi per monitorare l'agente. Il rapporto costo-efficacia dei diversi metodi di profilassi del TEV dipende principalmente dal costo iniziale della modalità farmacologica o meccanica, dalla necessità di monitoraggio di laboratorio, dal tasso di complicanze associate alla modalità di somministrazione e dalla necessità di antidoti. Va riconosciuto che il costo dei vari agenti profilattici varia ampiamente in tutto il mondo.

Forza della Raccomandazione. Intermedia.

Voto dei delegati. D'accordo 92.52%, in disaccordo 4.21%, astenuti 3.27% (forte consenso).

Razionale. È stato riportato che gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore sono associati a un rischio considerevole di sviluppare TEV. Se non viene fornita la profilassi perioperatoria del TEV, questi interventi possono essere associati a un rischio fino al 44% di TVP postoperatoria, al 3% di EP e allo 0.7% di mortalità per qualsiasi causa ¹²⁵⁶. Il TEV è la terza causa più comune di morte ed è considerato la più comune causa di morte prevenibile nei pazienti ricoverati ¹²⁵⁷. Queste conseguenze drammatiche presunte hanno portato a considerare la tromboprofilassi lo standard di cura dopo interventi di chirurgia ortopedica maggiore. Le principali misure preventive del TEV comprendono profilassi meccanica e agenti profilattici farmacologici come ASA, warfarin, EBPM, ENF, fondaparinux e DOAC (ad es. rivaroxaban, apixaban e dabigatran).

Con l'aumento sostanziale del volume degli interventi di chirurgia ortopedica maggiore, il costo crescente della tromboprofilassi e la limitazione delle risorse sanitarie, è indispensabile creare un equilibrio tra l'efficacia delle diverse misure profilattiche e il loro costo ¹²⁵⁷. La maggior parte delle analisi di costo-efficacia in letteratura hanno valutato la costo-utilità delle misure profilattiche del TEV dopo PTA, PTG e interventi per frattura del femore, con scarse prove relative ad altri interventi ortopedici.

In un sondaggio condotto durante la riunione annuale 2018 dell'AAHKS, l'ASA è stato l'agente più comune utilizzato per la profilassi del TEV dopo interventi di PTA e PTG (86% dei *responder*) ¹²⁵⁸. L'ASA è efficace, economico, ben tollerato dai pazienti ed è un farmaco orale che non richiede esami del sangue o altri metodi di monitoraggio ¹²⁵⁹. Quando è stato studiato rispetto al warfarin, l'uso di ASA era associato a una misura più elevata dell'anno di vita aggiustata per la qualità (QALY) e a un costo inferiore in confronto al warfarin sia per la PTG sia per la PTA in tutte le fasce di età ¹²⁶⁰. Rispetto all'EBPM, 160 mg di ASA avevano un rapporto costo-efficacia superiore per la profilassi del TEV dopo intervento di PTA per i pazienti senza storia di TEV ¹²⁶¹. La certezza delle prove era inferiore dopo intervento di PTG, ma l'ASA era ancora superiore al warfarin nei casi di PTG senza fattori aggiuntivi di rischio di trombosi ¹²⁶¹. Inoltre, rispetto all'EBPM l'ASA era associato a un vantaggio in termini di costo-efficacia nei pazienti con PTG di età superiore a 80 anni ¹²⁶¹. È stato dimostrato che nei pazienti più anziani con una minore aspettativa di vita, si perdono meno QALY secondari alla mortalità per EP e alla sindrome post-flebitica ¹²⁶⁰. Il costo per QALY guadagnato è perciò molto più alto dopo somministrazione di potenti anticoagulanti (ad es. EBPM) rispetto all'ASA. Pertanto, più un paziente è anziano più l'ASA potrebbe essere conveniente ¹²⁶².

Nel 2018 Dawoud et al. ¹²⁶³ hanno effettuato una revisione sistematica e uno studio costo-efficacia di diverse strategie profilattiche del TEV confrontando assenza di profilassi, EBPM (uso a breve termine [7-10 giorni]), EBPM (durata a lungo termine [28-30 giorni]), EBPM (uso a breve termine) seguito da uso prolungato di ASA (28 giorni), EBPM + calza antitrombo (AES), AES, dispositivi di compressione pneumatica intermittente (IPCD), pompa plantare, pompa plantare + 1 AES, fondaparinux + AES, ASA (uso a breve termine), apixaban e rivaroxaban. Hanno considerato l'arco temporale di una vita e cercato di includere diverse complicanze farmacologiche tra le quali emorragia maggiore, emorragia minore clinicamente correlata e trombocitopenia indotta da eparina. Hanno concluso che dopo intervento di PTA, l'uso di EBPM per 14 giorni seguito dalla

somministrazione di ASA per 28 giorni ha il miglior rapporto costo-efficacia. Per quanto concerne la PTG, la pompa plantare e l'ASA sono state le misure più convenienti prese nei confronti del TEV.

Studi precedenti hanno dimostrato un rapporto costo-efficacia superiore dell'EBPM dopo interventi ortopedici maggiori rispetto a ENF a basse dosi, warfarin e assenza di profilassi ^{1257,1264,1265}. Lazo-Langner et al. hanno confrontato il rapporto costo-efficacia di warfarin, ENF, EBPM, fondaparinux e ximelgatan ¹²⁶⁶ scoprendo che rispetto al placebo, lo ximelgatan aveva il miglior profilo di rapporto costo-efficacia tra gli altri agenti, specialmente con la PTG. I loro risultati hanno mostrato che il tasso più alto di TEV si è verificato con la profilassi con ENF, mentre il tasso di TEV più basso si è osservato con fondaparinux. Il warfarin ha il minor tasso di complicanze emorragiche, mentre il fondaparinux ha il più alto tasso di sanguinamento. Gli autori hanno stimato un rapporto di mortalità di 2.55 per emorragie maggiori rispetto agli episodi di TEV, rimarcando il potenziale pericolo di complicanze emorragiche.

Il rapporto costo-efficacia del rivaroxaban 10 mg/die rispetto all'EBPM (enoxaparina 40 mg/die) dopo interventi di PTG e PTA è stato dimostrato da diversi studi condotti nel Regno Unito ¹²⁶⁷, negli Stati Uniti ¹²⁶⁸, in Canada ¹²⁶⁹, Svezia ¹²⁷⁰, Irlanda ¹²⁷¹, Francia, Italia e Spagna ¹²⁷². Questi studi hanno confrontato l'uso prolungato di rivaroxaban (35 giorni) con la somministrazione prolungata di EBPM (31-39 giorni) (studio RECORD 1) ¹²⁷³, l'uso prolungato di rivaroxaban (31-39 giorni) con la somministrazione a breve termine di EBPM (10-14 giorni) (studio RECORD 2) ¹²⁷⁴, la somministrazione a breve termine di rivaroxaban con la somministrazione a breve termine di EBPM (studio RECORD 3) ¹²⁷⁵. La maggior parte di questi studi ha considerato il beneficio della riduzione del TEV rispetto al costo di acquisto del farmaco, nonché l'emorragia maggiore e le sue conseguenze. Tuttavia, questi studi non hanno tenuto conto del costo degli episodi emorragici "non-maggiori ma clinicamente correlati". Alcuni studi che hanno valutato le complicanze emorragiche sia maggiori sia non-maggiori hanno dimostrato un migliore profilo dell'EBPM rispetto al rivaroxaban ¹²⁶³.

Oltre a ciò, studi condotti in Canada ¹²⁷⁶ e nel Regno Unito ¹²⁷⁴ hanno affermato la convenienza dell'apixaban rispetto all'EBPM dopo PTA e PTG e rapporti da Russia ¹²⁷⁷, Irlanda ¹²⁷¹ e Regno Unito ^{1267,1278} sono a favore del dabigatran (rispetto all'EBPM) dopo interventi di PTG e PTA. Due studi hanno trovato l'apixaban più conveniente rispetto al dabigatran ¹²⁷⁸. Quattro studi condotti nel Regno Unito ¹²⁶⁷, in Francia, Italia, Spagna ¹²⁷², Irlanda ¹²⁷¹ e Norvegia ¹²⁷⁹ hanno dimostrato la superiorità del rivaroxaban rispetto al dabigatran. Uno studio ha affermato la superiorità del rivaroxaban rispetto all'apixaban ¹²⁶⁷.

Raffaele et al. hanno confrontato il rapporto costo-efficacia di apixaban, dabigatran, rivaroxaban, EBPM, IPCD, IPCD + EBPM e la somministrazione simultanea di IPCD e apixaban, dimostrando che l'IPCD con/senza apixaban è appropriato in base al relativo profilo di rapporto costo-efficacia. Hanno raccomandato di utilizzare misure profilattiche in base al rischio di emorragia/trombosi di ciascun paziente ¹²⁸⁰.

È interessante notare che il rapporto costo-efficacia dei diversi metodi dipendeva principalmente dal costo di acquisto del farmaco o del dispositivo meccanico e dalle loro complicanze ¹²⁸⁰. Ad esempio, gli studi che hanno confrontato il rivaroxaban con l'EBPM nei paesi con costo di acquisto più elevato del rivaroxaban, tra cui la Germania (dal punto di vista ospedaliero) e la Cina, hanno favorito l'EBPM dopo interventi di PTA o PTG a dispetto della maggior efficacia del rivaroxaban nella prevenzione del TEV ¹²⁵⁶. Oltretutto, nella maggior parte di questi studi non sono state prese in considerazione complicanze diverse dal sanguinamento, come la formazione di ematomi e infezioni che possono condurre a successiva riammissione in ospedale o a reintervento ^{1256,1260}. Inoltre, la maggior parte di questi studi su agenti antitrombotici ha confrontato EBPM e DOAC o vari DOAC. Tuttavia, gli agenti antitrombotici somministrati per via orale più comunemente utilizzati (ASA, rivaroxaban e apixaban) non sono stati confrontati e sono necessari studi su larga scala per esplorarne la differenza di costo utilità.

Bibliografia

1256. Zindel S, Stock S, Müller D, Stollenwerk B. A multi-perspective costeffectiveness analysis comparing rivaroxaban with enoxaparin sodium for thromboprophylaxis after total hip and knee replacement in the German healthcare setting. *BMC Health Serv Res*. 2012 Jul 9;12:192.

1257. Avorn J, Winkelmayr WC. Comparing the costs, risks, and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004 Dec 14;110(24) (Suppl 1):IV25-32.

1258. Abdel MP, Berry DJ. Current Practice Trends in Primary Hip and Knee Arthroplasties Among Members of the American Association of Hip and Knee Surgeons: A Long-Term Update. *J Arthroplasty*. 2019 Jul;34(7S):S24-7.

1259. Lieberman JR, Heckmann N. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty Patients: From Guidelines to Practice. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017 Dec;25(12):789-98.

1260. Mostafavi Tabatabaee R, Rasouli MR, Maltenfort MG, Parvizi J. Cost-effective prophylaxis against venous thromboembolism after total joint arthroplasty: warfarin versus aspirin. *J Arthroplasty*. 2015 Feb;30(2):159-64.
1261. Schousboe JT, Brown GA. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin compared with aspirin for prophylaxis against venous thromboembolism after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Jul 17;95(14):1256-64.
1262. Landy DC, Bradley AT, King CA, Puri L. Stratifying Venous Thromboembolism Risk in Arthroplasty: Do High-Risk Patients Exist? *J Arthroplasty*. 2020 May;35(5):1390-6.
1263. Dawoud DM, Wonderling D, Glen J, Lewis S, Griffin XL, Hunt BJ, Stansby G, Reed M, Rossiter N, Chahal JK, Sharpin C, Barry P. Cost-Utility Analysis of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies for People Undergoing Elective Total Hip and Total Knee Replacement Surgeries in the English National Health Service. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 27;9:1370.
1264. Menzin J, Colditz GA, Regan MM, Richner RE, Oster G. Cost-effectiveness of enoxaparin vs low-dose warfarin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement surgery. *Arch Intern Med*. 1995 Apr 10;155(7):757-64.
1265. O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep- vein thrombosis after total hip replacement. *CMAJ*. 1994 Apr 1;150(7):1083-90.
1266. Lazo-Langner A, Rodger MA, Barrowman NJ, Ramsay T, Wells PS, Coyle DA. Comparing multiple competing interventions in the absence of randomized trials using clinical risk-benefit analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Jan 10;12(1):3.
1267. Migliaccio-Walle K, Rublee D, Simon TA. Anticoagulation prophylaxis in orthopedic surgery: an efficiency frontier approach. *Postgrad Med*. 2012 Jan;124(1):41-9.
1268. Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, Forster F, Kwong L, Lees M. Cost and outcomes associated with rivaroxaban vs enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism from a US payer's perspective. *J Med Econ*. 2011;14(6):824-34.
1269. Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, Forster F, Ananthapavan J, McDonald H. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. *Thromb Haemost*. 2010 Oct; 104(4):760-70.

1270. Rytberg L, Diamantopoulos A, Forster F, Lees M, Frasccke A, Björholt I. Costeffectiveness of rivaroxaban versus heparins for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee surgery in Sweden. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011 Oct;11(5):601-15.
1271. McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the irish healthcare setting. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(10):829-46.
1272. Monreal M, Folkerts K, Diamantopoulos A, Imberti D, Brosa M. Costeffectiveness impact of rivaroxaban versus new and existing prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement surgery in France, Italy and Spain. *Thromb Haemost.* 2013 Nov;110(5):987-94.
1273. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AGG, Gent M, Bandel TJ, Homering M, Misselwitz F, Lassen MR. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 May;91(5):636-44.
1274. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators. 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 Jul 5;372(9632):31-9.
1275. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26; 358(26):2776-86.
1276. Revankar N, Patterson J, Kadambi A, Raymond V, El-Hadi W. A Canadian study of the cost-effectiveness of apixaban compared with enoxaparin for post-surgical venous thromboembolism prevention. *Postgrad Med.* 2013 Jul;125(4):141-53.
1277. Omel'ianovskii VV, Zagorodnii NV, Margieva AV, Tsfasman FM. [Costeffectiveness analysis of methods for thromboprophylaxis after orthopedic surgery]. *Khirurgiia (Mosk).* 2010;(5):72-81. Russian.
1278. Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F, Beard SM, Robinson PA, Plumb JM, Dolan G, Brenkel IJ. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. *Clin Ther.* 2009 Jan;31(1):194-212.

1279. Norwegian Institute of Public Health. Thromboprophylactic treatment with rivaroxaban or dabigatran compared with enoxaparin or dalteparin in patients undergoing elective hip- or knee replacement surgery. Accessed September 24, 2021. <https://www.fhi.no/en/publ/2011/tromboseprofylakse-ved-hofte-ogkneprotesekirurgi/>

1280. Torrejon Torres R, Saunders R, Ho KM. A comparative cost-effectiveness analysis of mechanical and pharmacological VTE prophylaxis after lower limb arthroplasty in Australia. J Orthop Surg Res. 2019 Apr 2;14(1):93.

Q49 - Ci sono differenze tra le varie profilassi per il TEV in termini di *compliance*/aderenza del paziente?

Risposta/Raccomandazione. Sebbene vi siano alcune variazioni nell'aderenza ai vari agenti profilattici per il TEV, la maggior parte delle differenze sono spiegate da fattori sociodemografici, socioeconomici, correlati alla malattia, correlati al paziente e specifici per il farmaco in relazione al sistema sanitario. In quanto fattori predittivi di aderenza, le preferenze del singolo paziente rappresentano un'opportunità per creare valore nell'assistenza centrata sulla persona.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.30%, in disaccordo 2.39%, astenuti 4.31% (forte consenso).

Razionale. L'aderenza è la misura in cui il comportamento di una persona coincide con il consiglio medico o sanitario. A seguito dello sviluppo esponenziale delle capacità della moderna farmacologia, nelle attuali terapie la più grande sfida è rappresentata dalla *compliance*¹²⁸¹. È interessante notare che i pazienti che aderiscono al trattamento, anche quando si tratta di un placebo, hanno migliori risultati sulla salute rispetto ai pazienti scarsamente aderenti¹²⁸².

La misurazione rigorosa della variabilità nell'aderenza alla profilassi del TEV pone un quesito impegnativo che richiederebbe un confronto tra protocolli meccanici, farmacologici o combinati, che rappresenti ogni tipologia di dispositivo di compressione e molecola, valutati in base alla via di somministrazione, alla frequenza di dosaggio e alla tolleranza al dispositivo o al farmaco. Inoltre, la mancanza di una definizione univoca di aderenza aggiunge variabilità alla letteratura sugli esiti¹²⁸³. In assenza di tale studio, un'approssimazione della risposta si può costruire partendo dagli studi che riferiscono su alcune delle variabili o considerano agenti simili in situazioni terapeutiche diverse. Dietz et al.¹²⁸⁴ hanno valutato l'aderenza alla

profilassi con dispositivi di compressione portatili ambulatoriali in una popolazione rurale dopo interventi di PTA o PTG, definendo la *compliance* come 20 ore di utilizzo al giorno. In 115 artroprotesi, il primo giorno ha registrato la più alta aderenza post- dimissione con un utilizzo medio di 13.2 ore/giorno. Tuttavia, entro il 14esimo giorno l'utilizzo è sceso a una media di 4.8 ore al giorno. La scarsa *compliance* era correlata a disagio dovuto al calore o alla difficoltà di utilizzo del dispositivo.

Wilke et al.¹²⁸³ hanno studiato i tassi di aderenza nella profilassi ambulatoriale della trombosi con EBPM dopo chirurgia ortopedica maggiore utilizzando un sondaggio telefonico e modelli di regressione logistica. Hanno intervistato 1495 pazienti che erano stati sottoposti a un intervento ortopedico maggiore in 22 diverse cliniche della Germania. I tassi di aderenza variavano dal 79% al 87%, a seconda dell'indicatore utilizzato per la misurazione. I pazienti non aderenti hanno saltato tra il 38% e il 53% delle rispettive iniezioni ambulatoriali di EBPM. Se i pazienti seguivano un programma di riabilitazione ambulatoriale, la probabilità di non aderenza aumentava notevolmente. Inoltre, la probabilità di non aderenza aumentava ad ogni giorno aggiuntivo tra il ricovero in acuto e l'inizio della riabilitazione (giorni di collegamento). La non aderenza era più bassa nei pazienti che temevano la trombosi o che ritenevano che i farmaci antitrombotici fossero la misura più critica nella tromboprofilassi.

Per quanto concerne i regimi contemporanei di profilassi orale, Carrothers et al.¹²⁸⁵ hanno riportato tassi di aderenza al rivaroxaban del 83% e Lebel et al.¹²⁸⁶ hanno riportato un tasso di aderenza al dabigatran del 98% (entrambi i farmaci richiedono una singola somministrazione orale al giorno). Hood et al.¹²⁸⁷ hanno misurato in 404 pazienti la differenza di *compliance* tra l'ASA a dosaggio massimo e quella a basso dosaggio per la profilassi del TEV dopo PTA e PTG. Sono stati in grado di rifiutare l'ipotesi nulla di ridotta *compliance* del paziente utilizzando il dosaggio massimo di 325 mg di ASA due volte al giorno dopo intervento di artroprotesi rispetto al dosaggio basso di 81 mg due volte al giorno. Il regime di profilassi del TEV è stato completato dal 74% dei pazienti. Il motivo più citato di interruzione dell'ASA è stato un problema gastrointestinale in entrambi i gruppi di trattamento (rispettivamente 10.5% e 7%).

Per affrontare la questione dell'influenza della via di somministrazione e del dosaggio sull'aderenza alla tromboprofilassi estesa per interventi di PTA o PTG, Moreno et al.¹²⁸⁸ hanno intrapreso uno studio di coorte su pazienti sottoposti ad artroprotesi che ricevevano tromboprofilassi farmacologica estesa. Trentacinque giorni dopo il giorno dell'intervento è stato somministrato un questionario telefonico ai pazienti classificati

come "non aderenti" in quanto avevano tralasciato una o più dosi di farmaci durante il periodo di follow-up. Sono stati inclusi 520 pazienti: 153 hanno ricevuto apixaban (2.5 mg per via orale, due volte al giorno), 155 enoxaparina (iniettabile 40 mg/sc, una volta al giorno) e 212 rivaroxaban (10 mg per via orale, una volta al giorno). I pazienti che ricevevano farmaci per via orale una volta al giorno hanno mostrato maggiore *compliance* rispetto a quelli che ricevevano farmaci per via orale due volte al giorno. I tassi di non aderenza sono stati rispettivamente del 3.2 e del 9.2% ($p = 0.033$). Non si sono riscontrate differenze significative tra il farmaco orale somministrato una volta al giorno e quello iniettabile somministrato una volta al giorno ($p = 0.360$). Il numero di dosi giornaliere prescritte è risultato correlato all'aderenza alla profilassi farmacologica estesa, mentre la via di somministrazione non è sembrata avere un impatto significativo. Gli anticoagulanti a singola o doppia dose giornaliera che non richiedono monitoraggio hanno ridotto la questione dell'aderenza farmacologica alla dicotomia di ricevere la dose come prescritto o non riceverla. Tuttavia, con gli antagonisti della vitamina K è necessario il monitoraggio della finestra terapeutica. Recentemente Ahmed et al.¹²⁸⁹ hanno sottolineato l'ulteriore sfida rappresentata dal warfarin in uno studio focalizzato su conoscenza e aderenza del paziente agli anticoagulanti e sul relativo effetto sui risultati. L'aderenza complessiva al warfarin è stata del 76.2%, ma solo il 20.45% era nel range terapeutico.

La preferenza del paziente può svolgere un ruolo rilevante nell'aderenza alla profilassi del TEV. Wong et al.¹²⁹⁰ hanno analizzato le preferenze dei pazienti riguardo alla profilassi farmacologica del TEV. Dei 227 pazienti, la maggioranza (60.4%) preferiva un farmaco orale, se ugualmente efficace alle opzioni sottocutanee; l'avversione per gli aghi (30.0%) e il dolore derivante dall'iniezione (27.7%) sono le motivazioni indicate per la preferenza. I pazienti favorevoli alla somministrazione sottocutanea (27.5%) hanno indicato un presunto inizio più rapido dell'azione (40.3%) come motivo principale della preferenza. I pazienti con una preferenza per le iniezioni sottocutanee avevano meno probabilità di rifiutare la profilassi rispetto ai pazienti che preferivano una via di somministrazione orale (37.5% vs 51.3%, $p < 0.0001$).

L'aderenza alla profilassi del TEV, sia essa meccanica, o farmacologica o combinata, richiede la gestione di variabili sottostanti che determinano il risultato, che sono diverse e abbracciano fattori sociodemografici, socioeconomici, correlati alla malattia, correlati al paziente e farmaco-specifici in relazione al sistema sanitario.
1283. L'aderenza alla profilassi del TEV non è attribuibile indipendentemente alla prescrizione.

Bibliografia

1281. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization; 2003.
1282. Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med.* 1993 Aug 23;153(16):1863-8.
1283. Wilke T, Moock J, Müller S, Pfannkuche M, Kurth A. Nonadherence in outpatient thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparins after major orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Sep;468(9):2437-53.
1284. Dietz MJ, Ray JJ, Witten BG, Frye BM, Klein AE, Lindsey BA. Portable compression devices in total joint arthroplasty: poor out-patient compliance. *Arthroplasty Today.* 2020 Mar 6;6(1):118-22.
1285. Carrothers AD, Rodriguez-Elizalde SR, Rogers BA, Razmjou H, Gollish JD, Murnaghan JJ. Patient-reported compliance with thromboprophylaxis using an oral factor Xa inhibitor (rivaroxaban) following total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014 Jul;29(7):1463-7.
1286. Lebel B, Malherbe M, Gouzy S, Parienti JJ, Dutheil JJ, Barrellier MT, Vielpeau C. Oral thromboprophylaxis following total hip replacement: the issue of compliance. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012 Apr;98(2):186-92.
1287. Hood B, Springer B, Odum S, Curtin BM. No difference in patient compliance between full-strength versus low-dose aspirin for VTE prophylaxis following total hip and total knee replacement. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021 May;31(4):779-83.
1288. Moreno JP, Bautista M, Castro J, Bonilla G, Llinás A. Extended thromboprophylaxis for hip or knee arthroplasty. Does the administration route and dosage regimen affect adherence? A cohort study. *Int Orthop.* 2020 Feb;44(2): 237-43.
1289. Ahmed H, Saddouh EA, Abugrin ME, Ali AMM, Elgdhafi EO, Khaled A, Tarek A, Elhadi M. Association between Patients' Knowledge and Adherence to Anticoagulants, and Its Effect on Coagulation Control. *Pharmacology.* 2021;106(5- 6):265-74.
1290. Wong A, Kraus PS, Lau BD, Streiff MB, Haut ER, Hobson DB, Shermock KM. Patient preferences regarding pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *J Hosp Med.* 2015 Feb;10(2):108-11.

Q50 - Nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici quale ruolo ha la profilassi combinata sequenziale del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Sulla base delle prove disponibili, la profilassi combinata sequenziale del TEV non si è dimostrata superiore ad altri regimi terapeutici consolidati.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.73%, in disaccordo 1.42%, astenuti 2.84% (forte consenso).

Razionale. C'è stata una continua crescita di consenso nei confronti della profilassi farmacologica del TEV¹²⁹¹. Linee guida nazionali, come le linee guida del NICE nel Regno Unito, suggeriscono che i pazienti che hanno subito un intervento di PTA dovrebbero ricevere profilassi farmacologica per 28 giorni, mentre nei pazienti sottoposti a intervento di PTG la profilassi farmacologica dovrebbe essere somministrata per 14 giorni¹²⁹². Linee guida basate su prove come quelle dell'ACCP hanno suggerito un minimo di 10-14 giorni di profilassi per coloro che hanno subito un intervento di PTA o PTG¹²⁹³.

Molti farmaci diversi sono stati indicati come efficaci¹²⁹⁴ con vari gradi di effetti collaterali e si continua a discutere sull'agente di scelta per la prevenzione del TEV dopo interventi ortopedici. Alcuni hanno sostenuto una combinazione di agenti farmacologici nel tentativo di aumentare la *compliance*, diminuire gli effetti collaterali e mantenere l'efficacia nella prevenzione della malattia.

Un RCT pubblicato nel 2018 da Tang et al. si prefiggeva di confrontare il rivaroxaban da solo, l'enoxaparina da sola e l'enoxaparina seguita dal rivaroxaban. Lo studio, che aveva una dimensione campionaria esigua di 287 pazienti con meno di 100 pazienti in ciascun gruppo, non ha rilevato alcuna differenza significativa nel tasso di TEV tra tutti i gruppi. Si è riscontrato che il gruppo sottoposto a terapia sequenziale aveva una maggiore *compliance* rispetto alla sola enoxaparina. Il tasso di complicanze della ferita è stato più alto nel gruppo trattato con rivaroxaban. Nelle conclusioni "si ipotizza che l'applicazione clinica della terapia sequenziale sia sicura, vantaggiosa, conveniente ed efficiente". Gli autori, tuttavia, non hanno dimostrato un beneficio significativo nell'*endpoint* primario (tasso di TEV), ma hanno invece scoperto che l'efficacia della terapia sequenziale era in parte dovuta alla maggiore *compliance* e al minor costo della terapia. Non è stata effettuata un'analisi multivariata relativamente ai tassi di *compliance* e le cause di non-*compliance* erano multifattoriali e in parte specifiche della popolazione cinese¹²⁹⁵.

Un RCT in doppio cieco ha cercato di determinare se ci fosse qualche beneficio nel proseguire con ASA dopo 5 giorni di rivaroxaban o continuare col rivaroxaban. È stato randomizzato un totale di 3427 pazienti sottoposti a intervento di PTA o di PTG. Non si è rilevata alcuna differenza significativa nelle complicanze emorragiche. La combinazione di ASA e rivaroxaban non era inferiore al rivaroxaban da solo, ma nemmeno superiore ¹²⁹⁶. Nel 2018 è stata pubblicata un'analisi retrospettiva di confronto tra ASA da solo e ASA con l'aggiunta di ENF. I pazienti hanno ricevuto ASA da solo, ASA con una singola dose di ENF e ASA con dosi multiple di ENF. I criteri di inclusione sono stati soddisfatti da 5350 pazienti ma i gruppi non erano abbinati (matched). Si è riscontrato un aumento della perdita ematica perioperatoria e un aumento dei tassi di trasfusione di sangue per quei pazienti che avevano ricevuto una o più dosi di ENF, mentre non c'era alcuna differenza significativa tra i gruppi per i tassi di TEV ¹²⁹⁷.

Gonzalez Della Valle et al. hanno pubblicato una revisione retrospettiva di 257 pazienti ad alto rischio in un periodo di 14 anni dal 2004 al 2018. Si trattava di pazienti che nel passato avevano avuto una TVP, un'EP o entrambe. La loro profilassi farmacologica è stata raggruppata in ASA, anticoagulante diverso dall'ASA o una combinazione. Gli autori non sono stati in grado di trarre conclusioni sull'efficacia dei diversi regimi di profilassi farmacologica per il numero esiguo di soggetti coinvolti e i bias di selezione nella scelta dei farmaci ¹²⁹⁸.

In base alla letteratura disponibile non è possibile formulare una raccomandazione a favore o contro la profilassi combinata sequenziale del TEV nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici per i quali esiste un requisito stabilito di profilassi del TEV. La terapia sequenziale può avere alcuni vantaggi nel migliorare la *compliance* della profilassi estesa del TEV, contenere i costi e ridurre il rischio di complicanze della ferita.

Bibliografia

1291. Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, Middleton RG, Reed M, Sahota O, Yates P, Ljungqvist O. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. Acta Orthop. 2020 Feb;91(1):3-19.
1292. National Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolism in over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018.

1293. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1294. Nadi S, Vreugdenburg TD, Atukorale Y, Ma N, Maddern G, Rovers M. Safety and effectiveness of aspirin and enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and knee arthroplasty: a systematic review. ANZ J Surg. 2019 Oct;89(10):1204-10.
1295. Tang Y, Wang K, Shi Z, Yang P, Dang X. A RCT study of Rivaroxaban, lowmolecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture. Biomed Pharmacother. 2017 Aug;92:982-8.
1296. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, Pelet S, Fisher W, Belzile E, Dolan S, Crowther M, Bohm E, MacDonald SJ, Gofton W, Kim P, Zukor D, Pleasance S, Andreou P, Doucette S, Theriault C, Abianui A, Carrier M, Kovacs MJ, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Vendittoli PA. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8): 699-707.
1297. Sobh AH, Koueiter DM, Mells A, Siljander MP, Karadsheh MS. The Role of Aspirin and Unfractionated Heparin Combination Therapy Immediately After Total Hip and Knee Arthroplasty. Or- thopedics. 2018 May 1;41(3):171-6.
1298. Gonzalez Della Valle A, Shanaghan KA, Nguyen J, Liu J, Memtsoudis S, Sharrock NE, Salvati EA. Multimodal prophylaxis in patients with a history of venous thromboembolism undergoing primary elective hip arthroplasty. Bone Joint J. 2020 Jul;102-B(7_ Supple_B):71-7.

Q51 - Esistono controindicazioni specifiche per ciascun agente farmacologico somministrato per la prevenzione del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Ogni agente profilattico per il TEV ha controindicazioni relative e assolute basate su prove che andrebbero considerate e bilanciate rispetto al rischio di TEV del paziente.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. L'ENF, l'EBPM e gli antagonisti della vitamina K (VKA) vengono utilizzati nella prevenzione del TEV dopo chirurgia ortopedica da più di 30 anni ¹²⁹⁹. Più recentemente, la profilassi del TEV dopo intervento elettivo di PTA e del ginocchio si è evoluta con l'introduzione dei DOAC, che comprendono gli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e gli inibitori del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban). La letteratura recente indica anche l'ASA come sicuro ed efficace nella prevenzione del TEV in pazienti selezionati ¹³⁰⁰⁻¹³⁰³.

La prevenzione del TEV nella pratica clinica richiede una valutazione (I) del rischio cumulativo di TEV di un paziente, (II) delle caratteristiche del paziente che potrebbero costituire una controindicazione alla profilassi farmacologica. Un'importante caratteristica del paziente che è una controindicazione all'avvio di una concomitante profilassi farmacologica del TEV postoperatorio è un'indicazione preoperatoria al dosaggio terapeutico di anticoagulanti (ad es. in caso di fibrillazione atriale, TEV pregresso o di valvole cardiache meccaniche). Se un paziente è in terapia anticoagulante prima di un intervento chirurgico, lo stesso regime anticoagulante deve essere ripristinato in sicurezza dopo l'intervento, ove necessario. Per gli altri pazienti non in terapia anticoagulante prima dell'intervento chirurgico, il rischio cumulativo di TEV del paziente è il rischio intrinseco di TEV risultante da qualsiasi patologia e il rischio aggiuntivo derivante dall'intervento chirurgico o dal trauma. La selezione dell'agente tromboprolattico appropriato o della combinazione di misure preventive per questi pazienti richiede la considerazione delle controindicazioni sia assolute sia relative al trattamento profilattico farmacologico ¹³⁰⁴.

Antagonisti della vitamina K (AVK): gli AVK sono stati il caposaldo dell'anticoagulazione orale prima dello sviluppo dei DOAC. Questa classe di farmaci ha il vantaggio di essere somministrata per via orale; tuttavia, nella pratica clinica gli AVK sono impegnativi in quanto presentano una notevole variabilità nella risposta alla dose, hanno una finestra terapeutica ristretta e sono soggetti a interazioni con molti farmaci e con la dieta. Inoltre, il mantenimento di un livello terapeutico di anticoagulazione richiede un continuo monitoraggio di laboratorio e la *compliance* del paziente ¹³⁰⁵. L'incapacità o la riluttanza del paziente a collaborare al frequente monitoraggio di laboratorio è una controindicazione all'uso.

Le controindicazioni all'uso degli AVK per la profilassi del TEV comprendono: deficit di antitrombina III, proteina C o proteina S, gravidanza e insufficienza epatica grave ¹³⁰⁵. Si deve usare cautela nei pazienti con IRC. Gli AVK sono quasi interamente metabolizzati prima dell'escrezione urinaria, tuttavia le attuali raccomandazioni per l'uso degli AVK nei pazienti con IRC sono per lo più estrapolate da studi progettati per

la popolazione generale o basate su studi osservazionali; quindi, devono essere tenuti sotto controllo i livelli dell'INR. Nei pazienti con malattie del fegato, può essere difficile prevedere il metabolismo degli AVK. La malattia epatica può anche influenzare l'INR in modo indipendente; quindi, il monitoraggio di routine dell'INR potrebbe non essere una rappresentazione accurata del dosaggio terapeutico degli AVK ¹³⁰⁶.

Anticoagulanti orali diretti (DOAC): i DOAC superano alcuni dei limiti pratici associati alla terapia con AVK grazie alle proprietà farmacologiche più prevedibili. Questi farmaci hanno una rapida insorgenza e cessazione dell'azione, un minor numero di interazioni farmacologiche, mancanza di interazioni con la vitamina K nella dieta e non necessitano di monitoraggio farmacologico di routine ^{1307,1308}. Ciò ha portato a una loro rapida adozione clinica.

Prima di iniziare la profilassi del TEV con qualsiasi DOAC, si devono effettuare i test di funzionalità renale ed epatica. I dati disponibili sull'uso di questi agenti in pazienti con grave insufficienza renale o epatica sono limitati, giacché questo tipo di pazienti è stato escluso dagli studi di fase III sui DOAC. Tutti i DOAC hanno un grado di escrezione renale come metaboliti attivi (dabigatran 80%; rivaroxaban 33%; apixaban 27%), perciò si può verificare un accumulo di farmaco nei pazienti con funzionalità renale compromessa ^{1306,1309,1310}. Si deve usare cautela quando si prescrivono questi farmaci a pazienti con IRC ¹³¹¹. Una recente metanalisi dell'uso di DOAC e warfarin in pazienti con IRC e in pazienti dializzati ha mostrato che i DOAC avevano un'efficacia significativamente migliore nei pazienti con IRC allo stadio iniziale ¹³¹². Comunque, i profili di efficacia e sicurezza erano simili nei pazienti con IRC di stadio 4-5 o nei pazienti in dialisi ¹³¹². Poiché la funzione renale può diminuire nel tempo, in particolare nei pazienti anziani, è necessaria una valutazione regolare della funzione renale durante l'uso della terapia anticoagulante.

Rivaroxaban e apixaban sono controindicati nei pazienti con malattia epatica associata a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente rilevante ¹³¹³⁻¹³¹⁵. Il dabigatran è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche che ci si aspetta abbiano un impatto sulla sopravvivenza ¹³¹¹. Sebbene non sia richiesto alcun aggiustamento della dose in caso di insufficienza epatica lieve o moderata, i DOAC devono essere usati con cautela in questi pazienti.

Molti farmaci interferiscono con l'efficacia e la sicurezza dei DOAC. Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) e l'ASA, che come noto influiscono sul rischio di sanguinamento, non interagiscono direttamente con i DOAC ^{1306,1313}. Esiste la possibilità che i pazienti siano ad aumentato rischio di sanguinamento in caso di uso

concomitante con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o della noradrenalina (SSRI/SNRI) a causa del relativo effetto segnalato sulle piastrine. I pazienti che assumono questi farmaci in aggiunta agli anticoagulanti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per il sanguinamento. I DOAC sono un substrato del trasportatore P-glicoproteina, e quindi la somministrazione concomitante di inibitori della P-glicoproteina determina un aumento della concentrazione plasmatica di DOAC e un aumento del rischio di sanguinamento¹³¹⁶. Gli induttori della P-glicoproteina possono diminuire l'efficacia antitrombotica. L'uso concomitante di inibitori della P-glicoproteina da lievi a moderati (amiodarone, chinidina, verapamil) deve essere effettuato con cautela e spesso richiede una riduzione della dose.

I DOAC sono controindicati nei pazienti che assumono potenti inibitori della P-glicoproteina (ketoconazolo, ciclosporina, itraconazolo, dronedarone, glecaprevir/pibrentasvir)^{1313,1314}. L'apixaban è controindicato nei pazienti che assumono inibitori della proteasi del HIV (ad es. ritonavir). EBPM ed ENF: oltre alle caratteristiche del paziente che rappresentano una controindicazione assoluta per qualsiasi tipo di tromboprofilassi farmacologica, come emorragie maggiori attive e lesioni cerebrali traumatiche gravi, anche nelle seguenti condizioni ematologiche l'uso di EBPM o ENF deve essere attentamente valutato: coagulopatia, coagulazione intravascolare disseminata, emofilia o altri disturbi dei fattori della coagulazione, disturbi della funzione piastrinica e trombocitopenia^{1304,1317,1318}. In uno studio con pazienti trombocitopenici non chirurgici, la somministrazione di un dosaggio tromboprofilattico di enoxaparina è apparsa sicura a condizione che la conta piastrinica superasse 25000/ μ l¹³¹⁹.

L'uso di ASA, FANS, antiaggreganti o anticoagulanti in concomitanza con il trattamento con EBPM aumenta il rischio emorragico e non è consigliato^{1304,1317}. Uno studio osservazionale prospettico su 339 pazienti ha mostrato che la correlazione più forte con un aumento delle reazioni avverse si è verificata con la somministrazione concomitante di ASA. Per il trattamento concomitante con FANS, la correlazione era molto bassa¹³²⁰.

La *clearance* dell'EBPM avviene principalmente attraverso l'escrezione renale, il che può aumentare il rischio di sanguinamento nei pazienti con insufficienza renale¹³²¹. Le EBPM più piccole dipendono maggiormente dall'escrezione renale rispetto a quelle più grandi. I dati di tre studi prospettici confermano che i pazienti con una bassa *clearance* della *creatinina* (CrCl) sono a rischio di accumulo di attività anti-Xa eparinica se trattati con nadroparina o enoxaparina¹³²²⁻¹³²⁴. L'eccezione sembrava essere la tinzaparina. Uno studio prospettico di

farmacocinetica multidosi ¹³²⁵ ha mostrato che l'effetto anti-Xa eparinico della tinzaparina non sembra accumularsi al diminuire della CrCl. L'ENF è talvolta preferita nei pazienti con insufficienza renale ¹³²⁶. La *clearance* dell'ENF è dose-dipendente, contrariamente all'EBPM, e può essere monitorata in modo relativamente semplice ^{1321,1327}.

La Commissione per l'eccellenza clinica del New South Wales (*New South Wales Clinical Excellence Commission*) nel 2015 ha dichiarato che l'insufficienza epatica allo stadio terminale in combinazione con un INR > 1.5 è una controindicazione assoluta per la profilassi farmacologica del TEV ¹³¹⁷, riflettendo la percezione principale che la trombocitopenia e un INR elevato predicono il rischio di sanguinamento nei pazienti cirrotici. Studi precedenti hanno peraltro dimostrato che un INR elevato non predice il rischio di sanguinamento nei pazienti con cirrosi ^{1328,1329}. Inoltre, un INR elevato e la trombocitopenia non indicano che i pazienti con cirrosi abbiano un basso rischio di TEV; questi risultati di laboratorio non sono sufficienti per rilevare l'equilibrio tra fattori procoagulanti e anticoagulanti nella cirrosi epatica ¹³³⁰⁻¹³³². Controindicazioni assolute per l'EBPM e l'ENF nei pazienti cirrotici sono la terapia anticoagulante concomitante e il sanguinamento attivo, compreso quello da varici ¹³³³. Per concludere, la somministrazione di ENF o EBPM può essere sicura nei pazienti con cirrosi epatica e la decisione di iniziare la terapia anticoagulante non dovrebbe dipendere esclusivamente dall'INR e dalla conta piastrinica ^{1328,1334}.

Sia l'EBPM che l'ENF possono provocare trombocitopenia indotta da eparina, una complicanza immunomediata causata dalla formazione di anticorpi contro il complesso di eparina e fattore piastrinico 4. Questi anticorpi si sviluppano nel 2-8% dei pazienti trattati con EBPM e nel 8-17% dei pazienti che usano l'ENF. Alla fine, solo lo 0.2-3% dei pazienti sensibilizzati svilupperà trombocitopenia ¹³³⁵. La trombocitopenia indotta da eparina, negli ultimi 100 giorni o in presenza di anticorpi circolanti, è una controindicazione assoluta alla somministrazione di ENF, enoxaparina, nadroparina, dalteparina e tinzaparina ^{1334,1336-1338}. L'uso nei pazienti con un'anamnesi > 100 giorni senza anticorpi circolanti è consentito con cautela ¹³³⁴.

In una revisione retrospettiva della somministrazione di enoxaparina e ENF in ventinove reparti ospedalieri (per un totale di 10516 visite di pazienti) l'11.9% delle dosi ordinate non è stato somministrato, principalmente per rifiuto del paziente ¹³³⁴. Sotto questo aspetto, la mancata aderenza può essere considerata una controindicazione alla somministrazione di EBPM. Considerare l'uso di profilassi del TEV per via orale nei

pazienti non aderenti che riferiscono avversione per gli aghi e dolore derivante dall'iniezione può migliorare l'efficacia¹³³⁹.

Poiché né l'ENF né l'EBPM attraversano la placenta, le eparine sono gli anticoagulanti preferiti in gravidanza^{1334,1340}. Non ci sono prove di fetotossicità o teratogenicità di enoxaparina, tinzaparina o dalteparina^{1334,1337,1338}.

Per le donne in gravidanza che usano enoxaparina, non ci sono prove di un aumento del rischio di emorragia, trombocitopenia o osteoporosi rispetto alle donne non in gravidanza¹³³⁴. Inoltre, il trattamento con enoxaparina può essere continuato durante l'allattamento poiché il passaggio previsto nel latte materno è molto basso e l'assorbimento orale di enoxaparina è improbabile¹³³⁴.

Fondaparinux: l'eliminazione di fondaparinux avviene principalmente per escrezione urinaria della sua forma non metabolizzata ed è quindi prolungata nei pazienti con insufficienza renale. L'uso di fondaparinux è controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) e nei pazienti con peso corporeo inferiore a 50 Kg. Poiché la *clearance* del fondaparinux diminuisce del 30% in quest'ultima categoria di pazienti, l'incidenza di emorragie maggiori è raddoppiata rispetto ai pazienti di peso $> 50 \text{ kg}$ ^{1341,1342}.

Non esistono prove di fetotossicità dovuta a somministrazione di fondaparinux. Tuttavia, ciò potrebbe essere dovuto alla mancanza di adeguata ricerca sulle pazienti in gravidanza¹³⁴².

ASA: l'ASA è un FANS non selettivo poiché si lega in modo irreversibile sia alla ciclossigenasi-1 sia alla ciclossigenasi-2, portando all'inattivazione dell'enzima attraverso l'acetilazione¹³⁴³. Basse dosi di ASA inibiscono principalmente la ciclossigenasi-1, opponendosi così alla sintesi del trombossano nelle piastrine e prevenendo l'aggregazione piastrinica^{1344,1345}.

L'uso di ASA è controindicato nei pazienti con emofilia o coagulopatie congenite, nei pazienti con trombocitopenia e in presenza di una diatesi emorragica acquisita, ad esempio dengue o febbre emorragica gialla¹³⁴⁶⁻¹³⁴⁸.

Il rischio di sanguinamento gastrointestinale è aumentato dall'ASA nei pazienti con ulcera peptica attiva o gastrite, nei pazienti con un'anamnesi di ulcera peptica ricorrente o di emorragia gastrointestinale¹³⁴⁸, nei pazienti in terapia con warfarin o se c'è un consumo concomitante di alcol^{1346,1347}. La suscettibilità al sanguinamento gastrointestinale dovuto a somministrazione di ASA è particolarmente elevata nei pazienti anziani¹³⁴⁸.

La somministrazione di ASA non è raccomandata nei bambini di età inferiore a 16 anni a meno che i benefici previsti non superino i potenziali rischi ¹³⁴⁸. L'ASA può provocare la sindrome di Reye nei bambini che soffrono di un'infezione virale. La sindrome di Reye provoca coagulopatia e, nella sua forma più grave, edema cerebrale e insufficienza epatica ¹³⁴⁹.

L'ASA è eliminato per via renale. Se somministrato in un regime a basso dosaggio, non si accumula nei pazienti con insufficienza renale e può essere utilizzato se i benefici superano i rischi ¹³⁴⁸.

L'effetto antiaggregante dell'ASA può essere attenuato attraverso il legame competitivo di altri FANS alla ciclossigenasi-1. Tuttavia, questa interazione è molto variabile tra i diversi tipi di FANS e dipende dal momento della somministrazione, dalla dose di ASA e dalla dose del FANS somministrato in concomitanza ^{1350,1351}. Questo effetto competitivo è riportato per l'ibuprofene e il naprossene ¹³⁵²⁻¹³⁵⁶, ma non per il diclofenac ^{1352,1353}. I risultati per il celecoxib sono contrastanti: studi in vivo di Renda et al. e Wilner et al. non hanno mostrato alcun effetto di attenuazione dell'inibizione piastrinica operata dall'ASA ^{1357,1358}, mentre uno studio in vitro di Saxena et al. e uno studio su modello canino di Rimón et al. hanno dimostrato un'interferenza con l'ASA ^{1345,1356}. Un altro studio ha rilevato che la somministrazione di ASA 2 ore prima di una dose singola di ibuprofene potrebbe impedire l'interazione con l'ASA, sebbene questa strategia non abbia prevenuto l'interferenza quando sono state somministrate dosi multiple di ibuprofene ¹³⁵². In conclusione, la scelta di somministrare ASA in concomitanza con altri FANS dovrebbe essere guidata da un processo decisionale clinico a livello di paziente ¹³⁵¹.

Basse dosi di ASA (fino a 100 mg/giorno) sembrano sicure nei primi sei mesi di gravidanza ¹³⁵⁹. Mancano dati clinici relativi alla somministrazione di dosi superiori a 100 mg/ giorno. Durante il terzo trimestre di gravidanza, la prescrizione di ASA in dosi superiori a 100 mg/giorno è controindicata ^{1348,1359} a causa del rischio di chiusura prematura del dotto arterioso e di disfunzione renale fetale. Inoltre, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono causare un'inibizione delle contrazioni uterine e, di conseguenza, un ritardo o un prolungamento del travaglio ¹³⁴⁸. Non è necessario sospendere l'allattamento per l'uso a breve termine di ASA nella sua dose raccomandata. Tuttavia, l'interruzione dell'allattamento è necessaria nelle pazienti che usano ASA per periodi di tempo più lunghi ¹³⁴⁸.

Raccomandazioni per la Ricerca Futura: poiché il numero degli interventi di artroprotesi d'elezione eseguiti annualmente è in continuo aumento, l'ottimizzazione dell'assistenza perioperatoria continua a essere una

priorità. La scelta di un protocollo di tromboprolifassi efficace è cruciale e dovrebbe tenere conto delle caratteristiche del paziente, del profilo di sicurezza dei farmaci e del relativo metabolismo. Mancano ancora prove solide per formulare linee guida chiare, in particolare per le modalità di interazione farmacologica e per i pazienti con malattie renali o epatiche. Sono necessari studi con disegno prospettico in ambito ortopedico per trarre conclusioni definitive circa la profilassi del TEV in queste categorie di pazienti.

Bibliografia

1299. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1300. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, Pelet S, Fisher W, Belzile E, Dolan S, Crowther M, Bohm E, MacDonald SJ, Gofton W, Kim P, Zukor D, Pleasance S, Andreou P, Doucette S, Theriault C, Abianui A, Carrier M, Kovacs MJ, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Vendittoli PA. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8): 699-707.
1301. Bala A, Huddleston JI 3rd, Goodman SB, Maloney WJ, Amanatullah DF. Venous Thromboembolism Prophylaxis After TKA: Aspirin, Warfarin, Enoxaparin, or Factor Xa Inhibitors? *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Sep;475(9):2205-13.
1302. Chu JN, Maselli J, Auerbach AD, Fang MC. The risk of venous thromboembolism with aspirin compared to anticoagulants after hip and knee arthroplasty. *Thromb Res*. 2017 Jul;155:65-71.
1303. Schwab PE, Lavand'homme P, Yombi J, Thienpont E. Aspirin mono-therapy continuation does not result in more bleeding after knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Aug;25(8):2586-93.
1304. Wickham N, Gallus AS, Walters BNJ, Wilson A; NHMRC VTE Prevention Guideline Adaptation Committee. Prevention of venous thromboembolism in patients admitted to Australian hospitals: summary of National Health and Medical Research Council clinical practice guideline. *Intern Med J*. 2012 Jun;42(6):698-708.
1305. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6)(Suppl):160S-98S.

1306. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.
1307. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
1308. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010 Mar 6; 375(9717):807-15.
1309. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, Perkovic V, Maddux FW, Piccini JP. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 21;67(24):2888-99.
1310. Bavalia R, Middeldorp S, Weisser G, Espinola-Klein C. Treatment of Venous Thromboembolism in Special Populations with Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2020 Jun;120(6):899-911.
1311. Pradaxa (dabigatran etexilate)-Summary of Product Characteristics. Accessed September 23, 2021. https://www.prad-axa.com/?&s_kwid = AL!6545!3! 481182376076!p!!g!!prad-axa%20info&cid = cpc:GoogleAds:3w_pradaxa_gads_search_us_en_traffic_brand_dtc_treatment_g:GS-Branded1Info_PH_p_kwdpradaxa% 20info&gclid = CjwKCAjwy7CKBhBMEiwA0E- b7ajkX71Wd8COMsWA715sWGUp_QeJalnfKI269WJtYra- 6fARXiA_juxoCcv0QAvD_BwE&gclid = aw.ds
1312. Chen HY, Ou SH, Huang CW, Lee PT, Chou KJ, Lin PC, Su YC. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig*. 2021 Apr;41(4):341-51.
1313. ELIQUIS (apixaban)-Summary of Product Characteristics. Accessed September 23, 2021. https://www.eliquis.com/eliquis/ hcp?cid = sem_ 950910&ovl = isi&gclid = CjwKCAjwy7CKBhB-MEiwA0Eb7aoPJunv6tfxDwToYoSWQTtvpTc5TNqpSsqIQqlXx- 8uQCydN5tsQRoC7gEQAvD_BwE&gclid = aw.ds
1314. XARELTO (rivaroxaban)-Summary of Product Characteristics. May 29, 2018. Accessed September 23, 2021. <https://www.xarelto-us.com/gateway>

1315. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators. 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 Jul 5;372(9632):31-9.
1316. Pernod G, Joly M, Sonnet B. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus lowmolecular-weight heparin (LMWH) for the treatment of cancer-associated thrombosis (which agent for which patient). *J Med Vasc*. 2020 Nov;45(6S):S17: S23.
1317. Queensland Government. Guideline for the Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) in Adult Hospitalised Patients. 2018 Dec. https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/0031/812938/vte-prevention-guideline.pdf
1318. Murphy PB, Vogt KN, Lau BD, Aboagye J, Parry NG, Streiff MB, Haut ER. Venous Thromboembolism Prevention in Emergency General Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2018 May 1;153(5):479-86.
1319. Mantha S, Miao Y, Wills J, Parameswaran R, Soff GA. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 May;43(4):514-8.
1320. Pranckeviciene G, Kadusevicius E, Putniene A. Influence of coadministration of antithrombotic medicines, warfarin, and NSAIDs on heparin safety: data from a prospective observational study. *J Manag Care Pharm*. 2013 Jul-Aug;19(6):478-86.
1321. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001 Jan;119(1)(Suppl):64S-94S.
1322. Goudable C, Saivin S, Houin G, Sie P, Boneu B, Tonthat H, Suc JM. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fraxiparine) in various stages of chronic renal failure. *Nephron*. 1991;59(4):543-5.
1323. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, Saivin S, Houin G, Montastruc JL, Vernier I, Boneu B. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res*. 1991 Aug 1;63(3):385-90.
1324. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C, Sié P, d’Azemar P, Necciari J, Duret JP, Gaud C, Decousus H, Boneu B. Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-factor Xa and anti-thrombin activities of a low molecular weight heparin (nadroparin). *Thromb Haemost*. 1998 Jun;79(6):1162-5.

1325. Siguret V, Pautas E, Février M, Wipff C, Durand-Gasselin B, Laurent M, Andreux JP, d'Urso M, Gaussem P. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost*. 2000 Nov;84(5):800-4.
1326. Venous Thromboembolism VTE Risk Assessment Tool.pdf. Accessed September 23, 2021. https://www.cec.health.nsw.gov.au/data/assets/pdf_file/0010/458821/Venous-Thromboembolism-VTE-Risk-Assessment-Tool.pdf.
1327. Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med*. 2002 Dec 9-23;162(22): 2605-9.
1328. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int*. 2014 Jan;34(1):26-32.
1329. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, Tripodi A, Sanyal AJ; Coagulation in Liver Disease Group. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*. 2006 Oct;44(4):1039-46.
1330. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, Berg CL. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1524-8, quiz :1680.
1331. Garc'ia-Fuster MJ, Abdilla N, Fabiá MJ, Fernández C, Oliver V; Forner M J. [Venous thromboembolism and liver cirrhosis]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 May; 100(5):259-62. Spanish.
1332. Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest*. 2010 May;137(5):1145-9.
1333. Yang LS, Alukaidey S, Croucher K, Dowling D. Suboptimal use of pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in cirrhotic patients. *Intern Med J*. 2018 Sep;48(9):1056-63.
1334. European Medicines Agency. Lovenox and associated names. September 17, 2018. Accessed September 23, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lovenox-associated-names>
1335. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017 May 25; 129(21):2864-72.
1336. Nadroparin-Summary of Product Characteristics. Accessed September 23, 2021. https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DE_H_4763_003_FinalPI_6of8.pdf

1337. Fragmin 5000 IU-Summary of Product Characteristics (SmP- C)-(emc). Accessed September 23, 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26896#gref>
1338. innohep 10,000 IU/ml Solution for injection-Summary of Product Characteristics (SmPC)-(emc). Accessed September 23, 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3632/smpc#gref>
1339. Wong A, Kraus PS, Lau BD, Streiff MB, Haut ER, Hobson DB, Shermock KM. Patient preferences regarding pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *J Hosp Med*. 2015 Feb;10(2):108-11.
1340. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2013 Feb;11(2):270-81.
1341. Amin A. Therapeutic Interchange of Parenteral Anticoagulants: Challenges for Pharmacy and Therapeutics Committees. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2011 Nov 7; 4(11):1475-87.
1342. Arixtra-Summary of Product Characteristics. Accessed September 23, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arixtraepar-product-information_en.pdf
1343. Smith WL. Nutritionally essential fatty acids and biologically indispensable cyclooxygenases. *Trends Biochem Sci*. 2008 Jan;33(1):27-37.
1344. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006 Jan;116(1):4-15.
1345. Rimon G, Sidhu RS, Lauver DA, Lee JY, Sharma NP, Yuan C, Frieler RA, Trievel RC, Lucchesi BR, Smith WL. Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 5;107(1):28-33.
1346. Arif H, Aggarwal S. *Salicylic Acid (Aspirin)*. StatPearls Publishing; 2021.
1347. Walker N, Rodgers A, Gray H. Changing patterns of pharmacological thromboprophylaxis use by orthopaedic surgeons in New Zealand. *ANZ J Surg*. 2002 May;72(5):335-8.
1348. Acetylsalicylic Acid-Summary of Product Characteristics. Accessed September 23, 2021. https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DK_H_2277_002_FinalSPC.pdf.
1349. Mount M, Toltzis P. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Aspirin and Reye Syndrome. *J Pediatr*. 2020 Jul;222:192.

1350. Krauss E, Cronin M, Dengler N, Segal A. Interaction Between Low-Dose Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Compromise Aspirin's Efficacy in Preventing Venous Thrombosis Following Total Joint Arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620920373.
1351. Gurbel P, Tantry U, Weisman S. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Jan;47(1):16-30.
1352. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20;345(25):1809-17.
1353. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003 Feb 15;361(9357):573-4.
1354. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1295-301.
1355. Gladding PA, Webster MWI, Farrell HB, Zeng ISL, Park R, Ruijne N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2008 Apr 1;101(7):1060-3.
1356. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol*. 2013 Dec 5;721(1-3):215-24.
1357. Renda G, Tacconelli S, Capone ML, Sacchetta D, Santarelli F, Sciulli MG, Zimarino M, Grana M, D'Amelio E, Zurro M, Price TS, Patrono C, De Caterina R, Patrignani P. Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Sep; 80(3):264-74.
1358. Wilner KD, Rushing M, Walden C, Adler R, Eskra J, Noveck R, Vargas R. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;42(9):1027-30.
1359. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53(8):526-30.

Q52 - È necessario modificare la profilassi del TEV nei pazienti con malattia renale cronica che si sottopongono a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. Nei pazienti con malattia renale cronica gli agenti farmacologici utilizzati nella profilassi del TEV possono richiedere un aggiustamento della dose per prevenire emorragie maggiori o altre complicanze in base alle relative proprietà biochimiche. Nella malattia renale avanzata instabile, come profilassi per il TEV si possono preferire l'ENF o la sola profilassi meccanica.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.58%, in disaccordo 0.99%, astenuti 4.43% (forte consenso).

Razionale. L'IRC aumenta il rischio sia di TEV sia di sanguinamento a causa di cambiamenti specifici nel sistema emostatico (alterazione piastrinica, danno endoteliale, perdita della coagulazione naturale e dei fattori anticoagulanti), tossine uremiche e cambiamenti proinfiammatori ¹³⁶⁰. Rispetto ai pazienti con IRC con un 10°-50° percentile di funzionalità renale, c'è un aumento di 2.6 volte nell'odds ratio di TEV nei casi con meno di un percentile di funzionalità renale ¹³⁶¹. Livelli aumentati di fattore VIII e fattore di von Willebrand e l'albuminuria sono i fattori più predittivi di eventi trombotici nei casi di IRC ^{1361,1362}. I cateteri venosi centrali e la fistola arterovenosa predispongono i pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) alla trombosi secondaria a disturbo e attivazione delle piastrine. L'IRC altera significativamente gli esiti del TEV nella popolazione aumentando di circa 1.4 volte il rischio di mortalità per tutte le cause, TEV ricorrente ed emorragia maggiore ¹³⁶³. Nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici maggiori, la prevalenza di IRC varia da 3.9% a 17% e aumenta con l'età ¹³⁶⁴⁻¹³⁶⁸. L'analisi di un'ampia coorte di pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi del ginocchio (PTG) (n = 41852) e PTA (n = 20720) ad opera di Miric et al., considerando i codici della classificazione internazionale delle malattie versione 9 (ICD-9) e i *Diagnosis Related Groups* (DRG) per identificare i pazienti con IRC, non ha rivelato un aumento significativo del rischio di TVP ed EP dopo entrambe le procedure ^{1366,1367}. Tuttavia, è stata riportata un'incidenza numericamente più alta di TVP nei pazienti con IRC. Per contro, un'altra analisi di un grande set di dati di oltre un milione di pazienti ha dimostrato un aumento del rischio di TVP di 1.38 volte (IC 95%, 1.04-1.84) nei pazienti con IRC secondo i codici della malattia ¹³⁶⁸. Questa tendenza non è stata comunque confermata per i pazienti con ESRD in dialisi. In un'analisi di un registro prospettico di Warth et al., con la stima della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) in base al livello di creatinina sierica preoperatoria, si è riscontrato un tasso significativamente maggiore

di complicanze complessive nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave rispetto ai pazienti con malattia assente o lieve, ma senza una differenza significativa di TVP e EP ¹³⁶⁴. Un altro studio retrospettivo con il calcolo della GFR ha mostrato un aumento di 2.68 volte (IC 95%, 1.28-5.59) del rischio di TVP dopo intervento di artroprotesi nei pazienti con GFR < 60 ml/min ¹³⁶⁵. Una metanalisi di Zhang et al. ha suggerito che l'IRC può aumentare il rischio di TEV di 8.31 volte (IC 95%, 1.98-34.93) dopo interventi di chirurgia vertebrale ¹³⁶⁹.

Oltre a un più alto tasso di eventi di TEV, i pazienti con IRC hanno un rischio maggiore di ricevere trasfusioni di sangue dopo interventi ortopedici maggiori, soprattutto se hanno un'anemia preoperatoria ¹³⁷⁰⁻¹³⁷². L'IRC con albuminuria è associata a un aumento da 1.4 a 2.7 volte del rischio emorragico, comprese le emorragie intracraniche, indipendentemente dalla GFR ^{1361,1362,1373,1374}. Come un'arma a doppio taglio, la dialisi può ridurre la possibilità di sanguinamento eliminando le tossine uremiche, ma può portare a episodi emorragici attraverso attivazione e consumo continui dei fattori della coagulazione ¹³⁶¹. La ridotta funzionalità renale (GFR < 30 ml/min) è uno dei fattori di rischio emorragico accettati in diversi modelli di valutazione del rischio, che comprendono ipertensione, funzionalità renale/epatica anomala, ictus, anamnesi di sanguinamento o predisposizione ad esso, INR instabile, uso concomitante di droghe/ alcol (HAS-BLED) ¹³⁷⁵, anticoagulanti e fattori di rischio nella fibrillazione atriale (ATRIA) ¹³⁷⁶, malattie epatiche o renali, abuso di etanolo, neoplasie maligne, età avanzata, conta o funzione piastrinica ridotta, nuova emorragia [sanguinamento precedente], ipertensione [non controllata], anemia, fattori di rischio genetici [CYP 2C9 snp], rischio eccessivo di caduta, ictus (HEMORR₂HAGES) ¹³⁷⁷.

Non ci sono prove robuste che confrontino l'efficacia e la sicurezza della profilassi farmacologica (con/senza profilassi meccanica) rispetto alla sola profilassi meccanica dopo interventi ortopedici maggiori in pazienti con IRC. Le linee guida 2011 dell'ACCP, tuttavia, raccomandavano la sola profilassi meccanica dopo chirurgia ortopedica nei soggetti con aumentato rischio di sanguinamento, inclusi i pazienti con IRC (Grado 2C) ^{1378,1379}. Anche le linee guida dell'AAOS raccomandavano ASA, warfarin o nessuna profilassi farmacologica dopo chirurgia ortopedica in coloro che presentano entrambi i rischi di sanguinamento e trombosi ¹³⁸⁰. Nel 2018 le linee guida europee per la profilassi farmacologica perioperatoria raccomandavano EBPM aggiustata per il peso o ENF a basso dosaggio per la profilassi del TEV nei pazienti anziani con IRC (Grado 2C) ed ENF a basso dosaggio (Grado 2C), oppure dosi ridotte di enoxaparina (Grado 2C) o dalteparina (Grado 2B) per

pazienti con IRC in condizioni critiche ¹³⁸¹. Anche le linee guida 2018 del NICE del Regno Unito hanno preferito EBPM o ENF ¹³⁸² a basse dosi.

Gli agenti farmacologici richiedono che vengano seguite le istruzioni specifiche e le relative restrizioni in relazione alla funzionalità renale mentre si scelgono farmaco e dosaggio adeguati alla profilassi farmacologica ^{1360,1383}. Pertanto, warfarin ed ENF potrebbero essere utilizzati senza limitazioni. L'ENF a basso dosaggio può essere appropriata nella malattia renale instabile poiché ha un'emivita breve e un metabolismo non renale e il suo effetto anticoagulante può essere facilmente invertito. L'EBPM si può preferire all'ENF in quanto può essere somministrata una volta al giorno e ha un minor rischio di trombocitopenia indotta da eparina. Inoltre, le prove suggeriscono l'assenza di bioaccumulo di EBPM nei pazienti con GFR > 30 ml/min. L'enoxaparina deve essere utilizzata secondo le restrizioni ufficiali dettate dalla GFR con la possibile correzione della dose e può richiedere il controllo dell'attività anti-fattore Xa. La dalteparina non è risultata associata al bioaccumulo nei pazienti con IRC ¹³⁸⁴ ed è apparsa equivalente all'ENF in termini di sicurezza e superiore in termini di riduzione del rischio di EP nei pazienti critici, il 2.1% dei quali aveva un'IRC ¹³⁸⁵. Anche la tinzaparina non ha mostrato bioaccumulo nei pazienti con GFR > 20 ml/min ¹³⁸⁶. Il dosaggio del fondaparinux deve essere aggiustato con una GFR < 50 ml/min ed è ridotto se la GFR è inferiore a 30 ml/min ^{1383,1387,1388}.

I DOAC, come il dabigatran, devono essere usati in modo appropriato a seconda della GFR con la necessaria correzione del dosaggio. Prove emergenti dalla popolazione non chirurgica indicano che, sebbene i DOAC non siano inferiori al warfarin quanto a efficacia nella prevenzione delle recidive di TEV nei pazienti con IRC, sono superiori in termini di sicurezza ¹³⁸⁹⁻¹³⁹¹. Per il rivaroxaban, l'apixaban e il dabigatran è disponibile un'analisi di sottogruppo dei pazienti con IRC dagli studi ortopedici di fase III sui DOAC che non mostra alcuna interazione di efficacia e sicurezza con la funzione renale ¹³⁹²⁻¹³⁹⁴. Negli studi retrospettivi su pazienti con IRC di stadio 4-5 non è stata osservata alcuna differenza significativa tra l'apixaban e il warfarin in termini di emorragia maggiore o TEV se la durata dell'uso era inferiore a 3 mesi ^{1395,1396}. Un'analisi simile non è disponibile per l'edoxaban ^{1397,1398}. Un inibitore diretto della trombina, come ad esempio la desirudina, può essere consigliato per la tromboprofilassi nei pazienti con IRC. Rispetto all'enoxaparina dopo intervento di PTA, è risultata non inferiore in termini di sanguinamento indipendentemente dallo stadio di IRC, ma superiore in termini di riduzione del rischio di TEV nell'IRC di stadio 3b (GFR 30-45 ml/min) ¹³⁹⁹. Questo effetto può essere correlato ai livelli più bassi di antitrombina nella malattia renale avanzata. L'antitrombina è necessaria

per l'azione delle EBPM ma non per gli inibitori diretti della trombina che agiscono attraverso l'inattivazione della trombina circolante e legata al coagulo.

Nei pazienti con GFR < 30 ml/min, le prove relative all'efficacia e alla sicurezza degli agenti DOAC sono insufficienti ¹³⁹².

Bibliografia

1360. Ribic C, Crowther M. Thrombosis and anticoagulation in the setting of renal or liver disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1): 188-95.

1361. Ocak G, Vossen CY, Lijfering WM, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Role of hemostatic factors on the risk of venous thrombosis in people with impaired kidney function. Circulation. 2014 Feb 11; 129(6):683-91.

1362. Ocak G, Rookmaaker MB, Algra A, de Borst GJ, Doevendans PA, Kappelle LJ, Verhaar MC, Visseren FL; SMART Study Group. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. J Thromb Haemost. 2018 Jan;16(1):65-73.

1363. Goto S, Haas S, Ageno W, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Weitz JJ, Angchaisuksiri P, Nielsen JD, Kayani G, Farjat A, Schellong S, Bounameaux H, Mantovani LG, Prandoni P, Kakkar AK; GAR- FIELD-VTE Investigators. Assessment of Outcomes Among Patients With Venous Thromboembolism With and Without Chronic Kidney Disease. JAMA Netw Open. 2020 Oct 1;3(10):e2022886.

1364. Warth LC, Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Callaghan JJ. Total Joint Arthroplasty in Patients with Chronic Renal Disease: Is It Worth the Risk? J Arthroplasty. 2015 Sep;30(9)(Suppl):51-4.

1365. Li Q, Dai B, Yao Y, Song K, Chen D, Jiang Q. Chronic Kidney Dysfunction Can Increase the Risk of Deep Vein Thrombosis after Total Hip and Knee Arthroplasty. Biomed Res Int. 2017;2017:8260487.

1366. Miric A, Inacio MC, Namba RS. Can total knee arthroplasty be safely performed in patients with chronic renal disease? Acta Orthop. 2014 Feb;85(1):71-8.

1367. Miric A, Inacio MC, Namba RS. The effect of chronic kidney disease on total hip arthroplasty. J Arthroplasty. 2014 Jun;29(6):1225-30.

1368. Cavanaugh PK, Chen AF, Rasouli MR, Post ZD, Orozco FR, Ong AC. Complications and Mortality in Chronic Renal Failure Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty: A Comparison Between Dialysis and Renal Transplant Patients. J Arthroplasty. 2016 Feb;31(2):465-72.

1369. Zhang L, Cao H, Chen Y, Jiao G. Risk factors for venous thromboembolism following spinal surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17;99(29): e20954.
1370. Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Filippone EJ, Tischler EH, Chen AF. Chronic Kidney Disease Linearly Predicts Outcomes After Elective Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Sup- pl):175-179.e2.
1371. Augustin ID, Yeoh TY, Sprung J, Berry DJ, Schroeder DR, Weingarten TN. Association between chronic kidney disease and blood transfusions for knee and hip arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2013 Jun;28(6):928-31.
1372. Kaiser C, Tillmann FP, Löchter J, Landgraeber S, Jäger M. The influence of chronic kidney disease on the duration of hospitalisation and transfusion rate after elective hip and knee arthroplasty. *Int Urol Nephrol*. 2019 Jan;51(1):147-53.
1373. Mahmoodi BK, Yatsuya H, Matsushita K, Sang Y, Gottesman RF, Astor BC, Woodward M, Longstreth WT Jr, Psaty BM, Shlipak MG, Folsom AR, Gansevoort RT, Coresh J. Association of kidney disease measures with ischemic versus hemorrhagic strokes: pooled analyses of 4 prospective community-based cohorts. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):1925-31.
1374. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, Harel Z, Lam N, McArthur E, Nesrallah G, Perl J, Sood MM. The Risk of Major Hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep; 27(9):2825-32.
1375. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100.
1376. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 19;58(4):395-401.
1377. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006 Mar;151(3):713-9.
1378. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecularweight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006 May 2;144(9):673-84.

1379. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1380. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, Stringer TA, Tornetta P 3rd, Haralson RH 3rd, Watters WC 3rd. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Mar;17(3):183-96.
1381. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, Llau J, Nizard J, Solca M, Stensballe J, Thienpont E, Tsiridis E, Venclauskas L, Samama CM; ESA VTE Guidelines Task Force. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Feb;35(2):77-83.
1382. National Guideline Centre (UK). Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018.
1383. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019 Aug;42(8):774-82.
1384. Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, Albert M, Granton J, Hébert P, Pagliarello G, Marshall J, Fowler R, Freitag A, Rabbat C, Anderson D, Zytaruk N, Heels-Ansdell D, Crowther M; Canadian Critical Care Trials Group. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 8; 168(16):1805-12.
1385. Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, Zytaruk N, Crowther M, Geerts W, Cooper DJ, Vallance S, Qushmaq I, Rocha M, Berwanger O, Vlahakis NE; PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011 Apr 7;364(14):1305-14.
1386. Helfer H, Siguret V, Mahé I. Tinzaparin Sodium Pharmacokinetics in Patients with Chronic Kidney Disease: Practical Implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Jun;20(3):223-8.

1387. Al-Shaer MH, Ibrahim T. Safety and Efficacy of Fondaparinux in Renal Impairment. *J Pharm Technol.* 2015 Aug;31(4):161-6.
1388. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e24S-43S. Erratum in: *Chest.* 2012 May;141(5):1369.
1389. Cheung CYS, Parikh J, Farrell A, Lefebvre M, Summa-Sorgini C, Battistella M. Direct Oral Anticoagulant Use in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients With Venous Thromboembolism: A Systematic Review of Thrombosis and Bleeding Outcomes. *Ann Pharmacother.* 2021 Jun;55(6):711-22.
1390. Alhousani M, Malik SU, Abu-Hashyeh A, Poznanski NJ, Al- Hasan S, Roth DF, Alsharedi M, Mustafa B. Using oral anticoagulants among chronic kidney disease patients to prevent recurrent venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021 Feb;198:103-14.
1391. Bauer KA, Homering M, Berkowitz SD. Effects of Age, Weight, Gender and Renal Function in a Pooled Analysis of Four Phase III Studies of Rivaroxaban for Prevention of Venous Thromboembolism after Major Orthopedic Surgery. *Blood.* 2008;112(11):436.
1392. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, Bandel TJ, Homering M, Westermeier T, Kakkar AK. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost.* 2011 Mar;105(3):444-53.
1393. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, Clemens A, Hantel S, Schnee JM, Eriksson BI; RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE Steering Committees. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res.* 2010 Sep;126(3):175-82.
1394. Pineo GF, Gallus AS, Raskob GE, Chen D, Ramirez LM, Ramacciotti E, Lassen MR, Wang L. Apixaban after hip or knee arthroplasty versus enoxaparin: efficacy and safety in key clinical subgroups. *J Thromb Haemost.* 2013 Mar;11(3): 444-51.
1395. Herndon K, Guidry TJ, Wassell K, Elliott W. Characterizing the Safety Profile of Apixaban Versus Warfarin in Moderate to Severe Chronic Kidney Disease at a Veterans Affairs Hospital. *Ann Pharmacother.* 2020 Jun;54(6):554-60.

1396. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and Efficacy of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *Ann Pharmacother*. 2018 Nov;52(11):1078-84.
- 1397 Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Tachibana S. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thromb J*. 2015 Aug 12;13:27.
1398. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Ibusuki K, Ushida H, Abe K, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E3 trial. *Thromb Res*. 2014 Dec;134(6):1198-204.
1399. Shorr AF, Eriksson BI, Jaffer AK, Smith J. Impact of stage 3B chronic kidney disease on thrombosis and bleeding outcomes after orthopedic surgery in patients treated with desirudin or enoxaparin: insights from a randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2012 Aug;10(8):1515-20.

Q53 - È necessario modificare la profilassi del TEV nei pazienti con malattia epatica cronica che si sottopongono a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. La sola malattia epatica cronica (CLD) non dovrebbe essere considerata un motivo per sospendere o modificare la profilassi del TEV. La decisione di modificare eventualmente la profilassi del TEV dovrebbe essere multidisciplinare e personalizzata sulla base dei fattori di rischio sia per il TEV che per il sanguinamento.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 95.12%, in disaccordo 0.49%, astenuti 4.39% (forte consenso).

Razionale. La CLD comprende un ampio spettro di eziologie che vanno da malattie virali e abuso di alcol a patologie ereditarie e autoimmuni, rappresentando complessivamente la quinta causa di mortalità a livello mondiale ¹⁴⁰⁰. I pazienti affetti da CLD spesso presentano una coagulopatia associata con un aumento dell'INR. In passato, questa coagulopatia acquisita portava i medici alla falsa percezione che tali pazienti potessero essere considerati "auto-anticoagulati". La nota riduzione dei fattori anticoagulanti è spesso bilanciata da un'analogia riduzione di quelli procoagulanti. In uno studio caso-controllo prospettico su pazienti ricoverati in ospedale, Gulley et al. hanno riscontrato che i tassi di eventi di TEV erano raddoppiati nei pazienti cirrotici, 1.8% vs 0.9% ¹⁴⁰¹. Smith et al. hanno riesaminato retrospettivamente 410 pazienti ricoverati con una diagnosi di cirrosi,

riscontrando un'incidenza complessiva di eventi di TEV dello 0.7% ¹⁴⁰². In uno studio di coorte a livello nazionale condotto sulla popolazione danese, Jepsen et al. hanno scoperto che il rischio di eventi di TEV nella popolazione ambulatoriale cirrotica era quasi raddoppiato rispetto ai relativi pazienti di controllo sani abbinati. Inoltre, si è anche osservato che i pazienti cirrotici, dopo un TEV, presentavano un aumento della mortalità a 90 giorni ¹⁴⁰³. Un aumento del rischio di TVP nella cirrosi epatica rispetto alla popolazione generale è stato descritto anche da Zhang et al. in una revisione sistematica sulla prevalenza del TEV nella popolazione asiatica ¹⁴⁰⁴.

È ampiamente riconosciuto che i pazienti affetti da CLD hanno un risultato peggiore in chirurgia ortopedica, con un aumentato rischio di coagulazione intravascolare disseminata, infezioni, sanguinamento intraoperatorio, anemia postoperatoria che richiede trasfusioni di sangue, riammissione in ospedale a 90 giorni e fallimento dei dispositivi ¹⁴⁰⁵⁻¹⁴⁰⁷.

Pochi studi hanno analizzato il TEV in pazienti affetti da CLD sottoposti a chirurgia ortopedica. In numerosi studi la TVP e l'EP sono incluse in una categoria più ampia di "complicanze mediche" e, anche se queste risultano aumentate nel paziente ortopedico con CLD, non è possibile presumere un chiaro aumento del rischio senza dati estrapolati ^{1406,1408-1413}.

Ciononostante, l'associazione tra CLD e un aumento del TEV nella popolazione ortopedica non è così immediata, giacché alcuni studi in letteratura riportano risultati contrastanti ^{1411,1414-1416}.

D'altro canto, esiste una corposa mole di lavori che analizza la questione della profilassi del TEV nei pazienti ricoverati con CLD. Una delle maggiori preoccupazioni è la sua sicurezza nei confronti del sanguinamento. La letteratura non supporta questa preoccupazione ¹⁴¹⁷⁻¹⁴²⁰. I principali fattori di rischio indipendenti di sanguinamento nella popolazione con CLD sono i valori di INR e piastrine ¹⁴²⁰.

Esistono prove di bassa qualità circa il profilo di sicurezza dei DOAC nei pazienti con CLD ¹⁴²¹⁻¹⁴²³. Linee guida recenti ¹⁴²⁴ raccomandano l'uso preferenziale dei DOAC rispetto all'EBPM nell'ambito della profilassi del TEV in chirurgia ortopedica, ma bisognerebbe sollevare degli interrogativi su tale raccomandazione nei pazienti con malattia epatica sottoposti a chirurgia ortopedica. Gli studi di fase III con i DOAC non includevano soggetti con grave malattia epatica/danno epatico ¹⁴²⁵.

I dati relativi all'efficacia della profilassi del TEV nel ridurre i tassi di TEV restano piuttosto contrastanti in questa specifica categoria di pazienti. Barclay et al. hanno riportato una ridotta incidenza di eventi di TEV

nelle loro coorti trattate con anticoagulanti ^{1418,1423}, mentre altri studi non sono riusciti a ottenere gli stessi risultati. In una revisione sistematica sulla profilassi del TEV in pazienti ospedalizzati con CLD, Wonjarupong et al. non sono riusciti a trovare alcuna differenza negli eventi tromboembolici e in quelli emorragici nei pazienti con e senza profilassi per il TEV ¹⁴²⁶. In un'analisi retrospettiva, anche Moorehead et al. non hanno potuto dimostrare un'associazione tra profilassi e diminuzione del rischio di TEV ¹⁴²⁷. Risultati simili, non univoci, sono stati riportati anche da molti altri studi ^{1402,1418,1419}.

Anche se non è stato ampiamente studiato in letteratura, i pazienti affetti da CLD sottoposti a interventi ortopedici non solo non sono protetti dalla coagulopatia epatica, ma mostrano anche una possibile maggiore tendenza agli eventi di TEV. A tal proposito, data l'accettabile sicurezza degli anticoagulanti in questo gruppo di pazienti, la CLD da sola non dovrebbe essere considerata un motivo per sospendere la profilassi del TEV, nonostante i risultati contrastanti in letteratura in merito alla sua efficacia. Il chirurgo ortopedico dovrebbe comunque richiedere il parere di un team multidisciplinare di esperti nel tentativo di massimizzare un'approfondita valutazione preoperatoria e l'assistenza postoperatoria. L'uso di punteggi di rischio come il modello Caprini di valutazione del rischio (*Caprini Risk Assessment*) ¹⁴²⁸⁻¹⁴³² può aiutare in questa tipologia di pazienti.

Bibliografia

1400. Onochie E, Kayani B, Dawson-Bowling S, Millington S, Achan P, Hanna S. Total hip arthroplasty in patients with chronic liver disease: A systematic review. *SICOT J*. 2019;5:40.
1401. Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci*. 2008 Nov; 53(11):3012-7.
1402. Smith CB, Hurdle AC, Kemp LO, Sands C, Twilla JD. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in patients with chronic liver disease. *J Hosp Med*. 2013 Oct;8(10):569-73.
1403. Jepsen P, Tapper EB, Deleuran T, Kazankov K, Askggaard G, Sørensen HT, Vilstrup H, West J. Risk and Outcome of Venous and Arterial Thrombosis in Patients With Cirrhosis: A Danish Nation-wide Cohort Study. *Hepatology*. 2021 Nov;74(5): 2725-34.
1404. Lee LH, Gallus A, Jindal R, Wang C, Wu CC. Incidence of Venous Thromboembolism in Asian Populations: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2017 Dec;117(12):2243-60.

1405. Issa K, Boylan MR, Naziri Q, Perfetti DC, Maheshwari AV, Mont MA. The Impact of Hepatitis C on Short-Term Outcomes of Total Joint Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 2;97(23):1952-7.
1406. Sequeira SB, Labaran LA, Bell JE, Amin RM, Rao SS, Werner BC. Compensated Cirrhosis Is Associated With Increased Risk of Complications Following Total Hip Arthroplasty in a Large Medicare Database. *J Arthroplasty*. 2021 Apr;36(4):1361-1366. e1.
1407. Bell JE, Amin R, Labaran LA, Sequeira SB, Rao SS, Werner BC. Impact of Compensated Cirrhosis Etiology on Postoperative Outcomes Following Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Jan;36(1):148-153.e1.
1408. Seol YJ, Yoon TR, Lee DH, Lee SH, Park KS. Outcome analysis of hip or knee arthroplasty in patients with cirrhotic liver disease. *J Orthop*. 2017 Jan 4;14(1): 171-5.
1409. Saleh A, Faour M, Sultan AA, Brigati DP, Molloy RM, Mont MA. Emergency Department Visits Within Thirty Days of Discharge After Primary Total Hip Arthroplasty: A Hidden Quality Measure. *J Arthroplasty*. 2019 Jan;34(1):20-6.
1410. Best MJ, Buller LT, Klika AK, Barsoum WK. Increase in perioperative complications following primary total hip and knee arthroplasty in patients with hepatitis C without cirrhosis. *J Arthroplasty*. 2015 Apr;30(4):663-8.
1411. Rozell JC, Courtney PM, Dattilo JR, Wu CH, Lee GC. Late Complications Following Elective Primary Total Hip and Knee Arthroplasty: Who, When, and How? *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):719-23.
1412. Lu Y, Lin CC, Stepanyan H, Alvarez AP, Bhatia NN, Kiester PD, Rosen CD, Lee YP. Impact of Cirrhosis on Morbidity and Mortality After Spinal Fusion. *Global Spine J*. 2020 Oct;10(7):851-5.
1413. Grau L, Zachwieja E, Summers SH, Massel DH, Ong A, Hernandez VH, Merose O. Hepatitis C is an Independent Risk Factor for Perioperative Complications and Nonroutine Discharge in Patients Treated Surgically for Hip Fractures. *J Orthop Trauma*. 2018 Nov;32(11):565-72.
1414. Deleuran T, Vilstrup H, Overgaard S, Jepsen P. Cirrhosis patients have increased risk of complications after hip or knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2015 Feb;86(1):108-13.
1415. Takahashi H, Yamamoto N, Nagamoto H, Sano H, Tanaka M, Itoi E. Venous thromboembolism after elective shoulder surgery: a prospective cohort study of 175 patients. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014 May;23(5):605-12.

1416. Strotman PK, Schmitt DR, Schiff A, Pinzur M. Ankle fusion in patients with chronic hepatitis C. *Foot Ankle Surg.* 2020 Feb;26(2):151-5.
1417. Barclay SM, Jeffres MN, Nguyen K, Nguyen T. Evaluation of pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Pharmacotherapy.* 2013 Apr;33(4):375-82.
1418. Yerke J, Bauer SR, Bass S, Torbic H, Militello M, Roach E, Hanouneh I, Welch S. Effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis in patients with liver disease. *World J Hepatol.* 2019 Apr 27;11(4):379-90.
1419. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int.* 2014 Jan;34(1):26-32.
1420. Reichert JA, Hlavinka PF, Stolzhus JC. Risk of hemorrhage in patients with chronic liver disease and coagulopathy receiving pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. *Pharmacotherapy.* 2014 Oct;34(10):1043-9.
1421. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci.* 2016 Jun;61(6):1721-7.
1422. Nisly SA, Mihm AE, Gillette C, Davis KA, Tillett J. Safety of direct oral anticoagulants in patients with mild to moderate cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Oct;52(3):817-27.
1423. Steensig K, Pareek M, Krarup AL, Sogaard P, Maeng M, Tayal B, TorpPedersen C, Lip GYH, Holland-Fischer P, Kragholm KH. Reduced stroke risk without increased bleeding risk in patients with atrial fibrillation and complicated liver cirrhosis treated with oral anticoagulation. *European Heart Journal.* 2020.
1424. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, Kahn SR, Rahman M, Rajasekhar A, Rogers FB, Smythe MA, Tikkinen KAO, Yates AJ, Baldeh T, Balduzzi S, Brozek JL, Ikbaltzeta IE, Johal H, Neumann I, Wiercioch W, Yepes-Nuñez JJ, Schünemann HJ, Dahm P. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23): 3898-944.

1425. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, Fisher W, Mart'inez-Mart'in J, Duverger D, Deygas B, Presles E, Cucherat M, Mismetti P; PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1916-25.
1426. Wongjarupong N, Laoveeravat P, Udompap P, Vantanasiri K, Bakker C. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Patients With Chronic Liver Disease and the Bleeding and Thrombosis Risk: A Systematic Review and MetaAnalysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019;114:S576-7.
1427. Moorehead KJ, Jeffres MN, Mueller SW. A Retrospective Cohort Analysis of Pharmacologic VTE Prophylaxis and Padua Prediction Score in Hospitalized Patients With Chronic Liver Disease. *J Pharm Pract*. 2017 Feb;30(1):58-63.
1428. Bogari H, Patanwala AE, Cosgrove R, Katz M. Risk-assessment and pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Thromb Res*. 2014 Dec;134(6):1220-3.
1429. Dauty M, Schmitt X, Menu P, Rousseau B, Dubois C. Using the Risk Assessment and Predictor Tool (RAPT) for patients after total knee replacement surgery. *Ann Phys Rehabil Med*. 2012 Feb;55(1):4-15.
1430. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):903-12.
1431. Bohl DD, Maltenfort MG, Huang R, Parvizi J, Lieberman JR, Della Valle CJ. Development and validation of a risk stratification system for pulmonary embolism after elective primary total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):187-91.
1432. Bateman DK, Dow RW, Brzezinski A, Bar-Eli HY, Kayiaros ST. Correlation of the Caprini score and venous thromboembolism incidence following primary total joint arthroplasty-results of a single-institution protocol. *J Arthroplasty*. 2017 Dec; 32(12):3735-41.

Q54 - Quali sono le indicazioni per consultare uno specialista in trombosi o richiedere un consulto ematologico per la prevenzione del TEV in pazienti sottoposti a interventi ortopedici elettivi?

Risposta/Raccomandazione. In assenza di prove affidabili, il Panel ritiene che i pazienti con disturbo noto o sospetto di sanguinamento o di coagulazione, *clearance* della creatinina < 30 ml/min, malattia epatobiliare in fase attiva, con significativa anemia o trombocitopenia o pazienti che richiedono l'uso continuo di

antiaggreganti e/o anticoagulanti potrebbero trarre beneficio da uno specialista in trombosi o da un consulto ematologico.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 95.31%, in disaccordo 2.82%, astenuti 1.88% (forte consenso).

Razionale. Sono stati condotti RCT per stabilire l'efficacia e la sicurezza delle strategie trombofilattiche nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici e le principali strategie sono oggi ben analizzate ¹⁴³³. Comunque, gli RCT escludono alcuni pazienti per i quali la strategia di tromboprofilassi potrebbe non essere ben definita ed è necessaria una personalizzazione. Attualmente non ci sono dati robusti circa le indicazioni per uno specialista in trombosi o un consulto ematologico e il relativo impatto su trombosi e/o emorragia dopo l'intervento chirurgico. Pertanto, è opinione del Panel che i pazienti esclusi dalla maggior parte degli studi contemporanei, ovvero i soggetti con disturbo noto o sospetto di sanguinamento o di coagulazione, *clearance* della creatinina < 30 ml/min, malattia epatobiliare in fase attiva, con significativa anemia o trombocitopenia o pazienti che richiedono l'uso continuo di antiaggreganti e/o anticoagulanti, possano trarre beneficio dal rivolgersi a uno specialista in trombosi o da un consulto ematologico, in assenza di una strategia antitrombotica stabilita dal chirurgo e/o dallo specialista che di solito segue il paziente.

Bibliografia

1433. Gomez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ*. 2012 Jun 14;344:e3675.

Q55 - Se un paziente è in un gruppo a "rischio aumentato" di sviluppare TEV, ci sono alcuni agenti anticoagulanti che hanno una maggiore efficacia rispetto ad altri?

Risposta/Raccomandazione. Esistono prove limitate a sostegno del fatto che alcuni anticoagulanti abbiano una maggiore efficacia rispetto ad altri. Si deve considerare il fattore specifico che aumenta il rischio di TEV di un paziente e adeguare il trattamento a quella causa specifica, dopo aver valutato la classe di farmaci e il regime di dosaggio.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 97.07%, in disaccordo 1.95%, astenuti 0.98% (forte consenso).

Razionale. È noto che la presenza di determinate condizioni, quali tumore ^{1434,1435}, età avanzata ¹⁴³⁶, fibrosi cistica ¹⁴³⁷, IRC ¹⁴³⁸ e obesità ¹⁴³⁹, aumenta il rischio di TEV del paziente. Anche la chirurgia può aumentare il rischio di TEV di un paziente, specialmente molti tipi di interventi ortopedici che tendono a limitare la capacità del paziente di essere fisicamente attivo per un periodo di tempo dopo l'operazione ¹⁴⁴⁰. Sebbene esistano molti regimi farmacologici per contrastare l'aumento del rischio derivante dall'intervento e dalle comorbidità di cui sopra, manca un consenso su quali farmaci, se del caso, abbiano una maggiore efficacia nell'ambito della chirurgia ortopedica eseguita su pazienti con aumentato rischio di TEV ^{1441,1442}.

Due studi hanno esaminato la profilassi del TEV nel contesto del cancro. Key et al. hanno confrontato i DOAC e l'EBPM per la profilassi del TEV in pazienti oncologici ¹⁴³⁵. I risultati hanno mostrato che entrambe le categorie di farmaci erano efficaci per la profilassi del TEV, ma i DOAC avevano un rischio più elevato di sanguinamento rispetto all'EBPM. Gli autori hanno raccomandato apixaban, rivaroxaban o EBPM nei pazienti oncologici ad alto rischio e consigliato di iniziare la terapia farmacologica prima dell'intervento chirurgico e di continuarla per 7-10 giorni dopo l'intervento. In una revisione sistematica sulla profilassi del TEV in pazienti oncologici ortopedici ¹⁴⁴³, Lex et al. hanno concluso che esistono prove limitate per guidare i medici nella profilassi del TEV in questa categoria di pazienti. Gli autori ritengono che si possano utilizzare tecniche sia meccaniche sia farmacologiche, riferendo inoltre che nessuno specifico agente farmacologico si è dimostrato superiore ad altri nella profilassi del TEV. Uno studio di Krantz et al. ha confrontato l'incidenza di TEV in pazienti anziani traumatologici ad alto rischio che ricevevano ENF o EBPM (enoxaparina) ¹⁴⁴⁴, riscontrando un'incidenza simile di TEV tra i due gruppi, ma concludendo che sono necessarie ulteriori ricerche per determinare la non inferiorità dell'ENF rispetto all'enoxaparina in questa categoria di soggetti anziani.

È stato dimostrato che l'IRC aumenta il rischio di TEV ¹⁴⁴⁵. Shorr et al. hanno condotto uno studio sull'incidenza di TEV e sanguinamento in pazienti sottoposti a intervento di PTA con IRC allo stadio 3B che ricevevano desirudina o enoxaparina ¹⁴³⁸. I risultati hanno mostrato tassi simili di eventi emorragici, ma un'incidenza marcatamente aumentata di TEV nel gruppo di pazienti trattati con enoxaparina rispetto al gruppo che riceveva desirudina.

L'uso dell'ASA come forma di tromboprofilassi in pazienti obesi è stato esaminato da Tang et al. ¹⁴⁴⁶ che hanno confrontato l'incidenza di TEV in pazienti obesi rispetto a pazienti non obesi trattati con ASA dopo revisione chirurgica di PTA o di PTG. Lo studio ha rivelato tassi simili di TEV tra i due gruppi e gli autori

hanno concluso che l'ASA è sicuro ed efficace per la profilassi del TEV nei pazienti obesi rispetto ai non obesi, sebbene questo studio non includa un altro farmaco di confronto. Altri studi sulla profilassi del TEV negli obesi hanno rivelato risultati migliori con regimi ad alto dosaggio di EBPM rispetto ai regimi standard, ma anche questi non hanno confrontato l'efficacia rispetto a un farmaco differente ^{1447,1448}.

In un momento come questo in cui la chirurgia ambulatoriale, soprattutto nei centri chirurgici lontani dagli ospedali principali, è in aumento e si è accelerata con la pandemia del 2020, è importante considerare che questo contesto chirurgico potrebbe creare un gruppo di rischio potenzialmente differente. Venclauskas et al., che hanno pubblicato delle linee guida per la profilassi perioperatoria del TEV nell'ambito della chirurgia ambulatoriale ¹⁴⁴⁹, raccomandano che i pazienti con fattori di rischio per TEV aggiuntivi, sottoposti a un intervento chirurgico a basso rischio, ricevano misure generali di tromboprofilassi e suggeriscono l'EBPM. Nei pazienti con fattori di rischio per TEV aggiuntivi, sottoposti a un intervento chirurgico a rischio più elevato, suggeriscono la somministrazione preferenziale di EBPM rispetto ad altri farmaci.

Sono necessarie ulteriori ricerche per concludere se determinati anticoagulanti siano più efficaci di altri per la profilassi del TEV nei pazienti ad aumentato rischio di TEV. Occorre prestare attenzione alla causa specifica di aumento del rischio assieme al regime di dosaggio della profilassi meccanica e farmacologica scelta.

Bibliografia

1434. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost*. 2017 Jan 26;117(2): 219-30.
1435. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496-520.
1436. Kozek-Langenecker S, Fenger-Eriksen C, Thienpont E, Barauskas G; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery in the elderly. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Feb; 35(2):116-22.
1437. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Feb;47(2):105-12.

1438. Shorr AF, Eriksson BI, Jaffer AK, Smith J. Impact of stage 3B chronic kidney disease on thrombosis and bleeding outcomes after orthopedic surgery in patients treated with desirudin or enoxaparin: insights from a randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2012 Aug;10(8):1515-20.
1439. Shaikh S, Boneva D, Hai S, McKenney M, Elkbuli A. Venous thromboembolism chemoprophylaxis regimens in trauma and surgery patients with obesity: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Apr;88(4):522-35.
1440. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I9-16.
1441. Lieberman JR, Heckmann N. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty Patients: From Guidelines to Practice. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017 Dec;25(12):789-98.
1442. Kepler CK, McKenzie J, Kreitz T, Vaccaro A. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Spine Surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018 Jul 15;26(14):489-500.
1443. Lex JR, Evans S, Cool P, Gregory J, Ashford RU, Rankin KS, Cosker T, Kumar A, Gerrand C, Stevenson J; British Orthopaedic Oncology Society VTE Committee. Venous thromboembolism in orthopaedic oncology. *Bone Joint J*. 2020 Dec;102- B(12):1743-51.
1444. Krantz EN, Philpott CD, Droege ME, Mueller EW, Ernst NE, Garber PM, Tsuei BJ, Goodman MD, Droege CA. Retrospective Evaluation of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Elderly, High-Risk Trauma Patients. *J Surg Res*. 2020 May;249:225-31.
1445. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Sep; 15(5):408-12.
1446. Tang A, Sicat CS, Singh V, Rozell JC, Schwarzkopf R, Long WJ. Aspirin Use for Venous Thromboembolism Prevention Is Safe and Effective in Overweight and Obese Patients Undergoing Revision Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Jul;36(7S):S337-44.
1447. Wang TF, Milligan PE, Wong CA, Deal EN, Thoenke MS, Gage BF. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost*. 2014 Jan;111(1):88-93.
1448. Tran VN, Varfolomeev I, Hill G. Prophylactic Enoxaparin Dosing in Obese Orthopedic Patients: A Literature Search. *Hosp Pharm*. 2020 Dec;55(6):366-72.

1449. Venclauskas L, Llau JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. Eur J Anaesthesiol. 2018 Feb;35(2):134-8.

Q56 - In un paziente sottoposto a intervento ortopedico a cui viene diagnosticata una fibrillazione atriale acuta si deve modificare la profilassi perioperatoria del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono prove che indichino che la profilassi perioperatoria del TEV debba essere modificata nei pazienti sottoposti a intervento ortopedico e con diagnosi di fibrillazione atriale acuta (FA). Tuttavia, secondo le ultime raccomandazioni dell'American Heart Association (AHA), dell'American College of Cardiology (ACC), della Heart Rhythm Society (HRS) e della ESC, i pazienti con FA e alto rischio di eventi embolici dovrebbero ricevere una terapia anticoagulante.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 97.04%, in disaccordo 0.49%, astenuti 2.46% (forte consenso).

Razionale. Sulla base dei dati pubblicati, il rischio di ictus nei pazienti con FA aumenta 1450 in presenza di comuni fattori di rischio di ictus. Sono stati valutati i fattori di rischio comuni per l'ictus e uno strumento di rischio clinico basato su 7 variabili: insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età, diabete mellito, ictus, malattie vascolari e sesso femminile (punteggio CHA₂DS₂ VAS_C)¹⁴⁵⁰⁻¹⁴⁵². In tutti i pazienti con FA eccetto quelli con stenosi mitralica da moderata a grave o valvola cardiaca meccanica, il punteggio CHA₂DS₂ VAS_C viene utilizzato per determinare il rischio di eventi tromboembolici per la scelta di un regime anticoagulante indipendentemente dal pattern di fibrillazione atriale (parossistica, persistente, permanente)¹⁴⁵²⁻¹⁴⁵⁴. Per i pazienti ad alto rischio di TEV (definiti da punteggio CHA₂DS₂ VAS_C ≥ 2 negli uomini e ≥ 3 nelle donne), si raccomanda una terapia anticoagulante (raccomandazione di Classe I)^{1450,1452}. Nei pazienti di sesso maschile con FA e punteggio CHA₂DS₂ VAS_C = 2 e nelle femmine con punteggio CHA₂DS₂ VAS_C = 1, la decisione in merito alla terapia anticoagulante deve basarsi su di una valutazione individualizzata.

Alcuni studi hanno raccomandato che, in assenza di altri fattori di rischio di FA, le pazienti di sesso femminile abbiano un basso rischio di ictus e hanno proposto di considerare un numero ≥ 2 di fattori di rischio non correlati al sesso per le donne per contrassegnarle come ad alto rischio di eventi tromboembolici^{1452,1455}.

Sulla base delle linee guida ACC/AHA per la gestione dei pazienti con FA ¹⁴⁵² "la FA valvolare (definita come FA in un contesto di stenosi mitralica da moderata a grave che potenzialmente richiede un intervento chirurgico, o in presenza di una valvola cardiaca meccanica) è considerata un'indicazione per l'anticoagulazione a lungo termine mediante warfarin", mentre nei pazienti con FA non valvolare si raccomanda il punteggio CHA₂DS₂ VAS_C per la valutazione del rischio di ictus. Nei punteggi ≥ 2 negli uomini o ≥ 3 nelle donne sono raccomandati anticoagulanti orali che comprendono warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban o edoxaban. D'altra parte "per i pazienti con FA e valvola cardiaca meccanica che si sottopongono a interventi che richiedono l'interruzione del warfarin è raccomandato il *bridging* con ENF o EBPM".

Anche secondo le citate linee guida ESC 2020 per la diagnosi e la gestione della FA ¹⁴⁵⁰, la valutazione del rischio di ictus è stata discussa nel contesto di "FA in assenza di stenosi mitralica grave o di valvole cardiache protesiche perché la FA aumenta il rischio di ictus di cinque volte". Inoltre, viene menzionato il fatto che la FA non parossistica è associata ad un aumento del tromboembolismo rispetto alla FA parossistica (hazard ratio multivariato aggiustato [HR] 1.38; IC 95% 1.19-1.61; $p < 0.001$). Rispetto ai pazienti con FA senza cardiopatia valvolare (VHD), "il rischio di tromboembolismo e ictus è aumentato tra i pazienti con FA con VHD diversa da stenosi mitralica e valvole cardiache meccaniche, principalmente a causa dell'età avanzata e delle più frequenti comorbidità". È raccomandato uno strumento di stratificazione del rischio di ictus simile al punteggio CHA₂DS₂ VAS_C per identificare i pazienti a rischio di ictus.

In conclusione non c'è alcuna differenza specifica nella profilassi del TEV di un paziente con diagnosi di FA acuta nel periodo perioperatorio, comunque questi pazienti devono essere valutati con precisione rispetto ai comuni fattori di rischio di ictus mediante il punteggio CHA₂DS₂ VAS_C ed essere trattati con un regime anticoagulante appropriato nelle condizioni ad alto di rischio. In caso contrario, i pazienti devono essere valutati su base individuale per determinare il rischio perioperatorio di TEV.

Bibliografia

1450. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the

diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1; 42(5):373-498.

1451. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010 Feb;137(2):263-72.

1452. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 9; 74(1):104-32.

1453. Ahmad Y, Lip GY, Apostolakis S. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of gender, heart failure, diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012 Dec;10(12):1471-80.

1454. Hohnloser SH, Duray GZ, Baber U, Halperin JL. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions. Eur Heart J Suppl. 2008;10(suppl_H):H4-10.

1455. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc? Circulation. 2018 Feb 20;137(8): 832-40.

Q57 - Qual è la gestione ottimale di un paziente con parametri coagulativi elevati, come un INR alto, sottoposto a chirurgia ortopedica d'emergenza?

Risposta/Raccomandazione. Nei pazienti in trattamento con AVK con un INR elevato che necessitano di un intervento di chirurgia ortopedica d'emergenza, si suggerisce la correzione a un INR ≤ 1.5 .

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.50%, in disaccordo 3.00%, astenuti 3.50% (forte consenso).

Razionale. L'esame del tempo di protrombina (PT) misura la via estrinseca e comune della coagulazione. Il PT è correlato al grado di inibizione dei Fattori II, V, VII, X e del fibrinogeno che sono sintetizzati dal fegato.

L'INR è un'espressione dei risultati di un PT in un ambiente di test standardizzato che consente la standardizzazione universale della terapia anticoagulante ¹⁴⁵⁶⁻¹⁴⁵⁸. La causa più comune di un INR elevato isolato è la terapia anticoagulante con AVK (ad es. warfarin). Tuttavia, un PT prolungato e un INR elevato possono verificarsi anche in caso di carenza di vitamina K, lupus, anticoagulanti, deficit dei fattori di coagulazione della via estrinseca, coagulazione intravascolare disseminata, ostruzione del dotto biliare, malassorbimento, malnutrizione e altre patologie ¹⁴⁵⁶. Inoltre, anche altri anticoagulanti, compresi gli anticoagulanti orali diretti (ad es. rivaroxaban), l'irudina, l'argatroban e l'eparina, possono prolungare il PT. Gli AVK sono ampiamente utilizzati per un'ampia gamma di indicazioni cliniche diverse, che comprendono la prevenzione primaria dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale e il trattamento acuto o la prevenzione secondaria del TEV. Gli AVK inibiscono la produzione epatica dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K (II, VII, IX, X), delle proteine C e S. L'effetto clinico è misurato dall'INR. Precedenti studi hanno riportato che l'uso di AVK è associato a un ritardo nell'intervento chirurgico e a una maggiore mortalità nei pazienti che richiedono interventi ortopedici di emergenza ¹⁴⁵⁹⁻¹⁴⁶². Inoltre, questi pazienti sperimentano una maggiore perdita ematica chirurgica e un rischio più elevato di trasfusioni di globuli rossi ¹⁴⁶³, il che sottolinea l'importanza di invertire l'effetto anticoagulante prima di un intervento chirurgico d'emergenza.

Le attuali linee guida per il TEV presentate dall'ASH e dall'ACCP non forniscono indicazioni circa la correzione dell'INR nei pazienti in terapia con AVK sottoposti a chirurgia d'emergenza ^{1457,1464}. Sebbene nella letteratura attuale manchi ancora un consenso sulla strategia di gestione più appropriata per l'inversione degli AVK nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica d'emergenza, sono state pubblicate delle raccomandazioni per la gestione degli episodi emorragici maggiori correlati agli AVK. Nei pazienti in trattamento con AVK con INR elevato e complicanze emorragiche maggiori, le linee guida di pratica clinica suggeriscono l'uso di concentrati di complesso protrombinico (PCC) a 4 fattori anziché plasma fresco congelato (FFP), oltre all'interruzione del trattamento con AVK e alla somministrazione di vitamina K per via endovenosa ¹⁴⁵⁷.

La vitamina K (fitonadione) può essere somministrata per via orale, endovenosa o sottocutanea a seconda del valore dell'INR e del lasso di tempo desiderato per l'inversione dell'anticoagulante. Nei casi stabili e semiurgenti (entro 24- 36 ore), si preferisce la somministrazione orale a basso dosaggio (1-2.5 mg) ¹⁴⁶⁵⁻¹⁴⁶⁸. Sebbene associata a un rischio di reazione anafilattoide, la somministrazione endovenosa di vitamina K ha un effetto più rapido e può essere più efficace in caso di vera emergenza. Per gli interventi chirurgici urgenti che

possono essere ritardati di 6-12 ore, l'effetto anticoagulante del warfarin può essere annullato efficacemente con 10 mg di vitamina K per via endovenosa ¹⁴⁶⁹⁻¹⁴⁷¹. Per i pazienti che necessitano di intervento chirurgico di emergenza (entro meno di 6 ore), è necessario un PCC a 4 fattori contenente i Fattori II, VII, IX e X o FFP per invertire rapidamente l'effetto anticoagulante dell'AVK ^{1472,1473}. La concentrazione dei fattori della coagulazione nel PCC è circa 25 volte quella disponibile nel FFP, consentendone la somministrazione in piccoli volumi di fluido ¹⁴⁶⁹. L'inversione dell'anticoagulazione mediante PCC o FFP è temporanea e diminuisce dopo sei ore a causa della breve emivita del fattore VII. Pertanto, si raccomanda la contemporanea somministrazione di vitamina K per garantire un effetto di inversione prolungato. Precedenti studi osservazionali hanno dimostrato che l'inversione dell'effetto degli AVK fino a un INR ≤ 1.5 mediante vitamina K e/o PCC o FFP è sicura ed efficace nei pazienti che necessitano di chirurgia ortopedica d'emergenza ^{1472,1474-1478}.

Sebbene sia ampiamente riconosciuto che l'uso degli AVK sia associato a un ritardo dell'intervento chirurgico, nonché a morbidità e mortalità nei pazienti che necessitano di intervento ortopedico d'emergenza, gli studi esistenti non hanno definito la strategia ottimale per invertire l'effetto anticoagulante degli AVK. Ciononostante, sulla base della comprovata efficacia e sicurezza della vitamina K, del PCC a 4 fattori e del FFP nella gestione degli episodi emorragici maggiori e dei dati osservazionali rassicuranti nei pazienti che necessitano di chirurgia ortopedica d'emergenza, alcune prove supportano la raccomandazione di correggere l'INR a ≤ 1.5 nei pazienti in trattamento con AVK che necessitano di chirurgia d'emergenza.

Bibliografia

1456. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, Saad WA; Standards of Practice Committee, with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Jun;23(6): 727-36.
1457. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, Shehab N, Mock J, Myers T, Dentali F, Crowther MA, Agarwal A, Bhatt M, Khatib R, Riva JJ, Zhang Y, Guyatt G. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3257-91.

1458. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e326S-50S.
1459. You D, Xu Y, Ponich B, Ronksley P, Skeith L, Korley R, Carrier M, Schneider PS. Effect of oral anticoagulant use on surgical delay and mortality in hip fracture. Bone Joint J. 2021 Feb;103-B(2):222-33.
1460. Cafaro T, Simard C, Tagalakis V, Koolian M; CanVECTOR Network. Delayed time to emergency hip surgery in patients taking oral anticoagulants. Thromb Res. 2019 Dec;184:110-4.
1461. Dagaard C, Pedersen AB, Kristensen NR, Johnsen SP. Preoperative antithrombotic therapy and risk of blood transfusion and mortality following hip fracture surgery: a Danish nationwide cohort study. Osteoporos Int. 2019 Mar;30(3):583-91.
1462. Gosch M, Jacobs M, Bail H, Grueninger S, Wicklein S. Outcome of older hip fracture patients on anticoagulation: a comparison of vitamin K-antagonists and Factor Xa inhibitors. Arch Orthop Trauma Surg. 2021 Apr;141(4):637-43.
1463. Xu Y, You D, Krzyzaniak H, Ponich B, Ronksley P, Skeith L, Salo P, Korley R, Schneider P, Carrier M. Effect of oral anticoagulants on hemostatic and thromboembolic complications in hip fracture: A systematic review and metaanalysis. J Thromb Haemost. 2020 Oct;18(10):2566-81.
1464. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Prevention of Thrombosis P. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):7S-47S. Erratum in: Chest. 2012 Apr;141(4):1129.
1465. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6) (Suppl):160S-98S.
1466. Crowther MA, Ageno W, Schnurr T, Manfredi E, Kinnon K, Garcia D, Douketis JD. Oral vitamin K produces a normal INR within 24 hours of its administration in most patients discontinuing warfarin. Haematologica. 2005 Jan;90(1):137-9.

1467. Garcia DA, Crowther MA. Reversal of warfarin: case-based practice recommendations. *Circulation*. 2012 Jun 12;125(23):2944-7.
1468. Woods K, Douketis JD, Kathirgamanathan K, Yi Q, Crowther MA. Low-dose oral vitamin K to normalize the international normalized ratio prior to surgery in patients who require temporary interruption of warfarin. *J Thromb Thrombolysis*. 2007 Oct;24(2):93-7.
1469. Curtis R, Schweitzer A, van Vlymen J. Reversal of warfarin anticoagulation for urgent surgical procedures. *Can J Anaesth*. 2015 Jun;62(6):634-49.
1470. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e152S-84S.
1471. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin-fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154(3):311-24.
1472. Grandone E, Ostuni A, Tiscia GL, Marongiu F, Barcellona D. Management of Patients Taking Oral Anticoagulants Who Need Urgent Surgery for Hip Fracture. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Mar;45(2):164-70.
1473. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008 Feb;83(2):137-43.
1474. Buecking B, Eschbach D, Bliemel C, Oberkircher L, Struwer J, Ruchholtz S, Sachs UJ. Effectiveness of vitamin K in anticoagulation reversal for hip fracture surgery—a prospective observational study. *Thromb Res*. 2014 Jan;133(1):42-7.
1475. Gleason LJ, Mendelson DA, Kates SL, Friedman SM. Anticoagulation management in individuals with hip fracture. *JAmGeriatr Soc*. 2014 Jan;62(1):159-64.
1476. Jay-Caillierez L, Friggeri A, Viste A, Lefevre M, Decullier E, Bernard L, Piriou V, David JS. Safety and efficacy of a strategy of vitamin K antagonist reversal with prothrombin complex concentrates compared to vitamin K in patients with hip fracture. *Can J Surg*. 2021 Jun 4;64(3):E330-8.

1477. Mattisson L, Lapidus LJ, Enocson A. Is fast reversal and early surgery (within 24 h) in patients on warfarin medication with trochanteric hip fractures safe? A casecontrol study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Jun 26;19(1):203.

1478. Vitale MA, Vanbeek C, Spivack JH, Cheng B, Geller JA. Pharmacologic reversal of warfarin-associated coagulopathy in geriatric patients with hip fractures: a retrospective study of thromboembolic events, postoperative complications, and time to surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2011 Jul;2(4):128-34.

Q58 - Qual è la modalità ottimale di profilassi del TEV nei pazienti con disturbi emorragici come l'emofilia o la malattia di Von Willebrand?

Risposta/Raccomandazione. La profilassi meccanica del TEV è la più appropriata per i pazienti con disturbi emorragici che si sottopongono a chirurgia ortopedica. Tuttavia, l'aggiunta di una leggera profilassi farmacologica per il TEV dovrebbe essere presa in considerazione per gruppi ristretti di pazienti che possono manifestare un fenotipo protrombotico più elevato e per quei pazienti che utilizzano concentrati di fattori della coagulazione, agenti bypassanti o anticorpi monoclonali che possono aumentare il rischio di trombosi.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.50%, in disaccordo 0.00%, astenuti 3.50% (forte consenso).

Razionale. Il normale meccanismo di coagulazione del sangue è alterato nei pazienti con disturbi emorragici. Questi pazienti mostrano più frequentemente emorragie muscoloscheletriche compreso emartro come sintomo della patologia, con conseguente danno articolare progressivo, specialmente quando non viene somministrato un regime di sostituzione del fattore della coagulazione per la profilassi precoce¹⁴⁷⁹. In definitiva, la presenza della conseguente artropatia di solito rende necessario in pazienti con disturbi emorragici un intervento di chirurgia ortopedica maggiore come quello di PTG e di PTA¹⁴⁸⁰⁻¹⁴⁸². In teoria, la somministrazione perioperatoria di concentrati di fattori della coagulazione per correggere un difetto emostatico porta a un rischio normalizzato di TEV, quindi tali pazienti dovrebbero avere un rischio di TEV simile a quello della popolazione generale¹⁴⁸³. Come risultato delle complicanze emorragiche riscontrate in questa categoria di pazienti sono emerse varie pratiche per la profilassi del TEV¹⁴⁸⁴; tuttavia non esistono risultati basati su prove per la mancanza di studi controllati.

L'emofilia è una malattia emorragica ereditaria che si presenta in due forme principali: l'emofilia A, che deriva dalla carenza del Fattore VIII, e l'emofilia B che deriva da un deficit del Fattore IX. Molti dei pazienti con emofilia (90%) sviluppano artropatia emofilica prima dei 30 anni a causa dei ricorrenti ematriti ^{1485,1486}. Nonostante l'alto tasso di complicanze chirurgiche, inclusa l'infezione, il numero di pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi è aumentato con la maggiore disponibilità di terapia sostitutiva dei fattori ^{1481,1487,1488}. Il rischio di complicanze tromboemboliche è ridotto nei pazienti con emofilia a causa del deficit dei fattori della coagulazione ¹⁴⁸⁹. D'altro canto, a questi pazienti viene somministrata una terapia perioperatoria sostitutiva del fattore della coagulazione al fine di correggere il difetto emostatico, il che porta potenzialmente a un aumento del rischio di TEV postoperatorio ¹⁴⁹⁰. In questo gruppo di pazienti, è noto che l'uso prolungato di cateteri venosi centrali, frequentemente impiegati nel trattamento ¹⁴⁹¹, così come l'uso di terapia sostitutiva intensiva e di agenti bypassanti, l'immobilizzazione e le neoplasie maligne, causano un aumento del rischio di TEV ^{1480,1492-1496}. Secondo la letteratura, mentre il rischio di TEV spazia tra 1% e 2% nella popolazione generale ^{1497,1498}, l'incidenza di TEV sintomatico riportata dopo chirurgia ortopedica maggiore (PTA o PTG) nei pazienti con emofilia va da 0.5% a 1% ^{1480,1483,1487}. Studi condotti su gruppi di pazienti emofilici hanno dimostrato che la terapia a breve termine (due settimane) con EBPM può essere somministrata ai pazienti che sviluppano trombosi ^{1495,1499}. In un ampio sondaggio che includeva centri che forniscono cure ai pazienti emofilici in Europa, si è riscontrato che la profilassi farmacologica del TEV era preferita in più della metà di questi centri ¹⁵⁰⁰. Secondo un altro sondaggio effettuato negli Stati Uniti, il 67% dei partecipanti riteneva che un qualche tipo di profilassi per il TEV potesse essere necessaria nei pazienti con emofilia sottoposti ad artroprotesi, mentre solo il 37% dei partecipanti utilizzava effettivamente una profilassi per il TEV come parte della pratica routinaria ¹⁴⁸⁴. Quanto al rischio di TEV nei pazienti con disturbi emorragici più rari, è stato riportato che i pazienti con malattia di Von Willebrand (VWD) avevano un rischio maggiore di trombosi rispetto a quelli con emofilia ^{1501,1502} e gli eventi trombotici erano frequentemente associati alla chirurgia ¹⁴⁹⁶. Eventi trombotici sono stati segnalati anche in pazienti con deficit congenito del Fattore VII, afibrinogenemia e deficit del Fattore XI ^{1503,1504}. In tali pazienti, la terapia sostitutiva del fattore di coagulazione effettuata per l'intervento chirurgico, l'immobilizzazione e l'età avanzata sono stati segnalati come fattori di rischio per TEV ¹⁴⁸⁰. Pertanto, la profilassi del TEV è raccomandata anche per questi gruppi di pazienti come nei pazienti con emofilia A e B.

Studi recenti hanno dimostrato che le calze compressive e i dispositivi di compressione sequenziale intermittente possono essere raccomandati come parte della pratica di routine e sono utili come profilassi meccanica per la prevenzione del TEV nei pazienti con emofilia. D'altra parte, l'uso di agenti farmacologici per la profilassi del TEV, quali EBPM, warfarin, eparina non frazionata, fondaparinux e ASA, dovrebbe essere basato sul rischio del singolo individuo conformemente alla scelta e al livello di sostituzione del fattore o degli agenti bypassanti, come i concentrati di complesso protrombinico in combinazione con anticorpi monoclonali (emicizumab), e ai fattori di rischio protrombotici ^{1483,1485,1505}. Gli antifibrinolitici possono essere utilizzati assieme a dosi standard di concentrati di fattori della coagulazione, compresi gli agenti bypassanti, mentre non dovrebbero essere usati assieme ai concentrati di complesso protrombinico a causa dell'aumentato rischio di tromboembolismo ¹⁵⁰⁵.

Bibliografia

1479. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knobe K, Lee CA, Ljung R, Querol F, Santagostino E, Valentino LA, Caffarini A. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia*. 2011 Sep;17(Suppl 2):1-23.
1480. Ozelo MC. Surgery in patients with hemophilia: is thromboprophylaxis mandatory? *Thromb Res*. 2012 Oct;130(Suppl 1):S23-6.
1481. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with endstage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Aug; 92(8):1085-9.
1482. Goddard NJ, Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD. Total knee replacement in haemophilia. *Haemophilia*. 2002 May;8(3):382-6.
1483. Perez Botero J, Spoon DB, Patnaik MS, Ashrani AA, Trousdale RT, Pruthi RK. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in patients with hemophilia undergoing joint replacement surgery: a retrospective study. *Thromb Res*. 2015 Jan; 135(1):109-13.
1484. Pradhan SM, Key NS, Boggio L, Pruthi R. Venous thrombosis prophylaxis in haemophiliacs undergoing major orthopaedic surgery: a survey of haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2009 Nov;15(6):1337-8.
1485. Peng HM, Wang LC, Zhai JL, Jiang C, Weng XS, Feng B, Gao N. Incidence of Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Hemophilia Undergoing Hip and Knee Joint Replacement without Chemoprophylaxis: A Retrospective Study. *Orthop Surg*. 2019 Apr;11(2):236-40.

1486. Morais SA, du Preez HE, Akhtar MR, Cross S, Isenberg DA. Musculoskeletal complications of haematological disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6): 968-81.
1487. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Jan;87(1):85-91.
1488. Sikkema T, Boerboom AL, Meijer K. A comparison between the complications and long-term outcome of hip and knee replacement therapy in patients with and without haemophilia; a controlled retrospective cohort study. *Haemophilia*. 2011 Mar;17(2):300-3.
1489. Giampaolo A, Abbonizio F, Puopolo M, Arcieri R, Mannucci PM, Hassan HJ, Accorsi A, Ettorre PC, Schiavoni M, Palareti G, Rodorigo G, Valdré L, Amaddii G, Billio A, Notarangelo L, Iannacaro P, Muleo P, Biasioli C, Rossi V, Alatri A, Testa S, Vincenzi D, Scapoli G, Morfini M, Molinari AC, Lapecorella M, Mariani G, Baudo F, Caimi MT, Federici AB, Gringeri A, Mannucci PM, Santagostino E, Marietta M, Coppola A, Di Minno G, Perricone C, Schiavulli M, Miraglia E, Rocino A, Zanon E, Gagliano F, Mancuso G, Siragusa S, Rivolta F, Tagliaferri A, Gamba G, Iorio A, Olivvecchio E, Dragani A, Arbasi MC, Albertini P, Mancino A, Lombardo VT, Latella C, D'Inca M, Landolfi Raffaele, Biondo Francesca, Mazzucconi MG, Santoro Cristina, Mameli AL, Piseddu G, Schinco PC, Messina M, Rossetti G, Barillari G, Feola G, Franchini M, Gandini G, Castaman G, Rodeghiero F; Italian Association of Haemophilia Centres. Consumption of clotting factors in severe haemophilia patients undergoing prophylaxis and on-demand treatment in Italy. *Transfus Med*. 2011 Aug;21(4): 280-4.
1490. Stein MI, Park J, Raterman S. Prevention of VTE Following total hip and knee arthroplasty in Hemophilia patients. *Orthopedics*. 2011 May;34(5):389-92.
1491. Journeycake JM, Quinn CT, Miller KL, Zajac JL, Buchanan GR. Catheterrelated deep venous thrombosis in children with hemophilia. *Blood*. 2001 Sep 15; 98(6):1727-31.
1492. Kasper CK. Postoperative thromboses in hemophilia B. *N Engl J Med*. 1973 Jul 19;289(3):160.
1493. Ritchie B, Woodman RC, Poon MC. Deep venous thrombosis in hemophilia A. *Am J Med*. 1992 Dec;93(6):699-700.
1494. Pruthi RK, Heit JA, Green MM, Emiliusen LM, Nichols WL, Wilke JL, Gastineau DA. Venous thromboembolism after hip fracture surgery in a patient with haemophilia B and factor V Arg506Gln (factor V Leiden). *Haemophilia*. 2000 Nov; 6(6):631-4.

1495. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2006 Jun;21(3):279-84.
1496. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):e173-87.
1497. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1498. Bjørnara BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical ° venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Mar; 88(3):386-91.
1499. Hermans C, Hammer F, Lobet S, Lambert C. Subclinical deep venous thrombosis observed in 10% of hemophilic patients undergoing major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):1138-40.
1500. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009 May;15(3):639-58.
1501. Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2002 Sep;88(3):378-9.
1502. Makris M, Colvin B, Gupta V, Shields ML, Smith MP. Venous thrombosis following the use of intermediate purity FVIII concentrate to treat patients with von Willebrand's disease. *Thromb Haemost*. 2002 Sep;88(3):387-8.
1503. Girolami A, Tezza F, Scandellari R, Vettore S, Girolami B. Associated prothrombotic conditions are probably responsible for the occurrence of thrombosis in almost all patients with congenital FVII deficiency. Critical review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2010 Aug;30(2):172-8.
1504. Ruiz-Sáez A. Thrombosis in rare bleeding disorders. *Hematology*. 2012 Apr; 17(Suppl 1):S156-8.
1505. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den

Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and coauthors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug; 26(Suppl 6):1-158.

Q59 - Qual è la modalità ottimale di profilassi del TEV per i pazienti con disturbi della coagulazione come la trombofilia?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti con trombofilia dovrebbero ricevere una profilassi del TEV per interventi di chirurgia ortopedica maggiore. Si raccomanda una combinazione di misure meccaniche e farmacologiche fino a 35 giorni dopo l'intervento per fronteggiare la variabilità del rischio di TEV, difficile da stimare in frequenza e gravità. Per gli interventi ortopedici meno invasivi la profilassi del TEV deve essere adattata in base al rischio protrombotico di ciascun intervento, con particolare attenzione a quelli sugli arti inferiori.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.02%, in disaccordo 1.49%, astenuti 3.48% (forte consenso).

Razionale. Le anomalie trombofiliche hanno una prevalenza che va da 0.02% a 14.5%¹⁵⁰⁶⁻¹⁵⁰⁹ e sono note per essere un fattore di rischio indipendente per eventi spontanei di TEV, determinando un rischio aumentato da 2 a 50 volte¹⁵¹⁰ a seconda della patologia sottostante e della sua gravità. Comunque, gli eventi trombotici attribuiti alla trombofilia, in assenza di ulteriori fattori di rischio, non superano la metà degli eventi di TEV¹⁵¹¹. Ciò riflette la necessità che diversi fattori di rischio trombotico o situazioni ad alto rischio, come un intervento chirurgico, siano presenti affinché si verifichi un evento clinico in pazienti con trombofilia ereditaria¹⁵¹². L'esecuzione di un intervento chirurgico in un paziente con trombofilia ereditaria presuppone un aumento di 13 volte del rischio di TEV entro 1 anno (OR 13.3; IC 95% 7.2- 24.7)¹⁵¹³. Inoltre, in questa categoria di pazienti il rischio di TEV è risultato più alto entro i primi 30 giorni dopo l'intervento chirurgico (OR adj 17.5; IC 95%, 9.2-33.4), rimanendo elevato fino a 90 giorni dopo l'intervento¹⁵¹³⁻¹⁵¹⁸.

In termini di rischio di TEV, le linee guida per la tromboprofilassi stratificano gli interventi ortopedici in gruppi a rischio basso, intermedio e alto. Tutti i pazienti con trombofilia dovrebbero essere classificati nei gruppi ad alto rischio di TEV indipendentemente dall'intervento sottostante¹⁵¹³.

La sicurezza e l'efficacia degli anticoagulanti o degli interventi meccanici in specifici sottotipi di trombofilia non sono state definite valutando, come esito primario, la frequenza di eventi di TEV dopo l'intervento

chirurgico. Le linee guida 2016 sulla terapia antitrombotica dell'ACCP raccomandano che la scelta dell'anticoagulante sia fatta su base individuale tenendo conto di fattori del paziente come malattie renali/epatiche/coronariche, aderenza e preferenza, comunque non viene indicato alcuno specifico protocollo meccanico e/o farmacologico per i pazienti con trombofilia ¹⁵¹⁹. La bassa prevalenza della trombofilia, così come l'elevato onere economico dello *screening* per i suoi sottotipi, richiederebbero notevoli risorse per rispondere a questo complesso quesito clinico. Intuitivamente, si potrebbe ritenere che una dose più alta di farmaci antitrombotici si traduca in una maggiore protezione nei confronti di eventi di TEV, tuttavia ciò influenzerebbe la finestra di sicurezza degli anticoagulanti aumentando il tasso di sanguinamento.

Bibliografia

1506. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):610-9.
1507. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, Conkie JA, Bertina RM. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost.* 1995 Jan;73(1):87-93.
1508. Nizankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, Domagala TB, Sanak M, Krzanowski M, Szczeklik A. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur Respir J.* 2003 Jan;21(1):25-30.
1509. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Clin Lab Haematol.* 2000 Jun;22(3):133-43.
1510. Salvati EA, Della Valle AG, Westrich GH, Rana AJ, Specht L, Weksler BB, Wang P, Glueck CJ. The John Charnley Award: heritable thrombophilia and development of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Dec;441(441):40-55.
1511. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Mar;11(3):140-56.
1512. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I. 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 Apr;10(11):1-110.
1513. Zambelli R, Nemeth B, Touw CE, Rosendaal FR, Rezende SM, Cannegieter SC. High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia. *J Thromb Haemost.* 2021 Feb;19(2):444-51.

1514. Tsantes AG, Trikoupi IG, Papadopoulos DV, Tsante KA, Mavrogenis AF, Koulouvaris P, Savvidou OD, Kontogeorgakos VA, Piovani D, Kriebardis AG, Bonovas S, Papagelopoulos PJ, Tsantes AE. Higher coagulation activity in hip fracture patients: A case-control study using rotational thromboelastometry. *Int J Lab Hematol*. 2021 Jun;43(3):477-84.
1515. Jetty V, Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Venous Thromboembolism After Knee Arthroscopy in Undiagnosed Familial Thrombophilia. *Orthopedics*. 2016 Nov 1;39(6):e1052-7.
1516. Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Medical treatment of osteonecrosis of the knee associated with thrombophilia-hypofibrinolysis. *Orthopedics*. 2014 Oct; 37(10):e911-6.
1517. Chotanaphuti T, Ongnamthip P, Silpipat S, Foojareonyos T, Roschan S, Reumthantong A. The prevalence of thrombophilia and venous thromboembolism in total knee arthroplasty. *J Med Assoc Thai*. 2007 Jul;90(7):1342-7.
1518. Dahl OE. Mechanisms of hypercoagulability. *Thromb Haemost*. 1999 Aug; 82(2):902-6.
1519. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L; Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.

Q60 - Quali sono le indicazioni per l'uso di un filtro cavale nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. I filtri della vena cava inferiore possono essere presi in considerazione per i pazienti ad alto rischio di TEV nei quali l'anticoagulazione farmacologica è controindicata. I filtri cavali non devono essere utilizzati di routine per la profilassi della TVP, soprattutto quando può essere somministrata una profilassi farmacologica.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.23%, in disaccordo 3.85%, astenuti 1.92% (forte consenso).

Razionale. Il TEV è un problema importante nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici, in quanto può comportare morbidità e mortalità per EP, sindrome post-trombotica e TVP sintomatica ¹⁵²⁰⁻¹⁵²⁵. Senza anticoagulanti, il rischio di TEV dopo chirurgia ortopedica è stato stimato tra 40% e 80% ^{1526,1527}. I protocolli anticoagulanti sono progettati per bilanciare i benefici della riduzione di queste complicanze con i rischi di

sanguinamento. Nei pazienti con controindicazione all'anticoagulazione farmacologica o con rischio particolarmente alto di TEV, i chirurghi ortopedici possono considerare l'uso profilattico di un filtro cavale. Per la maggior parte dei pazienti, il tasso di EP dopo chirurgia ortopedica è basso, pari circa a 0.5% ¹⁵²⁸⁻¹⁵³². È noto che il rischio di TEV è aumentato da molte comorbidità, tra cui età avanzata, cancro, obesità, scala del coma di Glasgow (GCS) < 8 e fratture multiple delle ossa lunghe ^{1529,1533-1541}. Il rischio di TEV è ancora più alto nei pazienti con pregressa storia di TEV o disturbi familiari della coagulazione ^{1542,1543}. In questi gruppi ad alto rischio, il rischio di TEV può avvicinarsi a 10-15%, con sviluppo di EP nel 5% dei casi dopo interventi ortopedici ¹⁵⁴³.

Negli studi non randomizzati, i filtri si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di EP in pazienti ad alto rischio. Nei pazienti con anamnesi di TEV sottoposti a intervento di artroprotesi elettiva, il filtro ha ridotto il rischio di EP da 5.5% a 0.8% ¹⁵⁴³. Analogamente, in un gruppo di pazienti sottoposti a interventi di chirurgia vertebrale ad alto rischio, definiti come fusioni > 5 livelli, tempo di anestesia > 8 ore e immobilizzazione prolungata, nel gruppo di pazienti con filtri il 3.6% ha sviluppato EP rispetto al 13.1% in un gruppo di controlli abbinati ¹⁵⁴⁴⁻¹⁵⁴⁶. Questi report erano retrospettivi e senza controllo della moderna anticoagulazione farmacologica. Più recentemente, in pazienti traumatologici con controindicazione all'anticoagulazione, il posizionamento di filtri ha ridotto significativamente il rischio di EP sintomatica dopo la lesione da 14.7% a 0% ¹⁵⁴⁷.

Nel decidere se impiegare un filtro, i chirurghi devono anche considerare i rischi associati al loro posizionamento. Sono stati segnalati migrazione del filtro ed ematomi nel sito di accesso ¹⁵⁴⁸⁻¹⁵⁵¹. Inoltre, i filtri sono associati a un aumentato rischio di complicanze a lungo termine come la sindrome post-trombotica. Storicamente il tasso di complicanze associate al posizionamento dei filtri è stato stimato pari a 12%, e fino a 20% con i filtri che non possono essere rimossi ¹⁵²¹. Questi rischi stanno comunque diminuendo con il miglioramento della tecnologia e della tecnica, con coorti recenti che dimostrano tassi di complicanze molto più bassi con la rimozione del filtro ^{1543,1552,1553}. I progressi tecnologici, i miglioramenti sistematici nel monitoraggio e un aumento del tasso di rimozioni pianificate hanno ridotto, ma non eliminato, i rischi del posizionamento dei filtri. È possibile che non si riesca a rimuovere i filtri per vari motivi, tra cui un carico di coaguli distale rispetto al filtro e difficoltà tecniche.

I dati relativi all'utilità dei filtri in pazienti che ricevono anche anticoagulanti farmacologici sono meno favorevoli. La maggior parte degli studi che hanno dimostrato un rischio ridotto di EP hanno incluso pazienti che ricevevano anche farmaci anticoagulanti, ma questi standard sono cambiati nel tempo. Più di recente lo studio sulla prevenzione dell'embolia polmonare ricorrente mediante interruzione della vena cava (*Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption 2* [PREPIC2]) non è riuscito a dimostrare una riduzione del rischio di EP dopo il posizionamento del filtro in pazienti ricoverati con TEV che ricevevano anticoagulanti farmacologici^{1549,1550}.

In sintesi, è stato dimostrato che i filtri cavali riducono il tasso di EP nei pazienti ad alto rischio di TEV sottoposti a chirurgia ortopedica che non possono tollerare l'anticoagulazione. Il posizionamento e la rimozione del filtro sono associati ad alcuni rischi che sfiorano il 10%, con l'impossibilità di rimuovere il filtro che costituisce il rischio maggiore. Il filtro non deve essere utilizzato di routine per la profilassi del TEV, in modo specifico nei pazienti che possono ricevere la profilassi del TEV entro 24-48 ore. L'uso di filtri cavali dovrebbe essere limitato ai pazienti che hanno un TEV noto o sono ad alto rischio di formazione di trombi e non possono ricevere la profilassi e dovrebbe essere preso in considerazione anche nei pazienti che hanno sviluppato TEV nonostante assumessero anticoagulanti farmacologici.

Bibliografia

1520. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1521. Bass AR, Mattern CJ, Voos JE, Peterson MG, Trost DW. Inferior vena cava filter placement in orthopedic surgery. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2010 Sep; 39(9):435-9.
1522. Lieberman JR, Hsu WK. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2005 Sep;87(9):2097-112.
1523. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2013 Oct 2;95(19):1801-11.
1524. Sahni A, Lem V. Inferior vena cava filters: a concise review. Hosp Pract (1995). 2011 Aug;39(3):71-8.

1525. Haas SB, Barrack RL, Westrich G, Lachiewicz PF. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Dec; 90(12):2764-80.
1526. Ploumis A, Ponnappan RK, Bessey JT, Patel R, Vaccaro AR. Thromboprophylaxis in spinal trauma surgery: consensus among spine trauma surgeons. *Spine J*. 2009 Jul;9(7):530-6.
1527. Xiao S, Geng X, Zhao J, Fu L. Risk factors for potential pulmonary embolism in the patients with deep venous thrombosis: a retrospective study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020 Apr;46(2):419-24.
1528. Lieberman JR, Bell JA. Venous Thromboembolic Prophylaxis After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2021 Aug 18;103(16):1556-64.
1529. Bohl DD, Maltenfort MG, Huang R, Parvizi J, Lieberman JR, Della Valle CJ. Development and Validation of a Risk Stratification System for Pulmonary Embolism After Elective Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep; 31(9)(Suppl):187-91.
1530. Parvizi J, Smith EB, Pulido L, Mamelak J, Morrison WB, Purtill JJ, Rothman RH. The rise in the incidence of pulmonary embolus after joint arthroplasty: is modern imaging to blame? *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Oct;463(463):107-13.
1531. Raphael IJ, McKenzie JC, Zmistowski B, Brown DB, Parvizi J, Austin MS. Pulmonary embolism after total joint arthroplasty: cost and effectiveness of four treatment modalities. *J Arthroplasty*. 2014 May;29(5):933-7.
1532. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec; 19(12):768-76.
1533. Lex JR, Evans S, Cool P, Gregory J, Ashford RU, Rankin KS, Cosker T, Kumar A, Gerrand C, Stevenson J; British Orthopaedic Oncology Society VTE Committee. Venous thromboembolism in orthopaedic oncology. *Bone Joint J*. 2020 Dec;102- B(12):1743-51.
1534. Della Valle CJ, Steiger DJ, Di Cesare PE. Thromboembolism after hip and knee arthroplasty: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 1998 Nov-Dec; 6(6):327-36.
1535. Berber O, Vasireddy A, Nzeako O, Tavakkolizadeh A. The high risk polytrauma patient and inferior vena cava filter use. *Injury*. 2017 Jul;48(7):1400-4.

1536. Akeda K, Matsunaga H, Imanishi T, Hasegawa M, Sakakibara T, Kasai Y, Sudo A. Prevalence and countermeasures for venous thromboembolic diseases associated with spinal surgery: a follow-up study of an institutional protocol in 209 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 May 1;39(10):791-7.
1537. Schizas C, Neumayer F, Kosmopoulos V. Incidence and management of pulmonary embolism following spinal surgery occurring while under chemical thromboprophylaxis. *Eur Spine J*. 2008 Jul;17(7):970-4.
1538. Sabharwal S, Zhao C, McClemens E, Kaufmann A. Pediatric orthopaedic patients presenting to a university emergency department after visiting another emergency department: demographics and health insurance status. *J Pediatr Orthop*. 2007 Sep;27(6):690-4.
1539. Rockson HB, DiPaola CP, Connolly PJ, Stauff MP. Venous Thromboembolism Prophylaxis for Patients Having Elective Spine Surgery: When, Why, and How Much. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Jul 3;101(13):1220-9.
1540. Khatod M, Inacio MC, Bini SA, Paxton EW. Prophylaxis against pulmonary embolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Oct 5;93(19):1767-72.
1541. Forsythe RM, Peitzman AB, DeCato T, Rosengart MR, Watson GA, Marshall GT, Ziembicki JA, Billiar TR, Sperry JL. Early lower extremity fracture fixation and the risk of early pulmonary embolus: filter before fixation? *J Trauma*. 2011 Jun;70(6):1381-8.
1542. Agarwal S, Rana A, Gupta G, Raghav D, Sharma RK. Total Knee Arthroplasty in a Diagnosed Case of Deep Vein Thrombosis-Our Experience and Review of Literature. *J Orthop Case Rep*. 2017 Jan-Feb;7(1):16-9.
1543. Ahmed O, Kim YJ, Patel MV, Luu HH, Scott B, Cohen K. Efficacy and Safety of Mechanical IVC Filtration for Preventing Pulmonary Embolism in High-Risk Orthopedic Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Jul;36(7):2586-90.
1544. Rosner MK, Kuklo TR, Tawakoli R, Moquin R, Ondra SL. Prophylactic placement of an inferior vena cava filter in high-risk patients undergoing spinal reconstruction. *Neurosurg Focus*. 2004 Oct 15;17(4):E6.
1545. McClendon J Jr, O'Shaughnessy BA, Smith TR, Sugrue PA, Halpin RJ, Morasch M, Koski T, Ondra SL. Comprehensive assessment of prophylactic preoperative inferior vena cava filters for major spinal reconstruction in adults. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Jun 1;37(13):1122-9.
1546. McClendon J Jr, Smith TR, O'Shaughnessy BA, Sugrue PA, Thompson SE, Koski TR. Time to Event Analysis for the Development of Venous Thromboembolism After Spinal Fusion $\geq$ 5 Levels. *World Neurosurg*. 2015 Sep;84(3):826-33.

1547. Ho KM, Rao S, Honeybul S, Zellweger R, Wibrow B, Lipman J, Holley A, Kop A, Geelhoed E, Corcoran T, Misur P, Edibam C, Baker RI, Chamberlain J, Forsdyke C, Rogers FB. A Multicenter Trial of Vena Cava Filters in Severely Injured Patients. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):328-37.
1548. Strauss EJ, Egol KA, Alaia M, Hansen D, Bashar M, Steiger D. The use of retrievable inferior vena cava filters in orthopaedic patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 May;90(5):662-7.
1549. Partovi S, Davidson JC, Patel IJ. Implications and limitations of the PREPIC2 study-the interventionist's perspective. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016 Jun;6(3):259-61.
1550. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, Falvo N, Meneveau N, Quere I, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Seinturier C, Sevestre MA, Beregi JP, Tardy B, Lacroix P, Presles E, Leizorovicz A, Decousus H, Barral FG, Meyer G; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Apr 28;313(16):1627-35.
1551. Slullitel PAI, D'iaz Dileria F, Stagnaro J, Revah M, Rojas L, Posadas-Martinez HOML, Buttaro MA, Slullitel GA. Are there any risk factors for developing complications with the use of retrievable vena cava filters in orthopaedic surgery? *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2018 Jun 11;75(2):119-27.
1552. Pan Y, Zhao J, Mei J, Shao M, Zhang J, Wu H. Evaluation of nonpermanent inferior vena cava filter placement in patients with deep venous thrombosis after lower extremity fracture: A single-center retrospective study. *Phlebology*. 2016 Sep;31(8):564-72.
1553. Power JR, Nakazawa KR, Vouyouka AG, Faries PL, Egorova NN. Trends in vena cava filter insertions and "prophylactic" use. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018 Sep;6(5):592-598.e6.

Q61 - La disponibilità di agenti di inversione influenza la scelta di uno specifico agente farmacologico per la profilassi del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Sì. Gli agenti comunemente usati per la profilassi del TEV hanno profili di sicurezza accettabili e linee guida definite per l'inversione. Alcuni agenti possono essere proseguiti in sicurezza durante l'intervento chirurgico (ad esempio, ASA, clopidogrel), mentre altri possono essere invertiti prontamente con l'interruzione (ad esempio, EBPM). Altri agenti, come gli antagonisti della vitamina K (ad es. warfarin) e i DOAC, richiedono un intervallo di interruzione più lungo prima dell'intervento chirurgico.

Gli agenti di inversione a disponibilità limitata, come i concentrati del complesso protrombinico nonché antidoti specifici come idarucizumab ed endexina alfa, potrebbero dover essere somministrati per i casi di emergenza. Pertanto, la disponibilità e il costo degli agenti di inversione sono fattori importanti che influenzano la scelta dell'agente per la profilassi del TEV.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 89.15%, in disaccordo 4.25%, astenuti 6.60% (forte consenso).

Razionale. In generale è probabile che i chirurghi ortopedici si trovino di fronte a uno dei due scenari che potrebbero richiedere l'inversione dell'anticoagulazione: (1) un paziente in terapia anticoagulante a lungo termine (ad es. per patologie cardiache) che presenta una frattura che richiede un intervento chirurgico urgente (ad es. frattura prossimale del femore); (2) un paziente sottoposto a tromboprolifassi farmacologica a breve termine a seguito di un intervento ortopedico elettivo (ad es. artroprotesi) che sviluppa una complicanza (ad es. apertura della ferita o infezione) o riporta una frattura che richiede un intervento chirurgico urgente. Il numero crescente di anziani trattati con anticoagulanti a lungo termine e nuove linee guida sui protocolli chirurgici di recupero veloce hanno portato a ricerche approfondite su questo argomento ¹⁵⁵⁴⁻¹⁵⁶³. Decidere se l'inversione dell'anticoagulazione sia assolutamente necessaria o definirne le specifiche indicazioni esula dall'ambito di questa revisione. Sebbene esistano diversi antiaggreganti, l'ASA, il dipiridamolo e il clopidogrel sono i più comunemente usati per la profilassi del TEV dopo interventi ortopedici. Per contro, gli antiaggreganti più recenti e più potenti vengono solitamente prescritti per malattie cardiovascolari gravi. Non esiste un agente di inversione specifico per gli antiaggreganti; quindi, l'interruzione della terapia è l'unico metodo di inversione. Ciononostante, l'ASA e il dipiridamolo sono considerati sicuri per la chirurgia e non è necessaria alcuna interruzione prima dell'anestesia neuroassiale ¹⁵⁶⁴. È stato dimostrato che i pazienti che ricevono ASA, dipiridamolo o entrambi, sottoposti a intervento chirurgico per frattura del femore prossimale non presentano un aumento della perdita ematica intraoperatoria ¹⁵⁶⁵. Il clopidogrel è un antiaggregante più potente e ha un periodo di *washout* di 5-7 giorni. Analogamente, prove recenti hanno messo in dubbio l'interruzione del clopidogrel nel contesto di un intervento chirurgico urgente, giacché non sono stati riferiti esiti negativi evidenti nonostante un possibile aumento del tasso di trasfusione di sangue, specialmente quando l'intervento chirurgico viene eseguito sotto duplice trattamento ASA-clopidogrel ¹⁵⁶⁶⁻¹⁵⁷⁰. Se si verifica

un'emorragia inaspettata o grave, può essere necessario un trattamento di sostegno con trasfusioni di piastrine¹⁵⁷¹ (Tab. V).

Quando sono indicate trasfusioni di piastrine, si deve considerare l'emivita degli antiaggreganti e dei loro metaboliti. Se il paziente è in doppio trattamento con ASA- clopidogrel, l'intervento chirurgico deve essere ritardato di almeno 12-24 ore dopo l'ultima assunzione di entrambi i farmaci per consentire l'eliminazione dei metaboliti attivi liberi dalla circolazione prima di somministrare le trasfusioni di piastrine¹⁵⁷¹⁻¹⁵⁷³.

Desmopressina: è un'altra alternativa per ridurre al minimo la perdita ematica perioperatoria nei pazienti che ricevono una terapia antiaggregante, sebbene le prove del suo utilizzo in chirurgia ortopedica siano scarse¹⁵⁷⁴.

Eparine a Basso Peso Molecolare: sono state sviluppate per la profilassi chirurgica del TEV e sono ampiamente utilizzate in questo contesto. Esistono diversi tipi di farmaci e, sebbene tutti derivino dall'ENF, ognuno ha la propria specifica farmacocinetica.

Protamina: è un classico antidoto da utilizzare per l'inversione dell'ENF. Entrambe le molecole si combinano per formare un sale, rendendo la protamina un agente di inversione molto efficace se dosata in modo appropriato¹⁵⁷⁵. Tuttavia, questo agente inverte in modo incompleto l'inibizione del fattore Xa ad opera dell'EBPM, nonostante la completa neutralizzazione dell'effetto antitrombina, il che si traduce in un'inversione solo del 60% degli effetti dell'EBPM. Di conseguenza, l'interruzione del farmaco è il punto fermo dell'inversione. L'intervento chirurgico è generalmente ritardato di 12 ore dopo l'ultima iniezione se vengono somministrate dosi profilattiche e ritardato di 24 ore nei pazienti che ricevono dosi più elevate (terapeutiche)¹⁵⁶⁴.

Antagonisti della vitamina K: agenti come il warfarin o l'acenocumarolo sono usati di frequente come profilassi farmacologica del TEV. La strategia di inversione più comunemente utilizzata è l'interruzione del farmaco e la somministrazione endovenosa (ev) o orale di fitonadione (cioè vitamina K) per superare l'effetto antagonista consentendo al fegato di aumentare la produzione di fattori di coagulazione. Sebbene la via endovenosa offra un'inversione più rapida del rapporto internazionale normalizzato (INR) e quindi un minor ritardo preoperatorio, questo processo può essere lungo e i pazienti con protrombina (PT)-INR molto elevata o necessità di un intervento chirurgico urgente possono richiedere un'inversione accelerata¹⁵⁷⁶⁻¹⁵⁷⁹.

Plasma fresco congelato (FFP): è un'alternativa usata comunemente, anche se non ne è mai stata definitivamente provata l'efficacia in questo contesto e presenta vari svantaggi ben noti relativi alla

tipizzazione del sangue e alle complicanze legate alla trasfusione a causa del grande volume che è necessario infondere.

Concentrati del complesso protrombinico (PCC): si sono dimostrati superiori al plasma, offrendo una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause, una più rapida riduzione dell'INR e un minor eccesso di volume senza un rischio significativamente aumentato di eventi trombo- embolici ^{1580,1581}. Sono disponibili in commercio tre diversi prodotti di PCC (un PCC a 3 fattori, un PCC a 4 fattori e un PCC attivato) e un fattore VII attivato ricombinante. Il PCC a 4 fattori è quello più comunemente utilizzato e si è dimostrato superiore al plasma in termini sia di riduzione dell'INR sia di efficacia clinica nei pazienti che necessitano di un intervento chirurgico urgente, comprese gli interventi ortopedici maggiori ^{1582,1583} e, in particolare, le fratture del femore prossimale ¹⁵⁸⁴.

Per quanto riguarda gli anticoagulanti non antivitamina K o DOAC, le prove di inversione nei pazienti che necessitano di un intervento chirurgico urgente sono scarse. Prima dell'avvento di antidoti specifici, diversi studi hanno esaminato l'uso off-label dei PCC nelle emorragie maggiori con risultati piuttosto contrastanti ¹⁵⁸⁵⁻¹⁵⁸⁸. Uno studio focalizzato su pazienti sottoposti a chirurgia d'urgenza (solo 8 interventi ortopedici) ha mostrato risultati favorevoli. Più recentemente, sono stati approvati specifici agenti di inversione sia per gli inibitori diretti della trombina (es. dabigatran) sia per gli inibitori del fattore Xa (es. rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

Idarucizumab: è un frammento di anticorpo monoclonale che si lega all'antigene, ha un'affinità 350 volte maggiore per il dabigatran rispetto alla trombina e quindi neutralizza efficacemente la sua attività ¹⁵⁸⁹. In un'analisi di sottogruppo di pazienti sottoposti a intervento chirurgico, si è dimostrato in grado di fornire un'emostasi perioperatoria normale in oltre il 90% di 45 procedure ortopediche ¹⁵⁹⁰ e non sono stati segnalati sanguinamenti intraoperatori in 31 procedure ortopediche in un contesto real-world ¹⁵⁹¹.

Andexanet alfa: è un derivato proteico ricombinante modificato del fattore Xa che si lega rapidamente agli inibitori del fattore Xa in modo che il fattore Xa nativo possa funzionare normalmente ¹⁵⁹². Sebbene il suo utilizzo sia stato approvato in Nord America (FDA) e in Europa (EMA) per i pazienti con emorragie maggiori, ad oggi non esistono dati specifici sui pazienti che necessitano di intervento chirurgico urgente ¹⁵⁹³. Il profilo di sicurezza di idarucizumab e andexanet alfa è stato affrontato in una recente revisione sistematica e metanalisi, che ha mostrato un'incidenza di eventi trombotici di 3.3% per idarucizumab e di 10.6% per

andexanet alfa ¹⁵⁹⁴. Questo risultato deve essere interpretato con cautela, poiché l'incidenza di eventi trombotici era solo 0.7% esaminando i pazienti che avevano richiesto un intervento chirurgico urgente o d'emergenza (sebbene non siano disponibili dati relativi a andexanet alfa in questo contesto) ¹⁵⁹⁴. Ciraparantag: è l'agente d'inversione più nuovo. Si tratta di una molecola sintetica che si lega a ENF e EBPM, nonché a fondaparinux, dabigatran e inibitori del fattore Xa ¹⁵⁹⁵. Al momento, non ci sono dati derivanti da studi di fase III e questo farmaco non è stato approvato per l'uso clinico.

Tabella V. Costi e disponibilità degli agenti di inversione			
	Target dell'inversione	Disponibilità	Costo*
Trasfusioni piastriniche	Inibitori piastrinici	Diffusa	\$ 5.258-\$ 13.117
Desmopressina	Inibitori piastrinici	Diffusa	\$ 26-\$ 50 (10 ml ev)
Protamina	ENF (meno efficace per EBPM)	Diffusa	\$ 34-\$ 40 (25 ml ev)
Fitonadione (vitamina K)	Antagonisti della vitamina K	Diffusa	circa \$ 200 (1 mg ev) o \$ 30
Concentrati del complesso protrombinico	Antagonisti della vitamina K (meno efficaci con DOAC)	Diffusa	(5 mg po)
Idarucizumab	Dabigatran	Limitata	\$ 4.050-\$ 8.100
Andexanet alfa	Inibitori del Fattore Xa	Limitata	\$ 4.500 (2,5 g/50 ml)
Ciraparantag	EBPM, Dabigatran, Inibitori del Fattore Xa	Non disponibile in commercio	

*Costo approssimativo per unità (i dosaggi consigliati/i costi associati possono variare in base ai diversi protocolli) disponibile su <https://www.drugs.com/price-guide/> ev = endovenoso; ENF = eparina non frazionata; EBPM = eparina a basso peso molecolare; po = per bocca; DOAC = anticoagulanti orali diretti.

Bibliografia

1554. Taranu R, Redclift C, Williams P, Diamant M, Tate A, Maddox J, Wilson F, Eardley W. Use of Anticoagulants Remains a Significant Threat to Timely Hip Fracture Surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2018 Mar 22;9:2151459318764150.
1555. Meinig R, Jarvis S, Orlando A, Nwafo N, Banerjee R, McNair P, Woods B, Harrison P, Nentwig M, Kelly M, Smith W, BarOr D. Is anticoagulation reversal necessary prior to surgical treatment of geriatric hip fractures? *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Feb;11(Suppl 1):S93-9.
1556. Yoo MS, Zhu S, Jiang SF, Hammer HL, McBride WJ, McCarthy CM, Green CE, Ananias MP. Association of Reversal of Anticoagulation Preoperatively on 30-Day Mortality and Outcomes for Hip Fracture Surgery. *Am J Med.* 2020 Aug;133(8): 969-975.e2.

1557. Kain MS, Saper D, Lybrand K, Bramlett KJ, Tornetta Iii P, Althausen P, Garfi JS, Willier Iii DP, Niu R, Marcantonio AJ. Postoperative Complications of Hip Fractures Patients on Chronic Coumadin: A Comparison Based on Operative International Normalized Ratio. *Geriatrics (Basel)*. 2020 Jul 15;5(3):E43.
1558. Lawrence JE, Fountain DM, Cundall-Curry DJ, Carrothers AD. Do Patients Taking Warfarin Experience Delays to Theatre, Longer Hospital Stay, and Poorer Survival After Hip Fracture? *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Jan;475(1):273-9.
1559. Mattisson L, Lapidus LJ, Enocson A. Is fast reversal and early surgery (within 24 h) in patients on warfarin medication with trochanteric hip fractures safe? A casecontrol study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Jun 26;19(1):203.
1560. Meinig R, Cornutt D, Jarvis S, Salottolo K, Kelly M, Harrison P, Nentwig M, Morgan S, Nwafo N, McNair P, Banerjee R, Woods B, Bar-Or D. Partial warfarin reversal prior to hip fracture surgical intervention in geriatric trauma patients effects on blood loss and transfusions. *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Sep 28;14:45-51.
1561. Moores TS, Chatterton BD, Walker MJ, Roberts PJ. Standardised Warfarin Reversal Expedites Time to Theatre for Fractured Neck of Femur Surgery and Improves Mortality Rates: A Matched Cohort Study. *Adv Orthop*. 2018 Oct 21;2018: 4791214.
1562. Xu Y, You D, Krzyzaniak H, Ponich B, Ronksley P, Skeith L, Salo P, Korley R, Schneider P, Carrier M. Effect of oral anticoagulants on hemostatic and thromboembolic complications in hip fracture: A systematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2566-81.
1563. Levy JH. Discontinuation and management of direct-acting anticoagulants for emergency procedures. *Am J Emerg Med*. 2016 Nov;34(11S):14-8.
1564. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine EvidenceBased Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Apr;43(3):263-309.
1565. Lin SY, Huang HT, Chou SH, Ho CJ, Liu ZM, Chen CH, Lu CC. The Safety of Continuing Antiplatelet Medication Among Elderly Patients Undergoing Urgent Hip Fracture Surgery. *Orthopedics*. 2019 Sep 1;42(5):268-74.
1566. Soo CG, Della Torre PK, Yolland TJ, Shatwell MA. Clopidogrel and hip fractures, is it safe? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Mar 22;17:136.

1567. Doleman B, Moppett IK. Is early hip fracture surgery safe for patients on clopidogrel? Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Injury*. 2015; 46(6):954-62.
1568. Jang CY, Kwak DK, Kim DH, Lee HM, Hwang JH, Yoo JH. Perioperative antiplatelet in elderly patients aged over 70 years treated with proximal femur fracture: continue or discontinue? *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Mar 25;20(1):124.
1569. Purushothaman B, Webb M, Weusten A, Bonczek S, Ramaskandhan J, Nanu A. Decision making on timing of surgery for hip fracture patients on clopidogrel. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016 Feb;98(2):91-5.
1570. Chechik O, Thein R, Fichman G, Haim A, Tov TB, Steinberg EL. The effect of clopidogrel and aspirin on blood loss in hip fracture surgery. *Injury*. 2011 Nov; 42(11):1277-82.
1571. Thiele T, Greinacher A. Platelet Transfusion in Perioperative Medicine. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Feb;46(1):50-61.
1572. Nagalla S, Sarode R. Role of Platelet Transfusion in the Reversal of AntiPlatelet Therapy. *Transfus Med Rev*. 2019 Apr;33(2):92-7.
1573. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, Cipolle MD, Cohn CS, Fung MK, Grossman BJ, Mintz PD, O'Malley BA, Sesok-Pizzini DA, Shander A, Stack GE, Webert KE, Weinstein R, Welch BG, Whitman GJ, Wong EC, Tobian AA; AABB. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162(3):205-13.
1574. Desborough MJ, Oakland K, Brierley C, Bennett S, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Stanworth SJ, Estcourt LJ. Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 10;7: CD001884.
1575. Holzmacher JL, Sarani B. Indications and Methods of Anticoagulation Reversal. *Surg Clin North Am*. 2017 Dec;97(6):1291-305.
1576. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of overanticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001 Oct;115(1):145-9.
1577. Bhatia M, Talawadekar G, Parihar S, Smith A. An audit of the role of vitamin K in the reversal of International Normalised Ratio (INR) in patients undergoing surgery for hip fracture. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010 Sep;92(6):473-6.

1578. Tharmarajah P, Pusey J, Keeling D, Willett K. Efficacy of warfarin reversal in orthopedic trauma surgery patients. *J Orthop Trauma*. 2007 Jan;21(1):26-30.
1579. Buecking B, Eschbach D, Bliemel C, Oberkircher L, Struewer J, Ruchholtz S, Sachs UJ. Effectiveness of vitamin K in anticoagulation reversal for hip fracture surgery—a prospective observational study. *Thromb Res*. 2014 Jan;133(1):42-7.
1580. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, Heddle N, Iorio A, Crowther M. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016 Oct 28;116(5):879-90.
1581. Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, Holmström M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res*. 2012 Feb;129(2):146-51.
1582. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2077-87.
1583. Altorjay A, Szabó E, Boda Z, Kramer L, Ngo LY, Engl W, Firth CL, Ahlstrom ER, Gelmont DM, Pabinger I. An international, multicenter, prospective study of a prothrombin complex concentrate, Prothromplex Total, in anticoagulant reversal. *Thromb Res*. 2015 Mar;135(3):485-91.
1584. Ng R, Shabani-Rad MT. Results of Octaplex for reversal of warfarin anticoagulation in patients with hip fracture. *Can J Surg*. 2019 Feb 1;62(1):14-9.
1585. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, Bruzelius M, Chairati R, Odeberg J, Hempel EL, Magnusson M, Frisk T, Schulman S. Management of rivaroxaban or apixaban associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017 Oct 12;130(15):1706-12.
1586. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprügel MI, Endres M, Haeusler KG, Vajkoczy P, Ringleb PA, Purucker J, Rizos T, Erbguth F, Schellinger PD, Fink GR, Stetefeld H, Schneider H, Neugebauer H, Röther J, Claßen J, Michalski D, Dörfler A, Schwab S, Huttner HB; RETRACE II (German-Wide Multicenter Analysis of Oral Anticoagulation-Associated Intracerebral Hemorrhage II) Investigators. Association of

prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018 Jan;83(1):186-96.

1587. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahirniak S, Lin Y, Lieberman L, Carrier M, Crowther MA, Ghosh I, Lazo-Langner A, Zondag M; Study Investigators. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2018 May;118(5):842-51.

1588. Arachchillage DRJ, Alavian S, Griffin J, Gurung K, Szydlo R, Karawitige N, Laffan M. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding. *Br J Haematol*. 2019 Mar;184(5):808-16.

1589. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal-Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-41.

1590. Levy JH, van Ryn J, Sellke FW, Reilly PA, Elsaesser A, Glund S, Kreuzer J, Weitz JI, Pollack CV Jr. Dabigatran Reversal With Idarucizumab in Patients Requiring Urgent Surgery: A Subanalysis of the REVERSE AD Study. *Ann Surg*. 2021 Sep 1; 274(3):e204-11.

1591. Fanikos J, Murwin D, Gruenenfelder F, Tartakovsky I, Franc, a LR, Reilly PA, Kermer P, Wowern FV, Lane DA, Butcher K. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost*. 2020 Jan;120(1):27-35.

1592. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25): 2413-24.

1593. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4; 380(14):1326-35.

1594. Rodrigues AO, David C, Ferreira JJ, Pinto FJ, Costa J, Caldeira D. The incidence of thrombotic events with idarucizumab and andexanet alfa: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:291-6.

1595. Sullivan DW Jr, Gad SC, Laulicht B, Bakhru S, Steiner S. Nonclinical Safety Assessment of PER977: A Small Molecule Reversal Agent for New Oral Anticoagulants and Heparins. *Int J Toxicol.* 2015 Jul-Aug;34(4):308-17.

Q62 - Un protocollo riabilitativo postoperatorio come la deambulazione precoce influenza l'incidenza di TEV dopo interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. Il Panel ritiene che la deambulazione precoce riduca l'incidenza di TEV dopo interventi ortopedici.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 99.07%, in disaccordo 0.93%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Ad oggi ci sono prove contrastanti per l'impatto dei protocolli riabilitativi postoperatori con deambulazione precoce sull'incidenza di TEV dopo interventi ortopedici. L'immobilizzazione, frequente con interventi ortopedici o dopo lesioni ortopediche degli arti, è un fattore di rischio per TEV ^{1596,1597} soprattutto negli anziani (> 70 anni)¹⁵⁹⁸. Non è noto in che modo estensione e durata dell'immobilizzazione siano correlati col grado di rischio di TEV e vi è ampia variabilità in letteratura in merito al rischio di TEV derivante da mobilità ridotta. Le prime ricerche hanno dimostrato che una perdita di mobilità per più di 3 giorni era correlata alla presenza di TVP rilevata all'ecografia ^{1599,1600}. Inoltre, uno studio epidemiologico caso-controllo sui fattori di rischio di TVP in 1272 pazienti ha riscontrato che i pazienti deambulanti avevano un rischio aumentato di sviluppo di TEV restando in piedi per un tempo > 6 ore (odds ratio [OR] = 1.9) o fermi su una sedia o a letto (OR = 5.6)¹⁶⁰¹.

Le linee guida dell'AAOS e dell'ACCP sull'attuale profilassi del TEV per interventi di PTA e PTG non forniscono dettagli sul tipo di tromboprofilassi da utilizzare, ma includono raccomandazioni sulla deambulazione precoce ^{1602,1603}. La mobilizzazione postoperatoria precoce è raccomandata anche dalla European Society of Anesthesiology and Intensive Care (ESAIC) come misura di tromboprofilassi generale per la maggior parte degli interventi a basso e ad alto rischio ¹⁶⁰⁴. Le linee guida precedenti raccomandavano

il riposo a letto per i pazienti a cui era stata diagnosticata una TVP a carico degli arti inferiori, poiché si temeva che la deambulazione potesse causare uno spostamento del coagulo portando a ulteriori complicazioni come un'EP. Tuttavia, una recente metanalisi che ha incluso 5 RCT con 3048 pazienti ha mostrato che rispetto al riposo a letto la deambulazione precoce non era associata a una maggiore incidenza di nuova EP. Al contrario, la deambulazione precoce ha mostrato di essere associata a una minore incidenza di nuova TVP/EP rispetto al riposo a letto ¹⁶⁰⁵. Un'ulteriore revisione sistematica che valutava l'impatto dell'attività fisica nei pazienti con una TVP acuta o pregressa a carico della gamba ha riscontrato che la deambulazione precoce era sicura nei pazienti con TVP acuta e aiutava a prevenire ulteriori complicanze ¹⁶⁰⁶. Il fondamento fisiologico della deambulazione precoce si comprende bene seguendo i principi della triade di Virchow. Nakao et al. hanno riportato che la deambulazione postoperatoria precoce era associata a livelli più bassi di D-dimero nei pazienti con artrosi e artrite reumatoide (AR) dopo intervento di PTG ¹⁶⁰⁷. Tuttavia, la definizione e la durata della deambulazione precoce varia tra gli studi ¹⁶⁰⁸.

Inoltre, diversi fattori hanno un impatto negativo sulla deambulazione precoce dopo un intervento chirurgico, come scarsa *compliance* del paziente a causa del dolore postoperatorio, mancanza di motivazione intrinseca, personale inadeguato, uso di catetere urinario a permanenza, complicanze acute e specifiche politiche ospedaliere ¹⁶⁰⁹. Alcune prove supportano la raccomandazione di deambulazione precoce postoperatoria nei pazienti ortopedici. Pearse et al. ¹⁶¹⁰ hanno valutato l'influenza di un protocollo di riabilitazione rapida su pazienti con PTG e il tasso di TVP determinato mediante ecografia Doppler al quinto giorno postoperatorio. Il gruppo sottoposto a mobilizzazione precoce (inizio della deambulazione < 24 h dopo intervento di PTG) è stato confrontato con una coorte storica. Nel gruppo sottoposto a mobilizzazione precoce l'incidenza di TVP è stata considerevolmente bassa, 1.0% rispetto a 27.6% nel gruppo di controllo ($p < 0.001$). Husted et al. ¹⁶¹¹ hanno riportato i propri risultati con una profilassi farmacologica di breve durata combinata con un protocollo di mobilizzazione precoce e ricovero ridotto in 1977 pazienti consecutivi non selezionati sottoposti tra il 2004 e il 2008 a inter- venti primari di PTA, di PTG o di PTG bilaterale simultanea (PTGBS) in un contesto di *fast-track*. I pazienti mobilizzati entro le prime quattro ore postoperatorie che ricevevano tromboprofilassi di breve durata (1-4 giorni), avevano un tasso di mortalità dello 0% (IC 95% 0-0.5), con un'incidenza di TVP di 0.60%, 0.51% e 0.0% nei i pazienti sottoposti rispettivamente a PTG, PTA e PTGBS. Sulla base di questi risultati, gli autori hanno indirettamente concluso che mobilizzazione precoce e ricovero ospedaliero breve sono associati

a rischi minori di TEV dopo intervento di artroprotesi e che il principio della tromboprofilassi farmacologica prolungata di routine dovrebbe essere riconsiderato.

In un altro piccolo studio prospettico su pazienti sottoposti a intervento di PTG, 50 pazienti mobilizzati il primo giorno postoperatorio sono stati confrontati con 50 pazienti che il primo giorno postoperatorio erano allettati. L'incidenza di TEV nel gruppo mobilizzato (sette in tutto) rispetto al gruppo di controllo (16 in tutto) è stata significativamente più bassa ($p = 0.03$). Inoltre, le probabilità di sviluppare una complicanza tromboembolica diminuivano significativamente all'aumentare della distanza percorsa a piedi ¹⁶¹². Uno studio multicentrico di coorte retrospettivo condotto in Cina ha riscontrato che la deambulazione precoce entro 24 ore dall'intervento di PTG era associata a ridotta durata della degenza ospedaliera, migliore funzionalità ed escursione articolare del ginocchio e minore incidenza di TVP. È interessante notare che l'incidenza di embolia polmonare non differiva tra il gruppo sottoposto a deambulazione precoce e il gruppo di controllo ¹⁶¹³. Inoltre, un team di prevenzione del TEV presso il Boston Medical Center ha progettato un protocollo che imponeva per i pazienti una mobilizzazione postoperatoria precoce insieme alla stratificazione del rischio di TEV e ha riscontrato una riduzione di 84% dell'incidenza di TVP in un periodo di due anni rispetto ai due anni precedenti ¹⁶¹⁴. Parte della riduzione era correlata all'attenzione alla deambulazione precoce, ma i dati demografici dei pazienti erano diversi e si trattava solo di pazienti sottoposti a chirurgia generale e chirurgia vascolare.

Alcuni studi dimostrano il contrario. Valutando l'effetto della mobilizzazione funzionale precoce sull'incidenza di TVP durante l'immobilizzazione della gamba dopo tenorrafia del tendine d'Achille, un RCT ha riscontrato che la mobilizzazione funzionale precoce non aveva prevenuto l'elevata incidenza di TVP rispetto alla gestione attendistica ¹⁶¹⁵. Si ritiene che ciò sia spiegato dal dolore postoperatorio e quindi dal minor carico. In aggiunta a ciò, un'altra revisione sistematica di cinque RCT che studiavano l'effetto della mobilizzazione precoce dopo intervento di PTA o PTG non ha rilevato differenze negli esiti negativi, come la trombosi venosa, nel gruppo di controllo rispetto a quello sperimentale ¹⁶¹⁶. Nessuno studio ha riportato esiti negativi associati alla mobilizzazione postoperatoria precoce.

In sintesi, alcune prove dirette suggeriscono che la mobilizzazione precoce dopo interventi ortopedici possa essere protettiva nei confronti del TEV, mentre altre suggeriscono che non abbia alcun impatto sul rischio di TEV. Considerato che la mobilizzazione precoce ha rischi e costi bassi, è raccomandata in tutti i pazienti se le circostanze cliniche lo consentono. Sono necessari ulteriori RCT per ampliare la forza della raccomandazione

e quantificare meglio la durata della mobilità ridotta che porta ad aumentato rischio di TEV, nonché la tempistica di avvio e la durata della deambulazione precoce dopo interventi ortopedici.

Bibliografia

1596. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005 Nov;3(11): 2471-8.

1597. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani R Jr, Cavaleiro CF, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(4):533-53.

1598. Talec P, Gaujoux S, Samama CM. Early ambulation and prevention of postoperative thrombo-embolic risk. *J Visc Surg.* 2016 Dec;153(6S):S11-4.

1599. Hillegass E, Puthoff M, Frese EM, Thigpen M, Sobush DC, Auten B; Guideline Development Group. Role of Physical Therapists in the Management of Individuals at Risk for or Diagnosed With Venous Thromboembolism: Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Phys Ther.* 2016 Feb;96(2):143-66.

1600. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JJ, Zebala LP, Lee CE, Finke NM, Tamhane A, Reyna JJ. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis. *Int Angiol.* 2000 Mar;19(1):47-51.

1601. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med.* 2000 Dec 11- 25;160(22):3415-20.

1602. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.

1603. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Apr 18;94(8):746-7.

1604. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, Llau J, Nizard J, Solca M, Stensballe J, Thienpont E, Tsiridis E, Venclauskas L, Samama CM; ESA VTE Guidelines Task Force.

- European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Feb;35(2):77-83.
1605. Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol.* 2009 Sep 11;137(1):37-41.
1606. Kahn SR, Shrier I, Kearon C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Thromb Res.* 2008;122(6):763-73.
1607. Nakao S, Takata S, Uemura H, Nakano S, Egawa H, Kawasaki Y, Kashiwara M, Yasui N. Early ambulation after total knee arthroplasty prevents patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis from developing postoperative higher levels of D-dimer. *J Med Invest.* 2010 Feb;57(1-2):146-51.
1608. Wainwright TW, Burgess L. Early Ambulation and Physiotherapy After Surgery. In: Ljungqvist O, Francis NK, Urman RD, editors. *Enhanced Recovery After Surgery: A Complete Guide to Optimizing Outcomes.* Springer International Publishing; 2020. p 211-218.
1609. Chua MJ, Hart AJ, Mittal R, Harris IA, Xuan W, Naylor JM. Early mobilisation after total hip or knee arthroplasty: A multicentre prospective observational study. *PLoS One.* 2017 Jun 27;12(6):e0179820.
1610. Pearse EO, Caldwell BF, Lockwood RJ, Hollard J. Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Mar;89(3):316-22.
1611. Husted H, Otte KS, Kristensen BB, Ørsnes T, Wong C, Kehlet H. Low risk of thromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2010 Oct;81(5):599-605.
1612. Chandrasekaran S, Ariaretnam SK, Tsung J, Dickison D. Early mobilization after total knee replacement reduces the incidence of deep venous thrombosis. *ANZ J Surg.* 2009 Jul;79(7-8):526-9.
1613. Lei YT, Xie JW, Huang Q, Huang W, Pei FX. Benefits of early ambulation within 24 h after total knee arthroplasty: a multi- center retrospective cohort study in China. *Mil Med Res.* 2021 Mar 5;8(1):17.
1614. Cassidy MR, Rosenkranz P, McAneny D. Reducing postoperative venous thromboembolism complications with a standardized risk-stratified prophylaxis protocol and mobilization program. *J Am Coll Surg.* 2014 Jun;218(6):1095-104.

1615. Aufwerber S, Heijne A, Edman G, Grävare Silbernagel K, Ackermann PW. Early mobilization does not reduce the risk of deep venous thrombosis after Achilles tendon rupture: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Jan;28(1):312-9.

1616. Guerra ML, Singh PJ, Taylor NF. Early mobilization of patients who have had a hip or knee joint replacement reduces length of stay in hospital: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2015 Sep;29(9):844-54.

Q63 - Qual è la profilassi ottimale del TEV per i pazienti che sono allettati prima o dopo l'intervento?

Risposta/Raccomandazione. La tromboprofilassi ottimale nei pazienti allettati non è nota. Qualsiasi combinazione di profilassi farmacologica e/o meccanica (cioè dispositivi di compressione intermittente) può essere presa in considerazione nei pazienti che saranno allettati in modo assoluto e per un periodo di tempo prolungato.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.60%, in disaccordo 1.94%, astenuti 1.46% (forte consenso).

Razionale. È ben noto che l'allettamento prolungato aumenta il rischio di TEV ¹⁶¹⁷. L'allettamento assoluto per più di 7 giorni, soprattutto dopo una frattura, è un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di TEV ^{1618,1619}. Nonostante il rischio riconosciuto, c'è poca letteratura che indica la profilassi ottimale per questi pazienti ¹⁶²⁰. Alcuni autori hanno suggerito la profilassi farmacologica, che comprende EBPM ed ENF, e precauzioni meccaniche (come le calze a compressione graduata [GCS] e IPCD) ^{1621,1622}. La scarsa letteratura in merito alla profilassi ottimale spesso porta i medici a prescrivere anticoagulanti aggressivi o a lungo termine per i pazienti allettati. Le linee guida del NICE del Regno Unito ¹⁶²³ e le linee guida dell'ASH ¹⁶²⁴ non forniscono raccomandazioni precise su come prevenire il TEV nei pazienti allettati. L'EBPM è consigliata fino a 12 ore dall'intervento chirurgico nelle fratture di femore se l'intervento chirurgico è ritardato oltre il giorno del ricovero ¹⁶²⁴. Nei pazienti in cui la profilassi farmacologica è controindicata, si consiglia la profilassi meccanica, che comprende la IPCD o le GCS ^{1623,1625}. Uno dei limiti comuni di queste linee guida è la mancanza di focus specifico sulla questione dell'"allettamento" nel periodo pre- o postoperatorio.

Per i pazienti che sono confinati a letto a causa di una patologia medica acuta, l'EBPM è un'opzione di profilassi efficace ^{1622,1626} e riduce gli eventi correlati a TEV ma non la mortalità ¹⁶²⁷. Gli studi hanno anche dimostrato che l'uso di IPCD e GCS è efficace nei pazienti ospedalizzati in immobilizzazione prolungata ¹⁶²⁸⁻

¹⁶³⁰. Ho et al. hanno riesaminato questo aspetto in una metanalisi, concludendo che la combinazione dell'IPCD con la profilassi farmacologica è più efficace della sola IPCD 1629. Va notato che la loro sottoanalisi non era limitata ai pazienti allettati, ma coinvolgeva pazienti ospedalizzati. Un RCT multicentrico, che ha analizzato la profilassi dose-specifica in pazienti allettati a causa di una patologia acuta, ha rilevato che una dose giornaliera di 20 mg di EBPM (enoxaparina) per via sottocutanea per 10 giorni è efficace nel prevenire il TEV ¹⁶³¹. Sebbene sia ampiamente riconosciuto che l'allettamento aumenta il rischio di TVP ed EP, ci sono solo prove limitate che trattino l'agente profilattico ottimale per il TEV in questa tipologia di pazienti, specialmente in relazione alla chirurgia ortopedica. Tuttavia, nonostante la comprovata efficacia dell'EBPM nel ridurre il rischio di TEV nei pazienti immobilizzati e le prove derivanti da un RCT multicentrico, c'è un'evidenza limitata per suggerire che l'EBPM per via sottocutanea sia efficace nella prevenzione del TEV. Il ruolo della profilassi combinata, che comprende profilassi farmacologica e meccanica, inclusa l'IPCD in questo sottotipo di pazienti, deve essere analizzato in futuro attraverso studi prospettici ben progettati.

Bibliografia

1617. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005 Mar 26; 365(9465):1163-74.
1618. Liu Z, Tao X, Chen Y, Fan Z, Li Y. Bed rest versus early ambulation with standard anticoagulation in the management of deep vein thrombosis: a metaanalysis. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0121388.
1619. Xia ZN, Xiao K, Zhu W, Feng B, Zhang BZ, Lin J, Qian WW, Jin J, Gao N, Qiu GX, Weng XS. Risk assessment and management of preoperative venous thromboembolism following femoral neck fracture. *J Orthop Surg Res*. 2018 Nov 20; 13(1):291.
1620. Struijk-Mulder MC, Ettema HB, Heyne RA, Rondhuis JJ, Büller HR, Verheyen CC. Venous thromboembolism during hip plaster cast immobilisation: review of the literature. *Neth J Med*. 2014 Jan;72(1):17-9.
1621. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ 3rd. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002 Jun 10;162(11): 1245-8.
1622. Ettema HB, Kollen BJ, Verheyen CC, Büller HR. Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilization of the lower extremities: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2008 Jul;6(7):1093-8.

1623. National Guideline Centre (UK). Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 August 13.
1624. Ktistakis I, Giannoudis V, Giannoudis PV. Anticoagulation therapy and proximal femoral fracture treatment: An update. *EFORT Open Rev.* 2017 Mar 13;1(8):310-5.
1625. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, Rezende SM, Zakai NA, Bauer KA, Dentali F, Lansing J, Balduzzi S, Darzi A, Morgano GP, Neumann I, Nieuwlaat R, Yepes-Núñez JJ, Zhang Y, Wiercioch W. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3198-225.
1626. Jacobs BN, Cain-Nielsen AH, Jakubus JL, Mikhail JN, Fath JJ, Regenbogen SE, Hemmila MR. Unfractionated heparin versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Jul;83(1):151-8.
1627. Mahé I, Bergmann JF, d’Azémar P, Vaissie JJ, Caulin C. Lack of effect of a lowmolecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Jul;61(5-6):347-51.
1628. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7; (7):CD001484.
1629. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation.* 2013 Aug 27;128(9):1003-20.
1630. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 17;(12):CD001484.
1631. Bergmann JF, Neuhart E; The Enoxaparin in Medicine Study Group. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bed- ridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost.* 1996 Oct;76(4):529-34.

Q64 - L'uso dei dispositivi di compressione intermittente ha una funzione come profilassi del TEV per pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. Sì. I dispositivi di compressione intermittente (ICD) forniscono protezione dallo sviluppo di TEV dopo chirurgia ortopedica. L'uso di questi dispositivi ha dimostrato di essere una misura profilattica efficace.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.81%, in disaccordo 3.26%, astenuti 0.93% (forte consenso).

Razionale. Gli IPCD proteggono dallo sviluppo di TEV in seguito a chirurgia ortopedica principalmente diminuendo la stasi venosa, un fattore che contribuisce alla formazione di trombi. Le attuali linee guida sostengono l'uso della profilassi meccanica per i pazienti che si sottopongono a interventi ortopedici ^{1632,1633}. La variabilità dei dispositivi e la mancanza di prove robuste a sostegno delle modalità individuali rendono difficile concordare raccomandazioni specifiche. L'IPCD portatile sotto al ginocchio, che sincronizza la contrazione del manicotto con il segnale del flusso fasico venoso, può essere superiore ad altre modalità meccaniche ^{1634,1635}. Uno dei vantaggi principali dell'uso degli IPCD è l'elusione delle complicanze associate all'anticoagulazione. Comunque, analogamente ai regimi di profilassi farmacologica, la *compliance* rimane un problema. Alcune modalità consentono al personale sanitario di monitorare l'uso del dispositivo durante il ricovero e dopo la dimissione, il che può favorire una migliore aderenza del paziente ¹⁶³⁶.

Una revisione retrospettiva di un database di pazienti con artroprotesi di revisione ha confrontato l'uso di ASA e IPCD con warfarin e IPCD. Il gruppo trattato con ASA ha avuto tassi di EP sintomatica e TVP rispettivamente di 0.2% e 0.4%, rispetto a 0.9% per entrambe le complicanze nel gruppo a cui era stato somministrato warfarin. Inoltre, il gruppo trattato con warfarin ha mostrato un tasso significativamente più alto di emorragie maggiori rispetto al gruppo trattato con ASA ¹⁶³⁷. In una revisione retrospettiva di un protocollo di profilassi per il TEV progettato prospetticamente, 856 pazienti consecutivi sottoposti a intervento di PTG primario e di revisione hanno ricevuto ASA assieme a dispositivi di compressione circonferenziale alti fino al ginocchio. Ogni paziente è stato esaminato mediante ecografia duplex per la presenza di TVP prima della dimissione e valutato per la presenza di TEV sintomatico durante un follow-up di 90 giorni. Sono stati osservati sessantasei trombi, nove pazienti hanno avuto una TVP sintomatica e tre pazienti hanno sviluppato un'EP sintomatica non fatale ¹⁶³⁸. Gli autori hanno rilevato che l'incidenza di TVP asintomatica e sintomatica nel loro studio era

paragonabile a quella dell'uso di agenti anticoagulanti. I risultati di questi studi supportano l'uso concomitante di compressione meccanica e ASA per la profilassi del TEV, con un rischio ridotto di sanguinamento rispetto ai regimi di profilassi farmacologica anticoagulante.

La maggior parte degli studi che valutano l'uso di IPCD in pazienti ortopedici si concentra sugli interventi di artroprotesi a carico degli arti inferiori. Tuttavia, alcuni studi ne hanno valutato l'uso in interventi diversi dalla protesica articolare ¹⁶³⁹⁻¹⁶⁴¹. Uno studio prospettico su pazienti che utilizzavano l'IPCD da solo dopo discectomia cervicale con fusione e decompressione cervicale, ha riportato tassi di TEV rispettivamente di 1% e 7%. Questi tassi sono simili quelli osservati con l'uso di anticoagulanti comuni per la profilassi ¹⁶⁴¹. Uno studio simile su pazienti sottoposti a laminectomia lombare con fusione strumentale ha portato l'autore a concludere che l'utilizzo dell'IPCD era sufficiente per la profilassi del TEV, riducendo anche i rischi di complicanze, come l'ematoma, che si osservano con la profilassi farmacologica ¹⁶⁴⁰. In uno studio prospettico 1803 pazienti tedeschi sottoposti a vari interventi ortopedici sono stati randomizzati per ricevere un regime di profilassi farmacologica che comprendeva la sola EBPM o il regime di profilassi farmacologica assieme all'IPCD. Gli interventi consistevano in artroprotesi (24%), riparazione dei tessuti molli del ginocchio (19%), fissazione di frattura esposta (21%), resezione di tumore (6%) e altro (28%). Il gruppo trattato con l'aggiunta di IPCD ha avuto un tasso di TVP di 0.44% rispetto a 1.66% con la sola profilassi farmacologica, mostrando una differenza statisticamente significativa. Inoltre, il gruppo trattato anche con IPCD ha mostrato un tasso di TVP significativamente più basso negli interventi di PTA e di PTG rispetto al gruppo che aveva ricevuto la sola profilassi farmacologica ¹⁶³⁹. Tutti e tre gli studi hanno commentato il ridotto rischio di sanguinamento associato all'uso di IPCD e suggeriscono che i dispositivi di compressione possono abbassare i tassi di TVP ed EP a seguito di varie procedure ortopediche, sebbene siano necessari ulteriori studi che ne valutino l'uso in interventi diversi dall'artroprotesi.

Alcuni chirurghi ortopedici ritengono che l'adozione di tecniche chirurgiche contemporanee e la gestione perioperatoria rendano possibile l'uso dell'IPCD come mono profilassi. Uno studio randomizzato ha confrontato l'uso di IPCD portatile con quello di EBPM valutando il sanguinamento maggiore e l'efficacia dopo intervento di PTA in 392 pazienti. Il dispositivo ha consentito la mobilitazione del paziente e il proseguimento dell'uso dopo la dimissione. La percentuale di EP e TVP sintomatica è stata 5% sia nel gruppo trattato con l'IPCD mobile che nel gruppo che aveva ricevuto EBPM. Tuttavia, è stata rilevata una differenza significativa tra il

gruppo del dispositivo di compressione portatile (0%) e il gruppo trattato con EBPM (6%) relativamente agli eventi emorragici ¹⁶⁴². Tra i limiti dello studio c'è che è stato progettato per rilevare una differenza nei tassi di sanguinamento e non l'incidenza di TEV sintomatico. Inoltre, il 61% dei pazienti nel gruppo trattato con IPCD ha utilizzato anche l'ASA come parte del regime profilattico. Colwell et al. ¹⁶³⁶ hanno condotto un ampio studio multicentrico per valutare l'uso di un IPCD mobile, con o senza ASA, nella prevenzione del TEV. In questo studio progettato per la non inferiorità, 3060 pazienti sottoposti a intervento primario di PTG o PTA hanno fatto uso di IPCD nel perioperatorio per un minimo di 10 giorni. Si è verificato un TEV sintomatico in 28 pazienti, con un tasso di 0.5% e 1.3% nei pazienti che avevano rispettivamente una PTA e una PTG. I risultati hanno dimostrato un'efficacia non inferiore nella prevenzione del TEV rispetto ai protocolli farmacologici più comunemente utilizzati, ad eccezione dell'uso di rivaroxaban nella PTG. Rispetto al rivaroxaban nella PTG, l'uso dell'IPCD ha mancato dello 0.06% il margine di non inferiorità predeterminato dell'1%. Gli autori raccomandano ai chirurghi di considerare l'uso di questo dispositivo di compressione mobile, con o senza ASA, come alternativa alla profilassi farmacologica nei pazienti trattati con artroprotesi degli arti inferiori. I risultati di questi studi supportano il potenziamento dell'ASA con la compressione meccanica, in particolare nei pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi a carico degli arti inferiori. Inoltre, i pazienti che avevano utilizzato l'IPCD hanno sperimentato significativamente meno sanguinamenti maggiori, con tassi simili di eventi di TEV, rispetto ai pazienti che avevano ricevuto la profilassi farmacologica con EBPM. Uno studio prospettico su 440 pazienti asiatici sottoposti a intervento di PTG ha randomizzato i pazienti per non ricevere alcuna profilassi (gruppo di controllo), oppure ricevere IPCD, o GCS o EBPM. Il tasso di TVP è risultato significativamente più basso nel gruppo trattato con IPCD rispetto al gruppo di controllo. Anche il gruppo trattato con EBPM ha mostrato un tasso di TVP significativamente più basso, mentre i pazienti che utilizzavano GCS non hanno mostrato tassi di TVP significativamente inferiori ¹⁶⁴³. Questo studio suggerisce che l'uso dell'IPCD è superiore all'assenza di tromboprofilassi nella protezione contro la TVP, mostrando al contempo un'efficacia simile all'EBPM nei pazienti con PTG.

In sintesi, l'IPCD riduce efficacemente il TEV dopo un intervento ortopedico ai livelli corrispondenti a quelli ottenuti con una profilassi farmacologica appropriata. Inoltre, è stato dimostrato che l'IPCD ha una maggiore sicurezza in relazione alle complicanze emorragiche rispetto agli agenti anticoagulanti usati comunemente.

Bibliografia

1632. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.
1633. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1634. Pierce TP, Cherian JJ, Jauregui JJ, Elmallah RK, Lieberman JR, Mont MA. A Current Review of Mechanical Compression and Its Role in Venous Thromboembolic Prophylaxis in Total Knee and Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Dec; 30(12):2279-84.
1635. Froimson MI, Murray TG, Fazekas AF. Venous thromboembolic disease reduction with a portable pneumatic compression device. *J Arthroplasty*. 2009 Feb;24(2):310-6.
1636. Colwell CW Jr, Froimson MI, Anseth SD, Giori NJ, Hamilton WG, Barrack RL, Buehler KC, Mont MA, Padgett DE, Pulido PA, Barnes CL. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Feb 5;96(3):177-83.
1637. Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2237-40.
1638. Lachiewicz PF, Soileau ES. Mechanical Calf Compression and Aspirin Prophylaxis for Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Nov;464:61-4.
1639. Eisele R, Kinzl L, Koelsch T. Rapid-inflation intermittent pneumatic compression for prevention of deep venous thrombosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 May;89(5):1050-6.
1640. Epstein NE. Efficacy of pneumatic compression stocking prophylaxis in the prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following 139 lumbar laminectomies with instrumented fusions. *J Spinal Disord Tech*. 2006 Feb; 19(1):28-31.

1641. Epstein NE. Intermittent pneumatic compression stocking prophylaxis against deep venous thrombosis in anterior cervical spinal surgery: a prospective efficacy study in 200 patients and literature review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Nov 15;30(22):2538-43.

1642. Colwell CW Jr, Froimson MI, Mont MA, Ritter MA, Trousdale RT, Buehler KC, Spitzer A, Donaldson TK, Padgett DE. Thrombosis prevention after total hip arthroplasty: a prospective, randomized trial comparing a mobile compression device with low-molecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Mar;92(3):527-35.

1643. Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomized controlled trial. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2009 Apr;17(1):1-5.

Q65 - Una pompa plantare è efficace quanto un dispositivo di compressione intermittente degli arti inferiori per la profilassi del TEV?

Risposta/Raccomandazione. L'uso di una pompa plantare è efficace quanto un dispositivo di compressione intermittente degli arti inferiori, se utilizzata in combinazione con la profilassi farmacologica.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.07%, in disaccordo 1.97%, astenuti 2.96% (forte consenso).

Razionale. La TVP è una complicanza precoce comune dopo un intervento chirurgico sugli arti inferiori e lunghi periodi di immobilizzazione¹⁶⁴⁴⁻¹⁶⁴⁶. Un'accurata prevenzione di questi eventi è perciò di fondamentale importanza dopo un intervento ortopedico a carico dell'arto inferiore. La pompa plantare è un metodo riconosciuto di profilassi del TEV dopo chirurgia ortopedica¹⁶⁴⁷. La pompa plantare funziona in modo simile all'IPCD, in quanto simula il carico attivo nel paziente costretto a letto attraverso aumenti improvvisi e intermittenti del flusso venoso. Complessivamente, è stato dimostrato che la pompa plantare sostiene la circolazione venosa tanto quanto la normale deambulazione¹⁶⁴⁷⁻¹⁶⁴⁹.

Vari RCT hanno valutato l'efficacia della pompa plantare nei confronti della TVP e dell'EP dopo interventi ortopedici; sebbene venga spesso riportato un effetto significativo^{1647,1650-1653}, molti di questi studi presentano dei limiti, che includono una dimensione campionaria esigua^{1647,1650-1652} e la mancanza di analisi della potenza statistica^{1647,1650-1654}. Inoltre, la TVP e l'EP sono state diagnosticate mediante ecodoppler postoperatorio, flebografia ascendente o scintigrafia di perfusione indipendentemente dai sintomi, il che probabilmente sovrastima il numero di eventi^{1647,1650,1651,1653-1655}. Un certo numero di studi ha dimostrato che la pompa plantare

non è efficace come monoterapia contro il TEV ^{1651,1654-1658}. Ad esempio, un'ampia revisione retrospettiva a singolo centro di ¹⁶⁵⁹ interventi primari di PTA ha riscontrato che la pompa plantare da sola è meno efficace nel prevenire la TVP ¹⁶⁵⁸: i pazienti che utilizzavano solo la pompa plantare hanno avuto un'incidenza significativamente maggiore di TVP (9.5%) rispetto ai pazienti sottoposti a profilassi meccanica e farmacologica (fondaparinux 0.7%, enoxaparina 0.0%) combinate.

Tuttavia, è stato ripetutamente riportato che la profilassi combinata composta da pompa plantare e profilassi farmacologica riduce significativamente il rischio di TVP dopo interventi ortopedici rispetto alla somministrazione della sola profilassi farmacologica ^{1651,1654,1656,1658-1661}. Un RCT di Sakai et al. ha valutato l'efficacia della pompa plantare in 120 pazienti trattati con edoxaban dopo intervento di PTG ¹⁶⁵⁶, rilevando un'incidenza di TVP significativamente ridotta con la profilassi combinata mediante pompa plantare ed edoxaban (31.0%) rispetto al gruppo di controllo trattato solo con edoxaban (17.7%).

Un numero esiguo di studi ha confrontato direttamente la pompa plantare con l'IPCD degli arti inferiori. Sebbene un solo studio abbia riscontrato che l'IPCD è preferibile alla pompa plantare nella profilassi combinata meccanica e farmacologica del TEV ¹⁶⁴⁸, la maggior parte degli studi non riporta differenze significative tra i due dispositivi ^{1658,1660-1664}. Uno studio comparativo su 121 pazienti ha valutato l'efficacia dell'IPCD degli arti inferiori e della pompa plantare confrontando i valori pre- e postoperatori del D-dimero dopo intervento di PTA ¹⁶⁶³. A sette giorni dall'intervento, il valore medio del D-dimero era significativamente ridotto per entrambe le pompe (< 10 µg/ml), mentre nei pazienti che non utilizzavano alcuna pompa era significativamente più elevato (16.5 µg/ml) ¹⁶⁶³. Nonostante i risultati promettenti, i dati di correlazione tra casi clinici effettivi di TVP e il valore del D-dimero sono limitati, il che indebolisce la forza di queste scoperte ¹⁶⁶⁵. Uno studio controllato non randomizzato di Spain et al. ha confrontato l'incidenza di TVP in 184 pazienti ad alto rischio con fratture degli arti inferiori che utilizzavano la pompa plantare o un altro IPCD degli arti inferiori. L'incidenza di TVP (7% IPCD; 3% pompa plantare) e di EP (2 pompa plantare; 1 IPCD) è risultata simile tra i gruppi ¹⁶⁶⁴. È interessante notare che la pompa plantare può avere maggiori *compliance* e soddisfazione del paziente rispetto ad altri IPCD degli arti inferiori ^{1654,1655}. Le ragioni più comuni per la mancata *compliance* dei pazienti ricoverati includono calore/sudorazione, disagio e disturbi del sonno ^{1648,1654,1655,1666-1668}. Giacché la *compliance* a un IPCD degli arti inferiori è generalmente bassa e gli apparecchi sono spesso posizionati in modo errato, un dispositivo più piccolo e più semplice come la pompa plantare può

rappresentare un'opzione di facile utilizzo e meglio tollerata^{1667,1669,1670}. Per concludere, solo pochi studi hanno confrontato la pompa plantare con altri IPCD e nessuno di questi dispositivi meccanici di profilassi del TEV si è dimostrato superiore ad un altro. Comunque, la *compliance* del paziente e la facilità d'uso sono probabilmente migliori con una pompa plantare. Una revisione sistematica con metanalisi di sei RCT ha rilevato che un IPCD degli arti inferiori combinato con la profilassi farmacologica riduce il rischio di TVP dopo l'intervento di PTG e di PTA rispetto alla sola profilassi farmacologica¹⁶⁷¹. Anche le attuali linee guida dell'ACCP raccomandano di combinare agenti farmacologici antitrombotici con l'IPCD durante la degenza ospedaliera del paziente¹⁶⁷¹. In base alle prove attuali si possono trarre conclusioni simili per l'uso di una pompa plantare che, pertanto, è efficace quanto altri tipi di IPCD degli arti inferiori, se utilizzati in combinazione con la profilassi farmacologica.

Bibliografia

1644. Imberti D, Bianchi C, Zambon A, Parodi A, Merlino L, Gallerani M, Corrao G. Venous thromboembolism after major orthopaedic surgery: a population-based cohort study. Intern Emerg Med. 2012 Jun;7(3):243-9.
1645. Leizorovicz A, Turpie AG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A; SMART Study Group. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis. The SMART study. J Thromb Haemost. 2005 Jan;3(1):28-34.
1646. Choi BY, Huo MH. Venous thromboembolism following total knee replacement. J Surg Orthop Adv. 2007 Spring;16(1):31-5.
1647. Fordyce MJ, Ling RS. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. J Bone Joint Surg Br. 1992 Jan;74(1):45-9.
1648. Westrich GH, Taveras NA. Thromboembolic Disease Prophylaxis in Orthopaedic Surgery: Use of Mechanical Compression Devices. Tech Orthop. 2004; 19(4):283-92.
1649. Gardner AMN, Fox RH. The venous footpump: influence on tissue perfusion and prevention of venous thrombosis. Ann Rheum Dis. 1992 Oct;51(10):1173-8.
1650. Wilson NV, Das SK, Kakkar VV, Maurice HD, Smibert JG, Thomas EM, Nixon JE. Thromboembolic prophylaxis in total knee replacement. Evaluation of the A-V Impulse System. J Bone Joint Surg Br. 1992 Jan;74(1):50-2.

1651. 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 Feb;8(1):57-61.
1652. Asano H, Matsubara M, Suzuki K, Morita S, Shinomiya K. Prevention of pulmonary embolism by a foot sole pump. *J Bone Joint Surg Br*. 2001 Nov;83(8): 1130-2.
1653. 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 Jul;76(4):579-83.
1654. 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 Aug;80(8):1158-66.
1655. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement a randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Jul;86(5):639-42.
1656. Sakai T, Izumi M, Kumagai K, Kidera K, Yamaguchi T, Asahara T, Kozuru H, Jiuchi Y, Mawatari M, Osaki M, Motokawa S, Migita K. Effects of a Foot Pump on the Incidence of Deep Vein Thrombosis After Total Knee Arthroplasty in Patients Given Edoxaban: A Randomized Controlled Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(1): e2247.
1657. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, Didier D, Schneider PA. 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 Jul;81(4):654-9.
1658. Ishibe M, Kariya S. Deep venous thrombosis after mini-posterior total hip arthroplasty in Japanese patients. *Hip Int*. 2011 Nov-Dec;21(6):684-7.
1659. Haas SB, Insall JN, Scuderi GR, Windsor RE, Ghelman B. Pneumatic sequential-compression boots compared with aspirin prophylaxis of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1990 Jan;72(1): 27-31.
1660. 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 Jun;78(6):826-34.

1661. Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, Laskin RS, Haas SB, Sculco TP. VenaFlow plus Lovenox vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006 Sep;21(6)(Suppl 2): 139-43.
1662. Ilgenfritz FM, Meier JR. Venous velocity increase with a pneumatic foot compression garment. *Angiology*. 1994 Nov;45(11):949-52.
1663. Fujisawa M, Naito M, Asayama I, Kambe T, Koga K. Effect of calf-thigh intermittent pneumatic compression device after total hip arthroplasty: comparative analysis with plantar compression on the effectiveness of reducing thrombogenesis and leg swelling. *J Orthop Sci*. 2003;8(6):807-11.
1664. Spain DA, Bergamini TM, Hoffmann JF, Carrillo EH, Richardson JD. Comparison of sequential compression devices and foot pumps for prophylaxis of deep venous thrombosis in high-risk trauma patients. *Am Surg*. 1998 Jun;64(6): 522-5, discussion:525-6.
1665. Cofrancesco E, Cortellaro M, Corradi A, Ravasi F, Bertocchi F. Coagulation activation markers in the prediction of venous thrombosis after elective hip surgery. *Thromb Haemost*. 1997 Feb;77(2):267-9.
1666. Robertson KA, Bertot AJ, Wolfe MW, Barrack RL. Patient compliance and satisfaction with mechanical devices for preventing deep venous thrombosis after joint replacement. *J South Orthop Assoc*. 2000 Fall;9(3):182-6.
1667. Chan JC, Roche SJ, Lenehan B, O'sullivan M, Kaar K. Compliance and satisfaction with foot compression devices: an orthopaedic perspective. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007 Sep;127(7):567-71.
1668. Anand S, Asumu T. Patient acceptance of a foot pump device used for thromboprophylaxis. *Acta Orthop Belg*. 2007 Jun;73(3):386-9.
1669. Anglen JO, Goss K, Edwards J, Huckfeldt RE. Foot pump prophylaxis for deep venous thrombosis: the rate of effective usage in trauma patients. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1998 Aug;27(8):580-2.
1670. Dietz MJ, Ray JJ, Witten BG, Frye BM, Klein AE, Lindsey BA. Portable compression devices in total joint arthroplasty: poor outpatient compliance. *Arthroplast Today*. 2020 Mar 6;6(1):118-22.
1671. Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, Lee S, Kluger J, Makanji S, Ashaye A, White CM. Comparative effectiveness of combined pharmacologic and mechanical thromboprophylaxis versus either method alone in major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2013 Mar;33(3):275-83.

Q66 - L'uso di calze compressive ha un ruolo nella profilassi del TEV in pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. Le calze elastiche a compressione possono fornire una qualche protezione contro il TEV.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 87.79%, in disaccordo 8.92%, astenuti 3.29% (forte consenso).

Razionale. Gli agenti meccanici possono essere utilizzati da soli o in combinazione con altri, compresi gli agenti anticoagulanti, come profilassi contro il TEV. La tromboprofilassi meccanica prevede una rapida mobilizzazione e deambulazione postoperatoria, IPCD e l'uso di GCS, che applicano un diverso grado di pressione a parti diverse della gamba.

L'efficacia delle GCS nel prevenire il TEV dopo interventi ortopedici è controversa, con studi che riportano risultati contrastanti. Uno studio prospettico su 440 pazienti asiatici sottoposti a intervento di PTG ha randomizzato i pazienti per non ricevere alcuna profilassi oppure utilizzare GCS o IPCD o EBPM. Si è osservato un tasso significativamente più basso di TVP nei pazienti trattati con IPCD (8%, $p = 0.032$) o enoxaparina (6%, $p = 0.001$). I pazienti che utilizzavano GCS avevano un tasso più basso di TVP asintomatica (13%) rispetto al gruppo di controllo (22%), ma la differenza non era statisticamente significativa¹⁶⁷². Questa osservazione suggerisce che l'uso di GCS può fornire un certo grado di protezione contro la TVP rispetto al non ricevere alcuna tromboprofilassi, ma è probabile che l'effetto sia sostanzialmente inferiore a quello fornito dagli anticoagulanti e dall'IPCD.

Camporese et al. hanno valutato l'incidenza combinata di TVP prossimale asintomatica, TEV sintomatico e mortalità per qualsiasi causa in 1761 pazienti adulti sottoposti ad artroscopia di ginocchio. I pazienti sono stati randomizzati per indossare GCS per 7 giorni (660 pazienti) o ricevere un'iniezione sottocutanea quotidiana di EBPM per 7 giorni (657 pazienti) o 14 giorni (444 pazienti). A 3 mesi l'incidenza cumulativa di TVP prossimale asintomatica, TEV sintomatico e mortalità per qualsiasi causa è stata di 3.2% (21 su 660) nel gruppo GCS, 0.9% (6 su 657 pazienti) nel gruppo EBPM per 7 giorni ($p = 0.005$) e 0.9% (4 su 444 pazienti) nel gruppo EBPM per 14 giorni¹⁶⁷³.

Poiché la profilassi farmacologica sembra essere più protettiva delle GCS nei confronti della TVP, l'uso delle GCS nei pazienti che stanno ricevendo contemporaneamente una profilassi anticoagulante potrebbe non essere

necessario. Cohen et al. hanno condotto uno studio prospettico randomizzato su 795 pazienti sottoposti a intervento di PTA elettiva e di emergenza e osteosintesi di frattura femorale per determinare se l'aggiunta di GCS a fondaparinux conferisse un beneficio aggiuntivo. Il fondaparinux è stato somministrato dopo l'intervento per 5-9 giorni, da solo (400 pazienti) o in combinazione con GCS (395 pazienti) indossate per una media di 42 giorni. La prevalenza di TVP asintomatica è risultata simile nei due gruppi (5.5 e 4.8% rispettivamente, $p = 0.69$)¹⁶⁷⁴. In un'altra revisione sistematica, recentemente Milinis et al. non hanno riportato alcuna ulteriore riduzione del tasso di TVP confrontando pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica o addominale e trattati con anticoagulante con e senza GCS¹⁶⁷⁵.

Analogamente, poiché l'IPCD ha dimostrato di fornire una profilassi efficace, l'uso concomitante di GCS in pazienti che utilizzano IPCD potrebbe non fornire una protezione aggiuntiva. In uno studio comparativo su 846 pazienti consecutivi sottoposti a intervento di PTA o PTG Pitto et al. hanno riportato che i pazienti che utilizzavano GCS e IPCD avevano un tasso simile di TVP ed EP a coloro che utilizzavano solo IPCD¹⁶⁷⁶. C'è carenza di ampi RCT che valutino l'efficacia delle GCS per la prevenzione della TVP in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica, con alcuni studi probabilmente sottodimensionati¹⁶⁷² o che hanno utilizzato le GCS in combinazione con altri metodi meccanici o diversi agenti farmacologici. Questi fattori riducono la capacità di determinare se le GCS debbano essere prescritte dopo un intervento. Per superare questi limiti alcuni ricercatori recentemente hanno condotto delle revisioni sistematiche. Lin et al. hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza della profilassi farmacologica con e senza l'uso di GCS in pazienti sottoposti a chirurgia dell'anca, includendo nella revisione sistematica tre studi pubblicati tra il 1989 e il 2007. La profilassi farmacologica comprendeva destrano, fondaparinux ed EBPM. Complessivamente, 478 pazienti utilizzavano una combinazione di profilassi farmacologica e GCS e 779 utilizzavano solo la profilassi farmacologica. Si è osservato un tasso significativamente più basso di TVP distale nel gruppo sottoposto a profilassi combinata (OR 0.46, $p = 0.03$), che ha mostrato tassi simili di TVP prossimale ed EP rispetto al gruppo che utilizzava la sola profilassi farmacologica (OR 0.66, $p = 0.13$ e OR 0.91, $p = 0.86$, rispettivamente)¹⁶⁷⁷. Si può però obiettare che questo studio includeva un numero limitato di pazienti, alcuni dei quali avevano ricevuto una profilassi farmacologica obsoleta.

Più recentemente Sachdeva et al. hanno condotto una revisione sistematica per valutare l'efficacia delle GCS nella prevenzione della TVP in pazienti medici e chirurgici ospedalizzati. Sono stati inclusi venti RCT che

comprendevano 1681 pazienti e 1172 singole gambe. Sei dei 20 RCT includevano pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica. Le GCS sono state applicate il giorno prima dell'intervento o il giorno stesso e indossate fino alla dimissione o fino a quando i pazienti non sono stati completamente mobili. La durata del follow-up variava da 7 a 14 giorni. Considerando tutte le specialità, il gruppo con GCS ha mostrato un rischio significativamente più basso di TVP distale (9%) e prossimale (1%) rispetto al gruppo di controllo (senza GCS) (21% e 5%, rispettivamente) ($p < 0.001$ e $p < 0.001$, rispettivamente). Gli autori hanno concluso che esistono prove di alta qualità che le GCS siano efficaci nel ridurre il rischio di TVP nei pazienti ospedalizzati sottoposti a chirurgia generale e ortopedica, con o senza altri metodi di tromboprofilassi, mentre c'erano prove di qualità moderata che le GCS riducessero il rischio di TVP prossimale e prove di bassa qualità che potessero ridurre il rischio di PE ¹⁶⁷⁸. Questi risultati hanno confermato quanto proposto dagli autori in una revisione sistematica precedente ¹⁶⁷⁹.

Riassumendo, le GCS possono essere utilizzate da sole o in combinazione con altre forme di tromboprofilassi. È probabile che l'effetto protettivo sia aggiuntivo e possa essere inferiore se usate in contemporanea alla profilassi farmacologica o all'IPCD.

Bibliografia

1672. Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2009 Apr;17(1):1-5.

1673. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, Ntita K, Salmistraro G, Frangos C, Rossi F, Cordova R, Franz F, Zucchetta P, Kontothanassis D, Andreozzi GM; KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 15;149(2):73-82.

1674. 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 Jul;89(7):887-92.

1675. Milinis K, Shalhoub J, Coupland AP, Saliccioli JD, Thapar A, Davies AH. The effectiveness of graduated compression stockings for prevention of venous thromboembolism in orthopedic and abdominal surgery patients requiring extended pharmacologic thromboprophylaxis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018 Nov; 6(6):766-777.e2.

1676. Pitto RP, Young S. Foot pumps without graduated compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis in total joint replacement: efficacy, safety and patient compliance. A comparative, prospective clinical trial. *Int Orthop*. 2008 Jun; 32(3):331-6.

1677. Lin FF, Lin CH, Chen B, Zheng K. Combination prophylaxis versus pharmacologic prophylaxis alone for preventing deep vein thrombosis in hip surgery. *Hip Int*. 2016 Nov 10;26(6):561-6.

1678. Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 3;11: CD001484.

1679. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 17;(12):CD001484.

Q67 - C'è differenza tra i diversi tipi di dispositivi di compressione pneumatica intermittente (IPCD)?

Risposta/Raccomandazione. Le prove attuali non dimostrano differenze notevoli negli esiti clinici tra i diversi tipi di IPCD. Comunque, i dispositivi con sensori di monitoraggio del paziente e compressione sequenziale possono migliorare la *compliance* del paziente.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.76%, in disaccordo 1.90%, astenuti 3.33% (forte consenso).

Razionale. Attualmente sono disponibili numerosi tipi di IPCD ¹⁶⁸⁰⁻¹⁶⁸². Questi dispositivi possono essere classificati in base alla posizione anatomica di applicazione, come compressione coscia-polpaccio, compressione del solo polpaccio e compressione del piede. Inoltre, gli IPCD possono essere suddivisi in dispositivi a pressione sequenziale o uniforme, a gonfiaggio graduale o rapido e in portatili (ambulatoriali) o fissi (in ospedale) ^{1681,1682}. La valutazione dell'efficacia degli IPCD è complicata dall'inclusione negli studi pubblicati di vari tipi e dosaggi di farmaci anticoagulanti e antitrombotici. Gli esiti valutati includono TEV (TVP ed EP), eventi avversi, come sanguinamento e gonfiore postoperatori, facilità di applicazione e di utilizzo e *compliance* del paziente al dispositivo ¹⁶⁸¹⁻¹⁶⁸⁷.

Non è possibile determinare le differenze in termini di efficacia e di altri esiti tra i numerosi IPCD in commercio, poiché questi dispositivi sono stati valutati in pochi RCT che erano sottodimensionati ^{1682,1688}.

L'influenza dell'entità della pressione, della velocità di gonfiaggio, del momento di inizio e della durata della profilassi per ottenere il massimo beneficio non sono ancora chiari ^{1689,1690}. Ci sono poche prove per il confronto

dell'efficacia dell'IPCD tra interventi ortopedici diversi, sebbene i benefici siano stati generalmente accettati negli interventi di PTG e PTA e nella chirurgia per frattura di femore^{1681,1682,1688,1690}.

In una revisione sistematica Zhang et al.¹⁶⁸² hanno segnalato un RCT che confrontava i pazienti sottoposti a compressione coscia-polpaccio (n = 58) con pazienti sottoposti a compressione del piede (n = 63) nelle prime 3 settimane dopo un intervento di PTA. Non si sono rilevati casi di TVP o EP sintomatica in nessuno dei due gruppi, mentre il gonfiore postoperatorio della coscia, misurato dalla sua circonferenza, è risultato significativamente più lieve nel gruppo con compressione coscia-polpaccio (1.22%) rispetto al gruppo con compressione del piede (3.19%)^{1682,1691}. Questo studio era sottodimensionato, con un alto rischio di bias. Una recente metanalisi ha rilevato che le pompe venose plantari riducevano il tasso di TEV dopo intervento di PTA e PTG rispetto alla profilassi farmacologica¹⁶⁹². Una revisione completa sull'uso dell'IPCD in chirurgia ortopedica ha formulato raccomandazioni basate sui livelli di evidenza e sull'aderenza a linee guida¹⁶⁹³. In ciascuna categoria di valutazione le calze compressive da sole avevano il voto più basso e l'IPCD sequenziale sotto il ginocchio regolato dal flusso venoso aveva il voto più alto¹⁶⁹³. Tuttavia, questa revisione includeva studi con un basso livello di evidenza. La superiorità dell'IPCD a seconda della posizione anatomica è incerta e per determinarla sarebbero necessari studi di alta qualità con elevato numero di pazienti.

Un dispositivo di compressione sequenziale (SCD) sembrerebbe emodinamicamente più efficace a causa dell'aumento nel flusso sanguigno e della prevenzione della stasi venosa, un fattore all'origine della TVP^{1683,1694}. Uno studio comparativo retrospettivo di 1577 casi sottoposti a intervento di artroprotesi ha riportato che i pazienti trattati con SCD avevano un tasso di TEV più basso, una migliore *compliance* e una durata della degenza ospedaliera più breve rispetto a quelli trattati con un IPCD non sequenziale¹⁶⁹⁵. Altri studi clinici non hanno riportato differenze significative nell'incidenza di TEV confrontando l'IPCD sequenziale con quello uniforme^{1694,1696}. Non esistono studi comparativi di alta qualità e con potenza adeguata in merito al tipo di compressione.

Pavon et al.¹⁶⁸¹ hanno condotto una revisione sistematica completa di 14 RCT con 2633 casi e 3 studi osservazionali con 1724 casi per valutare l'efficacia dell'IPCD nei pazienti dopo intervento di artroprotesi. Solo 3 RCT confrontavano direttamente diversi tipi di IPCD per episodi di TEV^{1688,1697,1698}. Un RCT con potenza adeguata (rischio moderato di bias) su 423 pazienti sottoposti a intervento di PTG ha confrontato un SCD per polpaccio a gonfiaggio rapido (VenaFlow [Aircast, Summit, NJ]) con un SCD per polpaccio a

gonfiaggio lento (Kendall SCD [Kendall, Mansfield, MA]). Il tasso di TVP era significativamente inferiore nel gruppo a gonfiaggio rapido rispetto al gruppo a compressione lenta ¹⁶⁸⁸. Un altro RCT probabilmente sottodimensionato (rischio di bias alto) ha confrontato il Kendall SCD con un IPCD a gonfiaggio rapido (PlexiPulse [NuTech, San Antonio, TX]) in 107 pazienti sottoposti a intervento per frattura pelvica e non ha riscontrato differenze tra i due gruppi nel tasso di episodi di TEV¹⁶⁹⁷. Anche un terzo RCT, probabilmente sottodimensionato (rischio di bias moderato), ha confrontato il Kendall SCD con il PlexiPulse in 136 pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale e non ha riportato differenze significative ¹⁶⁹⁸. In questi tre RCT non si sono verificati episodi emorragici maggiori ^{1688,1697,1698}. La revisione sistematica ha concluso che le prove attuali per guidare la scelta di uno specifico dispositivo o di una tipologia di dispositivo sono limitate ¹⁶⁸¹, con l'ulteriore avvertimento che alcuni dei dispositivi valutati in questi studi oggi non sono più disponibili. Nonostante i benefici dell'IPCD, la ricerca ha mostrato una notevole variabilità nella *compliance* all'uso dell'IPCD che va da 40% a 89% ¹⁶⁹⁹ e una revisione sistematica ha identificato diversi fattori che influenzano la *compliance* come il disagio e la mobilitazione del paziente ¹⁷⁰⁰. Nel valutare la *compliance* a diversi IPCD, una revisione sistematica ha considerato tre RCT ^{1697,1698,1701} che includevano 308 pazienti e 3 studi osservazionali ^{1696,1702,1703} che includevano 1724 pazienti ¹⁶⁸¹. Due studi hanno confrontato il dispositivo per piede PlexiPulse e il dispositivo per polpaccio-coscia SCD Kendall rispetto alla facilità d'uso. Un RCT di dimensioni moderate non ha riportato differenze nelle valutazioni del comfort ¹⁶⁹⁸. Uno studio osservazionale più ampio ha rilevato che il dispositivo PlexiPulse era più comodo ¹⁷⁰³. Un altro piccolo RCT, confrontando la facilità d'uso tra il dispositivo Kendall al polpaccio a intermittenza lenta e il dispositivo al polpaccio Flowtron (Huntleigh, Manalapan, NJ) uniforme a compressione lenta, ha riportato che il Flowtron era più comodo per i pazienti e più conveniente per il personale ospedaliero ¹⁷⁰¹. Uno studio osservazionale ha confrontato cinque differenti dispositivi, con molti tipi diversi di manicotti e non ha rilevato differenze significative nella facilità d'uso ¹⁶⁹⁶. Confrontando la *compliance* del paziente in ospedale, non si sono evidenziate associazioni coerenti tra i dispositivi dello specifico fabbricante o la posizione della manica e la *compliance* del paziente ¹⁶⁸¹. Si ritiene che l'aggiunta della tecnologia di rilevamento del paziente, come quella del Kendall SCD, migliori la *compliance* del paziente e la capacità del personale sanitario di monitorarne la terapia.

Di recente sono stati sviluppati IPCD portatili da usare dopo l'intervento chirurgico e a casa che potenzialmente consentono di migliorare *compliance* e soddisfazione del paziente e di continuare la profilassi meccanica del

TEV dopo la dimissione¹⁷⁰⁴⁻¹⁷⁰⁶. Sebbene l'IPCD portatile abbia mostrato un'efficace profilassi meccanica del TEV dopo interventi di PTA e PTG¹⁶⁹⁵, l'evidenza è limitata per la presenza di variabili confondenti. Uno studio osservazionale ha riportato che un IPCD portatile (mobile) presentava una *compliance* significativamente migliore, un tasso più basso di TVP, una riduzione dell'EP sintomatica e una minore durata della degenza ospedaliera rispetto a un IPCD fisso¹⁶⁹⁵, comunque a tutti i pazienti era stata somministrata anche una profilassi farmacologica con EBPM¹⁶⁹⁵.

Sebbene sussistano differenze importanti tra i vari IPCD nella posizione anatomica del manicotto, nella modalità di gonfiaggio e nella portabilità del dispositivo, le prove disponibili sono limitate per raccomandare un determinato tipo di IPCD per i pazienti sottoposti a una specifica procedura chirurgica.

Bibliografia

1680. Kohro S, Yamakage M, Sato K, Sato JI, Namiki A. Intermittent pneumatic foot compression can activate blood fibrinolysis without changes in blood coagulability and platelet activation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 May;49(5): 660-4.
1681. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Kosinski AS, Beadles CA, Ortel TL, Nagi A, Williams JW Jr. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2016 Feb;31(2):524-32.
1682. Zhao JM, He ML, Xiao ZM, Li TS, Wu H, Jiang H. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 22; (12):CD009543.
1683. Tamowicz B, Mikstacki A, Urbanek T, Zawilska K. Mechanical methods of venous thromboembolism prevention: from guidelines to clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2019 May 31;129(5):335-41.
1684. Kim KI, Kim DK, Song SJ, Hong SJ, Bae DK. Pneumatic compression device does not show effective thromboprophylaxis following total knee arthroplasty in a low incidence population. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019 Feb;105(1):71-5.
1685. Ngarmukos S, Kim KI, Wongsak S, Chotanaphuti T, Inaba Y, Chen CF, Liu D; Asia-Pacific (AP) Region Venous Thromboembolism (VTE) Consensus Group. AsiaPacific venous thromboembolism consensus in knee

- and hip arthroplasty and hip fracture surgery: Part 1. Diagnosis and risk factors. *Knee Surg Relat Res.* 2021 Jun 19;33(1):18.
1686. Flevas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev.* 2018 Apr 27;3(4):136-48.
1687. Lau BD, Haut ER. Practices to prevent venous thromboembolism: a brief review. *BMJ Qual Saf.* 2014 Mar;23(3):187-95.
1688. Lachiewicz PF, Kelley SS, Haden LR. Two mechanical devices for prophylaxis of thromboembolism after total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Nov;86(8):1137-41.
1689. Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest.* 2003 Dec;124(6)(Suppl):386S-92S.
1690. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Oct 2;95(19): 1801-11.
1691. Fujisawa M, Naito M, Asayama I, Kambe T, Koga K. Effect of calf-thigh intermittent pneumatic compression device after total hip arthroplasty: comparative analysis with plantar compression on the effectiveness of reducing thrombogenesis and leg swelling. *J Orthop Sci.* 2003;8(6):807-11
1692. Pour AE, Keshavarzi NR, Purtill JJ, Sharkey PF, Parvizi J. Is venous foot pump effective in prevention of thromboembolic disease after joint arthroplasty: a metaanalysis. *J Arthroplasty.* 2013 Mar;28(3):410-7.
1693. Pierce TP, Cherian JJ, Jauregui JJ, Elmallah RK, Lieberman JR, Mont MA. A Current Review of Mechanical Compression and Its Role in Venous Thromboembolic Prophylaxis in Total Knee and Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015 Dec; 30(12):2279-84.
1694. MacLellan DG, Fletcher JP. Mechanical compression in the prophylaxis of venous thromboembolism. *ANZ J Surg.* 2007 Jun;77(6):418-23.
1695. Froimson MI, Murray TG, Fazekas AF. Venous thromboembolic disease reduction with a portable pneumatic compression device. *J Arthroplasty.* 2009 Feb; 24(2):310-6.
1696. Proctor MC, Greenfield LJ, Wakefield TW, Zajkowski PJ. A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection. *J Vasc Surg.* 2001 Sep; 34(3):459-63, discussion :463-4.

1697. Stannard JP, Riley RS, McClenney MD, Lopez-Ben RR, Volgas DA, Alonso JE. Mechanical prophylaxis against deep-vein thrombosis after pelvic and acetabular fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2001 Jul;83(7):1047-51. 1
1698. Wood KB, Kos PB, Abnet JK, Ista C. Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery: a comparison study of external devices. *J Spinal Disord*. 1997 Jun;10(3):209-14.
1699. Craigie S, Tsui JF, Agarwal A, Sandset PM, Guyatt GH, Tikkin- en KA. Adherence to mechanical thromboprophylaxis after surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2015 Oct;136(4):723-6.
1700. Greenall R, Davis RE. Intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention: a systematic review on factors affecting adherence. *BMJ Open*. 2020 Sep 3;10(9):e037036.
1701. Pagella P, Cipolle M, Sacco E, Matula P, Karoly E, Bokovoy J. A randomized trial to evaluate compliance in terms of patient comfort and satisfaction of two pneumatic compression devices. *Orthop Nurs*. 2007 May-Jun;26(3):169-74.
1702. Bockheim HM, McAllen KJ, Baker R, Barletta JF. Mechanical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in surgical patients: a prospective trial evaluating compliance. *J Crit Care*. 2009 Jun;24(2):192-6.
1703. Robertson KA, Bertot AJ, Wolfe MW, Barrack RL. Patient compliance and satisfaction with mechanical devices for preventing deep venous thrombosis after joint replacement. *J South Orthop Assoc*. 2000 Fall;9(3):182-6.
1704. Colwell CW Jr, Froimson MI, Anseth SD, Giori NJ, Hamilton WG, Barrack RL, Buehler KC, Mont MA, Padgett DE, Pulido PA, Barnes CL. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Feb 5;96(3):177-83.
1705. Colwell CW Jr, Froimson MI, Mont MA, Ritter MA, Trousdale RT, Buehler KC, Spitzer A, Donaldson TK, Padgett DE. Thrombosis prevention after total hip arthroplasty: a prospective, randomized trial comparing a mobile compression device with low-molecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Mar;92(3): 527-35.
1706. Takahashi Y, Takahira N, Shibuya M, Uchiyama K, Fukushima K, Iwase D, Kawamura T, Miyagi M, Higashiyama R, Moriya M, Sakai K, Tsuda K, Sakamoto M, Akamine A, Takaso M. A portable pneumatic compression device to prevent venous thromboembolism in orthopedic patients with the highest risks of both

venous thrombosis and bleeding: A case series study. J Orthop Surg (Hong Kong). 2020 JanApr;28(1):2309499020905711.

Q68 - Nei pazienti con TVP distale acuta confermata, l'uso del dispositivo di compressione meccanica deve essere interrotto nell'arto interessato?

Risposta/Raccomandazione. Il medico può continuare l'uso del dispositivo di compressione meccanica (MCD) nei pazienti con TVP distale acuta in combinazione con il protocollo di trattamento della TVP (anticoagulazione), come raccomandato nelle attuali linee guida.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 85.00%, in disaccordo 9.00%, astenuti 6.00% (forte consenso).

Razionale. Il TEV costituisce una delle principali sfide interdisciplinari nell'assistenza sanitaria ¹⁷⁰⁷, rappresentando una complicanza comune per i pazienti ospedalizzati che può prolungare la degenza ospedaliera e causare un aumento significativo della morbidità e della mortalità ¹⁷⁰⁷⁻¹⁷¹⁰. I pazienti critici e quelli che hanno subito interventi chirurgici maggiori sono particolarmente a rischio di TEV, cioè a rischio di TVP ed EP ^{1708,1711}. Questi eventi derivano dall'influenza dinamica di 3 fattori: ipercoagulabilità, stasi venosa e danno endovascolare, comunemente riconosciuti come triade di Virchow ^{1709,1711}.

La strategia profilattica del TEV più antica e semplice è la mobilizzazione precoce ¹⁷⁰⁷, ma questo metodo non è sempre attuabile in alcuni individui, come i pazienti critici o traumatologici. Per questo motivo negli anni si sono profusi sforzi significativi per studiare delle alternative profilattiche per il TEV, come la profilassi farmacologica e quella meccanica ¹⁷¹¹. I metodi farmacologici presentati nelle attuali linee guida riducono considerevolmente il rischio di TEV, come è stato evidenziato nella maggior parte delle situazioni cliniche attraverso tutti gli studi disponibili ^{1707,1708}. Gli MCD sono una misura profilattica alternativa che è stata raccomandata nelle recenti linee guida, principalmente come strategia combinata con la profilassi farmacologica nei pazienti ad alto rischio ¹⁷¹²⁻¹⁷¹⁴.

L'uso degli MCD ha spaziato da IPCD e compressione sequenziale di polpaccio e coscia, a pompe di compressione plantare e persino maniche di compressione applicate agli arti superiori ¹⁷¹⁵. Questi dispositivi esercitano il loro effetto profilattico diminuendo la stasi venosa periferica e promuovendo la fibrinolisi endogena, contribuendo a un flusso ematico continuo e alla potenziale dissoluzione del coagulo ^{1707,1710}. I vari

tipi di MCD possono variare in base alla velocità di gonfiaggio del manicotto, alla durata della compressione, alla durata dello sgonfiaggio, nonché al ciclo fisso rispetto al ciclo attivato fisiologicamente. Nessun dispositivo meccanico si è dimostrato superiore all'altro ¹⁷¹⁶⁻¹⁷²⁰. Questi metodi sono stati utilizzati nella profilassi della TVP in uno spettro di pazienti che comprende i malati da un punto di vista medico, i pazienti traumatologici e quelli sottoposti a interventi di artroprotesi elettiva d'anca e di ginocchio. Gli studi hanno dimostrato la loro efficacia nella profilassi della TVP in combinazione con un agente farmacologico e singolarmente come strategia a sé stante ¹⁷²⁵.

Sebbene la compressione meccanica sia riconosciuta come una strategia trombopprofilattica efficace, il suo ruolo nell'ambito di una TVP distale acuta rimane una questione dubbia che non è ben definita nella letteratura attuale. La maggior parte della controversia sull'uso di strategie di compressione nella TVP accertata sembra basata su ragioni teoriche, giacché la compressione potrebbe promuovere lo spostamento del coagulo e causare un'EP, anche se nessun dato supporta questa idea ¹⁷²⁶. È il caso di Siddiqui et al. che hanno presentato un paziente che ha sviluppato un EP in un'apparente associazione temporale con l'attivazione di una pompa di compressione pneumatica degli arti inferiori per la profilassi intraoperatoria della TVP durante l'intervento chirurgico per ostruzione dell'intestino tenue. Tuttavia, non è stata stabilita alcuna causalità ¹⁷²⁷. Inoltre, Parvizi et al. attraverso uno studio trasversale retrospettivo hanno dimostrato l'assenza di una relazione statisticamente significativa tra TVP degli arti inferiori ed EP ¹⁷²⁸.

Analogamente uno studio di coorte prospettico di Hou et al. ha valutato la sicurezza dell'applicazione postoperatoria dell'IPCD in pazienti con TVP preesistente sottoposti a chirurgia articolare. Lo studio suggerisce che l'IPCD riduce il rischio di EP sintomatica nei pazienti in generale dopo un intervento chirurgico, senza un aumento del tasso di EP postoperatoria nei pazienti con TVP distale ¹⁷²⁹. Inoltre, una revisione sistematica di Rabe et al. ha valutato i rischi e le controindicazioni dei trattamenti compressivi medicali, incluso il loro utilizzo nella TVP acuta ¹⁷²⁶. In questa revisione gli autori hanno presentato la coorte di Partsch et al. che sottoposta a profilassi farmacologica, compressione e deambulazione per TVP sintomatica acuta non ha presentato un aumento significativo della percentuale di EP rispetto a pazienti con TVP trattati con profilassi farmacologica (EBPM) e riposo a letto ¹⁷³⁰. Tre RCT hanno inoltre dimostrato che la mobilitazione precoce non aumenta la frequenza dell'EP rispetto al riposo a letto nei pazienti con TVP trattati con anticoagulanti ¹⁷³¹⁻¹⁷³³. In un altro RCT i pazienti con trombosi venosa superficiale isolata trattati con EBPM e calze compressive

hanno dimostrato una più rapida regressione del trombo e nessun aumento del rischio di EP rispetto al solo trattamento solo EBPM ¹⁷³⁴. Sulla base di questi studi, la revisione di Rabe et al. fornisce raccomandazioni a favore della terapia compressiva (incluso l'IPCD) negli eventi trombotici acuti, con risultati favorevoli se applicata con cautela ¹⁷²⁶. La terapia compressiva nella fase acuta della TVP ha ridotto l'insorgenza di dolore alla compressione del polpaccio e l'incidenza di iperpigmentazione, venectasia e indurimento cutaneo, segni cutanei irreversibili associati alla sindrome post-trombotica (PTS) ¹⁷³⁵⁻¹⁷³⁷. Tuttavia, queste osservazioni si basano su popolazioni diverse, disegni di studio ed *endpoint* incoerenti, che forniscono scarsa significatività e generalizzabilità dei dati.

Questi risultati mettono in discussione l'impressione comune e alcune delle affermazioni che, in presenza di una TVP distale acuta, considerano l'uso di MCD una pratica non sicura o addirittura una controindicazione. Attualmente non esiste un rapporto dati o uno studio completo che confermi che la compressione delle vene con un coagulo accertato comporti un aumento del rischio di EP o di PTS ^{1726,1732,1738}. Le conclusioni qui presentate suggeriscono che il proseguimento di questa misura profilattica durante una TVP distale acuta può avere alcuni vantaggi. Tuttavia, gli studi disponibili forniscono prove limitate con caratteristiche eterogenee e modesta rilevanza. Sono pertanto necessari ulteriori studi per fornire prove solide del ruolo dell'MCD nell'ambito di una TVP distale acuta. La ricerca futura dovrebbe contemplare una popolazione omogenea randomizzata, valutare tipi specifici di MCD, oltre a specifici *endpoint* che dimostrino il beneficio della terapia compressiva continua nell'ambito di una TVP distale. Sulla base dei risultati presentati dagli studi già menzionati, esiste una serie limitata di prove a sostegno dell'uso della compressione meccanica nell'ambito di una TVP distale acuta in combinazione con l'approccio terapeutico (anticoagulante) della TVP indicato nelle attuali linee guida. I medici potrebbero continuare l'MCD in pazienti con TVP acuta distale, basando questa decisione sul proprio giudizio clinico poiché questa terapia non sostituisce la gestione della TVP acuta secondo le linee guida esistenti. I medici dovrebbero essere allertati per prove emergenti che possano contraddire i risultati attuali.

Bibliografia

1707. Tamowicz B, Mikstacki A, Urbanek T, Zawilska K. Mechanical methods of venous thromboembolism prevention: from guidelines to clinical practice. *Pol Arch Intern Med.* 2019 May 31;129(5):335-41.

1708. Vandenbriele C, Van der Linden L, Vanassche T, Verhamme P. Intermittent pneumatic compression on top of pharmacological thromboprophylaxis in intensive care: added value or added cost? *J Thorac Dis.* 2019 May;11(5):1734-7.
1709. Wang Y, Huang D, Wang M, Liang Z. Can Intermittent Pneumatic Compression Reduce the Incidence of Venous Thrombosis in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec;26: 1076029620913942.
1710. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Kosinski AS, Beadles CA, Ortel TL, Nagi A, Williams JW Jr. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty.* 2016 Feb;31(2): 524-32.
1711. Tyagi V, Tomaszewski P, Lukasiewicz A, Theriault S, Pelker R. The Role of Intraoperative Intermittent Pneumatic Compression Devices in Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics.* 2018 Jan 1;41(1):e98-103.
1712. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ, Ntouvas I. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Sep 7;9:CD005258.
1713. Kim YH, Anil V, Gaurav A, Park JW, Kim JS. Mechanical thromboprophylaxis would suffice after total knee arthroplasties in Asian patients? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019 Feb;139(2):167-71.
1714. Zhao JM, He ML, Xiao ZM, Li TS, Wu H, Jiang H. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 22;(12): CD009543.
1715. Kakkos SK, Szendro G, Griffin M, Daskalopoulou SS, Nicolaides AN. The efficacy of the new SCD response compression system in the prevention of venous stasis. *J Vasc Surg.* 2000 Nov;32(5):932-40.
1716. Lachiewicz PF, Kelley SS, Haden LR. Two mechanical devices for prophylaxis of thromboembolism after total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Nov;86(8):1137-41.
1717. Pagella P, Cipolle M, Sacco E, Matula P, Karoly E, Bokovoy J. A randomized trial to evaluate compliance in terms of patient comfort and satisfaction of two pneumatic compression devices. *Orthop Nurs.* 2007 MayJun;26(3):169-74.

1718. Robertson KA, Bertot AJ, Wolfe MW, Barrack RL. Patient compliance and satisfaction with mechanical devices for preventing deep venous thrombosis after joint replacement. *J South Orthop Assoc.* 2000 Fall;9(3):182-6.
1719. Wood KB, Kos PB, Abnet JK, Ista C. Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery: a comparison study of external devices. *J Spinal Disord.* 1997 Jun;10(3):209-14.
1720. Proctor MC, Greenfield LJ, Wakefield TW, Zajkowski PJ. A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection. *J Vasc Surg.* 2001 Sep; 34(3):459-63, discussion:463-4.
1721. Stone MH, Limb D, Campbell P, Stead D, Culleton G. A comparison of intermittent calf compression and enoxaparin for thromboprophylaxis in total hip replacement. A pilot study. *Int Orthop.* 1996;20(6):367-9.
1722. 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 Aug;80(8):1158-66.
1723. Edwards JZ, Pulido PA, Ezzet KA, Copp SN, Walker RH, Colwell CW Jr. Portable compression device and low-molecular-weight heparin compared with low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2008 Dec;23(8):1122-7.
1724. Silbersack Y, Taute BM, Hein W, Podhaisky H. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip and knee replacement. Low-molecular-weight heparin in combination with intermittent pneumatic compression. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Aug;86(6):809-12.
1725. Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM; Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg.* 2003 Nov;90(11):1338-44.
1726. Rabe E, Partsch H, Morrison N, Meissner MH, Mosti G, Lattimer CR, Carpentier PH, Gaillard S, Jünger M, Urbanek T, Hafner J, Patel M, Wu S, Caprini J, Lurie F, Hirsch T. Risks and contraindications of medical compression treatment-A critical reappraisal. An international consensus statement. *Phlebology.* 2020 Aug; 35(7):447-60.
1727. Siddiqui AU, Buchman TG, Hotchkiss RS. Pulmonary embolism as a consequence of applying sequential compression device on legs in a patient asymptomatic of deep vein thrombosis. *Anesthesiology.* 2000 Mar;92(3):880-2.

1728. Parvizi J, Parmar R, Raphael IJ, Restrepo C, Rothman RH. Proximal deep venous thrombosis and pulmonary embolus following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Sep;29(9):1846-8.
1729. Hou H, Yao Y, Zheng K, Teng H, Rong Z, Chen D, Xu Z, Shi D, Dai J, Li X, Jiang Q. Does intermittent pneumatic compression increase the risk of pulmonary embolism in deep venous thrombosis after joint surgery? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Apr;27(3):246-51.
1730. Partsch H. Therapy of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, leg compression and immediate ambulation. *Vasa*. 2001 Jul;30(3): 195-204.
1731. Schellong SM, Schwarz T, Kropp J, Prescher Y, Beuthien-Baumann B, Daniel WG. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 1999 Sep;82(Suppl 1):127-9.
1732. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg*. 2000 Nov;32(5):861-9.
1733. Aschwanden M, Labs KH, Engel H, Schwob A, Jeanneret C, Mueller-Brand J, Jaeger KA. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2001 Jan;85(1):42-6.
1734. Boehler K, Kittler H, Stolkovich S, Tzaneva S. Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014 Oct;48(4):465-71.
1735. Amin EE, Joore MA, Ten Cate H, Meijer K, Tick LW, Middeldorp S, Mostard GJM, Ten Wolde M, van den Heiligenberg SM, van Wissen S, van de Poel MHW, Villalta S, Serné EH, Otten HM, Klappe EH, Prandoni P, Ten Cate-Hoek AJ. Clinical and economic impact of compression in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018 Jun 1.
1736. Azirar S, Appelen D, Prins MH, Neumann MH, de Feiter AN, Kolbach DN. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 18;9:CD004177.
1737. Makedonov I, Kahn SR, Galanaud JP. Prevention and Management of the Post-Thrombotic Syndrome. *J Clin Med*. 2020 Mar 27;9(4):E923.
1738. Partsch H. The Role of Leg Compression in the Treatment of Deep Vein Thrombosis. *Phlebology*. 2014 May;29(1)(suppl):66-70.

Q69 - Qual è la gestione ottimale dei pazienti che assumono farmaci antiaggreganti prima di un intervento ortopedico d'elezione?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono prove sufficienti per raccomandare di continuare o sospendere i farmaci antiaggreganti prima di un intervento ortopedico d'elezione. La letteratura relativa a questo argomento è di bassa qualità e la maggior parte degli studi riguarda solo l'ASA e non indaga su altri farmaci antiaggreganti come clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, ecc. Sono necessari studi di qualità superiore prima di poter formulare raccomandazioni più definitive.

Forza della Raccomandazione. Bassa.

Voto dei delegati. D'accordo 92.02%, in disaccordo 5.16%, astenuti 2.82% (forte consenso).

Razionale. La terapia farmacologica antiaggregante è diventata sempre più comune nel trattamento delle malattie cardiovascolari. La continuazione di questi farmaci può ridurre gli eventi cardiovascolari nel periodo perioperatorio, ma a causa del loro effetto inibitorio sulle piastrine si teme che possano anche portare ad aumento della perdita ematica, necessità di trasfusioni o formazione di ematomi postoperatori se non interrotti prima dell'intervento. L'AAOS nelle sue linee guida del 2011 raccomanda che i farmaci antiaggreganti siano sospesi prima di un intervento di PTA o PTG sulla base di tre studi di chirurgia cardiaca che non contenevano casi di artroprotesi¹⁷³⁹. Analogamente, anche l'ACCP raccomanda di interrompere l'ASA nei pazienti a basso rischio per 7-10 giorni prima di un intervento chirurgico¹⁷⁴⁰.

Diversi studi hanno concluso che la prosecuzione dei farmaci antiaggreganti durante il periodo perioperatorio può essere associata a un rischio maggiore di sanguinamento e alla necessità di trasfusioni di sangue postoperatorie; comunque, si tratta di studi caso-controllo o serie di casi di bassa qualità o moderata¹⁷⁴¹⁻¹⁷⁴³.

Nella loro serie di 1655 pazienti sottoposti a intervento di PTG monolaterale o bilaterale simultanea, Chen et al. hanno riscontrato una maggiore perdita ematica calcolata (969.1 ± 324.9 vs 904.0 ± 315.5 ml), quantità di trasfusioni (1.3 ± 1.5 vs 1.0 ± 1.3 UI) e percentuale di pazienti trasfusi (53.0% vs 40.2%) nei pazienti con PTG monolaterale in monoterapia con ASA continuato rispetto ai pazienti in cui l'ASA nel perioperatorio era stato sospeso. Non si sono comunque rilevate differenze nel tasso complessivo di complicanze¹⁷⁴¹.

Cossetto et al. hanno studiato prospetticamente 63 pazienti che hanno continuato l'ASA nel periodo perioperatorio e sono stati sottoposti a intervento di PTG o PTA, confrontandoli con 76 controlli che non stavano assumendo ASA. Non hanno riscontrato differenze nel drenaggio ematico postoperatorio medio, nel

calo del livello di emoglobina, nella perdita ematica intraoperatoria o nel tempo operatorio¹⁷⁴⁴. Analogamente, una revisione retrospettiva comparativa di 175 pazienti sottoposti a intervento di PTG o PTA che avevano interrotto o continuato l'assunzione di ASA nel perioperatorio non ha mostrato differenze nella perdita ematica, nella variazione postoperatoria dell'emoglobina o nel tasso di trasfusione. L'interruzione dell'ASA prima dell'intervento chirurgico tendeva a un aumento delle complicanze cardiache, ma la differenza non era significativa ($p = 0.107$)¹⁷⁴⁵. Schwab et al. hanno riportato risultati simili nella loro revisione retrospettiva di 198 pazienti con protesi monocompartimentale di ginocchio (PMG) e PTG che avevano continuato l'ASA durante il periodo perioperatorio rispetto a 403 pazienti con PMG e PTG non trattati con ASA. Non hanno rilevato differenze nella perdita ematica stimata, nella variazione postoperatoria dell'emoglobina o nei tassi di trasfusione¹⁷⁴⁶. Risultati simili, con assenza di differenze nelle complicanze o nella perdita ematica durante l'assunzione di antiaggreganti piastrinici nel periodo perioperatorio sono stati riportati anche da numerosi altri studi di qualità inferiore¹⁷⁴⁷⁻¹⁷⁵³.

La maggior parte degli studi su questo argomento riguarda solo l'ASA e non indaga su clopidogrel, ticagrelor, prasugrel o altri antiaggreganti nuovi. Questi farmaci differiscono per meccanismo d'azione, picco di insorgenza, durata dell'effetto e metodo di escrezione; pertanto, richiedono una valutazione specifica negli interventi ortopedici elettivi prima di poter formulare raccomandazioni sulla loro continuazione o interruzione nel periodo perioperatorio. Il clopidogrel è stato il più studiato. Jacob et al. hanno pubblicato una revisione retrospettiva di 142 pazienti che assumevano clopidogrel prima di interventi di PTG/PTA, 24 (16.9%) dei quali avevano continuato il trattamento con clopidogrel durante il perioperatorio. I pazienti rimasti in trattamento con clopidogrel per tutto il perioperatorio hanno avuto un tasso più elevato di trasfusioni di sangue entro 24 ore dall'intervento, nonché durante il ricovero (rispettivamente 31.8% vs 7.7%; $p = 0.004$ e 37.5% vs 15.3%; $p = 0.02$), mentre non si sono osservate differenze tra i due gruppi negli eventi cardiaci postoperatori¹⁷⁴³. Nandi et al. hanno riferito sulla loro esperienza con 114 pazienti che hanno continuato il trattamento con clopidogrel durante l'intervento elettivo di PTA/PTG rispetto alla sospensione del clopidogrel per 1-4 giorni o per più di 5 giorni prima dell'intervento¹⁷⁵⁴. Hanno riscontrato tassi più elevati di reintervento per infezione, cellulite e drenaggio della ferita nei pazienti che avevano continuato il clopidogrel durante il periodo perioperatorio, comunque nello studio c'era un rischio sostanziale di errore di Tipo I, poiché questo gruppo era costituito solo da 8 pazienti. Un altro studio sottodimensionato ma convincente di Tescione et al. ha esaminato la funzionalità

piastrinica mediante tromboelastografia (TEG) in pazienti in trattamento con clopidogrel, riportando che 4/9 pazienti avevano ancora una funzionalità piastrinica normale ¹⁷⁵⁵. Hanno proposto un algoritmo secondo il quale si potrebbe eseguire una TEG prima dell'intervento chirurgico per facilitare la decisione se ritardare l'intervento nei pazienti che hanno una funzionalità piastrinica anormale.

Anche gli studi relativi alla chirurgia vertebrale elettiva meritano una discussione. Nella loro metanalisi sulla sicurezza della terapia continua con ASA durante la chirurgia vertebrale, Zhang et al. ¹⁷⁵⁶ hanno identificato quattro studi che soddisfacevano i criteri di inclusione ¹⁷⁵⁷⁻¹⁷⁶⁰. Hanno concluso che i pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale con continuazione dell'ASA durante il perioperatorio non presentavano un rischio aumentato di sanguinamento, trasfusione di sangue postoperatoria o tempi operatori più lunghi. Inoltre, non hanno notato differenze tra i due gruppi negli eventi cardiaci postoperatori, ma si è ritenuto che per questo aspetto lo studio fosse sottodimensionato, inoltre tutti e 4 gli studi inclusi nella metanalisi erano di coorte retrospettivi con alcuni difetti metodologici. Prather et al. hanno effettuato una revisione retrospettiva di 37 pazienti sottoposti a fusioni cervicali e lombari a uno o a due livelli che avevano assunto clopidogrel durante il periodo perioperatorio e li hanno abbinati a 99 pazienti che non erano stati in terapia antiaggregante piastrinica ¹⁷⁶¹. Gli autori non hanno riscontrato differenze tra i due gruppi in termini di tempo operatorio, perdita ematica, complicanze postoperatorie, riammissione o mortalità a 90 giorni, ma hanno notato una maggiore raccolta dal drenaggio nei pazienti che assumevano clopidogrel durante gli interventi cervicali (97.4 ml vs 43.1 ml; $p = 0.010$) che non si è tradotta in alcuna differenza nelle complicanze postoperatorie. Ciononostante, un aumento del drenaggio è preoccupante a causa del rischio di compromissione di nervi, esofago e vie aeree associata alla formazione di ematomi e al gonfiore in quest'area. Gli autori hanno pertanto raccomandato l'uso del drenaggio e un attento monitoraggio di queste complicanze nei pazienti sottoposti a interventi cervicali durante terapia antiaggregante.

In sintesi, i dati relativi al proseguimento o alla sospensione della terapia antiaggregante durante il periodo perioperatorio restano discordanti e di bassa qualità. La maggior parte degli studi è retrospettiva, di dimensione campionaria esigua e manca di randomizzazione. Gran parte degli studi riguarda solo l'ASA e non indaga su altri farmaci antiaggreganti come clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. Non ci sono prove sufficienti per raccomandare di continuare o sospendere i farmaci antiaggreganti prima di un intervento ortopedico d'elezione e sono necessari studi di qualità superiore prima di poter formulare raccomandazioni più definitive.

Bibliografia

1739. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):777-8.
1740. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e326S-50S.
1741. Chen CF, Tsai SW, Wu PK, Chen CM, Chen WM. Does continued aspirin mono-therapy lead to a higher bleeding risk after total knee arthroplasty? *J Chin Med Assoc*. 2019 Jan;82(1):60-5.
1742. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, Wong GY. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1995 Feb;80(2): 303-9.
1743. Jacob AK, Hurley SP, Loughran SM, Wetsch TM, Trousdale RT. Continuing clopidogrel during elective total hip and knee arthroplasty: assessment of bleeding risk and adverse outcomes. *J Arthroplasty*. 2014 Feb;29(2):325-8.
1744. Cossetto DJ, Goudar A, Parkinson K. Safety of peri-operative low-dose aspirin as a part of multimodal venous thromboembolic prophylaxis for total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2012 Dec;20(3):341-3.
1745. Meier R, Marthy R, Saely CH, Kuster MS, Giesinger K, Rickli H. Comparison of preoperative continuation and discontinuation of aspirin in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016 Dec;26(8):921-8.
1746. Schwab PE, Lavand'homme P, Yombi J, Thienpont E. Aspirin mono-therapy continuation does not result in more bleeding after knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Aug;25(8):2586-93.
1747. Bogunovic L, Haas AK, Brophy RH, Matava MJ, Smith MV, Wright RW. The Perioperative Continuation of Aspirin in Patients Undergoing Arthroscopic Surgery of the Knee. *Am J Sports Med*. 2019 Jul;47(9):2138-42.

1748. Cho MR, Jun CM, Choi WK. Preoperative Temporary Discontinuation of Aspirin Medication Does Not Increase the Allogeneic Transfusion Rate and Blood Loss in Primary Total Hip Arthroplasty. *Hip Pelvis*. 2019 Jun;31(2):82-6.
1749. Hang G, Chen JY, Yew AKS, Pang HN, Jin DTK, Chia SL, Lo NN, Yeo SJ. Effects of continuing use of aspirin on blood loss in patients who underwent unilateral total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(1): 2309499019894390.
1750. Hassan MK, Karlock LG. Association of Aspirin Use With Postoperative Hematoma and Bleeding Complications in Foot and Ankle Surgery: A Retrospective Study. *J Foot Ankle Surg*. 2019 Sep;58(5):861-4.
1751. Mantz J, Samama CM, Tubach F, Devereaux PJ, Collet JP, Albaladejo P, Cholley B, Nizard R, Barré J, Piriou V, Poirier N, Mignon A, Schlumberger S, Longrois D, Aubrun F, Far`ese ME, Ravaud P, Steg PG; Stratagem Study Group. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth*. 2011 Dec;107(6):899-910.
1752. Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Stuchin S, Iorio R, Errico T, Radford MJ, Berger JS. Perioperative antiplatelet therapy and cardiovascular outcomes in patients undergoing joint and spine surgery. *J Clin Anesth*. 2016 Dec; 35:163-9.
1753. Tsukada S, Kurosaka K, Nishino M, Maeda T, Hirasawa N. A Strategy of Continued Antiplatelet Agents, Vitamin K Antagonists, and Direct Oral Anticoagulants Throughout the Perioperative Period of Total Knee Arthroplasty in Patients Receiving Chronic Antithrombotic Therapy. *JB JS Open Access*. 2019 Jul 16; 4(3):e0057.1-6.
1754. Nandi S, Aghazadeh M, Talmo C, Robbins C, Bono J. Perioperative clopidogrel and postoperative events after hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 May;470(5):1436-41.
1755. Tescione M, Vadalà E, Marano G, Battaglia E, Bruni A, Garofalo E, Longhini F, Rovida S, Polimeni N, Squillaci R, Lascalea S, Franco G, Labate D, Caracciolo M, Macheda S. Platelet aggregometry for hip fracture surgery in patients treated with clopidogrel: a pilot study. *J Clin Monit Comput*. 2021 May 6.
1756. Zhang C, Wang G, Liu X, Li Y, Sun J. Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(46):e8603.

1757. Park HJ, Kwon KY, Woo JH. Comparison of blood loss according to use of aspirin in lumbar fusion patients. *Eur Spine J.* 2014 Aug;23(8):1777-82.
1758. Park JH, Ahn Y, Choi BS, Choi KT, Lee K, Kim SH, Roh SW. Antithrombotic effects of aspirin on 1- or 2-level lumbar spinal fusion surgery: a comparison between 2 groups discontinuing aspirin use before and after 7 days prior to surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013 Aug 15;38(18):1561-5.
1759. Soleman J, Baumgarten P, Perrig WN, Fandino J, Fathi AR. Non-instrumented extradural lumbar spine surgery under lowdose acetylsalicylic acid: a comparative risk analysis study. *Eur Spine J.* 2016 Mar;25(3):732-9.
1760. Cuellar JM, Petrizzo A, Vaswani R, Goldstein JA, Bendo JA. Does aspirin administration increase perioperative morbidity in patients with cardiac stents undergoing spinal surgery? *Spine (Phila Pa 1976).* 2015 May 1;40(9): 629-35.
1761. Prather JC, Montgomery TP, Crowther D, McGwin G, Ghavam C, Theiss SM. Elective spine surgery with continuation of clopidogrel anti-platelet therapy: Experiences from the community. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Sep-Oct;11(5): 928-31.

Q70 - Qual è la gestione ottimale dei pazienti che assumono farmaci antiaggreganti prima di un intervento ortopedico d'emergenza?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono prove a sostegno del ritardo di un intervento ortopedico d'emergenza nei pazienti che assumono farmaci antiaggreganti. Purtroppo, la letteratura su questo argomento è di bassa qualità, ad oggi senza RCT e la maggior parte degli studi si concentra sulla chirurgia per frattura del femore. Questi studi si concentrano principalmente sull'ASA e/o sul clopidogrel con poche ricerche su altri farmaci antiaggreganti come ticagrelor, prasugrel, ecc. Sono necessari studi di qualità superiore prima di poter formulare una raccomandazione più definitiva.

Forza della Raccomandazione. Bassa.

Voto dei delegati. D'accordo 94.84%, in disaccordo 2.82%, astenuti 2.35% (forte consenso).

Razionale. I farmaci antiaggreganti sono utilizzati nei pazienti per la gestione e la prevenzione di eventi cardiovascolari o cerebrovascolari. A causa dell'azione inibitoria irreversibile sulle piastrine, c'è un dubbio riguardo alla tempistica dell'intervento e alla continuazione del farmaco antiaggregante al fine di ridurre al minimo la

perdita ematiche e le complicanze postoperatorie, come ematomi o complicanze della ferita. L'AAOS nelle linee guida di pratica clinica del 2014 formula una raccomandazione limitata contro il ritardo dell'intervento sulla frattura del femore citando sei studi di modesta qualità che hanno suggerito che non vi sia differenza nell'esito o che ci sia un miglioramento dell'esito nel non ritardare l'intervento chirurgico per i pazienti in trattamento con ASA e/o clopidogrel ¹⁷⁶². Ci sono pochi studi di qualità moderata che affrontano questo quesito. La revisione sistematica con metanalisi del 2020 di Yang et al. ha esaminato un ritardo nell'intervento chirurgico (> 5 giorni) rispetto a un intervento tempestivo nei pazienti con frattura del femore in terapia con ASA e/o clopidogrel ¹⁷⁶³. Gli autori hanno rilevato una diminuzione significativa della mortalità nei pazienti trattati tempestivamente rispetto all'intervento tardivo (OR = 0.43; IC 95%, 0.23-0.79; p = 0.006). L'intervento tempestivo era associato a una differenza statisticamente significativa nella perdita ematica (differenza di media ponderata [WMD] = 0.75; IC 95%, 0.50-1.00; p < 0.001), ma ciò non ha prodotto differenze significative nel tasso di trasfusione. Si è osservata una significativa riduzione della durata della degenza ospedaliera nel gruppo di pazienti operati tempestivamente (WMD = -6.05; IC 95%, 27.06-5.04; p < 0.001) senza identificare differenze tra i gruppi in termini di sindrome coronarica acuta, eventi cerebrovascolari o TEV. Da notare, l'analisi ha dimostrato un aumento del numero medio di unità trasfuse per i pazienti in terapia antiaggregante doppia con ASA e clopidogrel (WMD = 0.69; IC 95%, 0.10- 1.28; p = 0.02) rispetto ai gruppi di pazienti senza alcuna terapia o in trattamento con solo ASA.

La metanalisi e revisione del 2015 di Doleman e Moppett ha studiato i pazienti che assumevano clopidogrel rispetto all'assenza di terapia, con un'analisi di sottogruppo della chirurgia tempestiva e tardiva per fratture del femore ¹⁷⁶⁴. Gli autori hanno scoperto che mentre c'era un aumento significativo dei pazienti in trattamento con clopidogrel che ricevevano una trasfusione, non c'era alcuna differenza significativa nella trasfusione tra i gruppi di chirurgia tempestiva e tardiva (OR 0.44; IC 95%: 0.15-1.30). È stata rilevata una differenza significativa nella durata della degenza tra i gruppi sottoposti a chirurgia tempestiva e ritardata, a favore di una degenza più breve per il gruppo di pazienti operati tempestivamente (WMD = 7.09 giorni; IC 95% 10.14-4.04). Lo studio retrospettivo del 2020 di Ohmori et al. su di una coorte di 206 pazienti ha valutato la perdita ematica nascosta perioperatoria e le esigenze di trasfusione dei pazienti con frattura del femore in trattamento con ASA abbinati col punteggio di propensione a pazienti che non assumevano alcun farmaco antiaggregante ¹⁷⁶⁵. Non si sono riscontrate differenze significative nella perdita di sangue perioperatoria che è stata di 598 ml per i

pazienti in trattamento con ASA rispetto 556 ml nel gruppo di controllo ($p = 0.14$). Inoltre, tra i due gruppi non si sono rilevate differenze significative nelle esigenze di trasfusione di sangue (48% contro 38%, $p = 0.21$) con un bisogno trasfusionale più elevato nel gruppo trattato con ASA.

La prosecuzione del trattamento antiaggregante per tutto il periodo perioperatorio è stata esaminata in diversi studi. Abdulhamidet nel 2020 ha pubblicato uno studio retrospettivo su 325 pazienti con frattura del femore che confrontava i pazienti in terapia con ASA o clopidogrel a lungo termine che veniva proseguita durante il ricovero con un gruppo di controllo ¹⁷⁶⁶, senza riscontrare aumento significativo della perdita ematica intraoperatoria o della durata dell'intervento. Uno studio prospettico di coorte condotto nel 2011 da Chechik et al. su 44 pazienti con fratture del femore ha valutato l'uso di clopidogrel e/o ASA rispetto a un gruppo di controllo ¹⁷⁶⁷. Il calo dell'emoglobina postoperatoria è stato significativamente maggiore nei pazienti trattati con clopidogrel (1.091 ± 654 ml, range 178-3.487, $p = 0.005$) e ancora più elevato nei pazienti trattati con ASA e clopidogrel (1.312 ± 686 ml, range 392-2.877, $p = 0.0003$) rispetto ai pazienti senza terapia antiaggregante. Ciononostante, non vi è stato alcun aumento della mortalità precoce (a 30 giorni), sebbene lo studio fosse sottodimensionato. Jang et al. nel 2019 hanno pubblicato uno studio di coorte su 162 pazienti sottoposti a osteosintesi di fratture del femore prossimale mediante chiodo cefalo-midollare in terapia antiaggregante continuata e nessun ritardo dell'intervento ¹⁷⁶⁸. I pazienti, in trattamento con ASA e/o clopidogrel, hanno proseguito la terapia antiaggregante per tutto il periodo chirurgico. Non si è rilevata alcuna differenza significativa nella perdita ematica stimata o nell'emoglobina postoperatoria, ciononostante si è avuto un aumento significativo della trasfusione totale (695.3 ± 487.5 vs 956.6 ± 519.5 $p = 0.003$).

La letteratura su questo argomento è limitata per ambiti di studio diversi dalla frattura del femore. Bogunovic et al. nel 2013 hanno pubblicato uno studio di coorte prospettico di 186 pazienti che confrontava le complicanze legate al sanguinamento in chirurgia della mano e del polso tra pazienti che avevano continuato la terapia antiaggregante e pazienti che non stavano assumendo farmaci antiaggreganti ¹⁷⁶⁹. Non si sono verificate complicanze chirurgiche in nessuno dei due gruppi; tuttavia, per un paziente del gruppo sottoposto a trattamento continuato è stato necessario tornare in sala operatoria per emorragia del sito chirurgico. Non c'è stata differenza per formazione di ematomi, discriminazione a due punti, dolore e gonfiore postoperatori entro 4 settimane. Si è riscontrato un aumento delle complicanze emorragiche con farmaci antiaggreganti ad alte dosi, senza raggiungere la significatività statistica.

In conclusione, i pazienti che assumono farmaci antiaggreganti possono procedere con un intervento ortopedico d'emergenza con complicanze minime. La complicanza associata più comune sembra essere una tendenza all'aumento della perdita ematica e alla trasfusione di sangue. Tuttavia, la maggior parte di questi studi si concentra su pazienti con frattura del femore ed è di bassa qualità ¹⁷⁷⁰⁻¹⁷⁷⁶. Un RCT di alta qualità risponderebbe meglio a questo quesito.

Bibliografia

1762. Roberts KC, Brox WT. AAOS Clinical Practice Guideline: Management of Hip Fractures in the Elderly. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015 Feb;23(2):138-40.

1763. Yang Z, Ni J, Long Z, Kuang L, Gao Y, Tao S. Is hip fracture surgery safe for patients on antiplatelet drugs and is it necessary to delay surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2020 Mar 12;15(1):105.

1764. Doleman B, Moppett IK. Is early hip fracture surgery safe for patients on clopidogrel? Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Injury*. 2015; 46(6):954-62.

1765. Ohmori T, Toda K, Kanazawa T, Tada K, Yagata Y, Ito Y. Retrospective high volume comparative study suggests that patients on aspirin could have immediate surgery for hip fractures without significant blood loss. *Int Orthop*. 2021 Mar;45(3):543-9.

1766. Abdulhamid AK. Evaluation of the use of anti-platelet therapy throughout the peri-operative period in patients with femoral neck fracture surgery. A retrospective cohort study. *Int Orthop*. 2020 Sep;44(9):1805-13.

1767. Chechik O, Thein R, Fichman G, Haim A, Tov TB, Steinberg EL. The effect of clopidogrel and aspirin on blood loss in hip fracture surgery. *Injury*. 2011 Nov; 42(11):1277-82.

1768. Jang CY, Kwak DK, Kim DH, Lee HM, Hwang JH, Yoo JH. Perioperative antiplatelet in elderly patients aged over 70 years treated with proximal femur fracture: continue or discontinue? *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Mar 25;20(1): 124.

1769. Bogunovic L, Gelberman RH, Goldfarb CA, Boyer MI, Calfee RP. The impact of antiplatelet medication on hand and wrist surgery. *J Hand Surg Am*. 2013 Jun;38(6): 1063-70.

1770. Akaoka Y, Yamazaki H, Kodaira H, Kato H. Risk factors for the effect of anticoagulant and antiplatelet agents on perioperative blood loss following proximal femoral fractures. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(27):e4120.
1771. Anekstein Y, Tamir E, Halperin N, Mirovsky Y. Aspirin therapy and bleeding during proximal femoral fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Jan;(418): 205-8.
1772. Chechik O, Amar E, Khashan M, Kadar A, Rosenblatt Y, Maman E. In support of early surgery for hip fractures sustained by elderly patients taking clopidogrel: a retrospective study. *Drugs Aging*. 2012 Jan 1;29(1):63-8.
1773. Ginsel BL, Taher A, Whitehouse SL, Bell JJ, Pulle CR, Crawford RW. Effects of anticoagulants on outcome of femoral neck fracture surgery. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2015 Apr;23(1):29-32.
1774. Feely MA, Mabry TM, Lohse CM, Sems SA, Mauck KF. Safety of clopidogrel in hip fracture surgery. *Mayo Clin Proc*. 2013 Feb;88(2):149-56.
1775. Humenberger M, Stockinger M, Kettner S, Siller-Matula J, Hajdu S. Impact of Antiplatelet Therapies on Patients Outcome in Osteosynthetic Surgery of Proximal Femoral Fractures. *J Clin Med*. 2019 Dec 9;8(12):E2176.
1776. Thaler HW, Frissee F, Korninger C. Platelet aggregation inhibitors, platelet function testing, and blood loss in hip fracture surgery. *J Trauma*. 2010 Nov;69(5): 1217-20, discussion :1221.

Q71 - L'ASA deve essere interrotto preoperatoriamente in pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. L'ASA, somministrato per motivi cardiovascolari, non deve essere interrotto di routine nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici. È probabile che la continuazione dell'ASA sia cardioprotettiva ed è improbabile che sia associata a un aumento della perdita ematica.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 97.67%, in disaccordo 2.33%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. L'ASA ha dimostrato di essere efficace per la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari (CVD) ed è quindi utilizzato da gran parte della popolazione per la prevenzione primaria delle CVD ¹⁷⁷⁷. L'ASA, che esercita i suoi effetti benefici inibendo l'aggregazione delle piastrine, riduce il rischio

di morte per cause cardiovascolari di circa un sesto e il rischio di infarto miocardico non fatale e ictus di circa un terzo nei pazienti con angina instabile o con anamnesi di malattia miocardica ¹⁷⁷⁸.

Contrariamente a studi come il PEP ¹⁷⁷⁹ e il *Perioperative Ischemia Evaluation-2* (POISE-2) ¹⁷⁸⁰, che hanno valutato l'effetto dell'ASA sulla prevenzione del TEV dopo intervento chirurgico, la questione se interrompere il trattamento con ASA nei pazienti che lo assumono come profilassi contro eventi vascolari trombotici non è ancora chiara.

Siamo attualmente in una fase di transizione epidemiologica con le malattie cardiovascolari che dilagano nella società; pertanto, molti individui assumono farmaci antiaggreganti cardioprotettivi che comprendono l'ASA ¹⁷⁸¹. Per i pazienti con un'anamnesi ben nota di CVD, l'assunzione di ASA può essere cruciale, perciò la sua l'interruzione prima dell'intervento può causare un fenomeno di rimbalzo piastrinico e uno stato protrombotico che porta a eventi cardiovascolari avversi maggior ¹⁷⁸²⁻¹⁷⁸⁴. A meno che non sia controindicato, l'ASA non deve essere interrotto prima dell'intervento nei pazienti ad alto rischio di CVD o almeno il problema deve essere discusso con il cardiologo del paziente. Per i pazienti con CVD, si ritiene che il rischio di eventi trombotici dopo sospensione acuta dell'ASA superi il rischio di complicanze emorragiche dopo l'intervento chirurgico ¹⁷⁸¹.

Le prove che l'ASA abbia un effetto clinicamente significativo sulla perdita ematica perioperatoria sono contrastanti, con alcuni studi che sostengono tale associazione e altri che la confutano ^{1781,1785}. Uno studio riporta che il tasso di trasfusione e i ricoveri in terapia intensiva (ICU) sono stati più alti in un gruppo di pazienti che assumevano ASA senza interruzione della terapia rispetto a un gruppo di controllo dopo frattura del femore prossimale, sebbene non si siano rilevati altri risultati significativi ¹⁷⁸⁶. Uno studio più recente su pazienti con frattura del femore ha confrontato 114 pazienti che assumevano ASA al momento dell'intervento chirurgico per la frattura con 103 controlli che non assumevano ASA abbinati in base al punteggio di propensione ¹⁷⁸⁷ e ha scoperto che l'assunzione di ASA non influenza la perdita ematica perioperatoria o le richieste di trasfusione di sangue.

Nel caso di intervento elettivo di sostituzione dell'anca e del ginocchio la questione è ancor meno chiara e le prove si basano in gran parte su specialità diverse dall'ortopedia. Uno studio ha esaminato l'interruzione o la prosecuzione dell'ASA prima della chirurgia addominale elettiva, concludendo che la continuazione dell'ASA non è associata a sanguinamento eccessivo ¹⁷⁸⁸. Mantz et al. hanno condotto un RCT, lo STRATAGEM

(*Strategy for Managing Antiplatelet Therapy in the Perioperative Period of Non-Coronary Surgery*), in cui il 52% dei pazienti era sottoposto a interventi ortopedici, e hanno confrontato la continuazione rispetto all'interruzione dell'ASA 10 giorni prima dell'intervento. Non sono state riportate differenze significative tra i gruppi negli esiti in termini di eventi trombotici o emorragici maggiori, ma lo studio è stato interrotto anticipatamente per problemi di reclutamento, che comprendevano la pubblicazione di raccomandazioni di evitare l'interruzione dell'ASA ^{1783,1784}. In modo simile anche Oscarsson et al. ¹⁷⁸⁹ hanno tentato di studiare la questione ma hanno dovuto interrompere anticipatamente il reclutamento dei pazienti (220 reclutati su 540 previsti) sempre in gran parte a causa della pubblicazione di nuove raccomandazioni che sostenevano la continuazione dell'ASA nel periodo perioperatorio ¹⁷⁹⁰⁻¹⁷⁹². In questo studio, sottodimensionato, non è stata osservata alcuna differenza significativa nel danno miocardico (definito come troponina T elevata); lo studio non aveva potenza sufficiente per identificare una differenza nelle complicanze emorragiche e non sono state osservate differenze tra i gruppi.

Shaw et al. ¹⁷⁸⁵ hanno rilevato un risultato contrastante effettuando uno studio retrospettivo su un totale di 2853 pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG con l'obiettivo di identificare se il dosaggio preoperatorio o il momento dell'interruzione avessero influenzato l'esito chirurgico. Si è rilevato che i pazienti che ricevevano ASA prima dell'intervento avevano un rischio maggiore di ri-ospedalizzazione e di eventi avversi postoperatori a 90 giorni rispetto ai pazienti che non ricevevano ASA, principalmente in relazione a un tasso più basso di complicanze postoperatorie (come la formazione di ematomi). È interessante notare che il rischio di complicanze postoperatorie era maggiore anche nei pazienti che avevano interrotto l'ASA in un momento più vicino all'intervento.

In conclusione, la decisione di interrompere l'ASA o di continuarlo nel perioperatorio dipende da molte variabili, tra cui il profilo di rischio dei pazienti per le malattie cardiovascolari, la natura dell'intervento chirurgico, il rischio e l'importanza del sanguinamento (ad esempio il sanguinamento intracranico) e così via. In base alle prove disponibili, la prosecuzione dell'ASA nei pazienti sottoposti a interventi elettivi non sembra aumentare significativamente il rischio emorragico o la necessità di trasfusioni. Ai chirurghi ortopedici che intendono interrompere l'ASA prima di interventi elettivi si consiglia di comunicare questa decisione al team di cardiologia che ha in cura il paziente.

Bibliografia

1777. Plumer L, Seiffert M, Punke MA, Kersten JF, Blankenberg S, Zöllner C, Petzoldt M. Aspirin Before Elective Surgery-Stop or Continue? *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Jul 10;114(27-28):473-80.
1778. Brunetti S, Petri GJ, Lucchina S, Garavaglia G, Fusetti C. Should aspirin be stopped before carpal tunnel surgery? A prospective study. *World J Orthop.* 2013 Oct 18;4(4):299-302.
1779. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) tri- al. *Lancet.* 2000 Apr 15; 355(9212):1295-302.
1780. Eikelboom JW, Kearon C, Guyatt G, Sessler DI, Yusuf S, Cook D, Douketis J, Patel A, Kurz A, Allard R, Jones PM, Dennis RJ, Painter TW, Bergese SD, Leslie K, Wijeyesundera DN, Balasubramanian K, Duceppe E, Miller S, Diedericks J, Devereaux PJ. Perioperative Aspirin for Prevention of Venous Thromboembolism: The PeriOperative ISchemia Evaluation-2 Trial and a Pooled Analysis of the Randomized Trials. *Anesthesiology.* 2016 Dec;125(6):1121-9.
1781. Meier R, Marthy R, Saely CH, Kuster MS, Giesinger K, Rickli H. Comparison of preoperative continuation and discontinuation of aspirin in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016 Dec;26(8):921-8.
1782. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively? clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg.* 2012 May;255(5):811-9.
1783. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004 Oct 19;110(16):2361-7.
1784. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Feb 1;45(3):456-9.
1785. Shaw JH, Kadri OM, Les CM, Charters M. Effect of Acetylsali- cylic Acid Dose and Time Discontinued Preoperatively on Outcomes After Total Knee and Hip Arthroplasty. *Orthopedics.* 2019 Sep 1;42(5):289-93.
1786. Jang CY, Kwak DK, Kim DH, Lee HM, Hwang JH, Yoo JH. Perioperative antiplatelet in elderly patients aged over 70 years treated with proximal femur fracture: continue or discontinue? *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Mar 25;20(1): 124.

1787. Ohmori T, Toda K, Kanazawa T, Tada K, Yagata Y, Ito Y. Retrospective high volume comparative study suggests that patients on aspirin could have immediate surgery for hip fractures without significant blood loss. *Int Orthop*. 2021 Mar;45(3): 543-9.
1788. Sahebally SM, Healy D, Coffey JC, Walsh SR. Should patients taking aspirin for secondary prevention continue or discontinue the medication prior to elective, abdominal surgery? Best evidence topic (BET). *Int J Surg*. 2014;12(5):16-21.
1789. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Järhult J, Nyström M, Pettersson E, Darvish B, Krook H, Swahn E, Eintrei C. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth*. 2010 Mar; 104(3):305-12.
1790. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005 May;257(5):399-414.
1791. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. Developed in collaboration with the American College of Surgeons, American Society of Anesthesiologists, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Vascular Medicine Endorsed by the Society of Hospital Medicine. *J Nucl Cardiol*. 2015 Feb;22(1):162-215.
1792. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2004 Feb;17(1):21-7.

Q72 - Quando va interrotto il trattamento anticoagulante cronico nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici elettivi?

Risposta/Raccomandazione. Prima di un intervento ortopedico elettivo il momento di interruzione (giorni prima dell'intervento) è di 3 giorni per l'acenocumarolo, 5 giorni per il warfarin e il fluindione e 7 giorni per il fenprocumone. I DOAC (apixaban, edoxaban, dabigatran e rivaroxaban) devono essere interrotti almeno due giorni prima di un intervento ortopedico d'elezione con l'aggiunta di un giorno per il dabigatran nei pazienti con *clearance* della creatinina (CrCl) < 80 ml/min e di due o tre giorni aggiuntivi per i pazienti con CrCl > 30 ml/min e < 50 ml/min.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.86%, in disaccordo 2.80%, astenuti 2.34% (forte consenso).

Razionale. La chirurgia ortopedica, e in particolare l'intervento di artroprotesi, si ritiene sia associata ad un alto rischio emorragico^{1793,1794}. La qualità delle prove a sostegno di una specifica tempistica per interrompere l'anticoagulazione cronica prima di sottoporsi a chirurgia ortopedica elettiva è limitata. Per questo specifico quesito sono stati ricercati in letteratura articoli relativi alla chirurgia degli arti inferiori e sono state recuperate le linee guida delle società rilevanti. Non sono state affrontate la chirurgia degli arti superiori, la chirurgia vertebrale o la chirurgia traumatologica poiché trattate altrove in questo documento. Inoltre, nella ricerca non sono stati inclusi i farmaci antiaggreganti perché anch'essi vengono trattati altrove. Comunque, una serie di studi condotti nell'ambito di altri tipi di chirurgia, sebbene limitati nel disegno, hanno fornito alcuni dati pertinenti e sono stati quindi considerati. Croci et al. hanno studiato retrospettivamente pazienti sottoposti a interventi consecutivi di chirurgia vertebrale scoprendo che nell'ambito di coloro che assumevano DOAC non c'era differenza nel tempo medio di interruzione in quelli che avevano un evento emorragico¹⁷⁹⁵. Per contro Young et al. hanno confrontato pazienti sottoposti ad artrodesi vertebrale che stavano assumendo cronicamente warfarin con pazienti che non lo assumevano, scoprendo che, nonostante l'interruzione del warfarin 7 giorni prima dell'intervento chirurgico e il raggiungimento di livelli normali di INR, i pazienti trattati con warfarin avevano una maggiore perdita ematica e maggiori probabilità di ricevere una trasfusione di sangue nel postoperatorio¹⁷⁹⁶.

Uno studio retrospettivo su pazienti sottoposti a intervento di PTG non ha riscontrato differenze nei tassi di complicanze a 30 giorni tra i pazienti che avevano interrotto gli agenti antitrombotici prima dell'intervento e

quelli che non li avevano interrotti¹⁷⁹⁷. Il protocollo istituzionale includeva l'interruzione del warfarin 5 giorni prima dell'intervento, comunque i DOAC non sono stati inclusi nello studio. Un ulteriore studio di Radovanovic et al. ha rilevato che i pazienti sottoposti a intervento di PTG che avevano interrotto di routine il warfarin 3-5 giorni prima dell'intervento e raggiunto un INR inferiore a 1.4 avevano un tasso di trasfusione di sangue maggiore (40% vs 13%, $p = 0.03$) e tempi operatori più lunghi rispetto ai controlli¹⁷⁹⁸. Al contrario, uno studio retrospettivo su 48 pazienti ha confrontato una coorte che ha continuato il warfarin ininterrottamente nel perioperatorio di interventi di PTG con una coorte che non stava assumendo warfarin. Gli autori hanno riscontrato che non c'erano differenze nei tassi di trasfusione di sangue (24% vs 38%, $p = 0.178$). Un'altra analisi retrospettiva di pazienti sottoposti a intervento di PTG ha confrontato 38 pazienti che assumevano warfarin e lo hanno continuato nel periodo perioperatorio con 39 pazienti che hanno interrotto il warfarin una settimana prima dell'intervento. Non si sono riscontrate differenze nel risk ratio aggiustato di ricevere una trasfusione di sangue o di andare incontro a una complicanza della ferita¹⁷⁹⁹.

Lo studio *Perioperative Anticoagulation Use for Surgery Evaluation* (PAUSE), uno studio di coorte osservazionale multicentrico su oltre 3000 pazienti con fibrillazione atriale che stavano assumendo un DOAC (apixaban, dabigatran o rivaroxaban), ha separato i pazienti in interventi chirurgici a basso e ad alto rischio emorragico, includendo gli interventi di PTA e di PTG in quest'ultimo gruppo. I pazienti sottoposti a intervento ad alto rischio emorragico hanno interrotto il DOAC due giorni prima dell'operazione a meno che non assumessero il dabigatran e avessero una $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$, nel qual caso questo tempo è stato esteso. Si è rilevato che all'interno del gruppo ad alto rischio con questo regime si sono verificati eventi emorragici maggiori in meno del 3% dei pazienti¹⁷⁹⁴. Non è noto quanti pazienti ortopedici siano andati incontro a una complicanza emorragica.

Una sottoanalisi nello studio PAUSE ha riscontrato che la separazione dei pazienti in livelli residui di farmaco $> 50 \text{ ng/mL}$ o $\leq 50 \text{ ng/mL}$ non ha portato a un'associazione significativa con eventi emorragici maggiori e minori, suggerendo che il controllo dei livelli residui di farmaco prima dell'intervento chirurgico non aiuta a prevedere gli eventi emorragici quando i farmaci vengono sospesi nei tempi utilizzati nello studio¹⁸⁰⁰.

Le linee guida delle società pertinenti, come l'ASRA, l'AAOS e l'ACC, dovrebbero essere prese in considerazione nel consigliare ai pazienti quando interrompere un anticoagulante. In particolare, se per l'intervento si preferisce l'anestesia neuroassiale (spinale o epidurale), nelle raccomandazioni per il paziente

si deve tener conto del rischio di ematoma epidurale. Le linee guida basate su prove ASRA 2018 per l'anestesia regionale nel paziente in terapia antitrombotica o trombolitica raccomandano un tempo di interruzione preoperatoria di 72 ore per l'apixaban e il rivaroxaban e un tempo che va da 72 a 120 ore per il dabigatran a seconda della CrCl ¹⁸⁰¹. Queste linee guida sono seguite da molti anestesisti ma sono più rigorose di quelle pubblicate da altre istituzioni. Al contrario, l'AAOS attualmente raccomanda un tempo di cessazione di due giorni per tutti i DOAC (assumendo una CrCl > 50 ml/min), anche se è prevista l'anestesia neuroassiale ¹⁸⁰². Infine, le linee guida dell'ACC raccomandano l'interruzione almeno 48 ore prima di interventi ad alto rischio emorragico con CrCl > 50 ml/min per l'apixaban, l'edoxaban e il rivaroxaban e un approccio graduale di 48-120 ore prima di un intervento ad alto rischio emorragico per il dabigatran, a seconda della CrCl ¹⁸⁰³.

La raccomandazione più restrittiva per il tempo di interruzione formulata dall'ASRA probabilmente riflette la natura potenzialmente devastante di un ematoma epidurale. Il Panel che ha elaborato il presente documento non raccomanda la valutazione di routine dei livelli plasmatici di DOAC per la difficoltà di interpretazione, la mancanza di disponibilità di routine del test e la mancata conoscenza del livello oltre il quale si verificano eventi emorragici clinicamente significativi, inclusi gli ematomi epidurali. Il Panel concorda con l'ASRA e l'AAOS sul fatto che l'INR dovrebbe essere controllato entro 24 ore dall'intervento chirurgico per i pazienti che assumono warfarin o un altro antagonista della vitamina K al fine di garantire una risposta adeguata ^{1802,1804}.

Bibliografia

1793. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):823-33.
1794. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, Vanassche T, Verhamme P, Shivakumar S, Gross PL, Lee AYY, Yeo E, Solymoss S, Kassis J, Le Templier G, Kowalski S, Blostein M, Shah V, MacKay E, Wu C, Clark NP, Bates SM, Spencer FA, Arnaoutoglou E, Coppens M, Arnold DM, Caprini JA, Li N, Moffat KA, Syed S, Schulman S. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019 Nov 1; 179(11):1469-78.
1795. Croci DM, Dalolio M, Guzman R, Mariani L, Schaeren S, Kamenova M, Soleman J. Direct Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Spine Surgery. *World Neurosurg*. 2019 May;125:e1034-41.

1796. Young EY, Ahmadiania K, Bajwa N, Ahn NU. Does chronic warfarin cause increased blood loss and transfusion during lumbar spinal surgery? *Spine J*. 2013 Oct;13(10):1253-8.
1797. Hwang JY, Oh S, Kim CS, Chang JE, Min SW. Perioperative complications following preoperative cessation of antithrombotic agents for total knee arthroplasty: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(48):e5487.
1798. Radovanovic I, Queally J, Bahari S, Sproule J, McElwain J. Anticoagulant use and its effect on bleeding and complications in total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg*. 2012 Apr;78(2):187-91.
1799. Rhodes DA, Severson EP, Hodrick JT, Dunn HK, Hofmann AA. Discontinuation of warfarin is unnecessary in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Jan;468(1):120-6.
1800. Tafur AJ, Clark NP, Spyropoulos AC, Li N, Kaplovitch E, MacDougall K, Schulman S, Caprini JA, Douketis J. Predictors of Bleeding in the Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Oct 20; 9(19):e017316.
1801. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine EvidenceBased Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Apr;43(3):263-309.
1802. Barlow BT, Hannon MT, Waldron JE. Preoperative Management of Antithrombotics in Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Dec 1;27(23):878-86.
1803. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, Spinler SA. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):871-98.
1804. Hebl JR, Dilger JA, Byer DE, Kopp SL, Stevens SR, Pagnano MW, Hanssen AD, Horlocker TT. A pre-emptive multimodal pathway featuring peripheral nerve block improves perioperative outcomes after major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2008 Nov-Dec;33(6):510-7.

Q73 - Nei pazienti in terapia anticoagulante cronica si deve considerare il *bridging* mediante un anticoagulante iniettabile prima che si sottopongano a interventi ortopedici elettivi?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti in terapia anticoagulante orale cronica per la prevenzione del TEV o per fibrillazione atriale non valvolare non devono essere sottoposti a *bridging* con EBPM o eparina non frazionata per via endovenosa prima di interventi ortopedici. Diversi studi di alta qualità dimostrano un aumento del rischio di complicanze emorragiche perioperatorie senza differenze negli eventi tromboembolici nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante ponte. Per i pazienti in terapia anticoagulante orale per protesi valvolari cardiache, il *bridging* deve essere considerato soppesando il rischio di eventi tromboembolici rispetto al rischio di sanguinamento. Comunque, uno studio clinico controllato randomizzato recente su 305 pazienti con valvole cardiache meccaniche non ha dimostrato alcun beneficio del *bridging*.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 94.88%, in disaccordo 1.40%, astenuti 3.72% (forte consenso).

Razionale. Molti pazienti sono in terapia anticoagulante cronica per la prevenzione del TEV o dell'ictus da fibrillazione atriale e circa 250000 necessitano di interrompere il trattamento per interventi chirurgici ¹⁸⁰⁵. È stato riportato che il *bridging* con eparina non frazionata per via endovenosa o con EBPM prima dell'intervento chirurgico riduce al minimo il rischio di TEV, ma non è privo di rischi.

Nel 2017 l'American College of Cardiology ha pubblicato delle linee guida di consenso per l'anticoagulazione perioperatoria. I pazienti in terapia anticoagulante orale diretta (apixaban, betrixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) raramente necessitano di *bridging* prima dell'intervento grazie alla breve emivita di questi farmaci ¹⁸⁰⁵. Le linee guida suggeriscono che i pazienti che assumono antagonisti della vitamina K (come il warfarin) possono trarre beneficio dal *bridging* poiché questi farmaci hanno un'emivita più lunga e impiegano più tempo a diventare terapeutici dopo l'intervento, ma ne riconoscono il rischio emorragico ¹⁸⁰⁵. Uno studio su pazienti in trattamento con warfarin per prevenire il TEV ha dimostrato un aumento del rischio emorragico nei pazienti sottoposti a *bridging* rispetto a quelli che non lo facevano ¹⁸⁰⁶.

In un RCT con placebo in doppio cieco, 1884 pazienti in terapia con warfarin per il trattamento della fibrillazione atriale hanno ricevuto terapia ponte con EBPM o un placebo. Il gruppo trattato con placebo ha dimostrato la non inferiorità per il tromboembolismo arterioso (0.4% placebo vs 0.3%) e una diminuzione statisticamente significativa dell'incidenza di eventi emorragici (1.3% placebo vs 3.2%) ¹⁸⁰⁷. Anche il registro

ORBIT-AF (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*) con 7372 pazienti, così come diversi altri studi a livello istituzionale, ha dimostrato un rischio più alto di sanguinamento e di eventi avversi nei pazienti sottoposti ad anticoagulanti ponte¹⁸⁰⁸⁻¹⁸¹⁰. Utilizzando il database RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy*) un altro studio ha dimostrato un aumento degli eventi emorragici nei pazienti in trattamento cronico con dabigatran (6.5% nei pazienti sottoposti a *bridging* vs 1.8%) e warfarin (6.8% nei pazienti sottoposti a *bridging* vs 1.6%) senza differenze nei tassi di TEV¹⁸¹¹.

Esistono pochi dati relativi alla gestione dell'anticoagulazione perioperatoria dei pazienti con una valvola cardiaca protesica. Giacché questi pazienti hanno un rischio molto più elevato di eventi embolici, si dovrebbe considerare il *bridging* soppesando il rischio di eventi tromboembolici rispetto al rischio emorragico dopo aver consultato il cardiologo del paziente. Sebbene non esista uno strumento di valutazione perioperatoria validato, in questi pazienti l'insufficienza cardiaca congestizia, l'ipertensione, un'età > 75 anni, il diabete, una storia di ictus o di malattie vascolari e il sesso femminile sono tutti fattori che aumentano il rischio di ictus^{1805,1812}.

Un RCT recente condotto su 1471 pazienti in 9 anni non ha dimostrato alcun beneficio significativo per il *bridging* postoperatorio con dalteparina per prevenire il TEV, riportando un tasso di tromboembolismo del 1.2% (otto eventi su 650 pazienti) per il placebo e del 1.0% (otto eventi su 820 pazienti) per la dalteparina. Lo studio comprendeva 1166 pazienti con sola fibrillazione atriale e 305 pazienti con valvole cardiache meccaniche e fibrillazione atriale¹⁸¹³.

Bibliografia

1805. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, Spinler SA. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):871-98.

1806. Clark NP, Witt DM, Davies LE, Saito EM, McCool KH, Douketis JD, Metz KR, Delate T. Bleeding, Recurrent Venous Thromboembolism, and Mortality Risks During Warfarin Interruption for Invasive Procedures. *JAMA Intern Med*. 2015 Jul;175(7):1163-8.

1807. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):823-33.

1808. Krishnamoorthy A, Ortel T. A Bridge to Nowhere? Benefits and Risks for Periprocedural Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2016 Oct; 18(10):101.
1809. Lock JF, Ungeheuer L, Borst P, Swol J, Löb S, Brede EM, Röder D, Lengenfelder B, Sauer K, Germer CT. Markedly increased risk of postoperative bleeding complications during perioperative bridging anticoagulation in general and visceral surgery. *Perioper Med (Lond)*. 2020 Nov 23;9(1):39.
1810. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW, Sherwood MW, Chang P, Piccini JP, Ansell J; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation*. 2015 Feb 3;131(5): 488-94.
1811. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, Noack H, Oldgren J, Reilly P, Spyropoulos AC, Wallentin L, Connolly SJ. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost*. 2015 Mar;113(3):625-32.
1812. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O’Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/ AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72-227.
1813. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Lazo-Langner A, Kearon C, Bates SM, Blostein M, Kahn SR, Schulman S, Sabri E, Solymoss S, Ramsay T, Yeo E, Rodger MA; PERIOP2 Investigators. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2021 Jun 9;373(1205):n1205.

Q74 - Esiste una differenza tra l'ASA a basso dosaggio e l'ASA a dose standard per la prevenzione del TEV dopo interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. Non sembra esserci alcuna differenza nell'efficacia dell'ASA a basso dosaggio e a dose standard per la prevenzione del TEV dopo interventi ortopedici; tuttavia, il profilo della tollerabilità e degli effetti collaterali gastrointestinali dell'ASA a basso dosaggio è più favorevole.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.87%, in disaccordo 3.30%, astenuto 2.83% (forte consenso).

Razionale. Nonostante la relativa abbondanza di letteratura che confronta la tromboprolifassi con ASA a dosaggi diversi con altri regimi, la maggior parte degli studi di confronto tra ASA a basso dosaggio (ad es. 81 mg per bocca (PO)-due volte al giorno (bid) con ASA a dose regolare (ad es. 325 mg PO-bid) sono stati condotti in forma retrospettiva. Finora sono stati effettuati solo due studi prospettici che hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza dell'ASA a basso dosaggio con l'ASA a dose regolare. Entrambi gli studi hanno utilizzato l'ASA per circa un mese e hanno incluso pazienti sottoposti a interventi primari di PTA e PTG. Nel loro studio trasversale prospettico in aperto ($n = 4651$) Parvizi et al. hanno riportato tassi simili di TEV a 90 giorni tra i gruppi (0.1% a basso dosaggio e 0.3% a dose regolare, $p = 0.345$) e non hanno osservato differenze in termini di sanguinamento/ulcerazione gastrointestinale (GI), infezione articolare periprotetica (PJI) acuta o mortalità¹⁸¹⁴. Analogamente Feldstein et al. ($n = 643$) non hanno riportato differenze nell'incidenza di sanguinamento gastrointestinale tra i due regimi, sebbene gli autori abbiano notato un aumento del rischio di nausea e sofferenza gastrointestinale con l'ASA a dose regolare (3.2%) rispetto al dosaggio basso (0.8%) ($p = 0.04$). Solo un paziente (0.3%) ha sviluppato una TVP nel gruppo trattato con 81 mg, il che non era statisticamente diverso dal gruppo trattato con dose regolare (0.3% vs 0%); comunque a causa della dimensione campionaria esigua nonché della bassa incidenza di TEV successivo all'intervento di artroprotesi, è probabile che lo studio fosse sottodimensionato per confrontare i due regimi^{1814,1815}.

Sette studi retrospettivi hanno confrontato direttamente i due regimi di dosaggio in chirurgia ortopedica. In questi studi, l'ASA è stato somministrato per 4-6 settimane e tutti i dati (TEV, sanguinamento, mortalità ecc.) sono stati riportati a 90 giorni dall'intervento. I seguenti dati presentati tra parentesi confrontano rispettivamente l'esito con bassa dose di ASA con quello a dose regolare. Nel primo studio retrospettivo Faour et al. ($n = 5666$) hanno riportato una riduzione iniziale dell'incidenza di TEV (0.7% vs 1.5%, $p = 0.02$) dopo

intervento elettivo di PTG, tuttavia i modelli di regressione non hanno mostrato differenze dopo l'aggiustamento per età, sesso, IMC, indice di comorbidità di Charlson (CCI) e chirurgo. Anche i tassi di sanguinamento e mortalità sono risultati simili tra i gruppi (rispettivamente 0.2% e 0.1%)¹⁸¹⁶. In seguito, Faour et al. hanno riportato i risultati di uno studio simile (n = 3936) su pazienti con PTA, senza differenze in termini di TEV (0.6% vs 1.0%, p = 0.35), sanguinamento (0.5% vs 0.8%, p = 0.75) o morte (0.1% entrambi) anche dopo aggiustamento per i fattori di confondimento nelle analisi di regressione¹⁸¹⁷.

Anche gli studi retrospettivi di Tang et al. su pazienti sottoposti a intervento di revisione di PTA (n = 1361) e PTG (n = 1438) hanno riportato tassi di TEV simili tra i gruppi (rispettivamente 0.77% vs 1.34%, p = 0.38 e 0.23% vs 0.9 %, p = 0.16) che sono stati riscontrati anche nelle analisi di regressione dopo aggiustamento per le differenze di età e razza^{1818,1819}. Gli autori non hanno riportato differenze significative tra i regimi di dosaggio anche nei tassi di sanguinamento, infezione e mortalità.

Merkow et al. hanno condotto uno studio notevolmente più ampio (n = 12866) in pazienti con rischio standard di TEV sottoposti a intervento di PTG primaria¹⁸²⁰. Sebbene abbiano riportato una riduzione significativa dell'incidenza di TEV nei pazienti che ricevevano ASA a basso dosaggio (0.23% vs 1.41%, p < 0.001), si sono limitati ad effettuare analisi univariate e non sono stati inclusi confronti di coorte. Anche Shohat et al. hanno confrontato i regimi di dosaggio nei pazienti sottoposti a intervento di PTG primaria (n = 9208) e non hanno riportato differenze significative nei tassi di TEV (0.9% vs 1.0%, p = 0.669)¹⁸²¹; sebbene entrambi i gruppi fossero demograficamente e clinicamente simili, c'erano differenze statisticamente significative nelle variabili chirurgiche che non sono state prese in considerazione¹⁸²¹. Uvodich et al. hanno condotto anche una revisione retrospettiva, ma a differenza di altri studi in questa revisione, sono stati inclusi dati risalenti al 2000¹⁸²². Tutti gli altri lavori hanno limitato la raccolta dei dati al periodo dal 2010 in poi. Nel loro studio su pazienti primari con PTG e PTA primarie (n = 3512) Uvodich et al. non hanno riportato differenze in termini di TEV o mortalità (rispettivamente 0% vs 0.1%, p = 0.79 e 0.3% vs 0.1%, p = 0.24). Mentre le coorti hanno mostrato notevoli differenze alla baseline, queste differenze erano piccole e probabilmente irrilevanti dal punto di vista clinico; non sono state eseguite analisi multivariate a causa dell'esiguo tasso di eventi.

Contrariamente agli studi finora discussi, Halbur et al. hanno confrontato retrospettivamente l'efficacia e la sicurezza di due protocolli ASA in 2284 pazienti a rischio standard sottoposti a intervento di artroprotesi primaria d'elezione¹⁸²³: la prima coorte ha ricevuto 81 mg bid e la seconda ha ricevuto un regime ASA basato

sul peso, 81 mg bid (se < 120 kg) o 325 mg bid (se ≥ 120 kg). I risultati sono stati confrontati a 6 settimane e a 6 mesi dall'intervento e RR aggiustato di TEV è risultato significativamente più basso nel gruppo sottoposto a dosaggio dell'ASA basato sul peso: RR 0.31 (IC 95% 0.12-0.82, p = 0.03) a 42 giorni e 0.38 (IC 95% 0.18-0.80, p = 0.03) a 6 mesi, con una riduzione complessiva del RR del 62%. Non si è osservata differenza tra le coorti nel RR di eventi di sanguinamento GI a 6 settimane o a 6 mesi. In un'analisi per sottogruppo nei pazienti con peso ≥ 120 kg, l'incidenza di TEV è risultata significativamente più alta nella coorte che riceveva 81 mg (n = 111) rispetto a quella che riceveva 325 mg (n = 180) (3.48% vs 0%, p = 0.02), mentre nei pazienti di peso < 120 kg non c'era differenza nell'incidenza di TEV tra le due coorti. Le analisi per sottogruppo dei soli pazienti di peso ≥ 120 kg non hanno rivelato un aumento del rischio di sanguinamento in coloro che avevano ricevuto 325 mg rispetto a 81 mg.

In aggiunta agli studi summenzionati, esistono altri due studi retrospettivi che hanno confrontato l'ASA con warfarin, in cui alcuni pazienti nella coorte trattata con ASA hanno ricevuto 81 mg bid o 325 mg bid. Questi studi includevano sottoanalisi che confrontavano i risultati per entrambe le coorti ASA. Goel et al. hanno confrontato la sicurezza e l'efficacia del trattamento con ASA per un mese con il warfarin per la prevenzione del TEV dopo intervento di PTG unilaterale o bilaterale¹⁸²⁴. Nella sottoanalisi (n = 1527 PTG bilaterali) hanno riportato un'incidenza a 90 giorni di TEV ed EP simile tra le coorti (rispettivamente 1.22% vs 2.20%, p = 0.14 e 0.82% vs 1.47 %, p = 0.23). Azboy et al. (n = 683) hanno confrontato tre coorti di pazienti sottoposti a chirurgia conservativa dell'anca che avevano ricevuto (1) ASA a basso dosaggio, (2) ASA a dose regolare o (3) warfarin¹⁸²⁵ e, analogamente, non hanno riportato differenze nei tassi di TEV tra le tre coorti. Hood et al. hanno studiato in modo specifico la *compliance* del paziente in soggetti a cui era stato prescritto un mese di ASA a basso dosaggio o a dose regolare dopo intervento di PTG e PTA (n = 404)¹⁸²⁶ e non hanno rilevato alcuna differenza significativa nella percentuale di pazienti che hanno completato il ciclo di terapia, né nella percentuale di pazienti che hanno attribuito nuovi sintomi GI all'inizio del trattamento con ASA (7% vs 10.5%, p > 0.30).

Bibliografia

1814. Parvizi J, Huang R, Restrepo C, Chen AF, Austin MS, Hozack WJ, Lonner JH. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis. J Bone Joint Surg Am. 2017 Jan 18;99(2):91-8.

1815. Feldstein MJ, Low SL, Chen AF, Woodward LA, Hozack WJ. A Comparison of Two Dosing Regimens of ASA Following Total Hip and Knee Arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9S):S157-61.
1816. Faour M, Piuizzi NS, Brigati DP, Klika AK, Mont MA, Barsoum WK, Higuera CA. Low-Dose Aspirin Is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prophylaxis Following Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Jul;33(7S):S131-5.
1817. Faour M, Piuizzi NS, Brigati DP, Klika AK, Mont MA, Barsoum WK, Higuera CA. No Difference Between Low- and Regular-dose Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After THA. *Clin Orthop Relat Res*. 2019 Feb; 477(2):396-402.
1818. Tang A, Zak S, Iorio R, Slover J, Bosco J, Schwarzkopf R. Low- Dose Aspirin Is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prevention in Patients Undergoing Revision Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *J Arthroplasty*. 2020 Aug;35(8):2182-7.
1819. Tang A, Zak SG, Waren D, Iorio R, Slover JD, Bosco JA, Schwarzkopf R. LowDose Aspirin is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prevention in Patients Undergoing Revision Total Knee Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *J Knee Surg*. 2020 Sep 8.
1820. Merkow DB, Tang A, Iorio R, Slover JD, Bosco JA, Schwarzkopf R. Low dose aspirin is effective in preventing venous thromboembolism in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *J Orthop*. 2021 Feb 12;24:26-8.
1821. Shohat N, Ludwick L, Goel R, Ledesma J, Streicher S, Parvizi J. Thirty Days of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis Is Adequate Following Total Knee Arthroplasty, Regardless of the Dose Used. *J Arthroplasty*.
1822. Uvodich ME, Siljander MP, Taunton MJ, Mabry TM, Perry KI, Ab- del MP. LowDose vs Regular-Dose Aspirin for Venous Throm- boembolism Prophylaxis in Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Jul;36(7):2359-63.
1823. Halbur CR, Gulbrandsen TR, West CR, Brown TS, Noiseux NO. Weight-Based Aspirin Dosing May Further Reduce the Incidence of Venous Thromboembolism Following Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021. Dec;36(12): 3986-3992.e1.

1824. Goel R, Fleischman AN, Tan T, Sterbis E, Huang R, Higuera C, Parvizi J, Rothman RH. Venous thromboembolic prophylaxis after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: aspirin versus warfarin. Bone Joint J. 2018 Jan;100-B(1)(Supple A):68-75.

1825. Azboy I, M Kheir M, Huang R, Parvizi J. Aspirin provides adequate VTE prophylaxis for patients undergoing hip preservation surgery, including periacetabular osteotomy. J Hip Preserv Surg. 2018 Apr 5;5(2):125-30.

1826. Hood B, Springer B, Odum S, Curtin BM. No difference in patient compliance between full-strength versus low-dose aspirin for VTE prophylaxis following total hip and total knee replacement. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2021 May;31(4):779-83.

Q75 - Quale profilassi per il TEV va somministrata a un paziente allergico all'ASA?

Risposta/Raccomandazione. Alla luce del profilo di sicurezza vantaggioso e del rapporto costo-efficacia dell'ASA per la prevenzione del TEV, si dovrebbe fortemente considerare un controllo dettagliato per confermare la vera ipersensibilità all'ASA, a meno che non siano state segnalate reazioni allergiche sistemiche. I pazienti per i quali sia stata accertata una reale malattia respiratoria esacerbata dall'ASA (AERD) o reazioni mucocutanee possono quindi essere sottoposti a un protocollo di desensibilizzazione. Nella rara circostanza in cui un paziente abbia una reazione allergica sistemica all'ASA, la desensibilizzazione va evitata e si devono utilizzare farmaci alternativi per la profilassi del TEV.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 90.82% in disaccordo 5.31% astenuti 3.86% (forte consenso).

Razionale. L'ASA è un farmaco sicuro ed economicamente vantaggioso per la prevenzione del TEV in chirurgia ortopedica¹⁸²⁷⁻¹⁸³³. Questo agente di profilassi farmacologica è stato avallato nelle linee guida più recenti dell'AAOS¹⁸³⁴ e dell'ACCP¹⁸³⁵. Nonostante l'uso dell'ASA sia aumentato negli ultimi anni 1829,1830, c'è ancora scarsità di prove per guidare la scelta di un agente profilattico alternativo nei pazienti con un'allergia all'ASA vera o autoriferita¹⁸²⁸. Poiché il numero di interventi ortopedici che richiedono profilassi del TEV cresce ogni anno¹⁸³⁶⁻¹⁸³⁹, è essenziale che i chirurghi comprendano come gestire questa categoria di pazienti.

Si stima che l'intolleranza all'ASA si manifesti nel 6-20% della popolazione, con lo 0.6-2.4% che è una "vera" allergia all'ASA^{1840,1841}. I pazienti con asma, rinosinusite cronica, orticaria cronica e polipi nasali hanno una prevalenza maggiore che arriva al 20-30%¹⁸⁴²⁻¹⁸⁴⁴. Ciononostante, si ritiene che la prevalenza delle allergie all'ASA sia sottostimata giacché attualmente non esiste un test allergologico cutaneo o ematico affidabile^{1841,1845}. Un test di provocazione può essere utilizzato per confermare un'allergia all'ASA, ma i rischi di reazioni sistemiche potenzialmente fatali ne limitano la praticabilità a fini diagnostici^{1840,1845}.

La fisiopatologia alla base delle allergie all'ASA può essere farmacologica e/o immunologica^{1840,1846}. Una serie di sistemi di classificazione utilizza i sintomi del paziente per determinare il meccanismo sottostante e il trattamento appropriato^{1844,1845,1847,1848}. L'allergia all'ASA è stata più spesso classificata nelle seguenti reazioni di ipersensibilità: (1) asma e rinite, o AERD, (2) peggioramento dell'orticaria e angioedema nel contesto dell'orticaria cronica, (3) orticaria e angioedema indotti da FANS e (4) singole reazioni isolate indotte da FANS^{1845,1848}. Ai fini del trattamento, le reazioni all'ASA possono essere ulteriormente classificate in mucocutanee e AERD sistemiche¹⁸⁴⁴.

La letteratura sulla valutazione e il trattamento dei pazienti con allergia all'ASA è stata in gran parte limitata ai pazienti cardiopatici^{1840,1841,1845,1847}. Diversi protocolli suggeriscono che quasi tutti i pazienti con una storia di allergia all'ASA possono essere trattati con successo mediante provocazione a dosi graduali o desensibilizzazione^{1840,1845,1849-1853}, comunque questi rapporti sono limitati dal fatto che le allergie all'ASA non sono state confermate nelle rispettive coorti^{1852,1853} e le prove attuali suggeriscono che l'attendibilità delle allergie auto-riferite è estremamente bassa¹⁸⁵⁴. È possibile che le allergie ad ASA o FANS segnalate dai pazienti possano impedire ad alcuni pazienti di ricevere ASA per la profilassi del TEV a seguito di un intervento ortopedico; tuttavia, non è chiaro se l'uso di farmaci diversi dall'ASA a causa di queste allergie sia associato a una maggiore incidenza di TEV.

Per proteggere adeguatamente dal TEV un medico deve in primo luogo assicurarsi che esista un'allergia, eppure il tasso di vere reazioni allergiche nei pazienti che riferiscono un'allergia rimane sconosciuto. Non è raro che i pazienti confondano effetti collaterali come acufene, facilità alle ecchimosi o sintomi gastrointestinali con un'allergia, o che credano che un'allergia a un altro FANS suggerisca una coesistente allergia all'ASA¹⁸⁴⁵; perciò, l'ipersensibilità deve essere confermata mediante un test provocativo. In secondo luogo, l'allergia deve essere identificata come mucocutanea o AERD sistemica. Per i pazienti con AERD, si

raccomanda di utilizzare una premedicazione per la relativa AERD seguita da un protocollo di desensibilizzazione^{1845,1855}. I pazienti con reazioni mucocutanee non richiedono un pretrattamento prima del protocollo di desensibilizzazione, tuttavia, a seguito di una reazione mucocutanea si suggeriscono antistaminici e/o antagonisti del recettore dei leucotrieni¹⁸⁴⁵. Nelle rare occasioni in cui i pazienti manifestano reazioni sistemiche all'ASA, molti autori suggeriscono di evitare la desensibilizzazione e considerare farmaci alternativi per la profilassi del TEV^{1840,1845}.

In conclusione, è importante confermare una vera allergia nei pazienti con sospetta allergia ad ASA o FANS per la bassa affidabilità dell'auto-segnalazione. Sebbene il meccanismo alla base dell'allergia all'ASA sia stato ben descritto, non ci sono studi che indaghino direttamente l'efficacia di farmaci alternativi per la profilassi del TEV in pazienti ortopedici con una vera allergia ad ASA o FANS, quindi per questi pazienti i chirurghi possono scegliere di prescrivere un farmaco alternativo per la tromboprofilassi. Comunque, alla luce del vantaggioso profilo di sicurezza e del rapporto costo-efficacia dell'ASA, i protocolli di desensibilizzazione dovrebbero essere fortemente presi in considerazione in questa popolazione a meno che non siano state riportate reazioni allergiche sistemiche. Sono nondimeno necessarie ulteriori ricerche per confermare la sicurezza e l'efficacia del test di provocazione e della desensibilizzazione nei pazienti ortopedici.

Bibliografia

1827. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 1;180(3):376-84.
1828. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J.* 2017 Nov;99-B(11):1420-30.
1829. Murphy RF, Williams D, Hogue GD, Spence DD, Epps H, Chambers HG, Shore BJ. Prophylaxis for Pediatric Venous Thromboembolism: Current Status and Changes Across Pediatric Orthopaedic Society of North America From 2011. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020 May 1;28(9):388-94.
1830. Mendez GM, Patel YM, Ricketti DA, Gaughan JP, Lackman RD, Kim TWB. Aspirin for Prophylaxis Against Venous Thromboembolism After Orthopaedic Oncologic Surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Dec 6;99(23):2004-10.

1831. Alyea E, Gaston T, Austin LS, Wowkanech C, Cypel B, Pontes M, Williams G. The Effectiveness of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis for Patients Undergoing Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Orthopedics*. 2019 Mar 1;42(2): e187-92.
1832. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, Pelet S, Fisher W, Belzile E, Dolan S, Crowther M, Bohm E, MacDonald SJ, Gofton W, Kim P, Zukor D, Pleasance S, Andreou P, Doucette S, Theriault C, Abianui A, Carrier M, Kovacs MJ, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Vendittoli PA. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):699-707.
1833. Parvizi J, Huang R, Restrepo C, Chen AF, Austin MS, Hozack WJ, Lonner JH. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Jan 18;99(2):91-8.
1834. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, Stringer TA, Tornetta P 3rd, Haralson RH 3rd, Watters WC 3rd. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Mar;17(3):183-96.
1835. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
1836. Sloan M, Premkumar A, Sheth NP. Projected Volume of Primary Total Joint Arthroplasty in the U.S., 2014 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Sep 5;100(17):1455-60.
1837. Schwartz AM, Farley KX, Guild GN, Bradbury TL Jr. Projections and Epidemiology of Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States to 2030. *J Arthroplasty*. 2020 Jun;35(6S):S79-85.
1838. Inacio MCS, Paxton EW, Graves SE, Namba RS, Nemes S. Projected increase in total knee arthroplasty in the United States-an alternative projection model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Nov;25(11):1797-803.
1839. Klug A, Gramlich Y, Rudert M, Drees P, Hoffmann R, Weißenberger M, Kutzner KP. The projected volume of primary and revision total knee arthroplasty will place an immense burden on future health care systems over the next 30 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021 Oct;29(10):3287-98.
1840. Lambrakis P, Rushworth GF, Adamson J, Leslie SJ. Aspirin hypersensitivity and desensitization protocols: implications for cardiac patients. *Ther Adv Drug Saf*. 2011 Dec;2(6):263-70.

1841. Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;6(3):161-6.
1842. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol*. 2005 May-Jun;15(3):164-7.
1843. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*. 1999 Aug;28(4):717-22.
1844. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;136(2):245-51.
1845. Woessner KM, Simon RA. Cardiovascular prophylaxis and aspirin "allergy". *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013 May;33(2):263-74.
1846. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Dec;6(6):476-81.
1847. McMullan KL. Aspirin allergy in patients with myocardial infarction: the allergist's role. *Ann Allergy Asthma Immu- nol*. 2014 Feb;112(2):90-3.
1848. Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013 May;33(2):135-45.
1849. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2005 Feb 15;95(4):509-10.
1850. Dalmau G, Gaig P, Gázquez V, Mercé J. Rapid desensitization to acetylsalicylic acid in acute coronary syndrome patients with NSAID intolerance. *Rev Esp Cardiol*. 2009 Feb;62(2):224-5.
1851. Fajt ML, Petrov AA. Outpatient aspirin desensitization for patients with aspirin hypersensitivity and cardiac disease. *Crit Pathw Cardiol*. 2011 Mar;10(1):17-21.
1852. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. Rapid oral challengedesensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immu- nol*. 2000 May;105(5):997-1001.
1853. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri P, Invernizzi P, Bass TA, Mihalcsik L, Gavazzi A. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol*. 2008 Mar 15;101(6):786-9.

1854. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar;133(3):790-6.

1855. Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):801-4.

Q76 - I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono essere utilizzati per la profilassi del TEV in pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono prove adeguate a sostegno dell'uso di FANS come agenti farmacologici unici per prevenire il TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 97.66%, in disaccordo 0.93%, astenuti 1.40% (forte consenso).

Razionale. Esiste un rischio di sviluppare TEV nei pazienti sottoposti a qualsiasi intervento di chirurgia maggiore. Poiché il TEV può essere una complicanza potenzialmente fatale, la tromboprofilassi viene solitamente somministrata ai pazienti ad alto rischio ^{1856,1857}. La letteratura sull'uso dei FANS come profilassi del TEV dopo chirurgia ortopedica è molto limitata.

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura e gli studi pubblicati riportano risultati contrastanti in merito a questo specifico quesito. Alcuni studi hanno riportato che l'uso di FANS, in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica, è associato a una diminuzione del rischio di TEV postoperatorio. Uno studio clinico prospettico ha dimostrato che l'uso di indometacina aveva significativamente ridotto la prevalenza di TVP sintomatica e asintomatica nei pazienti sottoposti a intervento di PTG rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto indometacina. È stato ipotizzato che l'effetto sia collegato al ruolo dei FANS nell'inibire l'aggregazione piastrinica e nel ridurre i livelli sierici di trombossano A2, e quindi del suo metabolita trombossano B2 ¹⁸⁵⁸.

In altri due studi è stata confrontata l'incidenza di TEV dopo intervento di PTG tra pazienti con AR e artrosi. Gli studi hanno mostrato che l'incidenza di TVP era inferiore nei pazienti trattati per l'AR, tuttavia, dopo l'esclusione dei pazienti trattati con FANS per l'AR, l'incidenza di TEV non era diversa tra i due gruppi. Gli autori hanno ipotizzato che la somministrazione di FANS in pazienti con AR fornisca una certa protezione dallo sviluppo di TEV ^{1857,1859}.

Per contro, uno studio su pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, ha mostrato che l'insorgenza di eventi tromboembolici venosi e arteriosi era simile tra coloro che assumevano FANS e quelli che non ne facevano uso. Lo studio ha confrontato un gruppo di pazienti che avevano ricevuto rivaroxaban insieme a FANS con un gruppo che aveva ricevuto solo rivaroxaban e ha anche diviso i pazienti in un gruppo a cui era stato somministrato, insieme a FANS, un agente qualsiasi tra EBPM, eparina non frazionata, fondaparinux, dabigatran etexilato, acido acetilsalicilico o antagonisti della vitamina K e lo ha confrontato con un gruppo di pazienti che avevano preso i farmaci su elencati ma non erano in trattamento con FANS. È stato riscontrato che, indipendentemente dal fatto che i FANS fossero somministrati o meno, l'incidenza del TEV era la stessa; pertanto, lo studio ha concluso che i FANS non influenzavano l'incidenza di TEV dopo chirurgia ortopedica¹⁸⁶⁰.

Infine, come mostrato in diversi studi, un *case report* ha ribadito l'interazione dei FANS, come antidolorifici, con l'ASA, come agenti profilattici per il TEV in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica. È stato suggerito che l'uso concomitante di questi due farmaci abbia determinato un aumento dell'incidenza di TEV postoperatorio, presumibilmente perché i FANS inibiscono in modo competitivo l'ASA nel suo sito d'azione. Pertanto, gli autori hanno raccomandato di assumere i FANS ad almeno due ore di distanza dall'ASA¹⁸⁶¹.

Bibliografia

1856. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. Chest. 2001 Jan; 119(1)(Suppl):132S-75S.
1857. Niki Y, Matsumoto H, Hakozaki A, Mochizuki T, Momohara S. Rheumatoid arthritis: a risk factor for deep venous thrombosis after total knee arthroplasty? Comparative study with osteoarthritis. J Orthop Sci. 2010 Jan; 15(1):57-63.
1858. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Huang CC, Yu PC. Prevention of deepvein thrombosis after total knee arthroplasty in Asian patients. Comparison of lowmolecular-weight heparin and indomethacin. J Bone Joint Surg Am. 2004 Jan;86(1): 136-40.
1859. van Heereveld HA, Laan RF, van den Hoogen FH, Malefijt MC, Novakova IR, van de Putte LB. Prevention of symptomatic thrombosis with short term (low molecular weight) heparin in patients with rheumatoid arthritis after hip or knee replacement. Ann Rheum Dis. 2001 Oct;60(10):974-6.

1860. Kreutz R, Haas S, Holberg G, Lassen MR, Mantovani LG, Schmidt A, Turpie AG. Rivaroxaban compared with standard thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery: co-medication interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Apr; 81(4):724-34.

1861. Krauss E, Cronin M, Dengler N, Segal A. Interaction Between Low-Dose Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Compromise Aspirin's Efficacy in Preventing Venous Thrombosis Following Total Joint Arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620920373

Q77 - I FANS possono essere co-somministrati con l'ASA, quando utilizzato come profilassi del TEV, in pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. I FANS ingeriti insieme all'ASA possono ridurre l'attività antitrombotica dell'ASA. Questo effetto è maggiore con l'uso di FANS non selettivi. Pertanto, l'ASA deve essere assunto ad almeno 2 ore di distanza dai FANS.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 89.52%, in disaccordo 3.81%, astenuti 6.67% (forte consenso).

Razionale. I FANS sono spesso usati per il controllo del dolore postoperatorio. Questi farmaci sono efficaci nel ridurre il dolore postoperatorio e l'uso di oppioidi; inoltre, inducendo l'analgesia postoperatoria i FANS possono facilitare la mobilizzazione precoce e la riabilitazione^{1862,1863}. Negli ultimi anni, l'uso dell'ASA per la profilassi del TEV dopo interventi ortopedici è aumentato e l'ASA può essere prescritto insieme ai FANS per il controllo del dolore postoperatorio^{1864,1865}. Il dolore nocicettivo e l'aggregazione piastrinica sono mediati dall'enzima ciclossigenasi (COX) nelle forme COX-1 e COX-2. L'aggregazione piastrinica è mediata dalla COX-1, mentre la COX-2 media la risposta infiammatoria e il dolore quando si verifica un danno tissutale¹⁸⁶⁶. I farmaci inibitori della COX possono essere selettivi o non selettivi. I FANS non selettivi inibiscono sia la COX-1 che la COX-2; Ibuprofene, naprossene, diclofenac, indometacina e ASA sono in questo gruppo. Ad ogni modo i Coxib, come ad esempio celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, inibiscono specificamente la COX-2. I FANS inibiscono reversibilmente gli enzimi COX e hanno un'emivita più lunga rispetto all'ASA. Al contrario, l'ASA inibisce irreversibilmente la COX-1 ma circola solo transitoriamente. Di conseguenza, la somministrazione di FANS non selettivi diverse ore prima dell'ASA inibisce l'effetto antiaggregante dell'ASA, che è mediato quasi interamente dall'inibizione della COX-1¹⁸⁶⁷⁻¹⁸⁷¹.

Molti studi in letteratura dimostrano l'interazione farmacodinamica quando ASA e FANS vengono somministrati insieme, sebbene l'entità di questa interazione possa differire tra i vari farmaci ^{1865,1867,1872–1883}. Sono stati riesaminati un totale di 20 studi che dal 2001 hanno valutato la relazione tra ASA e altri FANS ^{1862,1865,1872–1879,1882–1891}, tuttavia quasi tutti questi studi hanno valutato la relazione tra ASA e altri FANS in vitro invece che nel contesto clinico. Inoltre, la maggior parte di questi studi è stata condotta su volontari sani. A quanto risulta non sono stati condotti studi clinici con un alto livello di evidenza per indagare l'effetto dell'uso concomitante di ASA e altri FANS sul TEV. Giacché le interazioni farmacologiche e le condizioni cliniche dei pazienti (età, peso, sesso, comorbidità, ecc.) sono multifattoriali, può essere difficile condurre questo tipo di studi.

Molti studi hanno affermato che l'ibuprofene interagisce con l'ASA e interferisce con i suoi effetti antiaggreganti ^{1865,1874–1883,1886}, tuttavia nel loro studio Cryer et al. non hanno trovato alcuna interazione tra ASA e ibuprofene ¹⁸⁸⁶. Sebbene in letteratura vi siano informazioni contrastanti in merito al naprossene, esso è stato citato come alternativa all'ibuprofene nei pazienti con rischio cardiovascolare ¹⁸⁹². Inoltre, diversi studi hanno scoperto che il naprossene non interagisce con l'ASA ^{1876,1881,1893}, con l'ASA a dosaggio basso ¹⁸⁸³ o a dosaggio ≥ 300 mg ^{1877,1880}, e altri non hanno riportato alcuna interazione quando questi due farmaci non sono stati usati contemporaneamente ^{1873,1882}. In altri studi, non è stata segnalata alcuna interazione per diclofenac ^{1880,1889}, celecoxib ^{1875,1877,1883} e meloxicam ^{1865,1874}.

Catella-Lawson et al. hanno dimostrato per la prima volta l'interazione tra ASA e FANS in vivo ¹⁸⁷². Nello studio è stato riportato che l'ibuprofene inibiva clinicamente l'effetto antiaggregante dell'ASA, mentre il diclofenac o il rofecoxib non mostravano questo effetto. In alcuni studi successivi in vivo e in vitro è stato riscontrato che anche il naprossene e l'indometacina erano agenti bloccanti l'ASA, mentre il celecoxib e il sulindac non interagivano con esso ¹⁸⁷⁷. In uno studio con 7107 pazienti MacDonald e Wei hanno valutato l'uso di ibuprofene, diclofenac e altri FANS in pazienti in trattamento con ASA a basso dosaggio (< 325 mg), osservando che il rischio di mortalità negli utilizzatori di ASA e ibuprofene era dal punto di vista statistico e clinico significativamente superiore a quello dei pazienti che usavano solo ASA. Non è stato osservato un simile aumento del rischio in coloro che utilizzavano diclofenac, rofecoxib o paracetamolo assieme all'ASA ¹⁸⁹⁴, sebbene il rofecoxib sia stato successivamente ritirato dal commercio.

In letteratura diversi studi hanno indagato l'interazione tra naprossene e ASA. Capone et al. hanno studiato l'interazione tra i due farmaci in vitro ed ex vivo in 9 soggetti sani che assumevano 100 mg di ASA e 500 mg di naprossene due volte al giorno, scoprendo che una singola dose di naprossene assunta meno di 2 ore prima dell'ASA interferiva con l'effetto antiaggregante di quest'ultimo ¹⁸⁷³. Analogamente l'effetto di ibuprofene, naprossene, meloxicam ed etoricoxib assunti 2 ore prima dell'ASA è stato valutato in un differente studio trasversale seriale ex vivo, controllato con placebo, condotto da Meek et al. su 30 soggetti sani ¹⁸⁶⁵. Di conseguenza è stato affermato che sebbene l'ibuprofene e il naprossene inibissero l'effetto antiaggregante dell'ASA, il meloxicam e l'etoricoxib non mostravano questo effetto. D'altra parte, nel loro RCT Gurbel et al. hanno notato che non c'era alcuna interazione entro i primi 10 giorni. Questo studio è stato avviato su 117 soggetti sani e l'interazione farmacodinamica tra ASA 81 mg e naprossene 220 mg è stata studiata con i dati di 80 soggetti. Dopo 10 giorni di trattamento sono stati riportati vari gradi di interazione farmacodinamica ¹⁸⁹¹. La letteratura non è coerente in merito all'interazione tra celecoxib e ASA. Li et al. hanno valutato le interazioni di ibuprofene, naprossene e celecoxib con ASA al dosaggio di 325 mg in uno studio su 61 soggetti sani, rilevando una forte interazione tra ibuprofene e ASA e tra naprossene e ASA, ma non tra celecoxib e ASA ¹⁸⁸³. Renda et al. hanno analogamente valutato l'interazione tra celecoxib e ASA in pazienti con artrosi e cardiopatia ischemica stabile, scoprendo che, a differenza dell'ibuprofene, il celecoxib non interferisce con l'inibizione della COX-1 piastrinica da parte dell'ASA ¹⁸⁷⁵. Altri studi hanno riportato risultati contrastanti ^{1889,1890}. Ruzov et al. hanno scoperto che quando l'ASA veniva aggiunto al trattamento di coloro che ricevevano 200 mg di celecoxib al giorno, gli effetti dell'ASA venivano ridotti del 15% nei primissimi giorni e questa interazione non si modificava con la tempistica di assunzione del farmaco. Non è stata osservata alcuna interazione nell'uso concomitante cronico di questi farmaci e gli autori hanno concluso che la combinazione dei due farmaci non aumenta il rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari ¹⁸⁹⁰. È stato dimostrato che la tempistica di somministrazione del farmaco influenza il grado di interazione ¹⁸⁶⁷. Nello studio di Catella-Lawson et al. 400 mg di ibuprofene somministrati 2 ore prima di 81 mg di ASA hanno annullato l'effetto dell'ASA, ma questa interazione non si è osservata quando l'ASA veniva assunto 2 ore prima dell'ibuprofene ¹⁸⁷². Un effetto simile è stato osservato con l'uso di naprossene: nello studio di Anzelotti et al. la somministrazione sequenziale di 220 mg di naprossene e di ASA a basso dosaggio due volte al giorno ha interferito con l'inibizione irreversibile della COX-1 piastrinica da parte dell'ASA, sebbene l'interazione

fosse minima quando il naprossene veniva somministrato 2 ore dopo l'ASA a basso dosaggio ¹⁸⁸². Capone et al. hanno concluso che l'ASA dovrebbe essere somministrato prima del naprossene per ridurre al minimo le interazioni farmacologiche ¹⁸⁷³. Valutando la co-somministrazione di 81 mg di ASA e 220 mg di naprossene, Gurbel et al. hanno riferito che quando il naprossene veniva usato per più di un certo periodo di tempo, poteva interagire con l'ASA e tale interazione poteva essere ridotta assumendo l'ASA almeno 30 minuti prima del naprossene ¹⁸⁹¹.

Sebbene negli studi clinici siano stati osservati più infarti miocardici acuti nei pazienti che usavano ASA e FANS contemporaneamente, altri studi hanno scoperto che non c'erano prove sufficienti per dimostrare questa relazione ^{1894,1895}. In uno studio clinico condotto da Krauss et al. presso un centro di sostituzione articolare protesica ad alto volume di interventi, ai pazienti veniva somministrato di routine meloxicam o celecoxib oltre a 81 mg di ASA due volte al giorno per la profilassi del TEV. Sono stati osservati in tutto 2 casi di TEV entro 1 mese, dopodiché l'ASA è stato somministrato 2 ore prima dei FANS e dopo questa modifica del protocollo, sono stati osservati solo 2 casi di TEV entro 1 anno. Ciononostante, è stato difficile attribuire questa riduzione al cambiamento dei tempi di somministrazione del farmaco ¹⁸⁹⁶.

Alla luce della letteratura disponibile, è probabile che FANS e ASA dimostrino interazioni farmacodinamiche se assunti assieme. Questa interazione differisce tra i diversi FANS ed è fortemente dipendente da molti fattori come il tempo di somministrazione, il dosaggio di ASA o FANS e le relative proprietà farmacocinetiche ^{1873,1882,1896}. Comunque, il significato clinico di questa interazione farmacodinamica non è stato stabilito in ampi RCT. L'assunzione dell'ASA 2 ore prima di un FANS può ridurre al minimo l'interazione tra i due farmaci, cionondimeno sono necessarie ulteriori ricerche cliniche per confermare questa raccomandazione.

Bibliografia

1862. Lee SK, Lee JW, Choy WS. Is multimodal analgesia as effective as postoperative patient-controlled analgesia following upper extremity surgery? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013 Dec;99(8):895-901.
1863. Soffin EM, Wu CL. Regional and Multimodal Analgesia to Reduce Opioid Use After Total Joint Arthroplasty: A Narrative Review. *HSS J.* 2019 Feb;15(1):57-65.
1864. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem.* 1990 Oct 5;265(28):16737-40.

1865. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, Movig KLL, van de Laar MA. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;69(3):365-71.
1866. Beerthuis RK, Nugteren DH, Vonkeman H; VAN DORPD. THE BIOSYNTHESIS OF PROSTAGLANDINS. *Biochim Biophys Acta*. 1964 Jul 15;90:204-7.
1867. Gurbel P, Tantry U, Weisman S. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Jan;47(1):16-30.
1868. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet*. 1999 Jan 23;353(9149):307-14.
1869. Van Hecken A, Schwartz JI, Depré M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, Wynants K, Buntinx A, Arnout J, Wong PH, Ebel DL, Gertz BJ, De Schepper PJ. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2000 Oct; 40(10):1109-20.
1870. Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb;39(4): 294-312.
1871. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J*. 2017 Nov;99-B(11):1420-30.
1872. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001 Dec 20;345(25):1809-17.
1873. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8): 1295-301.
1874. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, Feifel U, Hanft G, Wallenstein G, Trummlitz G, Pairet M. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004 Jul;44(7):777-84.
1875. Renda G, Tacconelli S, Capone ML, Sacchetta D, Santarelli F, Sciulli MG, Zimarino M, Grana M, D'Amelio E, Zurro M, Price TS, Patrono C, De Caterina R, Patrignani P. Celecoxib, ibuprofen, and the

antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Sep; 80(3):264-74.

1876. Gengo FM, Rubin L, Robson M, Rainka M, Gengo MF, Mager DE, Bates V. Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. *J Clin Pharmacol.* 2008 Jan;48(1):117-22.

1877. Gladding PA, Webster MWI, Farrell HB, Zeng ISL, Park R, Ruijne N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 2008 Apr 1;101(7):1060-3.

1878. Hong Y, Gengo FM, Rainka MM, Bates VE, Mager DE. Population pharmacodynamic modelling of aspirin- and Ibuprofen-induced inhibition of platelet aggregation in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(2):129-37.

1879. Galliard-Grigioni KS, Reinhart WH. A randomized, controlled study on the influence of acetaminophen, diclofenac, or naproxen on aspirin-induced inhibition of platelet aggregation. *Eur J Pharmacol.* 2009 May 1;609(1-3):96-9.

1880. Schuijt MP, Huntjens-Fleuren HWWA, de Metz M, Vollaard EJ. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *Br J Pharmacol.* 2009 Jul;157(6):931-4.

1881. Angiolillo DJ, Hwang C, Datto C, Desai B, Sostek M. Impact of a fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole magnesium on serum thromboxane B2 inhibition by low-dose aspirin over 5 days in healthy adults: a phase I, randomized, doubleblind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Clin Ther.* 2011 Dec;33(12):1883-93.

1882. Anzellotti P, Capone ML, Jeyam A, Tacconelli S, Bruno A, Tontodonati P, Di Francesco L, Grossi L, Renda G, Merciaro G, Di Gregorio P, Price TS, Garcia Rodriguez LA, Patrignani P. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):850-9.

1883. Li X, Fries S, Li R, Lawson JA, Propert KJ, Diamond SL, Blair IA, FitzGerald GA, Grosser T. Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Nov 25;111(47):16830-5.

1884. Wilner KD, Rushing M, Walden C, Adler R, Eskra J, Noveck R, Vargas R. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;42(9):1027-30.
1885. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, Grana M, Ricciotti E, Minuz P, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrono C, Patrignani P. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1468-71.
1886. Cryer B, Berlin RG, Cooper SA, Hsu C, Wason S. Double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled study of ibuprofen effects on thromboxane B2 concentrations in aspirin-treated healthy adult volunteers. *Clin Ther*. 2005 Feb; 27(2):185-91.
1887. Schiff M, Hochberg MC, Oldenhof J, Brune K. Platelet inhibitory effects of OTC doses of naproxen sodium compared with prescription dose naproxen sodium and low-dose aspirin. *Curr Med Res Opin*. 2009 Oct;25(10):2471-7.
1888. Lomakin NV, Gruzdev AK. [Cyclooxygenase inhibitors and antiplatelet effect of acetylsalicylic acid. selective approach to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiological practice]. *Kardiologiia*. 2011;51(7):47-52. Russian.
1889. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol*. 2013 Dec 5;721(1-3):215-24.
1890. Ruzov M, Rimon G, Pikovsky O, Stepensky D. Celecoxib interferes to a limited extent with aspirin-mediated inhibition of platelets aggregation. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Feb;81(2):316-26.
1891. Gurbel PA, Bliden KP, Zhu J, Troullos E, Centofanti R, Jarvis S, Venkataraman P, Tantry US. Thromboxane inhibition during concurrent therapy with low-dose aspirin and over-the-counter naproxen sodium. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Jan;45(1):18-26.
1892. Scheiman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet*. 2007 May 12;369(9573):1580-1.
1893. Oldenhof J, Hochberg M, Schiff M, Brune K. Effect of maximum OTC doses of naproxen sodium or acetaminophen on low-dose aspirin inhibition of serum thromboxane B2. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jun;26(6):1497-504.
1894. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003 Feb 15;361(9357):573-4.

1895. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation*. 2003 Sep 9;108(10):1191-5.

1896. Krauss E, Cronin M, Dengler N, Segal A. Interaction Between Low-Dose Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Compromise Aspirin's Efficacy in Preventing Venous Thrombosis Following Total Joint Arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620920373.

Q78 - Ci sono differenze tra i vari inibitori del Fattore Xa per quanto concerne il profilo di efficacia e sicurezza nella prevenzione del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono dati sufficienti per dimostrare la superiorità di un inibitore del fattore Xa rispetto a un altro come profilassi del TEV.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 92.52%, in disaccordo 4.21%, astenuti 3.27% (forte consenso).

Razionale. Con l'avvento degli inibitori del fattore Xa, anche noti come DOAC, sono stati avviati molti studi di confronto tra DOAC e farmaci più tradizionali per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica¹⁸⁹⁷⁻¹⁹⁰¹. Tuttavia, mentre esiste un'ampia ricerca sui DOAC per la profilassi del TEV, la superiorità di uno specifico DOAC rispetto a un altro nell'ambito di questa categoria di farmaci è controversa. Non esistono RCT che confrontino direttamente vari DOAC, sebbene siano attualmente disponibili diversi confronti indiretti^{1900,1902,1903}. Una metanalisi che ha valutato DOAC e dabigatran per la profilassi del TEV in 20 studi di ortopedia ha rilevato che il rivaroxaban 20 mg/die e l'apixaban 5 mg/die erano paragonabili in termini di efficacia clinica, ma più efficaci del dabigatran 110 o 150 mg/due volte al giorno¹⁹⁰². Una seconda metanalisi di 40 RCT condotta da Cohen et al.¹⁹⁰⁰ ha riscontrato un'efficacia simile tra rivaroxaban 10 mg/die e apixaban 2.5 mg/due volte al giorno nella prevenzione del TEV e della mortalità per tutte le cause dopo intervento di PTA (odds ratio [OR] 0.686; IC 95% 0.375-1.253) e PTG (OR 0.827; IC 95% 0.573-1.192). Analogamente, non c'era differenza nei tassi di TEV maggiore sia per la PTG (OR 0.757; IC 95% 0.272- 2.105) che per PTA (OR 0.301; IC 95% 0.081-1.135) dopo esclusione dello studio RECORD 2. Hur et al.¹⁹⁰³ hanno eseguito una metanalisi di 19 studi su pazienti con PTA e PTG e non hanno riscontrato differenze nei tassi di TEV tra le coorti che ricevevano rivaroxaban 10 mg/die e apixaban 2.5 mg/ due volte al giorno (OR 0.75; IC 95% 0.52- 1.07).

Inoltre, non sono emerse differenze significative nel confronto tra edoxaban 30 mg/die, apixaban 2.5 mg/due volte al giorno (OR 0.75; IC 95% 0.36-1.55) e rivaroxaban 10 mg/die (OR 1.08; IC 95% 0.53-2.21).

Molti studi hanno utilizzato l'enoxaparina come riferimento di base per confrontare l'efficacia dei DOAC.

Yoshida et al.¹⁹⁰⁴ hanno condotto una metanalisi di 15 studi che confrontano diversi DOAC con l'enoxaparina in chirurgia ortopedica maggiore, scoprendo che il rivaroxaban era superiore all'enoxaparina a dosaggio misto per qualsiasi TVP, embolia polmonare non fatale (EP) e mortalità per tutte le cause (rischio relativo [RR] 0.50; IC 95% 0.34-0.73), mentre non è stata osservata alcuna differenza con l'apixaban (RR 0.63, IC 95% 0.65-1.01). Una metanalisi simile di Nieto et al. di 10 RCT su pazienti con PTA e PTG ha trovato risultati identici¹⁹⁰⁵. Una metanalisi a rete (*network meta-analysis*) di 42 RCT ha classificato il rivaroxaban come il più efficace nel prevenire la TVP (RR 0.06; IC 95% 0.01-0.29), mentre l'apixaban si è classificato più basso (RR 0.16; IC 95% 0.03-0.76) rispetto a nessuna profilassi farmacologica o profilassi meccanica¹⁹⁰⁶. Gli stessi autori hanno riportato risultati simili in una metanalisi a rete di 25 RCT¹⁹⁰⁷. Al contrario, una metanalisi di 9 RCT su pazienti anziani con PTG e PTA ha riscontrato che il TEV o il decesso correlato a TEV erano ridotti con l'apixaban rispetto all'enoxaparina (OR 0.10; IC 95% 0.01-0.81), mentre i tassi per il rivaroxaban rispetto all'enoxaparina erano simili (OR 0.75; IC 95% 0.35-1.59)¹⁹⁰⁸.

Cohen et al.¹⁹⁰⁰ non hanno riscontrato differenze nel sanguinamento maggiore confrontando rivaroxaban 10 mg/die e apixaban 2.5 mg/due volte al giorno per la PTG (OR 1.859; IC 95% 0.473-7.304) e la PTA (OR 2.475; IC 95% 0.444-13.81) dopo aver escluso lo studio RECORD 2. Risultati simili sono stati osservati per qualsiasi sanguinamento e sanguinamento non maggiore clinicamente rilevante. Viceversa, Hur et al.¹⁹⁰³ hanno riscontrato un aumento del rischio di sanguinamenti minori clinicamente rilevanti confrontando il rivaroxaban 10 mg/die e l'apixaban 2.5 mg/due volte al giorno (OR 1.53; IC 95% 1.16-2.01), mentre non c'era alcuna differenza tra l'edoxaban 30 mg/die, l'apixaban 2.5 mg/due volte al giorno (OR 1.54; IC 95% 0.86-2.77) e il rivaroxaban 10 mg/die (OR 0.99; IC 95% 0.55-1.80). Nieto et al.¹⁹⁰⁵ hanno scoperto che si aveva il rischio più alto di sanguinamento maggiore con il rivaroxaban rispetto all'enoxaparina (RR 1.88; IC 95% 0.92-3.82), mentre l'apixaban (RR 0.76; IC 95% 0.43-1.33) tendeva a un minor numero di eventi rispetto all'enoxaparina. Pathak et al.¹⁹⁰⁸ hanno scoperto che l'apixaban (OR 0.71; IC 95% 0.47-1.08) e il rivaroxaban (OR 0.78; IC 95% 0.48-1.27) presentavano un rischio simile di sanguinamento maggiore o clinicamente rilevante rispetto all'enoxaparina. Lewis et al.¹⁹⁰⁶ hanno riportato un rischio di sanguinamento maggiore simile

per l'apixaban (RR 3.16; IC 95% 0.47-21.15) e il rivaroxaban (RR 2.74; IC 95% 0.42-16.16) e lo stesso gruppo di autori ha continuato a riportare risultati simili in una metanalisi a rete più piccola ¹⁹⁰⁷.

Bibliografia

1897. Torrejon Torres R, Saunders R, Ho KM. A comparative cost-effectiveness analysis of mechanical and pharmacological VTE prophylaxis after lower limb arthroplasty in Australia. *J Orthop Surg Res.* 2019 Apr 2;14(1):93.

1898. Rostagno C. New Oral Anticoagulants in Prophylaxis of Venous Thromboembolic Disease in Major Orthopedic Surgery. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2016;15(3):204-9.

1899. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 1;180(3):376-84.

1900. Cohen A, Drost P, Marchant N, Mitchell S, Orme M, Rublee D, Simon TA, Sutton A. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012 Nov;18(6):611-27.

1901. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Kimura T, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *J Arthroplasty.* 2014 Dec;29(12):2439-46.

1902. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Marinai C. Testing the therapeutic equivalence of novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis in orthopedic surgery and for prevention of stroke in atrial fibrillation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015 Mar;53(3):211-9.

1903. Hur M, Park SK, Koo CH, Jung ED, Kang P, Kim WH, Kim JT, Jung CW, Bahk JH. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2017 Dec;88(6):634-41.

1904. Yoshida R de A, Yoshida WB, Maffei FH, El Dib R, Nunes R, Rollo HA. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. *Ann Vasc Surg.* 2013 Apr;27(3):355-69.

1905. Nieto JA, Espada NG, Merino RG, González TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res*. 2012 Aug;130(2):183-91.
1906. Lewis S, Glen J, Dawoud D, Dias S, Cobb J, Griffin X, Reed M, Sharpin C, Stansby G, Barry P. Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies for People Undergoing Elective Total Hip Replacement: A Systematic Review and Network MetaAnalysis. *Value Health*. 2019 Aug;22(8):953-69.
1907. Lewis S, Glen J, Dawoud D, Dias S, Cobb J, Griffin XL, Rossiter N, Reed M, Sharpin C, Stansby G, Barry P. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total knee replacement: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2019 Oct;6(10):e530-9.
1908. Pathak R, Giri S, Karmacharya P, Aryal MR, Poudel DR, Ghimire S, Jehangir A, Shaikh B, Rettew A, Donato AA. Meta-analysis on efficacy and safety of new oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in elderly elective postarthroplasty patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Dec;26(8):934-9.

Q79 - Esistono degli esami di laboratorio utili a monitorare l'attività/efficacia degli inibitori del fattore Xa utilizzati come profilassi del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e il tempo di protrombina (PT) possono essere utilizzati rispettivamente per monitorare l'attività dell'eparina non frazionata e degli antagonisti della vitamina K. Né l'aPTT né il rapporto internazionale normalizzato (INR) possono essere utilizzati in modo attendibile per monitorare l'attività degli inibitori del fattore Xa. L'utilizzo di test cromogenici anti-Xa è affidabile per valutare l'attività degli inibitori del fattore Xa nel siero o nel plasma. Non sono disponibili range terapeutici dei test anti-Xa, né per la prevenzione né per la terapia.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.84%, in disaccordo 1.42%, astenuti 4.74% (forte consenso).

Razionale. Il rivaroxaban, l'apixaban, l'edoxaban e il fondaparinux, che sono inibitori diretti del fattore Xa, sono raccomandati per la prevenzione del TEV nei pazienti dopo intervento di PTA o PTG^{1909,1910}. Secondo le raccomandazioni dell'*International Council for Standardization in Hematology* (ICSH), il range di concentrazione massima nel sangue di ciascun farmaco è stabilito per ottenere un effetto terapeutico nel caso di profilassi del TEV¹⁹¹¹. È comunque necessario tener conto delle peculiarità del dosaggio nel caso di

profilassi del TEV dopo intervento di PTA o PTG ¹⁹¹¹. Il monitoraggio dell'efficacia degli inibitori del fattore Xa di solito non è richiesto dopo la somministrazione; tuttavia, possono verificarsi situazioni che richiedono una valutazione dei livelli ematici di questi farmaci. In particolare, il rivaroxaban e l'apixaban possono causare emorragie clinicamente significative se somministrati dopo intervento di PTA o PTG ^{1912,1913}. La ricerca del test ottimale per monitorare l'effetto degli inibitori del fattore Xa continua.

Esiste una valutazione qualitativa e quantitativa degli inibitori del fattore Xa nel sangue. Tuttavia, una valutazione qualitativa mediante PT, aPPT, tromboelastografia e tromboelastografia rotazionale non è affidabile per il monitoraggio di rivaroxaban, apixaban ed edoxaban a causa della complessità di standardizzazione relativa al gran numero di diversi reagenti che si utilizzano e alla variabilità dei risultati tra i pazienti ¹⁹¹¹, il che è dimostrato anche da studi su pazienti dopo interventi ortopedici ^{1914,1915}.

Diversi studi hanno identificato una relazione tra la concentrazione di inibitori del fattore Xa nel sangue e le misurazioni coagulometriche. Le concentrazioni di rivaroxaban ^{1916,1917} e apixaban ¹⁹¹⁶ nel sangue dei pazienti dopo intervento di PTA o PTG dipendono direttamente dai risultati del test di generazione della trombina. Allo stesso tempo, secondo lo studio di Samama et al., i risultati del test di generazione della trombina possono variare notevolmente in ciascun paziente (n = 106) dopo intervento di PTA o PTG e somministrazione di rivaroxaban ¹⁹¹⁸. In 47 pazienti dopo chirurgia ortopedica maggiore Mani et al. hanno rilevato che 12 ore dopo la somministrazione di rivaroxaban i valori di PT e aPTT non differivano da quelli prima della somministrazione del farmaco e inoltre non rivelavano l'effetto del rivaroxaban sul tempo di trombina ¹⁹¹⁹. Mueck et al. hanno riscontrato una relazione tra la concentrazione ematica del rivaroxaban e il PT (in secondi) in 1181 pazienti durante il trattamento dopo intervento di PTA ¹⁹²⁰. Rivaroxaban e apixaban hanno effetti diversi sulle misurazioni coagulometriche dei pazienti dopo intervento di PTA e PTG. Freyburger et al. hanno osservato che il rivaroxaban determina un aumento maggiore dei livelli di antitrombina, aPTT, PT e D-dimero rispetto all'apixaban ¹⁹¹⁴. Inoltre, il rivaroxaban riduce in modo più pronunciato la concentrazione di trombina (test di generazione della trombina) rispetto all'apixaban ^{1914,1916}. Fuji et al. hanno mostrato la dipendenza della concentrazione ematica di edoxaban da PT, INR e aPTT in 264 pazienti dopo intervento di PTA ¹⁹²¹. Hasegawa et al. hanno anche rilevato l'effetto dell'edoxaban sull'aumento del tempo di picco della forma d'onda dell'aPTT in 99 pazienti dopo chirurgia ortopedica ¹⁹²². Kodato et al. hanno scoperto che in caso di sviluppo

di TVP in pazienti trattati con edoxaban dopo intervento di PTG (n = 286), al terzo giorno postoperatorio l'INR è inferiore rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato TVP ¹⁹²³.

È preferibile quantificare l'attività di rivaroxaban, apixaban ed edoxaban nel siero o nel plasma ^{1924,1925}; ciò prevede l'uso di cromatografia liquida-spettrometria di massa / spettrometria di massa, di test coagulativi calibrati per il farmaco e di test anti-Xa cromogenici ¹⁹¹¹. La spettrometria di massa è lo standard per determinare la concentrazione (ng/ml) di inibitori del fattore Xa nel sangue, mentre i test cromogenici anti-Xa sono clinicamente più accessibili, sebbene necessitino di calibrazione per uno specifico farmaco ¹⁹¹¹. In caso di livelli bassi di farmaco (< 30 ng/ml), la sensibilità dei test cromogenici anti-Xa specificamente calibrati è ridotta ^{1911,1914}. Allo stesso tempo la concentrazione ex vivo del rivaroxaban è determinata con maggiore precisione rispetto all'apixaban ¹⁹²⁶. Inoltre, un risultato esagerato del test cromogenico anti-Xa può essere influenzato da un peso corporeo inferiore a 50 kg e da insufficienza renale, come mostrato da Delavenne et al. in 809 pazienti sottoposti a profilassi per TEV con fondaparinux dopo interventi di chirurgia ortopedica maggiore ¹⁹²⁷.

L'uso di tipi diversi di test anti-Xa può fornire risultati differenti. Ikejiri et al. hanno misurato le attività anti-Xa utilizzando 3 diversi test cromogenici anti-Xa in 200 pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG e trattati con edoxaban per la profilassi della TVP. Le attività anti-Xa erano significativamente più elevate nei pazienti senza TVP rispetto a quelli con TVP al quarto giorno postoperatorio. Non si sono rilevate differenze significative nelle attività anti-Xa tra i pazienti con e senza sanguinamento massivo al 1°, 4°, 8° e 15° giorno dall'intervento ¹⁹²⁸. Ikejiri et al. hanno anche riscontrato differenze nell'attività anti-Xa confrontando tre test anti-Xa in 99 pazienti dopo intervento di PTA o PTG e dopo assunzione di fondaparinux, ma si è verificato un aumento simile dell'attività anti-Xa oltre i 15 giorni e non sono state riscontrate differenze nell'attività anti-Xa nei pazienti con e senza TVP ¹⁹²⁹. Novantotto pazienti ortopedici, che comprendevano pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG, sono stati trattati con fondaparinux per la profilassi della TVP; utilizzando il test cromogenico anti-Xa l'attività anti-Xa è aumentata gradualmente nei giorni 1-8 e non ha mostrato differenze significative tra i pazienti con e senza TVP ¹⁹³⁰. Anche Yukizawa et al. non hanno riportato differenze nell'attività anti-Xa (dopo 1, 3, 7 e 14 giorni) in 85 pazienti con e senza TVP che assumevano fondaparinux dopo intervento di PTA ¹⁹³¹. Sulla base dei dati di 12729 pazienti degli studi RECORD1-4 di fase 3, Reinecke

et al. non hanno trovato alcuna correlazione tra i livelli ematici di rivaroxaban e l'insorgenza di TEV in un modello per la previsione del TEV in pazienti dopo intervento di PTA o PTG ¹⁹³².

Inibitori diversi del Fattore Xa hanno effetti diversi sulle misurazioni coagulometriche e tipi differenti di test anti-Xa. Di conseguenza, nei casi selezionati in cui la valutazione della loro attività sia ritenuta utile, è necessario selezionare un metodo di analisi del sangue specifico per l'inibitore Xa che il paziente sta assumendo. Ulteriori ricerche possono aiutare a standardizzare la metodologia di valutazione dell'efficacia degli inibitori del Fattore Xa nei pazienti che necessitano di profilassi del TEV.

Bibliografia

1909. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.

1910. McRae HL, Militello L, Refaai MA. Updates in Anticoagulation Therapy Monitoring. Biomedicines. 2021 Mar 6;9(3):262.

1911. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, Guillermo C, Kawai Y, Lindhoff-Last E, Kitchen S. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Thromb Haemost. 2018 Mar;118(3): 437-50.

1912. Highcock AJ, As-Sultany M, Finley R, Donnachie NJ. A Prospective Cohort Comparative Study of Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban Oral Thromboprophylaxis in 2431 Hip and Knee Arthroplasty Patients: Primary Efficacy Outcomes and Safety Profile. J Arthroplasty. 2020 Nov;35(11):3093-8.

1913. van der Veen L, Segers M, van Raay JJ, Gerritsma-Bleeker CL, Brouwer RW, Veeger NJ, van Hulst M. Bleeding complications of thromboprophylaxis with dabigatran, nadroparin or rivaroxaban for 6 weeks after total knee arthroplasty surgery: a randomised pilot study. BMJ Open. 2021 Jan 18; 11(1):e040336.

1914. Freyburger G, Macouillard G, Khennoufa K, Labrousche S, Molimard M, Sztark F. Rivaroxaban and apixaban in orthopaedics: is there a difference in their plasma concentrations and anticoagulant effects? Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 Dec; 26(8):925-33.

1915. Freyburger G, Macouillard G, Labrousche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res.* 2011 May; 127(5):457-65.
1916. Helin TA, Virtanen L, Manninen M, Leskinen J, Leppilahti J, Joutsu-Korhonen L, Lassila R. Effects of thromboprophylactic doses of apixaban and rivaroxaban on coagulation and thrombin generation in association with total hip replacement. *J Thromb Thrombolysis.* 2017 May;43(4):562-9.
1917. Green L, Lawrie AS, Patel S, Hossain F, Chitolie A, Mackie IJ, Haddad FS, Machin SJ. The impact of elective knee/hip replacement surgery and thromboprophylaxis with rivaroxaban or dalteparin on thrombin generation. *Br J Haematol.* 2010 Dec;151(5):469-76.
1918. Samama MM, Guinet C, Le Flem L, Ninin E, Debye JM. Measurement of dabigatran and rivaroxaban in primary prevention of venous thromboembolism in 106 patients, who have undergone major orthopedic surgery: an observational study. *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Feb;35(2):140-6.
1919. Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost.* 2011 Jul;106(1):156-64.
1920. Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Kälebo P, Muelhofer E, Misselwitz F, Eriksson BI. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost.* 2008 Sep;100(3):453-61.
1921. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Kimura T, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *J Arthroplasty.* 2014 Dec;29(12):2439-46.
1922. Hasegawa M, Wada H, Tone S, Yamaguchi T, Wakabayashi H, Ikejiri M, Watanabe M, Fujimoto N, Matsumoto T, Ohishi K, Yamashita Y, Katayama N, Sudo A. Monitoring of hemostatic abnormalities in major orthopedic surgery patients treated with edoxaban by APTT waveform. *Int J Lab Hematol.* 2018 Feb;40(1):49-55.
1923. Kodato K, Ishida K, Shibamura N, Toda A, Takayama K, Oka S, Hayashi S, Hashimoto S, Kurosaka M, Kuroda R, Matsumoto T. Prothrombin time-international normalized ratio is a useful marker for edoxaban efficacy in preventing venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018 Jan;28(1):103-8.

1924. Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, Dogné JM, Mullier F. Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2016 Jan;115(2):368-81.
1925. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest.* 2017 Jan;151(1):127-38.
1926. Ebner M, Birschmann I, Peter A, Härtig F, Spencer C, Kuhn J, Rupp A, Blumenstock G, Zuern CS, Ziemann U, Poli S. Limitations of Specific Coagulation Tests for Direct Oral Anticoagulants: A Critical Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018 Oct 2;7(19):e009807.
1927. Delavenne X, Zufferey P, Baylot D, Nguyen P, Borg JY, Fontenay M, Deygas B, Mismetti P, Laporte S; GETHCAM Study Group; POP-A-RIX Investigators. Population pharmacokinetics of fondaparinux administered at prophylactic doses after major orthopaedic surgery in everyday practice. *Thromb Haemost.* 2010 Aug;104(2): 252-60.
1928. Ikejiri M, Wada H, Tone S, Wakabayashi H, Hasegawa M, Matsumoto T, Fujimoto N, Yamada N, Ito M, Nakatani K, Sudo A. Comparison of three different antiXa assays in major orthopedic surgery patients treated with direct oral anticoagulant. *Thromb J.* 2017 Oct 12;15:27.
1929. Ikejiri M, Wada H, Yamaguchi T, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Sakaguchi A, Matsumoto T, Ohishi K, Fujimoto N, Yamada N, Ito M, Katayama N, Sudo A. Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with fondaparinux. *Int J Hematol.* 2016 May; 103(5):554-9.
1930. Yoshida K, Wada H, Hasegawa M, Wakabayashi H, Ando H, Oshima S, Matsumoto T, Shimokariya Y, Noma K, Yamada N, Uchida A, Nobori T, Sudo A. Monitoring for anti-Xa activity for prophylactic administration of Fondaparinux in patients with artificial joint replacement. *Int J Hematol.* 2011 Oct;94(4):355-60.
1931. Yukizawa Y, Inaba Y, Watanabe S, Yajima S, Kobayashi N, Ishida T, Iwamoto N, Hyonmin C, Nakamura M, Saito T. Plasma accumulation of fondaparinux 2.5 mg in patients after total hip arthroplasty. *J Thromb Thrombolysis.* 2012 Nov;34(4): 526-32.
1932. Reinecke I, Solms A, Willmann S, Spiro TE, Peters G, Weitz JI, Mueck W, Garmann D, Schmidt S, Zhang L, Fox KAA, Berkowitz SD. Associations between model-predicted rivaroxaban exposure and patient

characteristics and efficacy and safety outcomes in the prevention of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2020 Jul;50(1):12-9.

Q80 - Il warfarin provoca uno stato di ipercoagulabilità durante la sua somministrazione iniziale?

Risposta/Raccomandazione. La letteratura disponibile suggerisce che la somministrazione di warfarin porta a uno stato di ipercoagulabilità temporanea.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 90.95%, in disaccordo 1.43%, astenuti 7.62% (forte consenso).

Razionale. Il warfarin è un farmaco anticoagulante orale usato comunemente per trattare e prevenire il TEV ^{1933,1934}. Il warfarin è più frequentemente indicato per problemi cardiaci come la riduzione al minimo dell'embolizzazione nei pazienti con fibrillazione atriale o sostituzione della valvola cardiaca e per la prevenzione dell'ictus e dell'embolizzazione sistemica a seguito di un infarto del miocardio ^{1934- 1936}. Comunque, il warfarin è anche approvato dalla FDA per la profilassi e il trattamento del TEV a seguito di interventi chirurgici, chirurgia ortopedica inclusa ¹⁹³⁷. Il warfarin inibisce in modo competitivo il complesso 1 della vitamina K epossido reduttasi, che attiva la vitamina K disponibile nel corpo. Esaurendo le riserve funzionali di vitamina K, il warfarin riduce la sintesi dei Fattori II, VII, IX e X della coagulazione dipendenti dalla vitamina K, nonché dei fattori di regolazione della coagulazione, proteina C e proteina S (che pure richiedono vitamina K) ¹⁹³⁸. Tuttavia, fattori paziente-specifici come metabolismo del farmaco, differenze nella disponibilità di vitamina K, quantità di fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K, malattie concomitanti, interazioni farmacologiche e farmacocinetica del warfarin rendono difficile la somministrazione sicura ed efficace del warfarin ^{1933,1938,1939}.

Una potenziale preoccupazione quando si inizia la terapia con warfarin è l'ipercoagulabilità sistemica, motivo per cui nella maggior parte dei casi, in particolare nei casi cardiaci, il warfarin viene somministrato in concomitanza con un altro agente anticoagulante come l'eparina finché il rapporto internazionale normalizzato (INR) non viene titolato entro il range terapeutico ¹⁹⁴⁰⁻¹⁹⁴². Il warfarin non influisce solo sui Fattori II, VII, IX e X procoagulanti, ma anche sulla proteina C e sulla proteina S (che agiscono regolando la via della coagulazione). La possibile ipercoagulabilità deriva quindi dalle differenze nell'emivita di ciascuna di queste proteine ^{1933,1943}. La proteina C inattiva selettivamente i Fattori Va e VIIIa; perciò, se la proteina C è inibita, vi

è un periodo temporaneo in cui un paziente può entrare in uno stato di ipercoagulabilità ¹⁹⁴⁴. La velocità con cui questi fattori dipendenti dalla vitamina K diminuiscono è governata principalmente dalla loro emivita ¹⁹⁴⁵⁻¹⁹⁴⁷. Giacché sia il fattore VII (4-6 ore) che la proteina C (9 ore) hanno tipicamente l'emivita più breve, questi sono i fattori influenzati più rapidamente. Al contrario, i Fattori II (42-72 ore), IX (18-30 ore), X (27-48 ore) e la proteina S (60 ore) richiedono più tempo per essere inibiti ¹⁹³³. La velocità con cui ciascuno di questi fattori viene influenzato dipende comunque anche dalla dose iniziale di warfarin. Quando somministrato a dose di carico elevata (30-40 mg) seguita da dosi più basse, l'attività coagulante del fattore VII diminuisce più rapidamente rispetto a quando la dose iniziale è pari o inferiore a 10 mg ^{1933,1947}.

Sebbene basata sul suo meccanismo d'azione e sull'emivita delle proteine della coagulazione e dei fattori di regolazione dipendenti dalla vitamina K, dopo la somministrazione iniziale di warfarin esiste chiaramente la possibilità di ipercoagulabilità, il cui impatto clinico rimane incerto. Binyamin et al. hanno presentato un *case report* di un paziente con diagnosi di fibrillazione atriale che aveva cominciato una terapia con warfarin senza EBPM, al quale era stata successivamente diagnosticata una TVP tre giorni dopo la somministrazione iniziale. Gli autori hanno ipotizzato che sia stata questa dose incontrastata di warfarin ad aumentare il rischio di TVP ¹⁹⁴⁸. Azoulay et al. hanno eseguito un'analisi caso-controllo di 70766 pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale, 5519 dei quali avevano avuto un ictus durante il follow-up. Hanno notato che il warfarin era associato a un aumento del 71% del rischio di ictus nei primi 30 giorni di utilizzo, suggerendo perciò che l'uso incontrastato del warfarin possa portare a uno stato transitorio di ipercoagulabilità che aumenta il rischio di ictus nei pazienti con una diagnosi di fibrillazione atriale ¹⁹⁴⁹. Sebbene il warfarin abbia dimostrato di essere efficace per la profilassi del TEV a seguito di interventi ortopedici, è anche noto per essere difficile da somministrare in modo efficace. Nam et al. hanno analizzato 184 pazienti che avevano ricevuto warfarin per 4 settimane dopo intervento di artroprotesi primaria dell'anca e del ginocchio, notando che i pazienti erano nel loro range di INR terapeutico solo per il 54.4% del tempo durante il relativo decorso postoperatorio ¹⁹⁵⁰. Cipriano et al. hanno confrontato l'inizio preoperatorio rispetto a quello postoperatorio della terapia con warfarin per la profilassi del TEV dopo intervento di PTA e PTG e non hanno riscontrato differenze nelle variazioni dell'emoglobina perioperatoria o nel rischio di TEV, sebbene i pazienti che avevano iniziato il trattamento con warfarin prima dell'intervento raggiungessero il loro range terapeutico più rapidamente ¹⁹⁵¹.

In conclusione, mentre l'ipercoagulabilità transitoria è verosimile e probabile dopo la somministrazione iniziale di warfarin, il suo impatto clinico rimane incerto dato il numero limitato di studi che affrontano specificamente questo problema.

Bibliografia

1933. Stirling Y. Warfarin-induced changes in procoagulant and anticoagulant proteins. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1995 Jul;6(5):361-73.

1934. Doliner B, Jaller JA, Lopez AJ, Lev-Tov H. Treatments to prevent primary venous ulceration after deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019 Mar;7(2):260-271.e1.

1935. Sharp CR, deLaforcade AM, Koenigshof AM, Lynch AM, Thomason JM. Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 4-Refining and monitoring antithrombotic therapies. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2019 Jan;29(1):75-87.

1936. Badjatiya A, Rao SV. Advances in Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for NSTEMI-ACS. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Jan 12;21(1):3.

1937. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1095-106.

1938. Singh PS, Preuss CV, Patel N. Warfarin. *StatPearls*; 2021.

1939. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D, Brandt JT. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 1998 Nov;114(5)(Suppl):445S-69S.

1940. Kuruvilla M, Gurk-Turner C. A review of warfarin dosing and monitoring. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001 Jul;14(3):305-6.

1941. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Bathini T, Torres-Ortiz A, O'Corragain OA, Watthanasuntorn K, Lertjitbanjong P, Sharma K, Prechawat S, Ungprasert P, Kröner PT, Wijarnpreecha K, Cheungpasitporn W. Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2019 Apr;51(4):489-95.

1942. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *Am Fam Physician*. 1999 Feb 1;59(3):635-46.

1943. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal. Pharmacokineticpharmacodynamic considerations. Clin Pharmacokinet. 1996 Apr;30(4):300-13.
1944. Esmon CT, Vigano-D'Angelo S, D'Angelo A, Comp PC. Anticoagulation proteins C and S. Adv Exp Med Biol. 1987;214:47-54.
1945. Loeliger EA, Hensen A, Mattern MJ, Hemker HC. BEHAVIOUR OF FACTORS II, VII, IX AND X IN BLEEDING COMPLICATIONS DURING LONG-TERM TREATMENT WITH COUMARIN. Thromb Diath Haemorrh. 1964 Jan 1;10:278-81.
1946. Dike GW, Griffiths D, Bidwell E, Snape TJ, Rizza CR. A factor VII concentrate for therapeutic use. Br J Haematol. 1980 May;45(1):107-18.
1947. Weiss P, Soff GA, Halkin H, Seligsohn U. Decline of proteins C and S and factors II, VII, IX and X during the initiation of warfarin therapy. Thromb Res. 1987 Mar 15;45(6):783-90.
1948. Binyamin KA, Nasher M, Patel D. Warfarin-induced deep vein thrombosis. Int Med Case Rep J. 2014 Sep 9;7:123-5.
1949. Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon TA, Renoux C, Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. Eur Heart J. 2014 Jul 21;35(28):1881-7.
1950. Nam D, Sadhu A, Hirsh J, Keeney JA, Nunley RM, Barrack RL. The use of warfarin for DVT prophylaxis following hip and knee arthroplasty: how often are patients within their target INR range? J Arthroplasty. 2015 Feb;30(2):315-9.
1951. Cipriano C, Erdle N, Li K, Curtin B. Preoperative Versus Postoperative Initiation of Warfarin Therapy in Patients Undergoing Total Hip and Knee Arthroplasty. Orthop Clin North Am. 2017 Jan;48(1):9-13.

Q81 - Quando il warfarin viene utilizzato per la profilassi del TEV, il *bridging* con un altro anticoagulante terapeutico dopo chirurgia ortopedica ha un ruolo?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti in trattamento con warfarin sottoposti a chirurgia ortopedica elettiva non devono essere sottoposti routinariamente a *bridging* con ENF o EBPM, terapia che può essere presa in considerazione nei pazienti con comorbidità, come una valvola cardiaca meccanica, in cui i rischi di eventi tromboembolici possono superare il rischio emorragico.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 91.94%, in disaccordo 3.32%, astenuti 4.74% (forte consenso).

Razionale. La gestione dei pazienti in terapia anticoagulante orale a lungo termine con warfarin per patologie che causano un rischio elevato di TEV è impegnativa nel periodo perioperatorio di interventi di sostituzione protesica articolare (TJA) d'elezione ¹⁹⁵²⁻¹⁹⁵⁵. Al fine di bilanciare il rischio di TEV con l'interruzione del warfarin e l'aumento del rischio emorragico nel continuarlo, solitamente si utilizza una terapia ponte (*bridging*) con agenti profilattici farmacologici. La decisione di sottoporre un paziente al *bridging* viene in genere presa dal chirurgo curante in base al rischio individuale di TEV del paziente. Sebbene numerosi studi al di fuori della letteratura ortopedica abbiano studiato l'effetto del *bridging* nella chirurgia generale e vascolare, è difficile estrapolare tali dati per valutare il rischio di complicanze individuali di un paziente per gli interventi di PTG o PTA ¹⁹⁵². Oltretutto, per aiutare nel processo decisionale si hanno a disposizione pochi dati focalizzati su specifiche complicanze tromboemboliche ed emorragiche nei pazienti sottoposti ad artroprotesi e a *bridging* per il warfarin.

Haighton et al. hanno condotto uno studio di coorte retrospettivo su tutti i pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG primaria in un periodo di 4 anni che sono stati sottoposti a *bridging* con ENF o EBPM terapeutiche secondo un protocollo e li hanno confrontati con i pazienti che dopo l'intervento avevano ricevuto EBPM profilattica postoperatoria standard ¹⁹⁵³. I pazienti in *bridging* avevano un rischio di complicanze significativamente più elevato rispetto ai pazienti che ricevevano la tromboprofilassi standard. La maggior parte delle complicanze era correlata al sanguinamento e non sono stati segnalati eventi tromboembolici in nessuno dei due gruppi sottoposti a *bridging*. Il gruppo di studio ha concluso che i rischi di complicanze emorragiche e tromboemboliche devono essere attentamente bilanciati e che i pazienti devono essere consigliati e monitorati dopo l'intervento.

Simpson et al. hanno condotto uno studio retrospettivo simile esaminando 32 pazienti trattati con warfarin cronico che erano stati sottoposti a *bridging* con eparina nel perioperatorio e li hanno confrontati con pazienti trattati con warfarin e altri agenti profilattici farmacologici senza *bridging* ¹⁹⁵⁴. I pazienti sottoposti a *bridging* hanno sperimentato tassi significativamente più elevati di infezione profonda e drenaggio eccessivo della ferita. In definitiva, gli autori hanno concluso che, andando avanti, la sfida sarà identificare quali pazienti in trattamento cronico con warfarin possano fare a meno dell'anticoagulazione terapeutica perioperatoria. Nei pazienti che necessitano di *bridging*, come gli individui con protesi valvolari o disturbi procoagulanti,

l'obiettivo sarà ottimizzare i rischi di trombosi con i rischi di emorragia e infezione connessi alla chirurgia. Inoltre, sono in corso due ampi studi randomizzati multicentrici per esaminare la sicurezza e l'efficacia del *bridging* con EBPM rispettivamente nei pazienti ad alto e a basso rischio ¹⁹⁵⁴. Comunque, al momento spetta al chirurgo ortopedico, insieme ai consulenti, soppesare il rischio di trombosi rispetto a quello di sanguinamento e di infezione per ciascun paziente, al fine di determinare il regime anticoagulante perioperatorio ottimale.

Jørgensen et al. hanno studiato 649 pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K sottoposti a intervento di PTA e PTG ¹⁹⁵⁶. Tra questi, 430 pazienti sono stati sottoposti a *bridging* e 215 pazienti hanno avuto la sospensione del relativo antagonista della vitamina K. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative quanto a eventi tromboembolici arteriosi o venosi o eventi emorragici maggiori. Tuttavia, si è verificato un numero maggiore di eventi tromboembolici nei pazienti in pausa e un numero maggiore di eventi emorragici maggiori nei pazienti in *bridging*.

Leijten et al. hanno identificato 13 pazienti che ricevevano *bridging* con EBPM durante interventi di PTA o PTG secondo le linee guida dell'ACCP ¹⁹⁵⁵. Dodici di questi pazienti hanno avuto complicanze emorragiche con necessità di un intervento in nove, sette pazienti hanno richiesto una trasfusione di sangue, nove hanno sviluppato un ematoma e due una PJI. In nessun paziente si è comunque osservato un evento tromboembolico. Questo studio ha dimostrato un tasso pericolosamente alto di complicanze, tutte legate al sanguinamento, nei pazienti sottoposti al *bridging* con EBPM durante interventi di artroprotesi elettiva.

La ricerca sul *bridging* in relazione a interventi di PTA e PTG è alquanto limitata; tuttavia, nella letteratura medica più ampia ci sono state più indagini sulla sua efficacia ¹⁹⁵². Numerosi studi recenti di valutazione del *bridging* hanno riscontrato che le emorragie maggiori si verificano più frequentemente del TEV e che il rapporto emorragia/ trombosi è 13:1 nei pazienti in *bridging* rispetto a 5:1 in sua assenza ¹⁹⁵². Sebbene un sanguinamento maggiore possa essere accettabile per evitare il TEV, attualmente non ci sono prove di una diminuzione significativa degli eventi tromboembolici quando viene utilizzato il *bridging*. Tuttavia, questi dati sono dichiaratamente piuttosto limitati in quanto non stratificano i tassi di TEV nei pazienti a basso rispetto a quelli ad alto rischio. Con il noto aumento del rischio di eventi tromboembolici nei pazienti senza anticoagulante, non è accettabile interrompere le strategie di *bridging* tutte insieme, specialmente nei pazienti

con patologie ad alto rischio; piuttosto, la decisione dovrebbe essere personalizzata attraverso un lavoro multidisciplinare.

Bibliografia

1952. Tan CW, Wall M, Rosengart TK, Ghanta RK. How to bridge? Management of anticoagulation in patients with mechanical heart valves undergoing noncardiac surgical procedures. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Jul;158(1):200-3.

1953. Haighton M, Kempen DHR, Wolterbeek N, Marting LN, van Dijk M, Veen RMR. Bridging therapy for oral anticoagulation increases the risk for bleeding-related complications in total joint arthroplasty. J Orthop Surg Res. 2015 Sep 17;10:145.

1954. Simpson PMS, Brew CJ, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly BJ. Complications of perioperative warfarin therapy in total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2014 Feb;29(2):320-4.

1955. Leijtens B, Kremers van de Hei K, Jansen J, Koeter S. High complication rate after total knee and hip replacement due to perioperative bridging of anticoagulant therapy based on the 2012 ACCP guideline. Arch Orthop Trauma Surg. 2014 Sep; 134(9):1335-41.

1956. Jørgensen CC, Kehlet H; Lundbeck Foundation Center for FastTrack Hip and Knee Replacement Collaborative Group. Thromboembolic and major bleeding events in relation to perioperative bridging of vitamin K antagonists in 649 fast-track total hip and knee arthroplasties. Acta Orthop. 2017 Feb;88(1):55-61.

Q82 - Ci sono differenze tra i vari agenti farmacologici iniettabili per la profilassi del TEV per quanto concerne il profilo di efficacia e sicurezza?

Risposta/Raccomandazioni. Rispetto all'EBPM e all'ENF, il fondaparinux sembra avere un profilo di efficacia migliore per la prevenzione del TEV a seguito di interventi ortopedici. In base alle prove attuali, non sembra esserci alcuna differenza nel profilo di sicurezza dei diversi agenti farmacologici iniettabili in termini di rischio emorragico perioperatorio.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 91.12%, in disaccordo 6.07%, astenuti 2.80% (forte consenso).

Razionale. Diversi studi che hanno valutato pazienti sottoposti ad intervento di PTA hanno dimostrato che l'iniezione sottocutanea di fondaparinux per la profilassi del TEV è più efficace dell'iniezione sottocutanea di

EBPM o ENF nel ridurre il TEV postoperatorio ¹⁹⁵⁷⁻¹⁹⁶⁰. In base a una metanalisi di 4 studi randomizzati, la riduzione relativa del TEV postoperatorio con 2.5 mg di fondaparinux per iniezione sottocutanea (SC) è stata circa del 50% rispetto all'enoaparina ¹⁹⁵⁸. Studi con dimensioni campionarie inferiori hanno suggerito che il fondaparinux e l'enoaparina fossero ugualmente efficaci, ma questi studi potrebbero essere stati sottodimensionati ^{1961,1962}. Shorr et al. hanno utilizzato un ampio database di fatturazione ed esaminato i pazienti sottoposti a intervento di PTA, di PTG e a chirurgia per frattura del femore, dimostrando che l'uso del fondaparinux non solo era associato a un tasso di TEV più basso rispetto a enoxaparina, dalteparina e ENF, ma era anche più conveniente ¹⁹⁵⁷. L'ENF, l'enoaparina e altre EBPM sembrano essere ugualmente efficaci in termini di prevenzione del TEV. Alcuni studi suggeriscono che le ultra-EBPM come la semuloparina e la bemiparina, che mostrano un'inibizione più selettiva del fattore Xa, sono più efficaci di altre EBPM inclusa l'enoaparina ¹⁹⁶³⁻¹⁹⁶⁵. Un altro potenziale vantaggio delle ultra-EBPM è un profilo di sicurezza migliore ^{1963,1964}, che non è stato dimostrato da studi clinici *peer-reviewed* e rimane vago. Di fatto la maggior parte degli studi prospettici riesaminati non ha mostrato differenze significative nel rischio emorragico tra i vari agenti iniettabili. Lo studio di Shorr et al., composto da oltre 120000 casi di un ampio database, ha suggerito che la dalteparina sia associata a un minore sanguinamento ¹⁹⁵⁷. Non si è osservata alcuna differenza nella mortalità dopo chirurgia ortopedica in nessuno degli studi che utilizzavano i vari agenti iniettabili per la profilassi farmacologica del TEV.

Sulla base dei dati disponibili, sembra che il fondaparinux possa avere un profilo di efficacia migliore rispetto ad altri agenti iniettabili per la prevenzione del TEV dopo interventi ortopedici. Tuttavia, i dati non sono conclusivi e sembra che la maggior parte dei farmaci iniettabili si sia dimostrata efficace per la riduzione del TEV dopo interventi chirurgici. I medici dovrebbero basare la scelta dei farmaci iniettabili in base alla situazione clinica di ciascun paziente tenendo conto dei dati disponibili.

Bibliografia

1957. Shorr AF, Sarnes MW, Peeples PJ, Stanford RH, Happe LE, Farrelly E. Comparison of cost, effectiveness, and safety of injectable anticoagulants used for thromboprophylaxis after orthopedic surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Nov 15; 64(22):2349-55.

1958. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a metaanalysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med.* 2002 Sep 9; 162(16):1833-40.
1959. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AGG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet.* 2002 May 18;359(9319):1715-20.
1960. Sasaki S, Miyakoshi N, Matsuura H, Saitoh H, Kudoh D, Shimada Y. Prospective randomized controlled trial on the effect of fondaparinux sodium for prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery. *J Orthop Sci.* 2009 Sep;14(5):491-6.
1961. Ishibe M, Kariya S. Deep venous thrombosis after mini-posterior total hip arthroplasty in Japanese patients. *Hip Int.* 2011 Nov-Dec;21(6):684-7.
1962. Yokote R, Matsubara M, Hirasawa N, Hagio S, Ishii K, Takata C. Is routine chemical thromboprophylaxis after total hip replacement really necessary in a Japanese population? *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Feb;93(2):251-6.
1963. Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jiménez J, Plan`es A; Bemiparin Study Group in Knee Arthroplasty. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2003 Mar; 1(3):425-32.
1964. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost.* 2000 Apr;83(4):523-9.
1965. Lassen MR, Dahl OE, Mismetti P, Destrée D, Turpie AGG. AVE5026, a new hemisynthetic ultra-low-molecular-weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement surgery—TREK: a doseranging study. *J Thromb Haemost.* 2009 Apr;7(4):566-72.

Q83 - Qual è il momento ottimale per l'inizio dell'EBPM come profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. Il momento ottimale per l'inizio dell'EBPM per la profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici è 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico. Benché manchino prove di alta qualità, diversi studi hanno individuato un aumento del rischio emorragico postoperatorio quando l'EBPM viene somministrata prima dell'intervento o immediatamente dopo ed esistono anche preoccupazioni circa l'inizio precoce dell'EBPM nei pazienti sottoposti ad anestesia neuroassiale. Non sembra esserci alcun vantaggio nell'iniziare l'EBPM prima dell'intervento rispetto a più di 12 ore dopo l'intervento. La tempistica esatta per uno specifico intervento, in particolare nei pazienti traumatologici o a rischio di TEV, dovrebbe essere conforme alla farmacocinetica dell'EBPM scelta, alle preferenze dei chirurghi/anestesisti e alle comorbidità del paziente.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 97.67%, in disaccordo 0.93%, astenuti 1.40% (forte consenso).

Razionale. L'EBPM è stata introdotta per la prima volta nel 1976 e ha quasi cinque decenni di successi nella profilassi del TEV in chirurgia ortopedica¹⁹⁶⁶. La tempistica ottimale per la prima dose di profilassi con EBPM rimane comunque controversa. Il rischio di complicanze emorragiche è strettamente legato alla tempistica della tromboprofilassi. Gli studi che valutano l'uso dei drenaggi mostrano che la maggior perdita ematica si verifica durante le prime 6 ore dopo l'intervento chirurgico¹⁹⁶⁷. Le tempistiche più comunemente utilizzate per l'inizio dell'EBPM sono almeno 12 ore prima dell'intervento, nel perioperatorio (2-6 ore) e nel postoperatorio (12-24 ore)¹⁹⁶⁸.

Il momento "ideale" per l'inizio della tromboprofilassi dovrebbe bilanciare l'efficacia ottimale dell'agente antitrombotico con il rischio emorragico associato¹⁹⁶⁹. Le prime raccomandazioni per la tempistica della profilassi negli anni '70 indicavano 2 ore prima dell'intervento con ENF a basso dosaggio in pazienti di chirurgia generale¹⁹⁷⁰. La ricerca ha dimostrato che il momento di inizio della somministrazione degli anticoagulanti influenza i risultati¹⁹⁷¹, ma le tempistiche ideali nonché i dosaggi e i range ideali di attività anti-Xa per la profilassi con EBPM devono ancora essere stabiliti. Negli anni '90 e 2000, le raccomandazioni in merito alla tempistica hanno persino provocato una controversia infinita tra i chirurghi in Nord America e in Europa. In alcune parti d'Europa la profilassi con EBPM viene generalmente avviata fino a 12 ore prima

dell'intervento (40 mg una volta al giorno) per ottimizzare l'efficacia antitrombotica, mentre in Nord America viene avviata prevalentemente 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico (30 mg due volte al giorno) per consentire l'emostasi della ferita chirurgica ¹⁹⁷².

Nei pazienti ortopedici elettivi la profilassi preoperatoria con EBPM solleva dei dubbi per l'aumentato rischio di ematoma spinale compressivo qualora vengano utilizzate tecniche di anestesia regionale o neuroassiale ^{1973,1974}, analogamente ad alcune perplessità pubblicate con l'inizio precoce dell'EBPM in pazienti selezionati sottoposti a chirurgia vertebrale ¹⁹⁷⁵.

Ci sono studi che supportano la somministrazione di EBPM per avere la massima efficacia tra 2 ore prima e 8 ore dopo l'intervento chirurgico ¹⁹⁷². Kulshrestha et al. ¹⁹⁷⁶ hanno optato per metà della dose profilattica raccomandata di EBPM, iniziando 8 h dopo l'intervento chirurgico e passando alla dose profilattica completa il primo giorno postoperatorio (enoxaparina 40 mg). Bjørnara et al. ¹⁹⁷⁷ raccomandano dalteparina (5.000 UI) o enoxaparina (40 mg) somministrate per via sottocutanea 12 ore prima di interventi elettivi all'anca e al ginocchio e subito dopo il ricovero in caso di emergenza e successivamente una volta al giorno.

I dati pubblicati non escludono la possibilità che in alcuni pazienti si manifesti TEV nonostante l'uso della profilassi, sia a causa di dosaggi inadeguati, sia come conseguenza di un ritardo della prima dose ¹⁹⁷⁸.

Per quanto riguarda l'inizio dell'EBPM, nella frattura del collo del femore (FNF) se l'intervento chirurgico viene eseguito in emergenza (entro 24 h) si può utilizzare EBPM (iniziando 12 h prima o 12 h dopo). In letteratura non è stata riportata alcuna differenza significativa in termini di efficacia e sicurezza tra l'inizio preoperatorio e postoperatorio dell'EBPM negli interventi di PTA e PTG ^{1970,1979,1980}, quindi la scelta deve essere basata sulle prove riportate negli studi pubblicati nonché su quanto indicato nei foglietti illustrativi dell'EBPM, che ad esempio in Italia prevedono l'inizio della profilassi 12 ore prima dell'intervento chirurgico ¹⁹⁸¹. Inoltre, nell'ambito dei lavori dell'ICM-TEV 2022, sono stati incrociati i risultati di una ricerca bibliografica con una revisione recente ¹⁹⁶⁸ e con la più recente linea guida dell'ASH ¹⁹⁸². In uno studio randomizzato pubblicato nel 2000 sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di due regimi di dalteparina somministrati in prossimità dell'intervento chirurgico. I risultati hanno mostrato tassi più bassi di TEV con dalteparina sia preoperatoria sia postoperatoria rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK) (rispettivamente 10.7% e 13.1% vs 24.0%; $p \leq 0.001$ per entrambi i confronti). Tuttavia, il tasso di sanguinamento maggiore era significativamente più alto con la dalteparina preoperatoria ¹⁹⁸³. Un'altra

revisione sistematica ha rilevato che l'inizio perioperatorio dell'EBPM comportava tassi di sanguinamento maggiore pari a 5-7%, mentre i tassi erano pari a 1-3% con la somministrazione preoperatoria e postoperatoria. Gli autori hanno concluso che iniziare la profilassi più di 12 ore prima dell'intervento chirurgico non è più efficace nel prevenire la TVP rispetto a iniziarla 12-24 ore dopo l'intervento e che, nonostante i tassi di TEV associati all'inizio perioperatorio siano leggermente inferiori, l'aumento del rischio emorragico prevale su qualsiasi potenziale beneficio ¹⁹⁸⁰. Un più recente studio randomizzato ha valutato l'uso di 40 mg di enoxaparina iniziato 12 o 24 ore dopo l'intervento di PTG; in 210 pazienti si è riscontrata una significativa riduzione del sanguinamento maggiore (8% vs 2% $p < 0.045$) e della perdita ematica calcolata (435 ml vs 387 ml, $P < 0.01$) quando l'enoxaparina è stata iniziata dopo 24 ore, con tassi di TEV sintomatico elevati in modo paragonabile (5 % vs 7%) ¹⁹⁸⁴.

In uno studio basato su registro di 45913 fratture di femore riportate nel *Norwegian Hip Fracture Register*, nel confronto tra l'inizio preoperatorio dell'EBPM e quello postoperatorio la mortalità ($RR = 1.01$, IC 95% 0.97-1.06) e il rischio di reintervento ($RR = 0.99$, IC 0.90-1.08) sono risultati simili. L'avvio postoperatorio ha ridotto il rischio di complicanze emorragiche intraoperatorie rispetto all'avvio preoperatorio. Gli autori concludono che l'inizio dell'EBPM non ha influenzato la mortalità o il rischio di reintervento nei pazienti sottoposti a intervento di osteosintesi per frattura del femore, mentre l'inizio postoperatorio dell'EBPM potrebbe ridurre il rischio emorragico intraoperatorio ¹⁹⁸⁵. Sulla base delle prove limitate disponibili, non vi è alcun vantaggio clinico nell'iniziare l'EBPM prima dell'intervento (> 12 ore) rispetto all'iniziarla dopo l'intervento (> 12 ore). I dati mostrano che l'avvio dell'EBPM in prossimità dell'intervento chirurgico potrebbe aumentare il rischio di complicanze emorragiche, in particolare nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici che ricevono anestesia neuroassiale.

Purtroppo, non ci sono studi randomizzati recenti che aiutino a formulare raccomandazioni aggiornate sulle tempistiche dell'EBPM per specifici interventi ortopedici. Anche nel trauma ortopedico, oltre alle fratture del femore, c'è poca letteratura atta a guidare inequivocabilmente i tempi di avvio della profilassi del TEV per lesioni specifiche in questi pazienti che sono in uno stato di ipercoagulabilità. Per questi pazienti la tempistica dell'EBPM deve essere determinata caso per caso a seconda delle lesioni, della mobilità, delle comorbidità mediche, del tipo di intervento chirurgico e dell'anestesia del paziente.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica elettiva che siano candidati alla tromboprofilassi con EBPM, il momento ottimale per somministrare la prima dose di EBPM sembra essere 12-24 ore dopo l'intervento.

Bibliografia

1966. Hemker HC. A century of heparin: past, present and future. *J Thromb Haemost.* 2016 Dec;14(12):2329-38.
1967. Wood GC, Kapoor A, Javed A. Autologous drains in arthroplasty a randomized control trial. *J Arthroplasty.* 2008 Sep;23(6):808-13.
1968. Paikin JS, Hirsh J, Chan NC, Ginsberg JS, Weitz JI, Eikelboom JW. Timing the First Postoperative Dose of Anticoagulants: Lessons Learned From Clinical Trials. *Chest.* 2015 Sep;148(3):587-95.
1969. Warwick D, Rosencher N. The "critical thrombosis period" in major orthopedic surgery: when to start and when to stop prophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010 Aug;16(4):394-405.
1970. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest.* 2003 Dec;124(6)(Suppl):379S-85S.
1971. Salazar CA, Malaga G, Malasquez G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4):CD005981.
1972. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, Ghali WA, Butcher MS, Brant RF, Bergqvist D, Hamulyák K, Francis CW, Marder VJ, Raskob GE. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2001 Sep 10;161(16):1952-60.
1973. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Rowlingson J, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med.* 2003 May-Jun; 28(3):172-97.
1974. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia.* 2007 Nov;62(11):1154-60.
1975. Kepler CK, McKenzie J, Kreitz T, Vaccaro A. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Spine Surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018 Jul 15;26(14):489-500.

1976. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach-a randomized study. *J Arthroplasty*. 2013 Dec;28(10): 1868-73.
1977. Bjørnara BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical ° venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Mar; 88(3):386-91.
1978. Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, Gil-Garay E, Johnson K, FitzGerald G, Turibio FM. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry. *J Bone Joint Surg Br*. 2007 Jun;89(6):799-807.
1979. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
1980. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med*. 2002 Jul 8;162(13):1451-6.
1981. Prisco D, Cenci C, Silvestri E, Emmi G, Ciucciarelli L. Pharmacological prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014 Sep;11(3):192-5.
1982. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, Kahn SR, Rahman M, Rajasekhar A, Rogers FB, Smythe MA, Tikkinen KAO, Yates AJ, Baldeh T, Balduzzi S, Brozek JL, Ikobaltzeta IE, Johal H, Neumann I, Wiercioch W, ° Yepes-Nuñez JJ, Schünemann HJ, Dahm P. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23): 3898-944.
1983. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R; North American Fragmin Trial Investigators. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24; 160(14):2208-15.

1984. Liu F, Chu X, Huang J, Tian K, Hua J, Tong P. Administration of enoxaparin 24 h after total knee arthroplasty: safer for bleeding and equally effective for deep venous thrombosis prevention. Arch Orthop Trauma Surg. 2014 May;134(5): 679-83.

1985. Leer-Salvesen S, Dybvik E, Engesaeter LB, Dahl OE, Gjertsen JE. Lowmolecular-weight heparin for hip fracture patients treated with osteosynthesis: should thromboprophylaxis start before or after surgery? An observational study of 45,913 hip fractures reported to the Norwegian Hip Fracture Register. Acta Orthop. 2018 Dec;89(6):615-21.

Q84 - Il dosaggio dell'EBPM per la prevenzione del TEV deve essere adeguato al peso?

Risposta/Raccomandazione. Dati limitati suggeriscono che il dosaggio aggiustato in base al peso dell'EBPM può essere di beneficio nella profilassi del TEV per i pazienti con peso corporeo molto basso e obesi.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.33%, in disaccordo 2.80%, astenuti 1.87% (forte consenso).

Razionale. Sebbene la sicurezza e l'efficacia dell'EBPM siano state studiate in modo approfondito in studi clinici prospettici controllati randomizzati, i pazienti di peso corporeo molto basso e quelli di peso corporeo elevato sono stati esclusi dagli studi con questi agenti per la profilassi dopo chirurgia ortopedica maggiore¹⁹⁸⁶⁻¹⁹⁸⁸. Le preoccupazioni relative all'uso di un dosaggio standard fisso includono ridotte velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e *clearance* della creatinina (CrCL) in pazienti di peso corporeo basso, nonché una minor distribuzione del volume (Vd) in tali soggetti. Poiché le EBPM vengono escrete principalmente per via renale, una maggiore esposizione al farmaco dovuta ad accumulo può causare un'eccessiva anticoagulazione e una diminuzione della sicurezza, come manifestato da un aumento del rischio emorragico nei pazienti con basso peso corporeo^{1989,1990}. Per contro, nei pazienti con peso corporeo estremamente elevato, una Vd maggiore può diminuire l'efficacia dell'agente antitrombotico determinando una diminuzione dell'efficacia tromboprolattica^{1991,1992}. È interessante notare che l'obesità è anche un fattore di rischio per la malattia renale cronica (CKD) e l'insufficienza renale¹⁹⁹³. In questa evenienza un paziente obeso con IRC a dosaggio standard di EBPM può presentare una ridotta *clearance* renale del farmaco, una maggiore esposizione dovuta ad accumulo e una conseguente potenziale diminuzione della sicurezza per l'aumentato rischio emorragico. Inoltre, poiché le EBPM sono di natura idrofila e non si distribuiscono bene nel tessuto adiposo, il

sovradosaggio può essere un rischio nei pazienti il cui peso corporeo totale è rappresentato da una percentuale maggiore di tessuto adiposo rispetto a un aumento della massa corporea magra ^{1994,1995}.

Un'analisi di meta-regressione di Zufferey et al. ha valutato la possibilità di una relazione dose-effetto dell'EBPM in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, riportando una correlazione tra la dose di EBPM somministrata e la riduzione del rischio relativo di TVP asintomatica osservata in ciascuno degli studi di dosaggio valutati ¹⁹⁹⁶. Numerosi studi scientifici hanno utilizzato la misurazione dei livelli di attività anti-Xa come surrogato dell'efficacia e della sicurezza a sostegno dell'uso di EBPM a dose aggiustata per i pazienti con peso corporeo agli estremi ¹⁹⁹⁷⁻²⁰⁰². Il numero di studi a sostegno dell'aggiustamento della somministrazione di EBPM in base al peso è aumentato nella letteratura sulla chirurgia bariatrica a partire dall'introduzione delle varie EBPM, mentre esistono dati limitati sulla gestione dei pazienti obesi in ambito traumatologico e ortopedico.

In chirurgia ortopedica la letteratura non è chiara in merito all'efficacia di un dosaggio standard di EBPM per la profilassi nei pazienti obesi ^{2003,2004}. Analogamente, la letteratura non è chiara circa la sicurezza di dosi standard di EBPM in pazienti con peso corporeo molto basso, sebbene una serie di piccoli studi prospettici, nonché uno studio su volontari sani, supportino una riduzione del dosaggio di EBPM in pazienti con peso corporeo basso ^{1993,2005}. Numerosi studi si sono concentrati su regimi di dosaggio diversi per i pazienti agli estremi del peso corporeo anziché su un aggiustamento del dosaggio calcolato in base al peso ^{1993,2006-2011}. I pochi studi clinici prospettici erano sottodimensionati per mostrare differenze nell'efficacia di vari regimi posologici sugli eventi di TEV e sugli eventi emorragici ^{1997,2009,2012,2013}. Sebbene l'aggiustamento dell'EBPM in base al peso si sia dimostrato efficace nel raggiungere un livello target di attività anti-Xa, non c'è consenso circa i range ottimali di attività anti-Xa, soprattutto in termini di legame chiaro tra livelli di attività anti-Xa ed eventi emorragici o trombotici ²⁰¹⁴. Inoltre, non ci sono prove evidenti che i livelli di attività anti-Xa siano correlati con una riduzione dell'incidenza di eventi di TEV clinicamente importanti nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici ²⁰¹⁵. Sebbene molti studi supportino i vantaggi dell'adeguamento in base al peso della somministrazione di EBPM ²⁰¹⁶⁻²⁰¹⁹, non esistono prove di livello 1 a sostegno della sicurezza e dell'efficacia del dosaggio dell'EBPM aggiustato in base al peso per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica. Sono necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia e la sicurezza della profilassi con EBPM aggiustata per il peso in chirurgia ortopedica per i pazienti con peso corporeo agli estremi.

Bibliografia

1986. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Morris BA, Kwaan HC, Blaha JD, Comerota AJ, Skoutakis VA; Enoxaparin Clinical Trial Group. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Jan;76(1):3-14.
1987. Eriksson BI, K  lebo P, Anthymyr BA, Wadenvik H, Tengborn L, Risberg B. Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. *J Bone Joint Surg Am.* 1991 Apr;73(4):484-93.
1988. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Stephens JW, Gardiner GA Jr, Ritter MA; Enoxaparin Clinical Trial Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 Dec;(321):19-27.
1989. Buckheit D, Lefemine A, Sobieraj DM, Hobbs L. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Underweight Hospitalized Patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:10760296211018752.
1990. DailyMed.LOVENOX-enoxaparinsodiuminjection.AccessedSeptember 7, 2021.
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5017a927-2a24-4f27-89f9-27c805bf7d59#S12.3>
1991. Frederiksen SG, Hedenbro JL, Norgren L. Enoxaparin effect depends on bodyweight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg.* 2003 May; 90(5):547-8.
1992. Schijns W, Deenen MJ, Aarts EO, Homan J, Janssen IMC, Berends FJ, Kaasjager KAH. The Effect of Obesity on Anti-Xa Concentrations in Bariatric Patients. *Obes Surg.* 2018 Jul;28(7):1997-2005.
1993. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T, Ohtsuka N, Kusunoki T, Yorimitsu N. An association between body mass index and estimated glomerular filtration rate. *Hypertens Res.* 2008 Aug;31(8):1559-64.
1994. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, Iqbal O, Ma Q, Jeske W, Sheikh T. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin : implications for clinical practice. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(12):1043-57.
1995. Cheer SM, Dunn CJ, Foster R. Tinzaparin sodium: a review of its pharmacology and clinical use in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. *Drugs.* 2004;64(13):1479-502.

1996. Zufferey P, Laporte S, Quenet S, Molliex S, Auboyer C, Decousus H, Mismetti P. Optimal low-molecular-weight heparin regimen in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost.* 2003 Oct;90(4):654-61.
1997. Adolf J, Fritsche HM, Haas S, Hennig FF, Horbach T, Kastl S, Koppenhagen K, Michaelis HC, Rhamanzadeh R, Summa W, Wagner W, Weber U, Wolf H; German Thrombosis Study Group. Comparison of 3,000 IU aXa of the low molecular weight heparin certoparin with 5,000 IU aXa in prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *Int Angiol.* 1999 Jun;18(2):122-6.
1998. Karcutskie CA, Dharmaraja A, Patel J, Eidelson SA, Martin AG, Lineen EB, Namias N, Schulman CI, Proctor KG. Relation of antifactor-Xa peak levels and venous thromboembolism after trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Dec;83(6):1102-7.
1999. Celik F, Huitema ADR, Hooijberg JH, van de Laar AWJM, Brandjes DPM, Gerdes VEA. Fixed-dose enoxaparin after bariatric surgery: the influence of body weight on peak anti-Xa levels. *Obes Surg.* 2015 Apr;25(4):628-34.
2000. Bigos R, Solomon E, Dorfman JD, Ha M. A Weight- and Anti-Xa-Guided Enoxaparin Dosing Protocol for venous thromboembolism Prophylaxis in intensive care unit Trauma Patients. *J Surg Res.* 2021 Sep;265:122-30.
2001. Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol.* 2012 Jul;87(7):740-3.
2002. Rojas L, Aizman A, Ernst D, Acuña MP, Moya P, Mellado R, Cerda J. Anti-Xa activity after enoxaparin prophylaxis in hospitalized patients weighing less than fiftyfive kilograms. *Thromb Res.* 2013;132(6):761-4.
2003. Jones DL, Jones WA, Fleming KI, Higgins TF, Rothberg DL, Zhang Y, Pannucci CJ. Underdosing of Prophylactic Enoxaparin Is Common in Orthopaedic Trauma and Predicts 90Day Venous Thromboembolism. *J Orthop Trauma.* 2019 Nov;33(11):570-6.
2004. Lassen MR, Borris LC, Jensen HP, Poulsen KA, Ejstrup P, Andersen BS. Dose relation in the prevention of proximal vein thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in elective hip arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2000 Jan;6(1):53-7.

2005. Fuji T, Ochi T, Niwa S, Fujita S. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci.* 2008 Sep;13(5):442-51.
2006. Wang TF, Milligan PE, Wong CA, Deal EN, Thoeke MS, Gage BF. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost.* 2014 Jan;111(1):88-93.
2007. Miranda S, Le Cam-Duchez V, Benichou J, Donnadieu N, Barbay V, Le Besnerais M, Delmas FX, Cuvelier A, Lévesque H, Benhamou Y, Armengol G. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: A comparative study of two regimens of enoxaparin: The ITOHENOX study. *Thromb Res.* 2017 Jul; 155:1-5.
2008. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, Sezavar SH, Payandemehr P, Dabbagh A, Moghadam KG, Jamalkhani S, Khalili H, Yadollahzadeh M, Riahi T, Rezaeifar P, Tahamtan O, Matin S, Abedini A, Lookzadeh S, Rahmani H, Zoghi E, Mohammadi K, Sadeghipour P, Abri H, Tabrizi S, Mousavian SM, Shahmirzaei S, Bakhshandeh H, Amin A, Rafiee F, Baghizadeh E, Mohebbi B, Parhizgar SE, Aliannejad R, Eslami V, Kashefzadeh A, Kakavand H, Hosseini SH, Shafaghi S, Ghazi SF, Najafi A, Jimenez D, Gupta A, Madhavan MV, Sethi SS, Parikh SA, Monreal M, Hadavand N, Hajighasemi A, Maleki M, Sadeghian S, Piazza G, Kirtane AJ, Van Tassell BW, Dobesh PP, Stone GW, Lip GYH, Krumholz HM, Goldhaber SZ, Bikdeli B; INSPIRATION Investigators. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Apr 27;325(16):1620-30.
2009. Vavken P, Lunzer A, Grohs JG. A prospective cohort study on the effectiveness of 3500 IU versus 5000 IU bemiparin in the prophylaxis of postoperative thrombotic events in obese patients undergoing orthopedic surgery. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(13-14):454-8.
2010. Kopelman TR, O'Neill PJ, Pieri PG, Salomone JP, Hall ST, Quan A, Wells JR, Pressman MS. Alternative dosing of prophylactic enoxaparin in the trauma patient: is more the answer? *Am J Surg.* 2013 Dec;206(6):911-5, discussion :915-6.
2011. Mennuni MG, Renda G, Grisafi L, Rognoni A, Colombo C, Lio V, Foglietta M, Petrilli I, Pirisi M, Spinoni E, Azzolina D, Hayden E, Aimaretti G, Avanzi GC, Bellan M, Cantaluppi V, Capponi A, Castello

LM, D'Ardes D, Corte FD, Gallina S, Krengli M, Malerba M, Pierdomenico SD, Savoia P, Zeppeo P, Sainaghi PP, Cipollone F, Patti G; COVID-UPO Clinical Team. Clinical outcome with different doses of low-molecular-weight heparin in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Oct;52(3):782-90.

2012. Zwicker JI, Roopkumar J, Puligandla M, Schlechter BL, Sharda AV, Peereboom D, Joyce R, Bockorny B, Neuberg D, Bauer KA, Khorana AA. Dose-adjusted enoxaparin thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients: a randomized, double-blinded multicenter phase 2 trial. *Blood Adv*. 2020 May 26;4(10):2254-60.

2013. Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium). *Injury*. 1996 Jul;27(6):385-90.

2014. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, Draper L, Pendleton RC. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res*. 2010 Mar;125(3):220-3.

2015. Vandiver JW, Ritz LI, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Apr;41(3):475-81.

2016. Kay AB, Majercik S, Sorensen J, Woller SC, Stevens SM, White TW, Morris DS, Baldwin M, Bledsoe JR. Weight-based enoxaparin dosing and deep vein thrombosis in hospitalized trauma patients: A double-blind, randomized, pilot study. *Surgery*. 2018. Apr 23:S0039-6060(18)30094-1.

2017. Alnatsheh AH, Beckett RD, Waterman S. Comparison of the effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis with enoxaparin between obese and nonobese patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2019 Jun;25(4):813-7.

2018. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, Harding N, Ozoux ML, Shukla U, Montay G, Boutouyrie B, Miro A. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Sep;72(3):308-18.

2019. Bara L, Planes A, Samama MM. Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities, and D-dimer plasma levels in patients receiving a low molecular weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol*. 1999 Feb;104(2):230-40.

Q85 - La somministrazione di profilassi per il TEV a pazienti sottoposti a interventi ortopedici aumenta il tasso di complicanze postoperatorie non-tromboemboliche?

Risposta/Raccomandazione. La somministrazione di profilassi farmacologica per il TEV a pazienti sottoposti a interventi di PTA e PTG aumenta il tasso di complicanze emorragiche postoperatorie. L'ASA comporta il rischio più basso. La letteratura non è conclusiva per altre procedure ortopediche.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 95.77%, in disaccordo 1.88%, astenuti 2.35% (forte consenso).

Razionale. Sebbene le calze compressive e il percorso riabilitativo *fast-track* siano efficaci nel ridurre l'incidenza di TEV²⁰²⁰, la profilassi farmacologica di routine del TEV è generalmente raccomandata²⁰²¹. Le attuali raccomandazioni forniscono un elenco di interventi che richiedono la profilassi del TEV, concentrandosi su PTA o PTG e frattura prossimale del femore^{2021,2022}, tuttavia c'è una tendenza generale ad estendere la profilassi farmacologica del TEV ad altri interventi in base al livello di rischio percepito²⁰²³. Gli agenti solitamente utilizzati includono: EBPM, fondaparinux, DOAC, ENF, antagonisti della vitamina K a dose aggiustata o a basso dosaggio o ASA^{2021,2022}.

In letteratura non ci sono prove che la profilassi non farmacologica del TEV (compressione meccanica, deambulazione precoce, percorsi *fast-track*) aumenti il rischio di complicanze postoperatorie²⁰²⁴⁻²⁰²⁷.

Al contrario, l'uso di qualsiasi agente farmacologico comporta un rischio. Alcune complicanze come la trombocitopenia indotta da eparina sono rare. Il principale rischio è l'eccesso di sanguinamento che può manifestarsi come un aumento di secrezione dalla ferita²⁰²⁸. La formazione di ematomi può richiedere un ulteriore intervento chirurgico o una trasfusione eterologa²⁰²⁹ che possono entrambi aumentare il tasso di infezione del sito chirurgico²⁰³⁰⁻²⁰³³. Esiste un'ampia letteratura per gli interventi di PTA e PTG. Mentre il rischio di eventi di TEV è attualmente in diminuzione, probabilmente per l'uso più frequente di procedure *fast-track*, il rischio emorragico rimane invariato²⁰³⁶. Il rischio emorragico in assenza di profilassi per il TEV rimane difficile da stimare perché le nuove tecniche operatorie e di recupero rendono problematico derivare il tasso di eventi emorragici dal gruppo placebo di studi precedenti²⁰²¹ e ci sono solo pochi studi recenti che includono un gruppo di controllo senza profilassi farmacologica del TEV²⁰³⁴⁻²⁰³⁶. L'aumento del rischio di sanguinamento^{2037,2038} potrebbe non essere compensato dalla somministrazione di TXA²⁰³⁷, tuttavia l'uso

routinario di TXA e una politica trasfusionale più restrittiva ha ridotto drasticamente la necessità di trasfusione dopo intervento di PTA e PTG primaria ²⁰³⁹ e l'impatto della profilassi del TEV può essere difficile da valutare. Il rischio può aumentare ulteriormente quando vengono somministrati farmaci anticoagulanti potenti rispetto all'ASA ²⁰⁴⁰⁻²⁰⁴², ma alcuni autori riportano risultati contrastanti ²⁰⁴³ e i tassi potrebbero essere diversi per la PTA e la PTG ²⁰²⁵. Ci sono poche prove differenti che agenti anticoagulanti diversi dall'ASA siano associati a diversi rischi di sanguinamento ^{2044,2045}.

I tassi di riammissione precoce e di reintervento dopo PTA o PTG primarie sono influenzati dalla comparsa di sanguinamento e secrezione della ferita ²⁰⁴⁶. Poiché il sanguinamento e la secrezione della ferita sono più frequenti con la profilassi farmacologica del TEV, anche i tassi di riammissione e ulteriori interventi chirurgici possono essere più elevati.

C'è scarsità di letteratura recente per altri interventi ortopedici diversi da PTA e PTG e non è possibile giungere a conclusioni scientificamente provate.

Bibliografia

2020. Gill SK, Pearce AR, Everington T, Rossiter ND. Mechanical prophylaxis, early mobilisation and risk stratification: as effective as drugs for low risk patients undergoing primary joint replacement. Results in 13,384 patients. *Surgeon*. 2020 Aug;18(4):219-25.

2021. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.

2022. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.

2023. Kim S, Ahn H, Shin SA, Park JH, Won CW. Trends of thromboprophylaxis and complications after major lower limb orthopaedic surgeries in Korea: National Health Insurance Claim Data. *Thromb Res*. 2017 Jul;155:48-52.

2024. Arsoy D, Giori NJ, Woolson ST. Mobile Compression Reduces Bleedingrelated Readmissions and Wound Complications After THA and TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Feb;476(2):381-7.
2025. Colwell CW Jr, Froimson MI, Mont MA, Ritter MA, Trousdale RT, Buehler KC, Spitzer A, Donaldson TK, Padgett DE. Thrombosis prevention after total hip arthroplasty: a prospective, randomized trial comparing a mobile compression device with low-molecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Mar;92(3):527-35.
2026. Jenny JY, Bulaid Y, Boisrenoult P, Bonin N, Henky P, Tracol P, Chouteau J, Courtin C, Henry MP, Schwartz C, Mertl P, De Ladoucette A; French Society of Orthopaedic Surgery, Traumatology (SofCOT). Bleeding and thromboembolism risk of standard antithrombotic prophylaxis after hip or knee replacement within an enhanced recovery program. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020 Dec;106(8): 1533-8.
2027. Jørgensen CC, Jacobsen MK, Soeballe K, Hansen TB, Husted H, KjærsgaardAndersen P, Hansen LT, Laursen MB, Kehlet H. Thromboprophylaxis only during hospitalisation in fast-track hip and knee arthroplasty, a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2013 Dec 10;3(12):e003965.
2028. Bloomfield MR, Patterson RW, Froimson MI. Complications of anticoagulation for thromboembolism in early postoperative total joint arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2011 Aug;40(8):E148-51.
2029. Holt JB, Miller BJ, Callaghan JJ, Clark CR, Willenborg MD, Noiseux NO. Minimizing Blood Transfusion in Total Hip and Knee Arthroplasty Through a Multimodal Approach. *J Arthroplasty*. 2016 Feb;31(2):378-82.
2030. Kim JL, Park JH, Han SB, Cho IY, Jang KM. Allogeneic Blood Transfusion Is a Significant Risk Factor for Surgical-Site Infection Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2017 Jan;32(1):320-5.
2031. Everhart JS, Sojka JH, Mayerson JL, Glassman AH, Scharschmidt TJ. Perioperative Allogeneic Red Blood-Cell Transfusion Associated with Surgical Site Infection After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Feb 21; 100(4):288-94.
2032. Cimminiello C, Prandoni P, Agnelli G, Di Minno G, Polo Friz H, Scaglione F, Boracchi P, Marano G, Harenberg J. Thromboprophylaxis with enoxaparin and direct oral anticoagulants in major orthopedic surgery and acutely ill medical patients: a meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2017 Dec;12(8):1291-305.

2033. Brimmo O, Glenn M, Klika AK, Murray TG, Molloy RM, Higuera CA. Rivaroxaban Use for Thrombosis Prophylaxis Is Associated With Early Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1295-8.
2034. Malhotra K, Marciniak JL, Bonczek SJ, Hunt N. Venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: is chemical prophylaxis still needed? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016 Dec;26(8):895-9.
2035. Wu PK, Chen CF, Chung LH, Liu CL, Chen WM. Population-based epidemiology of postoperative venous thromboembolism in Taiwanese patients receiving hip or knee arthroplasty without pharmacological thromboprophylaxis. *Thromb Res*. 2014 May;133(5):719-24.
2036. Yassin M, Mitchell C, Diab M, Senior C. The necessity of pharmacological prophylaxis against venous thromboembolism in major joint arthroplasty. *Int Orthop*. 2014 May;38(5):1073-5.
2037. Sharfman ZT, Campbell JC, Mirocha JM, Spitzer AI. Balancing Thromboprophylaxis and Bleeding in Total Joint Arthroplasty: Impact of Eliminating Enoxaparin and Predonation and Implementing Pneumatic Compression and Tranexamic Acid. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1307-12.
2038. Suen K, Westh RN, Churilov L, Hardidge AJ. Low-Molecular-Weight Heparin and the Relative Risk of Surgical Site Bleeding Complications: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Venous Thromboprophylaxis in Patients After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):2911-2919.e6.
2039. Jeschke E, Citak M, Halder AM, Heller KD, Niethard FU, Schröder P, Zacher J, Leicht H, Malzahn J, Günster C, Gehrke T. Blood transfusion and venous thromboembolism trends and risk factors in primary and aseptic revision total hip and knee arthroplasties: A nationwide investigation of 736,061 cases. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2021 Jun 16:102987.
2040. Garfinkel JH, Gladnick BP, Roland N, Romness DW. Increased Incidence of Bleeding and Wound Complications With Factor-Xa Inhibitors After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Feb;33(2):533-6.
2041. Jones CW, Spasojevic S, Goh G, Joseph Z, Wood DJ, Yates PJ. Wound Discharge After Pharmacological Thromboprophylaxis in Lower Limb Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Jan;33(1):224-9.
2042. He T, Han F, Wang J, Hu Y, Zhu J. Efficacy and safety of anticoagulants for postoperative thromboprophylaxis in total hip and knee arthroplasty: A PRISMA-compliant Bayesian network meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jun 17;16(6):e0250096.

2043. Matharu GS, Garriga C, Whitehouse MR, Rangan A, Judge A. Is Aspirin as Effective as the Newer Direct Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Arthroplasty? An Analysis From the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland, and the Isle of Man. *J Arthroplasty*. 2020 Sep;35(9):2631-2639.e6.
2044. Watts PJ, Kopstein M, Harkness W, Cornett B, Dziadkowiec O, Hicks ME, Hassan S, Scherbak D. A retrospective analysis of bleeding risk with rivaroxaban, enoxaparin, and aspirin following total joint arthroplasty or revision. *Pharmacotherapy*. 2021 Jul;41(7):608-15.
2045. Liu J, Zhao J, Yan Y, Su J. Effectiveness and safety of rivaroxaban for the prevention of thrombosis following total hip or knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(9):e14539.
2046. Phruetthiphat OA, Otero JE, Zampogna B, Vasta S, Gao Y, Callaghan JJ. Predictors for readmission following primary total hip and total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Sep-Dec;28(3):2309499020959160.

Q86 - La somministrazione della profilassi del TEV aumenta il rischio di emorragia intracranica nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici? In tal caso, ci sono differenze tra i vari agenti profilattici?

Risposta/Raccomandazione. Esiste un'associazione nota tra l'uso di farmaci antitrombotici e il rischio di emorragia intracranica nei pazienti in trattamento a lungo termine. L'emorragia intracranica è stata riportata meno comunemente nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici, probabilmente a causa del minor tempo di esposizione ai farmaci antitrombotici. L'incidenza di emorragia intracranica sembra essere maggiore con l'uso di antagonisti della vitamina K (AVK).

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 90.29%, in disaccordo 1.46%, astenuti 8.25% (forte consenso).

Razionale. L'emorragia intracranica, che comprende emorragie intracerebrali, subdurali e subaracnoidee, è una complicanza potenzialmente fatale del trattamento antitrombotico ²⁰⁴⁷⁻²⁰⁴⁹. I fattori predisponenti includono, tra gli altri, l'età avanzata, l'ipertensione concomitante e l'uso di terapie antitrombotiche doppie o triple come farmaci antiaggreganti e anticoagulanti. Questo rischio è stato studiato approfonditamente nella categoria di pazienti con fibrillazione atriale, in cui è stata osservata una riduzione dell'incidenza di emorragia

intracranica con l'uso dei DOAC rispetto ai VKA ²⁰⁵⁰. Un recente studio condotto in Danimarca ha riportato una forte associazione tra l'uso di farmaci antitrombotici e il rischio di emorragia intracranica nella popolazione generale ²⁰⁵¹; questa associazione era più debole per l'uso di ASA a basso dosaggio e clopidogrel e più forte con l'uso di VKA, nonché più debole per i DOAC rispetto ai VKA.

Il rischio di emorragia intracranica è probabilmente molto più basso quando si utilizzano dosi profilattiche di farmaci anticoagulanti per un periodo di tempo limitato, come dopo un intervento di chirurgia ortopedica. Tuttavia, RCT non hanno riportato in modo sistematico informazioni specifiche sulla comparsa di emorragia intracranica, ma hanno invece riportato le emorragie maggiori. Il rischio stimato di emorragia maggiore con anticoagulanti in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore è stimato attorno a 4 casi ogni 1000 interventi, senza alcuna differenza tra DOAC ed EBPM ²⁰⁵². Questo rischio è leggermente aumentato quando si utilizza ASA a basso dosaggio (RR 2.63; IC al 95% 0.64-10.79) ²⁰⁵².

Quando è stata descritta un'emorragia intracranica in studi controllati con placebo, l'incidenza era molto bassa senza differenze tra il gruppo sottoposto a profilassi farmacologica e quello trattato con placebo ^{2053,2054}. In uno studio che confrontava warfarin e placebo in 160 pazienti anziani con frattura del femore, si è verificato un solo caso di emorragia intracranica (cerebellare) nel gruppo trattato con warfarin e nessuno nel gruppo che assumeva il placebo ²⁰⁵³. Nello studio PEP, in cui 13356 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per frattura del femore sono stati randomizzati per ricevere 160 mg di ASA o il placebo, si sono verificati due eventi di emorragia intracranica nel braccio placebo e nessuno nel braccio ASA ²⁰⁵⁴. In studi più recenti che hanno confrontato EBPM con DOAC in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica elettiva maggiore, non si è verificata alcuna emorragia intracranica in una popolazione di 1146 pazienti trattati con EPBM e un solo caso si è verificato in 2673 pazienti trattati con DOAC ²⁰⁵⁵⁻²⁰⁶².

Infine, non esistono informazioni sul rischio di emorragia intracranica in pazienti con emorragie pregresse sottoposti a chirurgia ortopedica e a profilassi antitrombotica, per i quali si suggerisce una decisione basata su

Bibliografia

2047. Garcia-Rodriguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C, Gonzalez-Perez A. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology*. 2013 Aug 6;81(6):566-74.

2048. Gulati S, Solheim O, Carlsen SM, Øie LR, Jensberg H, Gulati AM, Madsbu MA, Giannadakis C, Jakola AS, Salvesen Ø. Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One*. 2018 Aug 23;13(8):e0202575.
2049. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006 Aug;119(8):624-38.
2050. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.
2051. Hald SM, Möller S, García Rodríguez LA, Al-Shahi Salman R, Sharma M, Christensen H, Hellfritsch M, Pottegård A, Hallas J, Gaist D. Trends in Incidence of Intracerebral Hemorrhage and Association With Antithrombotic Drug Use in Denmark, 2005- 2018. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e218380.
2052. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, Kahn SR, Rahman M, Rajasekhar A, Rogers FB, Smythe MA, Tikkinen KAO, Yates AJ, Baldeh T, Balduzzi S, Brozek JL, Ikkobaltzeta IE, Johal H, Neumann I, Wiercioch W, Yepes-Núñez JJ, Schünemann HJ, Dahm P. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3898-944.
2053. Morris GK, Mitchell JR. Warfarin sodium in prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with fractured neck of femur. *Lancet*. 1976 Oct 23;2(7991):869-72.
2054. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000 Apr 15; 355(9212):1295-302.
2055. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010 Mar 6; 375(9717):807-15.
2056. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009 Aug 6;361(6):594-604.

2057. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2487-98.
2058. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009 May 16; 373(9676):1673-80.
2059. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators. 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 Jul 5;372(9632):31-9.
2060. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
2061. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26; 358(26):2776-86.
2062. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007 Sep 15;370(9591):949-56.

Q87 - La somministrazione della profilassi del TEV aumenta il rischio di ematoma epidurale nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici? In tal caso, ci sono differenze tra i vari agenti?

Risposta/Raccomandazione. L'ematoma epidurale (EH) è una complicanza rara ma grave dell'anestesia neuroassiale. La profilassi del TEV per l'intervento di sostituzione protesica articolare (TJA) è stata associata a casi di EH e l'EBPM sembra comportare il rischio maggiore tra i farmaci attualmente utilizzati. L'EH è stato anche associato all'uso di DOAC.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.17%, in disaccordo 1.91%, astenuti 1.91% (forte consenso).

Razionale. L'EH è una complicanza riconosciuta dell'anestesia neuroassiale, rara, ma potenzialmente catastrofica. Il rischio stimato di complicanze neurologiche da anestesia epidurale e spinale è, rispettivamente, di circa 1 su 150000 pazienti e 1 su 220000 ²⁰⁶³. L'aggiunta di EBPM per la tromboprofilassi può comportare un rischio aggiuntivo per i pazienti sottoposti ad anestesia spinale o epidurale con un rischio di ematoma spinale stimato in 1 su 40800 e 1 su 3100 pazienti nordamericani ²⁰⁶⁴. Tuttavia, in Europa si stima che questo rischio sia molto più basso (1 su 2.25 milioni di casi) nei pazienti che ricevono anestesia neuroassiale ed EBPM per la profilassi del TEV, in ragione della dose ridotta di enoxaparina (20-40 mg al giorno) rispetto al dosaggio utilizzato in Nord America (30 mg ogni 12 ore) ²⁰⁶⁴. Ulteriori fattori che possono aumentare la probabilità di sviluppare un ematoma spinale includono iniezioni ripetute e traumatiche durante l'anestesia neuroassiale, inserimento o rimozione del catetere epidurale durante il picco di attività anticoagulante e somministrazione di farmaci concomitanti che aumentano il rischio emorragico, come ASA, FANS e altri farmaci antiaggreganti ²⁰⁶³.

Ozel et al. ²⁰⁶⁵ hanno riportato un caso di EH spinale spontaneo dieci giorni dopo l'intervento di PTA in un paziente che aveva ricevuto una combinazione di anestesia spinale-epidurale. Il paziente aveva ricevuto 40 mg di enoxaparina dodici ore dopo il posizionamento epidurale seguita dal passaggio a rivaroxaban (10 mg al giorno) al momento della dimissione. In questo caso, i sintomi si sono risolti spontaneamente e non è stato richiesto alcun intervento chirurgico ²⁰⁶⁵. Un altro case report ha documentato un ematoma neuroassiale a seguito del tentativo fallito di esecuzione dell'anestesia sia spinale sia epidurale per un paziente sottoposto ad intervento di PTG ²⁰⁶⁶. Durante i primi due giorni postoperatori è stato somministrato solo ASA per la profilassi del TEV, seguito da enoxaparina terapeutica al 3° giorno postoperatorio quando è stata diagnosticata un'embolia polmonare. Il 4° giorno postoperatorio, il paziente ha sviluppato un grande EH che ha portato alla tetraplegia nonostante una laminectomia d'emergenza ²⁰⁶⁶.

Studi più ampi hanno dimostrato una bassa incidenza di EH. Uno studio di fase IV non interventistico del 2016 sull'uso di Rivaroxaban nella profilassi del TEV post-chirurgico dopo chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'anca o del ginocchio (XAMOS) di Haas et al. ²⁰⁶⁷ ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di rivaroxaban 10 mg con lo standard di trattamento (EBPM, fondaparinux o dabigatran) in pazienti sottoposti a chirurgia

ortopedica maggiore. Lo studio non ha riportato casi di ematoma spinale nei pazienti sottoposti ad anestesia neuroassiale (n = 10355) indipendentemente dalla tempistica postoperatoria dell'anticoagulante. Il rivaroxaban è stato studiato in quattro studi di fase III su pazienti sottoposti a intervento di PTA (RECORD 1 o 2) o PTG (RECORD 3 o 4) ²⁰⁶⁸. L'efficacia e la sicurezza del rivaroxaban 10 mg una volta al giorno sono state confrontate con enoxaparina 40 mg al giorno (RECORD 1-3) o enoxaparina 30 mg due volte al giorno (RECORD 4) ²⁰⁶⁸. Un totale di 4086 pazienti ha ricevuto rivaroxaban e 4090 hanno ricevuto enoxaparina tra coloro che avevano ricevuto la sola anestesia neuroassiale o l'anestesia neuroassiale combinata con la generale ²⁰⁶⁹. Sono stati segnalati due ematomi spinali, uno dei quali ha richiesto un intervento chirurgico e si è verificato in un paziente di 74 anni con insufficienza renale grave sottoposto a intervento di PTG con anestesia epidurale. Il catetere è stato rimosso 12 ore dopo aver ricevuto l'ultima dose di enoxaparina 40 mg e la successiva somministrazione di enoxaparina è stata ripresa sei ore dopo la rimozione del catetere secondo linee guida stabilite ²⁰⁶⁹. L'altro ematoma spinale si è verificato durante il posizionamento dell'anestesia spinale a causa di una puntura traumatica prima della prima dose di rivaroxaban ²⁰⁶⁹. In uno studio caso-controllo di Liu et al. ²⁰⁷⁰ l'efficacia e la sicurezza della somministrazione preoperatoria di EBPM rispetto a quella postoperatoria sono state studiate in 222 pazienti sottoposti a osteosintesi di frattura del femore. Nei 168 pazienti che avevano ricevuto l'anestesia neuroassiale non sono stati segnalati casi di ematoma spinale indipendentemente dal braccio di trattamento ²⁰⁷⁰. Singelyn et al. ²⁰⁷¹ hanno condotto uno studio prospettico multicentrico internazionale che ha coinvolto 5704 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, tra i quali 1553 hanno ricevuto analgesia epidurale e 78 un catetere nervoso periferico profondo. Il fondaparinux 2.5 mg al giorno per la profilassi del TEV è stato sospeso per 48 ore prima della rimozione del catetere epidurale ed un dosaggio identico è stato somministrato ai pazienti senza catetere ²⁰⁷¹. Nello studio non si sono riscontrati ematomi neuroassiali o perineurali ²⁰⁷¹.

Uno studio caso-controllo di Shaieb et al. ²⁰⁷² ha confrontato pazienti che ricevevano enoxaparina per la profilassi del TEV (n = 152) dopo chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori con quelli che non ricevevano alcuna profilassi del TEV (n = 152). Non si sono osservate differenze statisticamente significative nelle complicanze emorragiche, ma è stato documentato un caso di ematoma neuroassiale che ha reso necessario un intervento chirurgico in un paziente che era stato sottoposto ad anestesia epidurale ²⁰⁷². Questo

paziente aveva ricevuto enoxaparina 30 mg due volte al giorno dopo l'intervento per la profilassi del TEV in aggiunta a una dose di un FANS prima dello sviluppo dell'EH ²⁰⁷².

Gli ampi studi e i case report individuati hanno suggerito che gli ematomi neuroassiali sono eventi rari nel contesto della profilassi di routine del TEV, ma possono verificarsi quando vengono somministrati ulteriori farmaci che influenzano la coagulazione o le piastrine o quando è presente una ridotta clearance del farmaco, come nell'insufficienza renale. Il rischio di sviluppare un EH deve essere valutato rispetto al rischio di TEV asintomatico che esiste nei pazienti sottoposti ad artroprotesi in assenza di profilassi e che può arrivare fino al 50% ²⁰⁷³. Questo tema è affrontato in altre sezioni del presente documento.

Bibliografia

2063. Hantler C, Despotis GJ, Sinha R, Chelly JE. Guidelines and alternatives for neuraxial anesthesia and venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgery. *J Arthroplasty*. 2004 Dec;19(8):1004-16.
2064. Rosencher N. Ximelagatran, a new oral direct thrombin inhibitor, for the prevention of venous thromboembolic events in major elective orthopaedic surgery. Efficacy, safety and anaesthetic considerations. *Anaesthesia*. 2004 Aug;59(8): 803-10.
2065. Ozel O, Demircay E, Kircelli A, Cansever T. Atypical Presentation of an Epidural Hematoma in a Patient Receiving Rivaroxaban After Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics*. 2016 May 1;39(3):e558-60.
2066. Bindelglass DF, Rosenblum DS. Neuraxial hematoma and paralysis after enoxaparin administration 3 days after attempted spinal anesthesia for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010 Oct;25(7):1169.e9-11.
2067. Haas S, Holberg G, Kreutz R, Lassen MR, Mantovani L, Haupt V, Vogtländer K, Turpie AG. The effects of timing of prophylaxis, type of anesthesia, and use of mechanical methods on outcome in major orthopedic surgery-subgroup analyses from 17,701 patients in the XAMOS study. *Vasc Health Risk Manag*. 2016 May 18; 12:209-18.
2068. Quinlan DJ, Eriksson BI. Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Jun;26(2):171-82.
2069. Rosencher N, Llau JV, Mueck W, Loewe A, Berkowitz SD, Homering M. Incidence of neuraxial haematoma after total hip or knee surgery: RECORD programme (rivaroxaban vs. enoxaparin). *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013 May; 57(5):565-72.

2070. Liu Z, Han N, Xu H, Fu Z, Zhang D, Wang T, Jiang B. Incidence of venous thromboembolism and hemorrhage related safety studies of preoperative anticoagulation therapy in hip fracture patients undergoing surgical treatment: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Feb 12;17:76.
2071. Singelyn FJ, Verheyen CCPM, Piovella F, Van Aken HK, Rosencher N; EXPERT Study Investigators. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study. *Anesth Analg*. 2007 Dec;105(6):1540-7.
2072. Shaieb MD, Watson BN, Atkinson RE. Bleeding complications with enoxaparin for deep venous thrombosis prophylaxis. *J Arthroplasty*. 1999 Jun;14(4): 432-8.
2073. Seagrave KG, Fletcher JP, Hitos K. Aspirin for prevention of venous thromboembolism in recipients of major lower-limb orthopedic surgery: a systematic review of Level I evidence. *Int Angiol*. 2019 Dec;38(6):429-42.

Q88 - Il rischio di problemi postoperatori della ferita nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici differisce tra i vari agenti di tromboprofilassi?

Risposta/Raccomandazione. Sì, l'ASA sembra comportare un minor rischio di problemi postoperatori della ferita rispetto ad altri agenti di profilassi farmacologica.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.37%, in disaccordo 2.82%, astenuto 2.82% (forte consenso).

Razionale. La prevenzione del TEV a seguito di interventi ortopedici è di fondamentale importanza ^{2074,2075}. Sebbene il chirurgo abbia a disposizione un'ampia gamma di agenti farmacologici per la profilassi, prove emergenti hanno attirato l'attenzione sulle conseguenze di regimi anticoagulanti aggressivi ²⁰⁷⁶. Le attuali linee guida dell'ACCP e dell'AAOS non sono riuscite a raccomandare il singolo agente farmacologico ottimale ^{2077,2078}. Le complicanze postoperatorie della ferita, che comprendono il drenaggio della ferita e l'ematoma, sono documentate come foriere di PJI ²⁰⁷⁹⁻²⁰⁸². Inoltre, l'uso di anticoagulanti più potenti potrebbe non portare a una significativa riduzione del rischio rispetto a regimi meno potenti ²⁰⁸³. È perciò cruciale bilanciare il rischio di trombosi con il rischio di complicanze emorragiche associate a questi regimi potenti. In questo

paragrafo è riassunta la letteratura che valuta la relazione tra diverse opzioni di profilassi farmacologica e complicanze della ferita a seguito di interventi ortopedici.

Warfarin. L'associazione tra warfarin e problemi postoperatori della ferita è ben documentata. Diversi studi retrospettivi hanno dimostrato un tasso più basso di complicanze della ferita nei pazienti che assumono ASA rispetto al warfarin ²⁰⁸⁴⁻²⁰⁸⁷. Uno studio di coorte retrospettivo su 5516 pazienti ha confrontato il drenaggio persistente della ferita in pazienti che assumevano ASA e warfarin rilevando che il gruppo trattato con warfarin aveva un aumento di più di due volte del tasso di drenaggio persistente della ferita rispetto al gruppo che assumeva ASA, sebbene non vi fosse alcuna differenza nei tassi di TEV ²⁰⁸⁸. In una revisione di 30270 pazienti Huang et al. hanno mostrato una minore incidenza di PJI nella coorte trattata con ASA rispetto alla coorte trattata con warfarin, che in questo studio è stato anche associato a un aumento degli eventi di TEV ²⁰⁸⁵. Anche altri studi hanno dimostrato risultati simili ^{2086,2087,2089}. L'uso di warfarin è stato anche confrontato con l'assenza di profilassi farmacologica e tale confronto ha rivelato un aumento del tasso di infezione. Sachs et al. hanno dimostrato i suddetti risultati, pur non osservando alcuna differenza nei tassi di TEV in pazienti senza profilassi farmacologica rispetto all'uso di warfarin ²⁰⁸⁴. È stato anche dimostrato che l'uso di warfarin prima di un intervento di sostituzione protesica articolare è un fattore di rischio indipendente per drenaggio postoperatorio della ferita, infezione superficiale e profonda ²⁰⁸⁹.

I risultati degli studi che hanno confrontato il warfarin con agenti diversi dall'ASA hanno prodotto risultati differenti. Studi retrospettivi che valutavano i tassi di infezione con EBPM e con warfarin hanno dimostrato tassi più elevati di infezione del sito chirurgico e di reintervento a 3 mesi, nonché un tempo maggiore per avere una ferita asciutta ^{2082,2090}. Sia Colwell et al. sia Francis et al. hanno condotto RCT di confronto tra ximelagatran, un inibitore diretto della trombina, e warfarin riscontrando un tasso paragonabile di complicanze della ferita dopo l'intervento di artroprotesi ^{2091,2092}. Per quanto riguarda il *bridging*, Kleiner et al. hanno rilevato che il *bridging* con EBPM era associato a un tempo più lungo per avere una ferita asciutta e a un aumento del costo delle cure dopo intervento di PTA ²⁰⁹³. Altri svantaggi inerenti al warfarin includono la necessità di un monitoraggio di laboratorio continuo e l'inizio d'azione ritardato. Parvizi et al. hanno dimostrato che l'incidenza di TEV dopo artroprotesi era più alta nella prima settimana dopo l'intervento chirurgico, suggerendo che l'inizio d'azione ritardato possa essere una spiegazione di questi risultati ²⁰⁹⁴.

EBPM. L'uso di EBPM è stato ampiamente studiato in letteratura, spesso come gruppo di confronto per altri nuovi anticoagulanti. In uno studio di coorte retrospettivo che confrontava rivaroxaban ed enoxaparina in pazienti sottoposti a intervento di TJR, il rivaroxaban ha dimostrato un aumento di quasi tre volte delle complicanze della ferita (5.0% vs 1.8%), sebbene ciò non abbia raggiunto la significatività probabilmente per mancanza di potenza statistica ²⁰⁹⁵. Kulshrestha et al. hanno condotto un RCT in pazienti sottoposti a intervento di PTG confrontando protocolli in cui l'enoxaparina veniva somministrata di routine rispetto all'uso selettivo di enoxaparina in pazienti ad alto rischio e all'ASA in pazienti a basso rischio. L'uso di routine di enoxaparina ha prodotto un aumento di otto volte dell'incidenza di complicanze della ferita dopo l'intervento ²⁰⁹⁶. Burnett et al. hanno confrontato un ciclo di 10 giorni di enoxaparina dopo intervento di artroprotesi con il loro precedente regime con warfarin, dimostrando un aumento di tre volte del tasso di reintervento a causa di complicanze della ferita ²⁰⁹⁷. Due metanalisi non hanno riscontrato differenze tra ASA ed enoxaparina nel tasso di complicanze della ferita dopo intervento di TJR, sebbene ciò possa essere dovuto ai dati limitati di livello 1 che valutavano l'ASA in modo prospettico ^{2098,2099}. Jones et al. hanno confrontato l'assenza di profilassi farmacologica, con ASA e con enoxaparina in pazienti sottoposti a intervento di TJR, riscontrando tassi significativamente più elevati di drenaggio della ferita con l'ASA (OR = 3.64) e l'enoxaparina (OR = 4.92) rispetto all'assenza di anticoagulante. Il gruppo trattato con ASA aveva un'incidenza di drenaggio della ferita (29.9%) significativamente inferiore rispetto al gruppo trattato con enoxaparina (36.5%) ²¹⁰⁰. In uno studio su 72670 pazienti sottoposti a intervento di THA, Agaba et al. hanno riportato che l'enoxaparina aveva un tasso di incisione e drenaggio (I&D) più elevato rispetto al rivaroxaban e hanno notato che questo tasso era inferiore a quello dei gruppi trattati con ASA e warfarin ²¹⁰¹. Più recentemente è stato condotto un altro studio su database da Watts et al. su 85938 pazienti con artroprotesi che avevano ricevuto rivaroxaban, ASA o enoxaparina. La maggioranza aveva ricevuto ASA (n = 61426), il che dimostra un cambiamento significativo nella pratica. L'ASA ha mostrato un tasso più basso di complicanze della ferita rispetto a enoxaparina e rivaroxaban, sebbene quest'ultimo confronto non abbia raggiunto la significatività statistica ²¹⁰².

Inibitori del Fattore Xa. Gli inibitori del Fattore Xa sono una classe predominante di nuovi DOAC introdotti per evitare il monitoraggio di laboratorio e la necessità di *bridging* osservati con il warfarin. I dati attuali sul rischio di complicanze della ferita e infezione rimangono contrastanti. Negli studi precedentemente menzionati, Sindali et al. hanno riscontrato un aumento di tre volte delle complicanze della ferita col

rivaroxaban, mentre Agaba et al. hanno riportato un tasso più elevato di I&D con l'enoxaparina ^{2095,2101}. Brimmo et al. hanno confrontato 159 pazienti trattati con rivaroxaban dopo intervento di artroprotesi con 480 pazienti sottoposti ad altra profilassi farmacologica (322 enoxaparina, 161 ASA) ²¹⁰³. Il gruppo trattato con rivaroxaban ha avuto un'incidenza di PJI significativamente superiore rispetto alla profilassi alternativa (2.5% vs 0.2%). In una metanalisi di 24385 pazienti, Russell et al. hanno riscontrato un rischio ridotto di TVP nei pazienti in trattamento con apixaban e rivaroxaban, ma nessuna differenza rispetto all'enoxaparina in merito a reintervento per infezione postoperatoria della ferita ²¹⁰⁴.

Inibitori diretti della trombina. Anche per gli inibitori diretti della trombina i risultati in letteratura sono incoerenti. In una metanalisi sul confronto del dabigatran con l'EBPM e gli inibitori del Fattore Xa, gli autori non hanno riscontrato differenze nei tassi di complicanze della ferita ²¹⁰⁵. Gill et al. hanno condotto uno studio prospettico di confronto tra dabigatran e dalteparina, osservando un tasso di reintervento per complicanze della ferita del 7% nel gruppo trattato con dabigatran rispetto all'1% nel gruppo trattato con dalteparina ²¹⁰⁶. L'aumento del tasso di drenaggio della ferita con dabigatran è stato dimostrato anche in studi di confronto di questo agente con ASA, enoxaparina e inibitori del Fattore Xa ²¹⁰⁷⁻²¹⁰⁹. Rispetto al warfarin, lo ximelagatran non ha mostrato differenze nel tasso di complicanze della ferita, come discusso in precedenza ^{2091,2092}.

ASA. L'ASA può ridurre l'incidenza di complicanze della ferita e di PJI rispetto al warfarin, agli inibitori del Fattore Xa, alle EBPM e agli inibitori diretti della trombina, come menzionato nelle sezioni precedenti ^{2085,2096,2102,2103,2107}. L'ASA ha anche dimostrato efficacia nei pazienti ad alto rischio di TEV ²⁰⁸³; ciononostante i dati prospettici che valutano la sicurezza e l'efficacia dell'ASA sono limitati e sono attualmente in corso studi di alto livello ²¹¹⁰.

Conclusione. Attualmente prove di livello basso suggeriscono che l'ASA possa avere un'efficacia simile ad altri agenti farmacologici riducendo il rischio di complicanze della ferita. Questi dati sono limitati dalla mancanza di studi di livello 1 che indaghino la sicurezza e l'efficacia dell'ASA. Futuri studi prospettici dovranno includere l'ASA come braccio sperimentale valutando le complicanze della ferita come *endpoint* primario, poiché la maggior parte degli RCT si è concentrata solo sull'efficacia di questi agenti nella prevenzione degli eventi di TEV.

Bibliografia

2074. Ruppert A, Steinle T, Lees M. Economic burden of venous thromboembolism: a systematic review. *J Med Econ.* 2011;14(1):65-74.
2075. Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. *Bone Joint J.* 2014 Apr;96- B(4):479-85.
2076. Hughes LD, Lum J, Mahfoud Z, Malik RA, Anand A, Charalambous CP. Comparison of Surgical Site Infection Risk Between Warfarin, LMWH, and Aspirin for Venous Thromboprophylaxis in TKA or THA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS Rev.* 2020 Dec 18;8(12):00021.
2077. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
2078. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011 Dec;19(12):777-8.
2079. Saleh K, Olson M, Resig S, Bershadsky B, Kuskowski M, Gioe T, Robinson H, Schmidt R, McElfresh E. Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res.* 2002 May; 20(3):506-15.
2080. Galat DD, McGovern SC, Larson DR, Harrington JR, Hanssen AD, Clarke HD. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 Jan;91(1):48-54.
2081. Jaber FM, Parvizi J, Haytmanek CT, Joshi A, Purtill J. Procrastination of wound drainage and malnutrition affect the outcome of joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Jun;466(6):1368-71.
2082. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jan;89(1):33-8.

2083. Tan TL, Foltz C, Huang R, Chen AF, Higuera C, Siqueira M, Hansen EN, Sing DC, Parvizi J. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Apr 3;101(7):589-99.
2084. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good? A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2003 Jun; 18(4):389-95.
2085. Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin Is as Effective as and Safer Than Warfarin for Patients at Higher Risk of Venous Thromboembolism Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep; 31(9)(Suppl):83-6.
2086. Huang R, Buckley PS, Scott B, Parvizi J, Purtill JJ. Administration of Aspirin as a Prophylaxis Agent Against Venous Thromboembolism Results in Lower Incidence of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2015 Sep;30(9)(Suppl):39-41.
2087. McDougall CJ, Gray HS, Simpson PM, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly WJ. Complications related to therapeutic anticoagulation in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013 Jan;28(1):187-92.
2088. Singh V, Shahi A, Saleh U, Tarabichi S, Oliashirazi A. Persistent Wound Drainage among Total Joint Arthroplasty Patients Receiving Aspirin vs Coumadin. *J Arthroplasty*. 2020 Dec;35(12):3743-6.
2089. Simpson PMS, Brew CJ, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly BJ. Complications of perioperative warfarin therapy in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Feb;29(2):320-4.
2090. Wang Z, Anderson FA Jr, Ward M, Bhattacharyya T. Surgical site infections and other postoperative complications following prophylactic anticoagulation in total joint arthroplasty. *PLoS One*. 2014 Apr 9;9(4):e91755.
2091. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, Peters GR, Roth AW, McElhattan J, Colwell CW Jr; EXULT A Study Group. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med*. 2003 Oct 30; 349(18):1703-12.
2092. Colwell CW Jr, Berkowitz SD, Lieberman JR, Comp PC, Ginsberg JS, Paiement G, McElhattan J, Roth AW, Francis CW; EX- ULT B Study Group. Oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with

- warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Oct; 87(10):2169-77.
2093. Kleiner MT, Ahmed AA, Huser A, Mooar P, Torg J. Enoxaparin and Warfarin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip Arthroplasty: To Bridge or Not to Bridge? *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2015 Jul;44(7):E231-4.
2094. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Maltenfort MG, Arnold WV, Rothman RH. Timing of Symptomatic Pulmonary Embolism with Warfarin Following Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Jun;30(6):1050-3.
2095. Sindali K, Rose B, Soueid H, Jeer P, Saran D, Shrivastava R. Elective hip and knee arthroplasty and the effect of rivaroxaban and enoxaparin thromboprophylaxis on wound healing. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013 May;23(4):481-6.
2096. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach-a randomized study. *J Arthroplasty*. 2013 Dec;28(10): 1868-73.
2097. Burnett RSJ, Clohisy JC, Wright RW, McDonald DJ, Shively RA, Givens SA, Barrack RL. Failure of the American College of Chest Physicians-1A protocol for lovenox in clinical outcomes for thromboembolic prophylaxis. *J Arthroplasty*. 2007 Apr;22(3):317-24.
2098. Farey JE, An VVG, Sidhu V, Karunaratne S, Harris IA. Aspirin versus enoxaparin for the initial prevention of venous thromboembolism following elective arthroplasty of the hip or knee: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2021 Feb;107(1):102606.
2099. Nadi S, Vreugdenburg TD, Atukorale Y, Ma N, Maddern G, Rovers M. Safety and effectiveness of aspirin and enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2019 Oct;89(10):1204-10.
2100. Jones CW, Spasojevic S, Goh G, Joseph Z, Wood DJ, Yates PJ. Wound Discharge After Pharmacological Thromboprophylaxis in Lower Limb Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Jan;33(1):224-9.
2101. Agaba P, Kildow BJ, Dhotar H, Seyler TM, Bolognesi M. Comparison of postoperative complications after total hip arthroplasty among patients receiving aspirin, enoxaparin, warfarin, and factor Xa inhibitors. *J Orthop*. 2017 Aug 14;14(4):537-43.

2102. Watts PJ, Kopstein M, Harkness W, Cornett B, Dziadkowiec O, Hicks ME, Hassan S, Scherbak D. A retrospective analysis of bleeding risk with rivaroxaban, enoxaparin, and aspirin following total joint arthroplasty or revision. *Pharmacotherapy*. 2021 Jul;41(7):608-15.
2103. Brimmo O, Glenn M, Klika AK, Murray TG, Molloy RM, Higuera CA. Rivaroxaban Use for Thrombosis Prophylaxis Is Associated With Early Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1295-8.
2104. Russell RD, Huo MH. Apixaban and rivaroxaban decrease deep venous thrombosis but not other complications after total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013 Oct;28(9):1477-81.
2105. Wang M, Xie J, Zheng H, Wang S, Zhou R, Li W, Xue E, Wang X, Jiang J, Wu T, Zhan S. Wound complications and bleeding with new oral anticoagulants in patients undergoing total joint arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Jul 28.
2106. Gill SK, Theodorides A, Smith N, Maguire E, Whitehouse SL, Rigby MC, Ivory JP. Wound problems following hip arthroplasty before and after the introduction of a direct thrombin inhibitor for thromboprophylaxis. *Hip Int*. 2011 Nov-Dec;21(6): 678-83.
2107. Aquilina AL, Brunton LR, Whitehouse MR, Sullivan N, Blom AW. Direct thrombin inhibitor (DTI) vs. aspirin in primary total hip and knee replacement using wound ooze as the primary outcome measure. A prospective cohort study. *Hip Int*. 2012 Jan-Feb;22(1):22-7.
2108. Mayer A, Schuster P, Fink B. A comparison of apixaban and dabigatran etexilate for thromboprophylaxis following hip and knee replacement surgery. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017 Jun;137(6):797-803.
2109. Bloch BV, Patel V, Best AJ. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement. *Bone Joint J*. 2014 Jan;96-B(1):122-6.
2110. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Ortel TL, Williams JW. Comparative Effectiveness of Newer Oral Anticoagulants and Standard Anticoagulant Regimens for Thromboprophylaxis in Patients Undergoing Total Hip or Knee Replacement. Department of Veterans Affairs; 2012.

Q89 - La profilassi del TEV deve essere modificata nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici che sviluppino problemi legati alla ferita?

Risposta/Raccomandazione. Sì, si raccomanda di sospendere l'anticoagulante o di passare a un agente anti-coagulante meno aggressivo in caso di problemi correlati alla ferita come drenaggio persistente della ferita, sanguinamento o formazione di ematomi.

Forza della Raccomandazione. Bassa.

Voto dei delegati. D'accordo 96.23%, in disaccordo 1.89%, astenuti 1.89% (forte consenso).

Razionale. I problemi correlati alla ferita nel periodo postoperatorio successivo a un intervento di chirurgia ortopedica possono essere una complicanza devastante che porta a morbidità postoperatoria prolungata, punteggi di esito riferiti dal paziente più bassi, chirurgia di revisione e costi sanitari complessivi più elevati ^{2111,2112}. I problemi correlati alla ferita comprendono una serie di complicanze che possono verificarsi dopo interventi ortopedici e che generalmente includono drenaggio persistente della ferita, infezioni della ferita, emorragia/formazione di ematomi e degradazione tissutale/deiscenza. L'associazione tra sanguinamento, drenaggio persistente della ferita, formazione di ematomi e uso di anticoagulanti terapeutici è stata ben studiata dopo interventi di artroprotesi del ginocchio e dell'anca ²¹¹³⁻²¹¹⁸. Una descrizione dettagliata dell'incidenza di problemi correlati alla ferita per tipo di profilassi del TEV è descritta nel quesito Q88 "Il rischio di problemi postoperatori della ferita nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici differisce tra i vari agenti di tromboprofilassi?". Malgrado la chiara associazione tra problemi correlati alla ferita e l'uso di alcuni anticoagulanti, nessuno degli studi esaminati ha descritto quale strategia dovrebbe essere utilizzata quando si verificano problemi correlati alla ferita in pazienti trattati con un certo tipo di profilassi per il TEV.

Nonostante la mancanza di prove dirette per un particolare intervento, si raccomanda che i pazienti che sviluppino problemi legati alla ferita dopo interventi ortopedici si sottopongano a un regime posologico ridotto degli antagonisti della vitamina K per ridurre INR elevato a un range ottimale se sovraterapeutico, o riducano il dosaggio di DOAC o cambino il regime anticoagulante con un agente meno aggressivo come l'ASA o eventualmente passino all'EBPM se c'è un'indicazione forte a mantenere un anticoagulante più potente rispetto all'ASA ²¹¹⁷⁻²¹¹⁹. La scelta tra EBPM o ASA dovrebbe dipendere dall'indicazione in base alla quale è stato prescritto l'anticoagulante iniziale (es. fibrillazione atriale, valvola cardiaca meccanica, dispositivi intracardiaci, precedenti eventi tromboembolici ecc.). Se possibile, l'ASA è preferibile rispetto all'EBPM,

poiché è stato dimostrato che l'EBPM è associata a un tasso più elevato di complicanze della ferita rispetto all'ASA. In un RCT Kulshrestha et al. hanno dimostrato che il 7.9% dei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi del ginocchio trattati con EBPM ha sviluppato complicanze correlate alla ferita rispetto a solo l'1.0% dei pazienti trattati con ASA ($p < 0.001$)²¹²⁰. È stato inoltre dimostrato che l'EBPM è associata in modo indipendente al drenaggio prolungato dalla ferita dopo intervento di sostituzione protesica articolare²¹¹⁵. Se il paziente non assumeva anticoagulante per ragioni diverse dalla profilassi primaria del TEV, deve essere presa in considerazione l'interruzione temporanea dell'anticoagulante se si verificano problemi correlati alla ferita. In pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi del ginocchio Pitto et al. hanno dimostrato che la compressione meccanica portatile riduce il tasso di riammissioni in ospedale correlate a complicanze emorragiche, infezioni della ferita e TEV sintomatico²¹²¹. Inoltre, quando si nota un drenaggio persistente dalla ferita la fisioterapia dovrebbe essere temporaneamente limitata, in particolare l'escursione di movimento articolare.

Il passaggio a un anticoagulante meno aggressivo sembra sicuro in termini di prevenzione del TEV (Tab. VI). Una metanalisi eseguita da Matharu et al. indica che l'ASA non aumenta il rischio di TEV rispetto ad altri anticoagulanti²¹²². Questo risultato è confermato da una metanalisi successiva che confronta specificamente l'ASA col rivaroxaban²¹²³. Inoltre, i problemi relativi alla ferita non sono identificati come un fattore di rischio per lo sviluppo di un TEV²¹²⁴, il che supporta la sicurezza del passaggio a un anticoagulante meno potente come l'ASA in questa specifica categoria di pazienti.

Tabella VI. Esiti di sicurezza ed efficacia degli anticoagulanti utilizzati in chirurgia ortopedica			
Tipo di anticoagulante	Incidenza di TEV	Incidenza di sanguinamento	Riferimento bibliografico
Warfarin	21.5%	3.2%	2125
Eparina non frazionata	23.0%	3.5%	2126
Dalteparina	11.9%	1.5%	2127
Enoxaparina	13.5%	1.7%	2127
Fondaparinux	6.5%	2.7%	2128
ASA	0.3%	0.5%	2129
TEV = tromboembolismo venoso			

Bibliografia

2111. Cancienne JM, Awowale JT, Camp CL, Degen RM, Shiu B, Wang D, Werner BC. Therapeutic postoperative anticoagulation is a risk factor for wound complications, infection, and revision after shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020 Jul;29(7S):S67-72.

2112. Abudu A, Sivardeen KA, Grimer RJ, Pynsent PB, Noy M. The outcome of perioperative wound infection after total hip and knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2002; 26(1):40-3.

2113. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty.* 2007 Sep;22(6)(Suppl 2):24-8.

2114. McDougall CJ, Gray HS, Simpson PM, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly WJ. Complications related to therapeutic anticoagulation in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013 Jan;28(1):187-92.

2115. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jan;89(1):33-8.

2116. Healy WL, Della Valle CJ, Iorio R, Berend KR, Cushner FD, Dalury DF, Lonner JH. Complications of total knee arthroplasty: standardized list and definitions of the Knee Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Jan;471(1):215-20.

2117. Jameson SS, Rymaszewska M, Hui ACW, James P, Serrano-Pedraza I, Muller SD. Wound complications following rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Sep 5;94(17):1554-8.

2118. Gill SK, Theodorides A, Smith N, Maguire E, Whitehouse SL, Rigby MC, Ivory JP. Wound problems following hip arthroplasty before and after the introduction of a direct thrombin inhibitor for thromboprophylaxis. *Hip Int.* 2011 Nov-Dec;21(6): 678-83.
2119. Zou Y, Tian S, Wang Y, Sun K. Administering aspirin, rivaroxaban and lowmolecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014 Oct;25(7):660-4.
2120. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach-a randomized study. *J Arthroplasty.* 2013 Dec;28(10): 1868-73.
2121. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement a randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Jul;86(5):639-42.
2122. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 1;180(3):376-84.
2123. Xu J, Kanagaratnam A, Cao JY, Chaggar GS, Bruce W. A comparison of aspirin against rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2020 Jan-Apr;28(1): 2309499019896024.
2124. Arcelus JJ, Kudrna JC, Caprini JA. Venous thromboembolism following major orthopedic surgery: what is the risk after discharge? *Orthopedics.* 2006 Jun;29(6): 506-16.
2125. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, Fisher W, Gofton W, Gross P, Pelet S, Crowther M, MacDonald S, Kim P, Pleasance S, Davis N, Andreou P, Wells P, Kovacs M, Rodger MA, Ramsay T, Carrier M, Vendittoli PA. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):800-6.
2126. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011 Dec;19(12):768-76.

2127. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a metaanalysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med. 2002 Sep 9; 162(16):1833-40.

2128. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr, Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2000 Jul;82-A(7):929-38.

2129. Raphael IJ, Tischler EH, Huang R, Rothman RH, Hozack WJ, Parvizi J. Aspirin: an alternative for pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty? Clin Orthop Relat Res. 2014 Feb;472(2):482-8.

Q90 - Lo sviluppo di un ematoma derivante dalla somministrazione di profilassi del TEV aumenta il rischio di successiva artrofibrosi?

Risposta/Raccomandazione. Mancano dati solidi che colleghino la profilassi del TEV e l'artrofibrosi. Uno studio retrospettivo ha dimostrato un aumento del rischio di mobilizzazione in narcosi/lisi delle aderenze dopo ricostruzione del LCA in pazienti sottoposti a profilassi per il TEV con un farmaco differente dall'ASA, rispetto a pazienti che non ricevevano alcuna tromboprofilassi.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 88.78%, in disaccordo 4.88%, astenuti 6.34% (forte consenso).

Razionale. Gli episodi di TEV sono sequele molto temute della chirurgia ortopedica e la tromboprofilassi è ampiamente utilizzata per ridurre l'incidenza di TEV. La rigidità articolare è una complicanza potenzialmente devastante della chirurgia ortopedica e la sua incidenza varia ampiamente a seconda della diagnosi sottostante, dell'articolazione coinvolta o dell'intervento eseguito ^{2130- 2133}. La relazione tra ematoma e rischio di artrofibrosi a seguito di un intervento ortopedico è poco conosciuta. Gli studi che valutano l'incidenza dell'artrofibrosi sono complicati dalla mancanza di una definizione universale di artrofibrosi e dal fatto che non tutta la rigidità articolare è dovuta ad artrofibrosi ²¹³⁴. L'emartro e l'immobilizzazione articolare sono stati collegati alla rigidità articolare in condizioni sperimentali ²¹³⁵, tuttavia, si sa poco della relazione tra emartro e artrofibrosi in vivo, con la maggior parte dei dati clinici a tal proposito relativi a diatesi emorragiche come l'emofilia, che rappresenta un'area di studio distinta ²¹³⁶.

Pochi studi prospettici riportano l'incidenza di ematoma o ematrito e confrontano l'uso di tromboprolifassi con placebo o assenza di intervento ^{2137,2138}, pertanto è difficile trarre conclusioni definitive sul fatto che la somministrazione di tromboprolifassi aumenti il rischio di questi particolari eventi avversi. Inoltre, la moltitudine di farmaci e schemi posologici disponibili in un ampio spettro di interventi ortopedici complica ulteriormente l'interpretazione dei risultati ed è impossibile generalizzare i risultati dei pochi studi in questo campo. Mancano prove scientifiche per sostenere o confutare l'esistenza di un legame tra l'anticoagulazione preventiva e lo sviluppo di artrofibrosi secondaria a conseguenti eventi emorragici.

Profilassi tromboembolica venosa e formazione di ematomi. Alcuni autori hanno collegato l'uso di agenti anticoagulanti per la profilassi del TEV con la formazione di ematomi ²¹³⁹, mentre altri hanno confrontato i tassi di ematomi o eventi emorragici tra pazienti che ricevevano schemi diversi di profilassi farmacologica ²¹⁴⁰⁻²¹⁴⁴. L'*endpoint* di ematoma o ematrito può essere difficile da diagnosticare in modo obiettivo e coerente in tutti gli studi e qualsiasi sua relazione con la tromboprolifassi può essere condizionata sia dal farmaco utilizzato sia dall'intervento effettuato. Pertanto, i risultati di singoli studi non possono essere generalizzati ad altri interventi o farmaci.

Gli studi che confrontano l'uso di tromboprolifassi con un placebo o con nessun intervento forniscono informazioni circa l'effetto della tromboprolifassi sul rischio di formazione di ematoma/ematrito. Una metanalisi di studi che confrontavano l'EBPM con placebo per la tromboprolifassi dopo intervento di PTA ha dimostrato una riduzione dell'EP non fatale (OR = 0.14, IC 95% 0.03- 0.74, p = 0.029) a scapito di un aumento del rischio di formazione di ematomi (7/147 o 4.76% nel gruppo trattato con EBPM e 0/149 nel gruppo che assumeva placebo; p = 0.015) ²¹³⁹. Gli autori hanno comunque raccomandato cautela nell'interpretazione dei risultati riportati per la formazione di ematomi, in quanto tali numeri erano basati solo su due studi ^{2137,2138}. Kaye et al. hanno randomizzato 170 pazienti a basso rischio sottoposti ad artroscopia del ginocchio per ricevere ASA (325 mg una volta al giorno per 14 giorni) o nessun intervento ²¹⁴⁵; non è stato registrato alcun TEV e si è avuto un solo caso di artrofibrosi, ma gli autori non hanno specificato in quale gruppo si fosse verificato. Un altro RCT ha valutato 76 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per frattura del femore randomizzati per ricevere o meno la profilassi con fondaparinux ²¹⁴⁶ ma, stranamente, non sono state fornite informazioni sul fatto che il "gruppo di controllo non fondaparinux" avesse ricevuto placebo, nessun trattamento o anticoagulanti alternativi. Un paziente ha sofferto di necrosi della ferita ed ematoma e un altro ha sviluppato

un ematoma; entrambi erano nel gruppo trattato con fondaparinux. Non sono stati identificati altri studi controllati con placebo nel campo della chirurgia ortopedica articolare, il che potrebbe essere legato alle implicazioni etiche del negare la profilassi del TEV nella pratica odierna.

Altri autori hanno riportato l'incidenza di ematoma del sito chirurgico o di ematoma utilizzando agenti di profilassi farmacologica differenti.

L'RCT RE-NOVATE ha confrontato due diversi dosaggi di dabigatran etexilato (220 mg o 150 mg) con enoxaparina per la tromboprofilassi del TEV dopo intervento di PTA in 3494 pazienti ²¹⁴¹. Si è osservato un ematoma postoperatorio nel 1% dei pazienti trattati con dabigatran a dose più elevata, nel 3% di quelli trattati con dabigatran a dose inferiore e nel 2% dei pazienti che avevano ricevuto enoxaparina, con otto reinterventi per emorragia. Gli autori hanno concluso che il dabigatran orale era efficace quanto l'enoxaparina nel ridurre il rischio di TEV, con un profilo di sicurezza simile.

I ricercatori del programma RECORD hanno aggregato i risultati di quattro RCT di fase III che avevano confrontato il rivaroxaban con l'enoxaparina per la profilassi del TEV dopo intervento di PTA e di PTG ²¹⁴².

L'incidenza di ematoma e di ematoma eccessivo della ferita è risultata simile nei due gruppi.

Un RCT su 900 interventi di PTG ha confrontato l'anti-coagulazione di routine (4 settimane di enoxaparina) con l'anticoagulazione selettiva dopo stratificazione del rischio (quattro settimane di ASA 325 mg una volta al giorno per i pazienti a basso rischio o due settimane di enoxaparina seguite da due settimane di ASA per i pazienti a rischio più elevato). Gli autori hanno riportato ematoma in 6 dei 706 pazienti che avevano ricevuto EBPM ma in nessuno dei 194 pazienti che avevano ricevuto ASA ²¹⁴³; inoltre, si è sviluppato un ematoma sottocutaneo con deiscenza della ferita in 8 pazienti nel gruppo trattato con EBPM ma in nessuno dei pazienti trattati con ASA. I pazienti che ricevevano EBPM avevano una probabilità otto volte maggiore di soffrire di complicanze della ferita ($p = 0.0005$), ma potrebbero esserci stati dei *bias* di selezione poiché si trattava di un'analisi secondaria in uno studio non progettato primariamente per confrontare differenti agenti di profilassi farmacologica.

Uno studio retrospettivo su 917 pazienti operati per frattura del femore ha confrontato pazienti sottoposti a profilassi meccanica e a uno di tre agenti farmacologici (ASA, destrano-40 o enoxaparina) ²¹⁴⁰. Non è stata notata alcuna differenza nell'efficacia della profilassi tromboembolica, nelle complicanze emorragiche o della

ferita; tuttavia, l'uso di enoxaparina è stato associato a un aumento significativo ($p < 0.01$) di ematomi della ferita (3.8%) rispetto al destrano-40 (1.6%) e all'ASA (2.4%).

Studi non comparativi hanno quantificato il rischio di ematoma per alcuni agenti di profilassi farmacologica^{2144,2147-2149}. Lotke et al. hanno riportato un tasso di reintervento per ematoma pari a 0.3% (9 su 3042) dopo intervento di PTG in pazienti sottoposti a tromboprofilassi con ASA (325 mg due volte al giorno per sei settimane), inoltre otto ginocchia sono state sottoposte ad agoaspirato per versamento postoperatorio o ematoma. Uno studio osservazionale prospettico multicentrico su 1009 pazienti sottoposti a tromboprofilassi con bemiparina dopo intervento di PTA o PTG ha riportato che il 16.1% (IC 95%, 13.8-18.5%) dei pazienti aveva sviluppato ematoma/ecchimosi della ferita chirurgica, ma nessuno aveva avuto necessità di reintervento o di ricovero prolungato. Si erano verificati 13 casi di emorragia maggiore del sito chirurgico, di cui 3 correlati a ematoma articolare. Nell'analisi gli autori hanno combinato l'ematoma con l'ecchimosi, perciò in questo studio non è possibile accertare il vero tasso di formazione di ematoma²¹⁴⁸. Hosaka et al. hanno riesaminato retrospettivamente 935 interventi di PTG (di cui 454 avevano ricevuto fondaparinux e 481 enoxaparina)²¹⁴⁴ e hanno riportato che l'uso di fondaparinux ha provocato un ingrossamento del ginocchio documentato ($p < 0.0005$) e un ematoma sottocutaneo del ginocchio ($p = 0.035$) più spesso dell'uso di enoxaparina. Uno studio retrospettivo su 113 pazienti trattati con enoxaparina o rivaroxaban per la profilassi del TEV dopo intervento di PTG ha riportato assenza di TEV nei due gruppi, un ematoma nel gruppo gestito con rivaroxaban e nessun ematoma nel gruppo trattato con enoxaparina²¹⁴⁹. Gli autori di alcuni *case report*²¹⁵⁰ e serie limitate di casi²¹⁵¹ hanno attribuito l'ematoma postoperatorio all'uso di profilassi anticoagulante, ma non è possibile trarre conclusioni da questi studi.

Riassumendo, prove deboli basate su una serie esigua di sette casi suggeriscono che la tromboprofilassi con EBPM dopo intervento di PTA possa essere associata alla formazione di ematomi²¹³⁹. RCT prospettici hanno riportato efficacia e incidenza di formazione di ematomi simili per l'enoxaparina rispetto al rivaroxaban²¹⁴² e al dabigatran²¹⁴¹. I dati di analisi secondarie in un RCT non progettato per confrontare agenti di profilassi farmacologica diversi hanno suggerito che l'ASA possa essere associata a una minore incidenza di complicanze della ferita rispetto all'EBPM dopo intervento di PTG²¹⁴³. I dati di un singolo studio retrospettivo sulla chirurgia per frattura del femore suggeriscono che l'enoxaparina può essere associata a tassi più elevati di ematomi della ferita rispetto all'ASA e al destrano-40²¹⁴⁰. Un altro studio retrospettivo ha riportato una

maggior incidenza di ematoma con tromboprofilassi mediante fondaparinux rispetto all'enoaparina dopo intervento di PTG ²¹⁴⁴.

Artrofibrosi nel contesto di tromboprofilassi o ematoma. In uno studio caso-controllo retrospettivo su 2424 pazienti sottoposti a ricostruzione del legamento crociato anteriore (ACLR), Huleatt et al. hanno riportato che i pazienti affetti da ematoma postoperatorio che richiedeva evacuazione avevano un rischio maggiore (3.55 volte) di mobilitazione in narcosi (MUA) e/o lisi delle aderenze (LOA) per artrofibrosi ²¹⁵². Sebbene statisticamente significativo all'analisi univariata, questo risultato non è rimasto significativo all'analisi di regressione aggiustata per i fattori di confondimento. Gli autori non hanno discusso l'uso o meno di agenti tromboprofilattici in questa coorte.

Tredici pazienti in una piccola serie retrospettiva di 56 PTG con rigidità postoperatoria sono stati trattati per TEV con EBPM a un dosaggio terapeutico; tre di questi casi hanno sviluppato ematoma che ha impedito loro di seguire il consueto programma riabilitativo ²¹⁵³. Gli autori hanno sostenuto che ciò forniva una qualche prova del fatto che il trattamento del TEV con EBPM potrebbe predisporre all'artrofibrosi, ma non hanno supportato questa affermazione con un'analisi statistica né riportato quanti pazienti avessero ricevuto la dose terapeutica di EBPM senza sviluppare artrofibrosi o dichiarato l'incidenza di artrofibrosi con l'anticoagulazione farmacologica preventiva.

Due studi hanno correlato l'uso di specifici agenti antitrombotici con il rischio di sviluppare artrofibrosi dopo l'intervento. Uno studio retrospettivo di 874 PTG ha riportato che il rischio di sviluppare artrofibrosi che richiedeva MUA era del 9%, essendo del 8% nei pazienti che ricevevano la profilassi standard con EBPM e del 26% in quelli che avevano ricevuto una dose terapeutica di warfarin a causa di trombofilia o condizioni mediche preesistenti ($p < 0.0001$). Gli autori, nonostante abbiano riscontrato altri potenziali fattori predittivi di artrofibrosi (ad esempio il sesso), non hanno effettuato un'analisi di regressione per tener conto dei fattori confondenti.

Uno studio retrospettivo su un database assicurativo di 14081 pazienti sottoposti a intervento di ACLR ha identificato 191 pazienti che dopo l'intervento sono stati sottoposti a MUA o LOA per artrofibrosi ²¹⁵⁴. Solo 499 (3.5%) avevano ricevuto profilassi farmacologica postoperatoria. Il tasso di MUA/LOA era più basso nel gruppo senza tromboprofilassi (1.3%), seguito dai pazienti che ricevevano ASA (1.9%) e da quelli a cui era stato prescritto qualsiasi farmaco diverso dall'ASA (4.3%). L'analisi di regressione ha confermato un aumento

del rischio di MUA/LOA per artrofibrosi (2.6 volte) dopo intervento di ACLR per coloro a cui era stato prescritto un agente tromboprolattico diverso dall'ASA, rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto alcuna tromboprolassi ($p = 0.004$). Non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo sottoposto a tromboprolassi con ASA e uno degli altri gruppi.

In sintesi, uno studio retrospettivo su pazienti sottoposti a intervento di ACLR ha mostrato un'apparente relazione tra l'ematoma postoperatorio che richiedeva evacuazione e il rischio di MUA/LOA, tale dato però non era statisticamente significativo dopo aggiustamento per fattori confondenti. Due serie retrospettive relativamente esigue hanno suggerito che l'anticoagulazione terapeutica possa essere associata ad un aumentato rischio di rigidità del ginocchio dopo intervento di PTG. Un ampio studio retrospettivo su database ha mostrato una relazione statisticamente significativa tra l'intervento per artrofibrosi e la profilassi anticoagulante con agenti diversi dall'ASA rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto alcuna tromboprolassi.

Bibliografia

2130. Haller JM, Holt DC, McFadden ML, Higgins TF, Kubiak EN. Arthrofibrosis of the knee following a fracture of the tibial plateau. *Bone Joint J.* 2015 Jan;97-B(1): 109-14.
2131. Sanders TL, Kremers HM, Bryan AJ, Kremers WK, Stuart MJ, Krych AJ. Procedural intervention for arthrofibrosis after ACL reconstruction: trends over two decades. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017 Feb;25(2):532-7.
2132. Magit D, Wolff A, Sutton K, Medvecky MJ. Arthrofibrosis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg.* 2007 Nov;15(11):682-94.
2133. Vezeridis PS, Goel DP, Shah AA, Sung SY, Warner JJP. Postarthroscopic arthrofibrosis of the shoulder. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2010 Sep;18(3): 198-206.
2134. Mayr HO, Weig TG, Plitz W. Arthrofibrosis following ACL reconstruction—reasons and outcome. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004 Oct;124(8): 518-22.
2135. Onoda Y, Hagiwara Y, Ando A, Watanabe T, Chimoto E, Suda H, Yabe Y, Saijo Y, Itoi E. Joint haemorrhage partly accelerated immobilization-induced synovial adhesions and capsular shortening in rats. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Nov;22(11):2874-83.

2136. Solimeno L, Luck J, Fondanesche C, McLaughlin P, Narayan P, Sabbour A, Sohail T, Pasta G. Knee arthropathy: when things go wrong. *Haemophilia*. 2012 Jul; 18(Suppl 4):105-11.
2137. Hoek JA, Nurmohamed MT, Hamelynck KJ, Marti RK, Knipscheer HC, ten Cate H, Büller HR, Magnani HN, ten Cate JW. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemost*. 1992 Jan 23;67(1):28-32.
2138. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, Andrew M, Hull RD, Gent M. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med*. 1986 Oct 9;315(15):925-9.
2139. Tasker A, Harbord R, Bannister GC. Meta-analysis of low molecular weight heparin versus placebo in patients undergoing total hip replacement and post-operative morbidity and mortality since their introduction. *Hip Int*. 2010 Jan-Mar;20(1):64-74.
2140. Jeong GK, Gruson KI, Egol KA, Aharonoff GB, Karp AH, Zuckerman JD, Koval KJ. Thromboprophylaxis after hip fracture: evaluation of 3 pharmacologic agents. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2007 Mar;36(3):135-40.
2141. Eriksson BI, Dahl OE, Rosenchner N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007 Sep 15;370(9591):949-56.
2142. Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, Eriksson BI, Homering M, Berkowitz SD, Turpie AG. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Nov;94(11):1573-8.
2143. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach-a randomized study. *J Arthroplasty*. 2013 Dec;28(10): 1868-73.
2144. Hosaka K, Saito S, Ishii T, Sumino T, Ryu K, Suzuki G, Suzuki T, Tokuhashi Y. Safety of fondaparinux versus enoxaparin after TKA in Japanese patients. *Orthopedics*. 2013 Apr;36(4):e428-33.
2145. Kaye ID, Patel DN, Strauss EJ, Alaia MJ, Garofolo G, Martinez A, Jazrawi LM. Prevention of Venous Thromboembolism after Arthroscopic Knee Surgery in a LowRisk Population with the Use of Aspirin. A Randomized Trial. *Bull Hosp Jt Dis (2013)*. 2015 Dec;73(4):243-8.

2146. Sasaki S, Miyakoshi N, Matsuura H, Saitoh H, Kudoh D, Shimada Y. Prospective randomized controlled trial on the effect of fondaparinux sodium for prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery. *J Orthop Sci.* 2009 Sep;14(5):491-6.
2147. Lotke PA, Lonner JH. The benefit of aspirin chemoprophylaxis for thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 Nov; 452(452):175-80.
2148. Abad JI, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Rocha E; Bemiparin 6 Hours After Surgery Study Group. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemiparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007 Oct;127(8):665-70.
2149. Yen SH, Lin PC, Kuo FC, Wang JW. Thromboprophylaxis after minimally invasive total knee arthroplasty: a comparison of rivaroxaban and enoxaparin. *Biomed J.* 2014 Jul-Aug;37(4):199-204.
2150. Hannon MG, Lamont JG. Compartment syndrome due to massive leg hematoma after primary total hip arthroplasty: a previously unreported complication of fondaparinux. *J Arthroplasty.* 2012 Aug;27(7):1414.e9-11.
2151. Butt AJ, McCarthy T, Kelly IP, Glynn T, McCoy G. Sciatic nerve palsy secondary to postoperative haematoma in primary total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Nov;87(11):1465-7.
2152. Huleatt J, Gottschalk M, Fraser K, Boden A, Dalwadi P, Xerogeanes J, Hammond K. Risk Factors for Manipulation Under Anesthesia and/or Lysis of Adhesions After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop J Sports Med.* 2018 Sep 10;6(9):2325967118794490.
2153. Yercan HS, Sugun TS, Bussiere C, Ait Si Selmi T, Davies A, Neyret P. Stiffness after total knee arthroplasty: prevalence, management and outcomes. *Knee.* 2006 Mar;13(2):111-7.
2154. Qin C, Qin MM, Baker H, Shi LL, Strelzow J, Athiviraham A. Pharmacologic Thromboprophylaxis Other Than Aspirin Is Associated With Increased Risk for Procedural Intervention for Arthrofibrosis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arthroscopy.* 2021 Feb;37(2):619-23.

Q91 - Il trattamento empirico dei pazienti con TEV sospetto, ma non confermato, nel periodo postoperatorio ha un ruolo?

Risposta/Raccomandazione. Il trattamento empirico sistemico con anticoagulante per sospetto TEV nel periodo postoperatorio dovrebbe essere iniziato solo quando non è possibile giungere a una diagnosi

tempestiva basata su *imaging*. Il trattamento precoce riduce il rischio di morbidità associata a TEV, ma dovrebbe essere considerato anche l'aumento del rischio emorragico in relazione all'intervento chirurgico recente. L'inizio della terapia anticoagulante è in definitiva una decisione clinica e si dovrebbe effettuare una valutazione completa del rapporto rischio-beneficio sulla base di fattori individuali del paziente.

Forza della Raccomandazione. Bassa.

Voto dei delegati. D'accordo 94.58%, in disaccordo 0.99%, astenuti 4.43% (forte consenso).

Razionale. La chirurgia ortopedica maggiore è un fattore di rischio chiave per lo sviluppo di TEV ²¹⁵⁵. Il rischio di TEV dipende dal tipo di operazione, dalla posizione e da fattori individuali del paziente ²¹⁵⁶. Il rischio cumulativo di TEV sintomatico a 35 giorni dopo intervento di PTA, PTG e chirurgia per frattura del femore è stimato pari a 4.3% in assenza di profilassi farmacologica ²¹⁵⁷. Un alto indice di sospetto di TEV nel periodo postoperatorio è pertanto fondamentale. L'ACCP e il NICE forniscono linee guida chiare per la profilassi del TEV ^{2157,2158}. Ciò ha ridotto l'incidenza di TEV postoperatorio ²¹⁵⁹. La diagnosi di TEV si basa sul giudizio clinico in combinazione con l'uso di un punteggio di probabilità pre-test validato e del D-dimero per determinare se sia necessario ulteriore *imaging* diagnostico ²¹⁵⁶. L'inizio del trattamento antitrombotico deve sempre essere ponderato rispetto al rischio emorragico, in particolare nel periodo postoperatorio ²¹⁶⁰.

È stata eseguita una ricerca bibliografica per riesaminare le prove disponibili circa il ruolo dell'inizio del trattamento empirico per sospetto TEV nel postoperatorio di pazienti ortopedici. Le linee guida dell'ACCP consigliano l'inizio empirico di un dosaggio terapeutico di anticoagulante per sospetto TEV acuto nei casi in cui vi sia un sospetto clinico elevato o un sospetto clinico intermedio qualora sia previsto un ritardo nell'*imaging* diagnostico di almeno 4 ore ²¹⁶¹. Nei pazienti con basso sospetto clinico di TEV acuto in cui l'*imaging* diagnostico sia disponibile entro 24 ore, l'inizio della terapia anticoagulante non è consigliato ²¹⁶¹. Comunque, questo consiglio non si applica a pazienti dopo intervento chirurgico recente, che sono ad aumentato rischio emorragico postoperatorio, a cui si aggiunge l'assenza di prove specifiche che guidino una raccomandazione per il trattamento empirico di sospetto TEV nella fase postoperatoria, specialmente nel paziente ortopedico. L'inizio precoce della terapia anticoagulante nel contesto di un sospetto TEV postoperatorio è quindi una decisione clinica di tipo rischio-beneficio che dovrebbe essere presa caso per caso e che dovrebbe tener conto degli esiti avversi associati ad emorragia maggiore rispetto al rischio di complicanze associate a TEV a breve e lungo termine ^{2162,2163}. Studi recenti hanno riesaminato i risultati

associati al trattamento empirico del TEV sospetto in assenza di modalità di *imaging* diagnostico come ecocolordoppler e angio-TC polmonare (CTPA) ²¹⁶⁴⁻²¹⁶⁶, sebbene questo non fosse specifico per il periodo postoperatorio. Ad esempio Obi et al. hanno definito un protocollo basato sull'opinione di esperti, con l'inizio dell'anticoagulazione terapeutica basata sullo stato critico del paziente, sulla valutazione del rischio mediante il punteggio di Wells modificato e sul rischio emorragico individuale ²¹⁶⁶. Questo protocollo raccomanda il trattamento empirico del sospetto di EP o di TVP qualora ci sia un ritardo nell'*imaging* rispettivamente > 4 ore e > 24 ore ²¹⁶⁶.

Questo protocollo e le linee guida ACCP sono supportati dai dati di uno studio prospettico di Imberti et al. che non ha riportato eventi avversi di EP o emorragia maggiore al follow-up a breve termine dopo somministrazione iniziale di una singola dose terapeutica aggiustata per il peso di EBPM in pazienti sottoposti a cure generiche con sospetto di TVP quando un *imaging* di conferma non era immediatamente disponibile (entro 18 ore) ²¹⁶⁷. È stato riportato un rischio dello 0.7% di complicanze associate a TEV al follow-up a 3 mesi ²¹⁶⁷. Fronas et al. riferiscono che l'avvio della dose di trattamento con rivaroxaban seguita dal rinvio dell'ecografia compressiva fino a 24 ore è risultato sicuro nei pazienti con sospetta TVP degli arti inferiori (basata sulla valutazione clinica e su un valore di D-dimero ≥ 0.5 mg/L), senza episodi emorragici maggiori o complicanze osservate al follow-up a breve termine di 48 ore dopo l'ultima dose di DOAC ²¹⁶². Analogamente Siragusa et al. hanno concluso che la somministrazione della dose di trattamento di EBPM era sicura con un ritardo dell'*imaging* di conferma fino a 72 ore in pazienti con una probabilità pre-test elevata o un punteggio di probabilità pre-test moderato e un D-dimero positivo ²¹⁶⁸. Non sono stati segnalati eventi emorragici maggiori a ≤ 72 ore ed è stato osservato un rischio del 1.2% di sviluppare TEV al follow-up a 3 mesi ²¹⁶⁸.

In uno studio di coorte retrospettivo, Kim et al. non hanno riscontrato differenze significative in termini di emorragia maggiore o minore, tassi di trasfusione o durata della degenza al follow-up a 3 mesi in pazienti con frattura del femore con diagnosi di EP preoperatoria rispetto a una coorte di pazienti senza EP con sospetto TEV ²¹⁶⁹. Va notato che il 95.6% dei pazienti nella coorte con EP aveva ricevuto terapia anticoagulante dopo l'intervento ²¹⁶⁹, la qual cosa suggerisce che il trattamento empirico perioperatorio del TEV possa essere sicuro anche se è consigliato un intervento chirurgico precoce. Tuttavia, i tassi di emorragia perioperatoria maggiore e minore, rispettivamente del 21.1% e 13.3%, sono rimasti rilevanti al follow-up a 3 mesi nella coorte con EP ²¹⁶⁹. In verità la proporzione di pazienti senza EP a cui è stata somministrata terapia anticoagulante per sospetto

TEV prima dell'intervento non è stata riportata, il che potrebbe aver confuso il confronto in questo studio. Bose et al. hanno riscontrato che l'incidenza di eventi emorragici maggiori, TEV ricorrenti e decessi nei pazienti postoperatori che avevano iniziato il trattamento per EP entro un periodo di 90 giorni era rispettivamente del 12%, 4% e 9% ²¹⁷⁰, dimostrando una chiara associazione con una maggiore morbilità. Poiché i segni clinici di TEV possono essere poco attendibili ^{2171,2172}, i medici dovrebbero essere sempre consapevoli delle diagnosi alternative che provocano scompenso respiratorio, anche in presenza di TEV confermato dall'*imaging*. Sono necessari ulteriori studi per determinare se l'aumento del rischio emorragico superi il beneficio di un trattamento precoce nei casi di sospetto TEV postoperatorio, tenendo conto del tipo di intervento e dei fattori individuali del paziente.

Bibliografia

2155. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I9-16.
2156. Fleischer AE, Abicht BP, Baker JR, Boffeli TJ, Jupiter DC, Schade VL. American College of Foot and Ankle Surgeons' clinical consensus statement: risk, prevention, and diagnosis of venous thromboembolism disease in foot and ankle surgery and injuries requiring immobilization. *J Foot Ankle Surg*. 2015 May-Jun; 54(3):497-507.
2157. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
2158. NICE Pathways. Perioperative care overview. Accessed October 1, 2021. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/perioperative-care>
2159. Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Mar 9;4(3):366-76.
2160. Chan NC, Siegal D, Lauw MN, Ginsberg JS, Eikelboom JW, Guyatt GH, Hirsh J. A systematic review of contemporary trials of anticoagulants in orthopaedic thromboprophylaxis: suggestions for a radical reappraisal. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Aug;40(2):231-9.

2161. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. 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-96S.
2162. Fronas SG, Dahm AEA, Wik HS, Jørgensen CT, Gleditsch J, Raouf N, Holst R, Klok FA, Ghanima W. Safety and feasibility of rivaroxaban in deferred workup of patients with suspected deep vein thrombosis. *Blood Adv*. 2020 Jun 9;4(11): 2468-76.
2163. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019 Jun;210(11):516-24.
2164. Schaefer JK, Henke PK, Barnes GD. Managing suspected venous thromboembolism when a pandemic limits diagnostic testing. *Thromb Res*. 2020 Dec;196:213-4.
2165. American Society of Hematology. COVID-19 and Pulmonary Embolism. Accessed September 29, 2021. <https://www.hematology.org:443/covid-19/covid-19-and-pulmonary-embolism>
2166. Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, Brown S, Eliason JL, Arndt E, Henke PK. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 Jul;8(4):526-34.
2167. Imberti D, Ageno W, Dentali F, Giorgi Pierfranceschi M, Croci E, Garcia D. Management of primary care patients with suspected deep vein thrombosis: use of a therapeutic dose of low-molecular-weight heparin to avoid urgent ultrasonographic evaluation. *J Thromb Haemost*. 2006 May;4(5):1037-41.
2168. Siragusa S, Anastasio R, Porta C, Falaschi F, Pirrelli S, Palmieri P, Gamba G, Granzow K, Malato A, Minardi V, Tatoni P, Bressan MA, Mariani G. Deferment of objective assessment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism without increased risk of thrombosis: a practical approach based on the pretest clinical model, D-dimer testing, and the use of low-molecular-weight heparins. *Arch Intern Med*. 2004 Dec 13-27;164(22):2477-82.
2169. Kim HC, Park JH, Song JM, Hwang JJ, Hong SB, Oh YM, Lee SD, Lee JS. Safety of early orthopedic surgery in patients with intermediate/low- or low-risk pulmonary embolism. *J Thorac Dis*. 2020 Mar;12(3):232-9.

2170. Bose G, Gandara E, Carrier M, Erkens P, Rodger M, Wells P. Outcomes of Pulmonary Embolism In Surgical Patients: A Retrospective Cohort Study. *Blood*. 2010;116(21):3180.
2171. Mendelson J, Kumar M, Mukherjee V, et al. CT Pulmonary Angiography (CTPA) Frequently Identifies an Alternative Diagnosis in a Post-Orthopedic Population: A Retrospective Review of 372 Consecutive Orthopedic Patients Evaluated for Pulmonary Embolism (PE). *Chest*. 2016;150(4):1191A.
2172. Murphy CG, Moran DE, Gerstenmaier JF, Bruce-Brand R, O'Toole GC, O'Rourke SK, Heffernan EJ. Evaluation of the incidence of pulmonary embolus in the early postoperative period following cemented hemiarthroplasty. *Hip Int*. 2016 May 16;26(3):295-300.

Q92 - Qual è il metodo più appropriato per monitorare i pazienti con TEV postoperatorio confermato?

Risposta/Raccomandazione. Sebbene non sia del tutto chiaro se il TEV debba essere monitorato dopo un intervento di chirurgia ortopedica, in pazienti selezionati che soffrono di TEV a causa di fattori di rischio permanenti il metodo da preferire dovrebbe essere l'ecografia seriale con o senza quantificazione del D-dimero sierico.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 91.67%, in disaccordo 6.37%, astenuti 1.96% (forte consenso).

Razionale. Il TEV comprende due entità cliniche, la TVP e l'EP, si verifica in 1-2 individui ogni 1000 all'anno²¹⁷³ e può essere classificato in generale come provocato o spontaneo. Il TEV è considerato provocato quando è associato a fattori di rischio temporanei importanti come interventi chirurgici o traumi e anche quando è provocato da importanti fattori di rischio persistenti come il cancro²¹⁷⁴⁻²¹⁷⁸, mentre gli episodi di TEV spontanei sono quelli generati in assenza di fattori di rischio e senza una causa identificabile²¹⁷⁴⁻²¹⁷⁷. Sebbene un paziente sottoposto a intervento di chirurgia ortopedica possa essere colpito da un TEV provocato secondario a una patologia pregressa, è più probabile che subisca un TEV provocato transitorio in relazione all'evento chirurgico.

Inizialmente un paziente con TEV provocato da un fattore di rischio temporaneo, come un intervento chirurgico, dovrebbe ricevere un ciclo limitato di anticoagulanti^{2179,2180}. In questo caso le linee guida dell'ASH suggeriscono con forza moderata che dopo 3-6 mesi di trattamento l'anticoagulazione debba essere interrotta²¹⁷⁹. Una mole considerevole di letteratura ha riportato il basso rischio di recidiva di un TEV provocato²¹⁸¹⁻

²¹⁸⁶. In questo scenario, la necessità di monitorare i pazienti durante o dopo il trattamento non è del tutto chiara; ciò dovrebbe essere conforme al rischio di recidiva di TEV, che può verificarsi nel 1-3% dei pazienti dopo rimozione del fattore scatenante ^{2174–2177}. Comunque, quando il TEV è spontaneo, il rischio cumulativo di recidiva a 2 e a 10 anni raggiunge rispettivamente il 10-30% ^{2174–2177,2187}.

Il monitoraggio dei pazienti con TEV provocato da fattori di rischio transitori non è necessario dopo la conclusione del trattamento primario a causa del rischio improbabile di recidiva di TEV in questi soggetti²¹⁷⁹. Non è chiaro se la stessa condizione nel TEV provocato da fattori di rischio cronici come cancro in fase attiva, malattia infiammatoria intestinale, malattie autoimmuni, infezioni croniche e immobilità cronica, necessiti obbligatoriamente di un'anticoagulazione prolungata e, con essa, di un monitoraggio più stretto del TEV ^{2188–2192}.

I livelli sierici di D-dimero sono facilmente testabili e si sono dimostrati efficaci nella valutazione della trombosi residua dopo TEV provocato da interventi ortopedici ²¹⁹⁰ e non ortopedici ^{2193–2195}. Nonostante abbiano una bassa specificità, sono considerati utili per escludere la diagnosi a causa dei loro alti valori predittivi negativi per TVP e EP ^{2188,2196,2197}, comunque non sono di per sé uno strumento infallibile e devono essere accompagnati da studi di *imaging* per confermare la presenza di TEV. Kumagai et al. ²¹⁹⁰ hanno riferito che lo *screening* combinato mediante D-dimero ed ecografia in pazienti con lesione acuta del midollo spinale (fattore di rischio persistente) ha migliorato la rilevazione di TEV, compresa l'EP, rispetto al solo *screening* col D-dimero. Inoltre, è importante sottolineare che in base alle prove non è sostenibile proporre un punto di *cut-off* o un momento ideale per misurare i livelli postoperatori di D-dimero. In uno studio randomizzato, Palareti et al. ²¹⁹⁸ hanno incluso 223 individui con un valore di D-dimero elevato 1 mese dopo aver completato il trattamento anticoagulante durato da 3 a 6 mesi; i partecipanti sono stati randomizzati per interrompere l'anticoagulante o continuarlo per un massimo di 18 mesi. Gli autori hanno scoperto che i pazienti con un livello anomalo di D-dimero, 1 mese dopo l'interruzione della terapia anticoagulante avevano un'incidenza significativa di TEV ricorrente che veniva ridotta dalla ripresa della terapia anticoagulante.

L'ecografia è una procedura meno invasiva che, oltre alla capacità di monitoraggio, potrebbe anche diagnosticare un TEV recidivante in pazienti mirati. Prandoni et al. hanno condotto uno studio randomizzato per valutare se sia efficace personalizzare la durata dell'anticoagulazione in base alla ricanalizzazione o alla persistenza di trombosi venosa residua determinata mediante *imaging* ecografico ²¹⁸⁹. I criteri per una vena

ricanalizzata erano una trombosi della vena di 2 mm di diametro con compressione della sonda o 3 mm di diametro in due esami consecutivi. I partecipanti randomizzati per l'ecografia hanno ricevuto anticoagulanti per un periodo mediamente più lungo di 4-5 mesi rispetto ai pazienti randomizzati per il gruppo di controllo. Gli sperimentatori hanno quindi osservato una riduzione non significativa del rischio di EP nel gruppo randomizzato per l'ecografia. Purtroppo, questo metodo è operatore-dipendente e il problema principale dell'estrapolare questi dati nella pratica clinica è il criterio per determinare la ricanalizzazione di una vena trombizzata, che può variare da un osservatore all'altro. Inoltre, i criteri ecografici per quantificare la trombosi venosa residua non sono ampiamente utilizzati.

Le linee guida ASH forniscono una raccomandazione condizionale contro l'uso di routine di una qualsiasi di queste metodiche per tutti i pazienti con TEV, ma riconoscono la potenziale utilità di uno (o più) di questi approcci per la gestione di pazienti selezionati ²¹⁷⁹. Gli autori del presente documento condividono l'orientamento soggettivo all'ecografia seriale per la capacità intrinseca di confermare il potenziale sospetto di TEV; tuttavia, la mancanza di prove evidenti sull'argomento non consente di raccomandare una metodica rispetto a un'altra.

Bibliografia

2173. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Aug;12(8):464-74.

2174. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k.

Erratum in: *Eur Heart J.* 2015 Oct 14;36(39):2666. Erratum in: *Eur Heart J.* 2015 Oct 14; 36(39):2642.

2175. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014 Mar 20;123(12):1794-801.

2176. Ageno W, Farjat A, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, Angchaisuksiri P, Dalsgaard Nielsen J, Kayani G, Schellong S, Bounameaux H, Mantovani LG, Prandoni P, Kakkar AK. Provoked versus

- unprovoked venous thromboembolism: Findings from GARFIELD-VTE. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 Feb 20;5(2):326-41.
2177. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016 Jul;14(7):1480-3.
2178. Brownson KE, Brahmandam A, Huynh N, Reynolds J, Fares WH, Lee AI, Dardik A, Ochoa Chaar CI. Characteristics of provoked deep venous thrombosis in a tertiary care center. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017 Jul;5(4):477-84.
2179. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C, Vedantham S, Verhamme P, Witt DM, D Florez I, Izcovich A, Nieuwlaat R, Ross S, J Schünemann H, Wiercioch W, Zhang Y, Zhang Y. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693-738.
2180. Weitz JI, Chan NC. Long-Term Management of Venous Thromboembolism: Lessons from EINSTEIN CHOICE and Other Extension Trials. *Thromb Haemost*. 2019 May;119(5):689-94.
2181. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003 Jul 1;139(1):19-25.
2182. Belcaro G, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis MT. Prophylaxis of recurrent deep venous thrombosis. A randomized, prospective study using indobufen and graduated elastic compression stockings. *Angiology*. 1993 Sep;44(9):695-9.
2183. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, Provost K, dit Sollier CB, Presles E, Castellant P, Parent F, Salaun PY, Bressollette L, Nonent M, Lorillon P, Girard P, Lacut K, Guégan M, Bosson JL, Laporte S, Leroyer C, Décousus H, Meyer G, Mottier D; PADIS-PE Investigators. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Jul 7;314(1):31-40.

2184. Eischer L, Gartner V, Schulman S, Kyrle PA, Eichinger S; AU- REC-FVIII investigators. 6 versus 30 months anticoagulation for recurrent venous thrombosis in patients with high factor VIII. *Ann Hematol.* 2009 May;88(5):485-90.
2185. Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? *Saudi Med J.* 2004 Jul;25(7):848-51.
2186. Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. A randomized study. *Acta Med Scand.* 1985;217(5): 547-52.
2187. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, Hirsh J, Kearon C. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011 May 24;342:d3036.
2188. Ageno W, Cosmi B, Ghirarduzzi A, Santoro R, Bucherini E, Poli D, Prisco D, Alatri A, Pengo V, Galli L, Dentali F, Palareti G. The negative predictive value of Ddimer on the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with multiple previous events: a prospective cohort study (the PROLONG PLUS study). *Am J Hematol.* 2012 Jul;87(7):713-5.
2189. Prandoni P, Prins MH, Lensing AWA, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, Scannapieco G, Ambrosio GB, Pesavento R, Cuppini S, Quintavalla R, Agnelli G; AESOPUS Investigators. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):577-85.
2190. Kumagai G, Wada K, Kudo H, Asari T, Ichikawa N, Ishibashi Y. D-dimer monitoring combined with ultrasonography improves screening for asymptomatic venous thromboembolism in acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2020 May; 43(3):353-7.
2191. Prandoni P, Barbar S, Milan M, Vedovetto V, Pesavento R. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: new scenarios and opportunities. *Eur J Intern Med.* 2014 Jan; 25(1):25-30.
2192. Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W, Varghese J, Wooldridge D, Alturkmani HJ, Thomas M, Baig M, Bahaj W, Khatib R, Kehar R, Ponnappureddy R, Sethi A, Mustafa A, Nieuwlaat R, Lim W, Bates SM, Lang E, Le Gal G, Righini M, Husainat NM, Kalot MA, Al Jabiri YN, Schünemann HJ,

Mustafa RA. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv.* 2020 Apr 14;4(7): 1250-64.

2193. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.* 2002 Jan;87(1): 7-12.

2194. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, Poli D, Lim W. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008 Oct 7;149(7):481-90: W94.

2195. Bruinstroop E, Klok FA, Van De Ree MA, Oosterwijk FL, Huisman MV. Elevated D-dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2009 Apr;7(4):611-8.

2196. Yamashita Y, Wada H, Nomura H, Mizuno T, Saito K, Yamada N, Asanuma K, Usui M, Kamimoto Y, Matsumoto T, Ohishi K, Katayama N. Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases frequently associated with disseminated intravascular coagulation and venous thromboembolism. *Intern Med.* 2014;53(5):413-9.

2197. Linkins LA, Bates SM, Ginsberg JS, Kearon C. Use of different D-dimer levels to exclude venous thromboembolism depending on clinical pretest probability. *J Thromb Haemost.* 2004 Aug;2(8):1256-60.

2198. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A; PROLONG Investigators. Ddimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006 Oct 26;355(17):1780-9.

Q93 - Si deve modificare la riabilitazione postoperatoria di un paziente con EP confermata?

Risposta/Raccomandazione. Dopo un intervento chirurgico ortopedico, quando è stata fatta una diagnosi di EP e il paziente viene sottoposto a terapia anticoagulante, la riabilitazione postoperatoria deve procedere senza indugio. Nei pazienti con EP a rischio intermedio/alto la riabilitazione dovrebbe non solo mirare al recupero della funzionalità dell'area operata, ma anche includere l'addestramento respiratorio e l'esercizio aerobico sotto stretto monitoraggio per aumentare gradualmente la capacità funzionale polmonare e la qualità di vita del paziente. Questa raccomandazione è formulata in assenza di prove che un programma di mobilizzazione o

riabilitazione precoce sia associato a un rischio più elevato di eventi avversi (vale a dire EP ricorrente o emorragia) e che vi siano chiari benefici accertati per la riabilitazione. Si riconosce che alcuni pazienti con EP possono avere una scarsa tolleranza cardiopolmonare o altre complicanze mediche; in questi casi potrebbe essere necessario modificare il programma di esercizio in base ai sintomi.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 97.55%, in disaccordo 0.49%, astenuti 1.96% (forte consenso).

Razionale. La riabilitazione dopo interventi ortopedici (ad es. PTA o PTG) mira a massimizzare la funzione e l'indipendenza dei pazienti ed è una tappa essenziale nel percorso di recupero. Essa consiste in esercizi per migliorare l'escursione del movimento e la forza dell'articolazione, allenamento ai cambiamenti posturali, esercizio alla deambulazione e istruzioni su come ottimizzare le attività della vita quotidiana. Gli studi condotti su pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore hanno costantemente dimostrato gli effetti benefici dell'esercizio su risultati funzionali, qualità di vita, dolore, riduzione della durata di degenza e prevenzione delle complicanze postoperatorie ²¹⁹⁹. Nella pratica attuale si raccomanda che la riabilitazione inizi il prima possibile dopo tutti gli interventi chirurgici ortopedici ^{2200,2201}. Ciononostante, alcuni pazienti possono presentare complicanze postoperatorie, compresa l'EP, che potrebbero erroneamente indurre il team sanitario a considerare di ritardare la riabilitazione e prolungare il riposo a letto per il timore di EP ricorrente, in particolare di EP fatale, e di emorragia durante la terapia anticoagulante. I pazienti con diagnosi di EP dopo un intervento ortopedico hanno spesso una degenza ospedaliera prolungata e un periodo di riabilitazione più lungo. Mancano comunque studi randomizzati o studi osservazionali di alta qualità che informino su tempistica e intensità ottimali della riabilitazione nei pazienti che hanno un'EP dopo un intervento ortopedico e se questi pazienti possano trarre beneficio a lungo termine dalla riabilitazione cardiopolmonare. Uno studio retrospettivo ha riesaminato 325 pazienti con frattura del femore e ne ha misurato postoperatoriamente la durata della degenza, la scala della depressione geriatrica, l'indice di Barthel modificato e il punteggio della scala di equilibrio di Berg, nonché la velocità della deambulazione per 10 metri. A quindici pazienti era stato diagnosticato un TEV sintomatico (sei casi di TVP ed EP sintomatiche, quattro casi di EP sintomatica e cinque casi di TVP sintomatica). I pazienti con TEV sintomatico hanno avuto una degenza significativamente più prolungata ($p = 0.012$). È interessante notare che alla dimissione non c'erano differenze statisticamente significative tra i casi con TEV e i casi senza TEV per quanto concerne le altre misure di esito. La durata della

fisioterapia è risultata simile nei due gruppi, ma a causa della natura retrospettiva dello studio, non erano disponibili informazioni sull'esatto protocollo di riabilitazione seguito per i due gruppi citati ²²⁰².

In assenza di prove di alta qualità in ambito ortopedico, è stato esaminato il rischio potenziale della mobilitazione precoce e della riabilitazione cardiopolmonare in qualsiasi paziente che avesse un'EP (indipendentemente dalla sua associazione con la chirurgia ortopedica). Le considerazioni da fare nei pazienti con una diagnosi di EP includono il rischio di progressione verso un evento fatale, il rischio emorragico durante la terapia anticoagulante e, occasionalmente, una scarsa tolleranza cardiopolmonare che può influenzare l'aderenza a un programma di esercizi. Si ritiene che l'anticoagulazione terapeutica riduca il rischio di recidiva di EP ma aumenti il rischio emorragico.

Per i casi di EP a basso rischio si raccomanda la dimissione standard ²²⁰³. Un RTC ha valutato l'effetto dell'esercizio riabilitativo ambulatoriale sul paziente con EP acuto a basso rischio. Durante il follow-up medio di sei mesi, in questi pazienti non si è osservato alcun beneficio aggiuntivo della riabilitazione ambulatoriale ²²⁰⁴.

Per quanto riguarda i casi di EP a rischio intermedio/alto, uno studio prospettico ha gestito 23 pazienti con EP mediante una riabilitazione in 3 fasi (fase 1: in ospedale iniziata entro 28 giorni dalla diagnosi di EP, fasi 2 e 3: eseguibili in regime di ricovero/ambulatorio). Circa l'8.7% dei pazienti presentava un'EP a basso rischio, il 69.9% un'EP submassiva (un'EP acuta senza ipotensione sistemica) e il 21.7% un'EP massiva. La riabilitazione è risultata associata al miglioramento della qualità di vita e della capacità funzionale. Durante il follow-up di 6 mesi si è osservato un solo caso di recidiva di TVP e un caso di sanguinamento ²²⁰⁵. In uno studio retrospettivo in 422 pazienti è stata attuata una riabilitazione ospedaliera acuta (entro due settimane dall'EP), che comprendeva l'allenamento respiratorio e l'esercizio aerobico con monitoraggio della frequenza cardiaca. Durante il programma di riabilitazione di 3 settimane si sono verificati tre casi di sanguinamento, di cui uno solo era clinicamente rilevante ²²⁰⁶. In uno studio prospettico su 70 pazienti affetti da EP, una riabilitazione ospedaliera simile è stata associata al 2.8% di sanguinamento, al 1.4% di EP di nuova diagnosi e al 5.7% di morte in un periodo di follow-up di 12 mesi ²²⁰⁷. In uno studio clinico controllato su un campione piccolo (che includeva sei casi di EP nel gruppo di intervento e cinque casi di EP nel gruppo di controllo), Lakoski et al. hanno utilizzato un programma riabilitativo ambulatoriale per pazienti con EP subacuta ($\geq$ sei settimane e $<$ tre mesi dall'episodio di TEV) e dimostrato che il programma era associato a un aumento della

forma fisica e a una perdita di peso non significativa dei partecipanti, senza rilevare alcun evento avverso associato ²²⁰⁸. Un altro studio ha seguito prospetticamente per un periodo mediano di follow-up di 39 mesi pazienti con EP gestiti con riabilitazione respiratoria ambulatoriale iniziata a un tempo mediano di 19 settimane dopo l'evento di EP acuta. Gli autori hanno osservato che mentre la riabilitazione non ha portato a eventi avversi, è stata associata a un miglioramento significativo nel test del cammino di 6 minuti ²²⁰⁹.

In aggiunta a quanto sopra, una revisione sistematica di studi prevalentemente osservazionali ha coerentemente riportato che la mobilitazione precoce nei pazienti con EP o TVP acuta era associata a una diminuzione di EP ricorrente e di TVP nuova/progressiva e non aumentava il rischio di EP ricorrente o quello emorragico ^{2210,2211}. Di conseguenza, le prove attuali nei pazienti con EP non sostengono la preoccupazione che un programma di mobilità e/o esercizio precoce entro una o due settimane dall'EP aumenti il rischio di eventi avversi.

Per quanto riguarda l'EP cronica, due studi clinici hanno esaminato i pazienti con EP cronica con ipertensione polmonare stabile ^{2212,2213}, dimostrando che programmi di riabilitazione ospedaliera strettamente monitorati possono migliorare la classe funzionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e la capacità di esercizio. Tuttavia, uno dei due studi ha riportato sincope/presincope nel 4.4% dei pazienti ²²¹³.

Si deve riconoscere che esiste un'eterogeneità nella gravità dell'EP e che alcuni pazienti con grave sforzo ventricolare destro e intolleranza cardiopolmonare con sintomatologia grave possono richiedere un programma riabilitativo modificato in base ai sintomi. Infine, per ridurre al minimo il rischio e le conseguenze delle cadute nei pazienti in terapia anticoagulante, si suggerisce anche la valutazione del rischio di caduta, la valutazione della massima capacità di esercizio prima di iniziare la riabilitazione, il monitoraggio dei segni vitali, che comprendono la frequenza cardiaca e la saturazione di O₂ durante la riabilitazione, e l'implementazione nei programmi di riabilitazione (in regime di ricovero o ambulatoriale) di misure atte a ridurre al minimo il pericolo.

Riassumendo, mancano prove che guidino tempi e intensità ottimali della riabilitazione nei pazienti con diagnosi di EP dopo chirurgia ortopedica. In assenza di prove che indichino un pericolo, si suggerisce che la mobilitazione e la riabilitazione postoperatoria procedano tanto rapidamente quanto consentito dallo stato cardiopolmonare del paziente.

Bibliografia

2199. Ibrahim MS, Khan MA, Nizam I, Haddad FS. Peri-operative interventions producing better functional outcomes and enhanced recovery following total hip and knee arthroplasty: an evidence-based review. *BMC Med*. 2013 Feb 13;11:37.
2200. McGrory BJ, Weber KL, Jevsevar DS, Sevarino K. Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-based Guideline. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016 Aug;24(8):e87-93.
2201. Rees HW. Management of Osteoarthritis of the Hip. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020 Apr 1;28(7):e288-91.
2202. Lee YK, Choi YH, Ha YC, Lim JY, Koo KH. Does venous thromboembolism affect rehabilitation after hip fracture surgery? *Yon-sei Med J*. 2013 Jul;54(4): 1015-9.
2203. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k.
- Erratum in: *Eur Heart J*. 2015 Oct 14;36(39):2666. Erratum in:
Eur Heart J. 2015 Oct 14; 36(39):2642.
2204. Rolving N, Brocki BC, Bloch-Nielsen JR, Larsen TB, Jensen FL, Mikkelsen HR, Ravn P, Frost L. Effect of a Physiotherapist-Guided Home-Based Exercise Intervention on Physical Capacity and Patient-Reported Outcomes Among Patients With Acute Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Feb 5;3(2):e200064.
2205. Cires-Drouet RS, Mayorga-Carlin M, Toursavadkoshi S, White R, Redding E, Durham F, Dondero K, Prior SJ, Sorkin JD, Lal BK. Safety of exercise therapy after acute pulmonary embolism. *Phlebology*. 2020 Dec;35(10):824-32.
2206. Noack F, Schmidt B, Amoury M, Stoevesandt D, Gielen S, Pflaumbaum B, Girschick C, Völler H, Schlitt A. Feasibility and safety of rehabilitation after venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Jul 13;11:397-401.

2207. Amoury M, Noack F, Kleeberg K, Stoevesandt D, Lehnigk B, Bethge S, Heinze V, Schlitt A. Prognosis of patients with pulmonary embolism after rehabilitation. *Vasc Health Risk Man- ag.* 2018 Aug 30;14:183-7.
2208. Lakoski SG, Savage PD, Berkman AM, Penalosa L, Crocker A, Ades PA, Kahn SR, Cushman M. The safety and efficacy of early-initiation exercise training after acute venous thromboembolism: a randomized clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2015 Jul;13(7):1238-44.
2209. Nopp S, Klok FA, Moik F, Petrovic M, Derka I, Ay C, Zwick RH. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Persisting Symptoms after Pulmonary Embolism. *J Clin Med.* 2020 Jun 10;9(6):E1811.
2210. Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol.* 2009 Sep 11;137(1):37-41.
2211. Liu Z, Tao X, Chen Y, Fan Z, Li Y. Bed rest versus early ambulation with standard anticoagulation in the management of deep vein thrombosis: a metaanalysis. *PLoS One.* 2015 Apr 10;10(4):e0121388.
2212. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grünig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006 Oct 3;114(14):1482-9.
2213. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, Halank M, Fischer C, Seyfarth HJ, Klose H, Meyer A, Soricther S, Wilkens H, Rosenkranz S, Opitz C, Leuchte H, Karg- er G, Speich R, Nagel C. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2012 Jul;40(1):84-92.

Q94 - Occorre modificare la riabilitazione postoperatoria dei pazienti con TVP sintomatica confermata?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono prove a sostegno della modifica del protocollo riabilitativo postoperatorio per un paziente con TEV sintomatico.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 95.61%, in disaccordo 1.95%, astenuti 2.44% (forte consenso).

Razionale. I pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica sono a rischio di TEV ²²¹⁴⁻²²²¹ e la riabilitazione, che comprende la deambulazione precoce, è della massima importanza per prevenire il TEV ^{2222,2223}. Anche con la

tromboprofilassi multimodale alcuni pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica possono ancora sviluppare TEV ²²²⁴⁻²²²⁶. Dal punto di vista clinico si teme che la deambulazione di un paziente con TEV sintomatico possa comportare lo spostamento e la propagazione della TVP ai polmoni e la possibilità di un esito fatale. È stata perciò sollevata la domanda se il protocollo riabilitativo postoperatorio, che comprende la deambulazione precoce, debba essere modificato o meno nei pazienti con TEV sintomatico. Per affrontare la questione è stata condotta un'ampia ricerca bibliografica che ha portato a identificare 544 articoli relativi al problema, di cui 275 studi identificati da MEDLINE/PubMed, 237 da EMBASE, 9 dalla Cochrane Library e 23 da una ricerca manuale. La revisione dettagliata di questi documenti non ha rivelato alcuna evidenza che suggerisca che la riabilitazione postoperatoria dei pazienti con TEV sintomatico debba essere modificata.

Bibliografia

2214. Born TR, Engasser WM, King AH, Krych AJ, Dahm DL, Levy BA, Stuart MJ. Low frequency of symptomatic venous thromboembolism after multiligamentous knee reconstruction with thromboprophylaxis. Clin Orthop Relat Res. 2014 Sep;472(9): 2705-11.
2215. Schick CW, Westermann RW, Gao Y, Wolf BR; ACCESS Group. Thromboembolism Following Shoulder Arthroscopy: A Retrospective Review. Orthop J Sports Med. 2014 Nov 24;2(11):2325967114559506.
2216. Khazi ZM, An Q, Duchman KR, Westermann RW. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following Hip Arthroscopy: A Population-Based Study. Arthroscopy. 2019 Aug;35(8):2380-2384.e1.
2217. Raksin PB, Harrop JS, Anderson PA, Arnold PM, Chi JH, Dailey AT, Dhall SS, Eichholz KM, Hoh DJ, Qureshi S, Rabb CH, Kaiser MG, O'Toole JE. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Evaluation and Treatment of Patients With Thoracolumbar Spine Trauma: Prophylaxis and Treatment of Thromboembolic Events. Neurosurgery. 2019 Jan 1; 84(1):E39-42.
2218. Grossfeld A, Dekel S, Lerman Y, Sherman S, Atzmony L, Salai M, Justo D. Symptomatic venous thromboembolism in elderly patients following major orthopedic surgery of the lower limb is associated with elevated vitamin B12 serum levels. Clin Biochem. 2013 Jan;46(1-2):54-8.
2219. Lee YK, Choi YH, Ha YC, Lim JY, Koo KH. Does venous thromboembolism affect rehabilitation after hip fracture surgery? Yonsei Med J. 2013 Jul;54(4): 1015-9.

2220. Reynolds AW, Garay M, Lynch S, Black KP, Gallo RA. Incidence of Venous Thromboembolism following Knee Arthroscopy: Effectiveness of a Risk-Based Stratified Chemoprophylaxis Protocol. J Knee Surg. 2020 Aug 31.
2221. Saragas NP, Ferrao PN. The incidence of venous thromboembolism in patients undergoing surgery for acute Achilles tendon ruptures. Foot Ankle Surg. 2011 Dec;17(4):263-5.
2222. Pearse EO, Caldwell BF, Lockwood RJ, Hollard J. Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism. J Bone Joint Surg Br. 2007 Mar;89(3):316-22.
2223. Windisch C, Kolb W, Kolb K, Grützner P, Venbrocks R, Anders J. Pneumatic compression with foot pumps facilitates early postoperative mobilisation in total knee arthroplasty. Int Orthop. 2011 Jul;35(7):995-1000.
2224. Dorr LD, Gendelman V, Maheshwari AV, Boutary M, Wan Z, Long WT. Multimodal thromboprophylaxis for total hip and knee arthroplasty based on risk assessment. J Bone Joint Surg Am. 2007 Dec;89(12):2648-57.
2225. Harrison-Brown M, Scholes C, Douglas SL, Farah SB, Kerr D, Ko-han L. Multimodal thromboprophylaxis in low-risk patients undergoing lower limb arthroplasty: A retrospective observational cohort analysis of 1400 patients with ultrasound screening. J Orthop Surg (Hong Kong). 2020 Jan-Apr;28(2):2309499020926790.
2226. Lewis S, Glen J, Dawoud D, Dias S, Cobb J, Griffin XL, Rossiter N, Reed M, Sharpin C, Stansby G, Barry P. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total knee replacement: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Haematol. 2019 Oct;6(10):e530-9.

Q95 - La trombolisi ha un ruolo nella gestione dei pazienti con TEV postoperatorio?

Risposta/Raccomandazione. Nonostante la mancanza di prove in letteratura che consentano di stabilire un ruolo per la trombolisi nei pazienti con TEV postoperatorio, esiste un ruolo potenziale in pazienti selezionati. Nell'ambito dei pazienti operati la trombolisi deve essere presa in considerazione, con attenzione al sanguinamento iatrogeno e al rischio di ematomi, nelle seguenti circostanze:

1. TVP pericolosa per l'arto con ischemia acuta dell'arto (ad es. *flegmasia cerulea dolens*).

2. Pazienti selezionati a basso rischio di sanguinamento con TVP sintomatica che coinvolge le vene ileo-femorali e ad alto rischio di sindrome post-trombotica grave (PTS).

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 91.50%, in disaccordo 3.00%, astenuti 5.50% (forte consenso).

Razionale. Negli ultimi anni il trattamento del TEV ha registrato progressi con l'introduzione di nuovi anticoagulanti. Tuttavia, nonostante le nuove modalità terapeutiche, gli studi hanno riportato che fino al 60% dei pazienti con TEV sono affetti da PTS, con un massimo del 10% che soffre di PTS grave²²²⁷. La PTS è una condizione cronica debilitante che deriva da una dissoluzione incompleta del coagulo che causa ostruzione venosa e reflusso valvolare, con conseguente ipertensione venosa^{2228,2229}. Tutto ciò può a sua volta portare a gonfiore degli arti, dolore, pigmentazione e sviluppo di ulcere venose.

Ci sono alcune prove che la trombolisi riduca il rischio di sviluppare PTS nei pazienti con TEV, migliorando così la qualità di vita^{2230,2231}. Gli obiettivi della trombolisi nel TEV acuto sono ridurre il carico di trombi, ripristinare la pervietà della vena e quindi prevenire la congestione venosa²²³⁰. Le opzioni per la rimozione del trombo includono:

1. Trombolisi sistemica: i pazienti ricevono un'infusione endovenosa di farmaci trombolitici con conseguente lisi del coagulo. I farmaci comunemente usati includono streptochinasi, urochinasi e alteplasi²²³².
2. Trombolisi diretta da catetere (CDT): somministrazione di un farmaco trombolitico attraverso un catetere a fori laterali multipli posizionato direttamente nella vena trombizzata²²³³. Questo metodo determina una trombolisi più diretta ed è utilizzato principalmente per la sola TVP.
3. Trombolisi farmaco-meccanica diretta da catetere (PCDT): procedure che combinano l'uso dell'infusione litica per la trombolisi con dispositivi aggiuntivi basati sul catetere per promuovere la rimozione meccanica del trombo²²³³. Le procedure aggiuntive includono la macerazione mediante palloncino, l'aspirazione con catetere, la trombectomia per aspirazione, la venoplastica transluminale percutanea mediante palloncino, il posizionamento di stent, l'uso di ultrasuoni intravascolari o una loro combinazione. Alcune delle nuove tecnologie utilizzano esclusivamente la trombectomia meccanica, riducendo così la necessità di farmaci trombolitici e teoricamente anche il rischio emorragico.

Poiché l'effetto della trombolisi è rimuovere i coaguli di sangue, la principale preoccupazione circa la terapia trombolitica in tutti i pazienti, specialmente nel postoperatorio, è il sanguinamento maggiore. I pazienti

dovrebbero essere stratificati in base al rischio per determinare coloro che probabilmente trarrebbero beneficio dal trattamento invasivo. Tra i fattori che i medici dovrebbero considerare ci sono:

- Rischio stimato di sanguinamento.
- Gravità clinica della TVP.
- Estensione anatomica della TVP.
- Valutazione medica generale, che comprende la capacità deambulatoria, l'aspettativa di vita e le comorbidità.

Ad oggi, sono stati condotti 4 RCT che hanno esaminato l'efficacia delle strategie di rimozione precoce del trombo:

- TORPEDO (*Thrombus Obliteration by Rapid Percutanea Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion*)²²³⁴.
- CaVENT (*Catheter-Directed Venous Thrombolysis in Acute Iliofemoral Vein Thrombosis*)²²³⁵.
- ATTRACT (*Acute Venous Thrombosis: Thrombus Removal with Adjunctive Catheter-Directed Trombolysis*)²²³⁶.
- CAVA (*Catheter Versus Anticoagulation Alone for Acute Primary Iliofemoral DVT*)²²³⁷.

Gli RCT hanno confrontato la sola anticoagulazione come braccio di trattamento standard rispetto a CDT (CaVENT e TORPEDO), PCDT (ATTRACT) o CDT con accelerazione ad ultrasuoni (CAVA). Le misure di esito importanti di questi studi sono così riassunte:

1. Tassi di PTS: gli studi CaVENT e TORPEDO hanno riportato una significativa riduzione dell'incidenza di PTS, mentre gli studi ATTRACT e CAVA non hanno rilevato una differenza significativa nei tassi di PTS tra il gruppo di intervento e quello di controllo, sebbene lo studio ATTRACT abbia riportato una riduzione significativa della PTS di grado moderato-grave a 24 mesi.
2. Sanguinamento maggiore: mentre gli sperimentatori degli studi CaVENT, ATTRACT e CAVA hanno riportato una maggiore incidenza di sanguinamento maggiore nei gruppi di intervento rispetto ai gruppi di controllo, quelli dello studio TORPEDO non l'hanno osservata e hanno ipotizzato che ciò possa essere dovuto alle dosi più basse di attivatore del plasminogeno tissutale (tPA) e di eparina utilizzate rispetto agli altri studi.
3. TEV ricorrente: l'incidenza di TEV recidivante è stata significativamente ridotta nello studio TORPEDO e questo beneficio si è prolungato oltre 2.5 anni. Tuttavia, lo studio ATTRACT non ha riportato differenze nei tassi di TEV recidivante a 2 anni di follow-up.

4. Qualità della vita (QOL): gli studi ATTRACT, CaVENT e CAVA non hanno riportato una differenza significativa nei punteggi di qualità della vita tra i 2 gruppi. I pazienti con PTS più grave hanno comprensibilmente riportato punteggi QOL peggiori.

Una metanalisi aggiornata di Broderick et al.²²³¹, che confronta le strategie trombolitiche con l'anticoagulazione standard per la TVP acuta dell'arto inferiore, ha riesaminato 19 RCT con 1943 partecipanti. Le strategie trombolitiche includevano trombolisi sistemica, trombolisi locoregionale e CDT. La trombolisi completa si è verificata più frequentemente nel gruppo di pazienti trattati con la trombolisi al follow-up precoce e intermedio e non sono state riscontrate differenze tra i trattamenti di trombolisi in nessun momento. Il gruppo sottoposto a trombolisi ha avuto un aumento delle complicanze emorragiche rispetto alla sola anticoagulazione (6.7% vs 2.2%), ma si sono rilevate differenze tra i diversi trattamenti di trombolisi.

È importante notare che questi quattro studi e la più recente metanalisi hanno tutti escluso specificamente i pazienti operati, limitando così l'applicabilità ai pazienti che non hanno subito interventi ortopedici. Tuttavia, un intervento chirurgico recente generalmente non è considerato una controindicazione assoluta alla trombolisi, che è appropriata nel contesto di ischemia degli arti attiva o ad alto rischio. Nel riesaminare la letteratura disponibile sulla trombolisi, le linee guida di pratica clinica 2021 della *European Society for Vascular Surgery* (ES vs) sulla gestione del TEV hanno riassunto per consenso che le terapie trombolitiche dovrebbero essere limitate ai pazienti a più alto rischio di sviluppare PTS (cioè con ampio carico di coaguli, che comprende il livello ileo-femorale), con un'alta probabilità di successo tecnico (cioè entro due settimane dall'esordio e senza evidenti lesioni post-trombotiche) e un basso rischio emorragico²²³³. Analogamente, le linee guida 2020 dell'ASH per la gestione del TEV²²³⁸ raccomandano che la trombolisi si limitata ai pazienti con TVP prossimale (vene ileo-femorali), *flegmasia cerulea dolens* che minaccia l'arto ed EP con compromissione emodinamica e concomitante malattia cardiopolmonare (EP submassiva). Inoltre, a causa della scarsa certezza nell'evidenza dell'effetto, la CDT è considerata superiore alla trombolisi sistemica per la TVP estesa²²³⁸. La revisione ha escluso specificamente i pazienti operati.

Bibliografia

2227. Sharma N, Bedi VS, Agarwal S, Yadav A, Satwik A, Agarwal D, et al. A comparison of pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation alone in the prevention of

- postthrombotic syndrome following acute lower limb deep-vein thrombosis. *Indian J Vasc Endovasc Surg.* 2019;6(4):248-55.
2228. Tang A, Lakhter V, Zack CJ, Comerota AJ, Shah N, Zhao H, Bashir R. Contemporary nationwide trends and in-hospital outcomes of adjunctive stenting in patients undergoing catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021 Jan;9(1):62-72.e1.
2229. Abd El-Mabood ESA, Sorour WA. Acute iliofemoral deep vein thrombosis: does catheter-directed thrombolysis affect outcomes? *Egypt J Surg.* 2020;39(2): 325-37.
2230. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):68-80.
2231. Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 19;1(1):CD002783.
2232. Martin C, Sobolewski K, Bridgeman P, Boutsikaris D. Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: A Review. *P T.* 2016 Dec;41(12):770-5.
2233. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmund-Montoya S, Black SA, Ten Cate-Hoek AJ, Elalamy I, Enzmann FK, Geroulakos G, Gottsäter A, Hunt BJ, Mansilha A, Nicolaides AN, Sandset PM, Stansby G, de Borst GJ, Bastos Gonçalves F, Chakfé N, Hinchliffe R, Kolh P, Koncar I, Lindholt JS, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, De Maeseneer MG, Comerota AJ, Gloviczki P, Kruip MJHA, Monreal M, Prandoni P, Vega de Ceniga M; Esvs Guidelines Committee. Editor's Choice-European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Jan;61(1):9-82.
2234. Sharifi M, Bay C, Mehdipour M, Sharifi J; TORPEDO Investigators. Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion (TORPEDO) trial: midterm results. *J Endovasc Ther.* 2012 Apr;19(2): 273-80.
2235. Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw NE, Slagsvold CE, Ghan- ima W, Sandvik L, Hafsahl G, Holme PA, Holmen LO, Njaaas- tad AM, Sandbæk G, Sandset PM; CaVenT Study Group. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016 Feb;3(2):e64-71.

2236. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, Magnuson E, Razavi MK, Comerota AJ, Gornik HL, Murphy TP, Lewis L, Duncan JR, Nieters P, Derfler MC, Fillion M, Gu CS, Kee S, Schneider J, Saad N, Blinder M, Moll S, Sacks D, Lin J, Rundback J, Garcia M, Razdan R, VanderWoude E, Marques V, Kearon C; ATTRACT Trial Investigators. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23): 2240-52.

2237. Notten P, Ten Cate-Hoek AJ, Arnoldussen CWKP, Strijkers RHW, de Smet AAEA, Tick LW, van de Poel MHW, Wikkeling ORM, Vleming LJ, Koster A, Jie KG, Jacobs EMG, Ebben HP, Coppens M, Toonder I, Ten Cate H, Wittens CHA. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2020 Jan;7(1):e40-9.

2238. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C, Vedantham S, Verhamme P, Witt DM, D Florez I, Izcovich A, Nieuwlaat R, Ross S, J Schünemann H, Wiercioch W, Zhang Y, Zhang Y. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693-738.

Q96 - I pazienti con una precedente storia di COVID-19 sottoposti a procedure ortopediche sono ad aumentato rischio di TEV? Se così fosse, il loro regime anticoagulante postoperatorio dovrebbe essere modificato?

Risposta/Raccomandazione. È generalmente noto che l'infezione da coronavirus correlata alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV [COVID-19]) predispone gli individui a un rischio più elevato di tromboembolismo. Non ci sono comunque dati sufficienti per suggerire che un'infezione pregressa da COVID-19 aumenti il rischio di TEV dopo un intervento ortopedico. Pertanto, la profilassi del TEV nei pazienti con pregresso COVID-19 non richiede di essere modificata.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.66%, in disaccordo 1.94%, astenuti 3.40% (forte consenso).

Razionale. È stato dimostrato che l'infezione da COVID-19 può causare coagulopatia e malattia tromboembolica²²³⁹ con un rischio elevato di TEV²²⁴⁰. Ciò può essere spiegato dall'associazione tra COVID-

19 e infiammazione, una maggior compattezza del coagulo e una riduzione del tempo di formazione del coagulo ²²⁴¹. In modo simile agli effetti del COVID-19 ^{2240,2242,2243}, le lesioni ortopediche causano una risposta iperinflammatoria e di ipercoagulabilità aumentando il rischio di TEV. Gli effetti additivi di questi fattori possono amplificare la risposta infiammatoria all'insulto traumatico e comportare un rischio di TEV ancora maggiore, riducendo al contempo i tassi di sopravvivenza ²²⁴⁴. A causa di quest'ultima preoccupazione e del potenziale aumento del rischio di mortalità, alcuni studi hanno proposto di ritardare l'intervento chirurgico elettivo nei pazienti con infezione attiva da COVID-19 ^{2245,2246}. D'altra parte, alcuni dati suggeriscono che i pazienti che hanno avuto un ritardo nel sottoporsi ad intervento di artroprotesi a causa dei protocolli COVID-19 possono essere più a rischio di TEV ²²⁴⁷.

Una tromboprolifassi appropriata è essenziale per prevenire le complicanze trombotiche venose associate agli interventi ortopedici, indipendentemente dal fatto che gli interventi chirurgici siano elettivi (come la PTA e PTG) o dovuti a traumi ²²⁴⁸⁻²²⁵¹. La profilassi estesa (fino a 45 giorni) può essere presa in considerazione per i pazienti con rischio elevato di TEV (ad es. in condizioni di immobilità, presenza di comorbidità come cancro in fase attiva o TEV pregresso) ²²⁵²⁻²²⁵⁴. È anche importante includere in questa decisione la valutazione del rischio emorragico. Tuttavia, la scelta dell'anticoagulante, il dosaggio e la durata nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici che siano stati precedentemente malati di COVID-19 non sono ancora ben studiati. Diversi fattori, come la gravità e la durata dell'infezione COVID-19 e le comorbidità dell'individuo, sembrano portare a un'elevata eterogeneità della manifestazione del TEV in questa categoria di pazienti ²²⁵⁵. La questione della profilassi del TEV ai pazienti con infezione COVID-19 è stata discussa dall'International Consensus Group (ICM) e nelle relative linee guida pubblicate nel luglio 2020 la raccomandazione era di somministrare una qualche forma di profilassi del TEV per questo gruppo di pazienti sottoposti a interventi ortopedici ²²⁵⁶. In un recente studio di Perazzo et al. ²²⁵⁷ sono stati valutati 16 pazienti con frattura del femore prossimale che avevano anche un'infezione COVID-19. I primi sette pazienti hanno ricevuto una singola dose giornaliera di EBPM e tra questi quattro pazienti sono morti per complicanze cardiovascolari (quattro decessi). Nei successivi nove pazienti con COVID-19 e frattura del femore prossimale la dose di EBPM è stata raddoppiata e si è verificato un solo decesso. Nessuno dei pazienti è deceduto per complicanze correlate al TEV ma la dimensione del campione era così piccola che non è stato possibile trarre deduzioni conclusive dallo studio.

In un articolo di revisione alcuni ricercatori hanno tentato di valutare le potenziali implicazioni dei farmaci comunemente prescritti nella chirurgia ortopedica per i pazienti con COVID-19, inclusa la profilassi del TEV ²²⁵⁸. In una lettera, alcune autorità hanno raccomandato di utilizzare la profilassi per il TEV iniettabile al posto degli anticoagulanti orali ²²⁵⁹. Gli autori hanno ritenuto che i pazienti con COVID-19 mostrassero un'elevata variabilità nel tempo di protrombina e nel rapporto internazionale normalizzato (INR) a causa dei problemi con il metabolismo della vitamina K nei pazienti con infezione virale acuta. Hanno anche ritenuto che i pazienti con COVID-19 che ricevono altri anticoagulanti orali possono essere esposti a un trattamento insufficiente o eccessivo causato da interferenze farmacologiche significative. Raccomandazioni simili sono state formulate da altre autorità in una pubblicazione di follow-up ²²⁶⁰. Alcuni dati che suggeriscono che l'ASA possa essere utile nella prevenzione di malattie critiche associate a COVID-19 ²²⁶¹ ed è anche stato indicato che gli anticoagulanti orali possono in generale aiutare a ridurre gli effetti iperinflammatori del COVID-19 ²²⁶². In conclusione, sulla base dei dati attuali non è necessario modificare la profilassi del TEV dei pazienti con pregresso COVID-19 sottoposti a interventi ortopedici. La decisione di scegliere un farmaco rispetto a un altro dovrebbe basarsi sul rapporto rischio-beneficio per questi pazienti come per gli altri.

Bibliografia

2239. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033-40.
2240. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, Bacon CL, Gaule R, Gillett A, Byrne M, Ryan K, O'Connell N, O'Sullivan JM, Conlon N, O'Donnell JS. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(6):1044-9.
2241. Tsantes AG, Papadopoulos DV, Trikoupi IG, Goumenos S, Piovani D, Tsante KA, Mavrogenis AF, Vaiopoulos AG, Koulouvaris P, Nikolopoulos GK, Papagelopoulos PJ, Bonovas S, Tsantes AE. The Procoagulant Effect of COVID-19 on the Thrombotic Risk of Patients with Hip Fractures Due to Enhanced Clot Strength and Fibrinolysis Shutdown. *J Clin Med*. 2021 Jul 30;10(15):3397.
2242. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag*. 2020 Nov 13;16:455-62.

2243. Peyvandi F, Artoni A, Novembrino C, Aliberti S, Panigada M, Boscarino M, Gualtierotti R, Rossi F, Palla R, Martinelli I, Grasselli G, Blasi F, Tripodi A. Hemostatic alterations in COVID-19. *Haematologica*. 2021 May 1;106(5):1472-5.
2244. Puzzitiello RN, Pagani NR, Moverman MA, Moon AS, Menendez ME, Ryan SP. Inflammatory and Coagulative Considerations for the Management of Orthopaedic Trauma Patients With COVID-19: A Review of the Current Evidence and Our Surgical Experience. *J Orthop Trauma*. 2020 Aug;34(8):389-94.
2245. Iyengar K, Vaish A, Vaishya R. Revisiting conservative orthopaedic management of fractures during COVID-19 pandemic. *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Jul-Aug;11(4):718-20.
2246. Mi B, Chen L, Xiong Y, Xue H, Zhou W, Liu G. Characteristics and Early Prognosis of COVID-19 Infection in Fracture Patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 May 6;102(9):750-8.
2247. Khan SA, Logan P, Asokan A, Handford C, Rajgor HD, Khadabadi NA, Moores T, Targett J. The incidence of venous thromboembolism in total joint replacement during COVID-19 pandemic: has lockdown had an influence? *Bone Jt Open*. 2020 Dec 14;1(12):751-6.
2248. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, Stringer TA, Tornetta P 3rd, Haralson RH 3rd, Watters WC 3rd. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Mar;17(3):183-96.
2249. 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 Jun; 133(6) (Suppl):381S-453S.
2250. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
2251. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259-64.
2252. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific

and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1859-65.

2253. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, Holley AB, Jimenez D, Le Gal G, Rali P, Wells P. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020 Sep;158(3):1143-63.

2254. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favaloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 16;75(23):2950-73.

2255. Goshua G, Lee AI. Harmonizing hypercoagulable heterogeneity: Baseline VTE risk in COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021 Jan 20;5(1):9-10.

2256. Parvizi J, Gehrke T, Krueger CA, Chisari E, Citak M, Van Onsem S, Walter WL; International Consensus Group (ICM) and Research Committee of the American Association of Hip and Knee Surgeons (AAHKS). Resuming Elective Orthopaedic Surgery During the COVID-19 Pandemic: Guidelines Developed by the International Consensus Group (ICM). *J Bone Joint Surg Am.* 2020 Jul 15;102(14):1205-12.

2257. Perazzo P, Giorgino R, Briguglio M, Zuffada M, Accetta R, Mangiavini L, Peretti GM. From Standard to Escalated Anticoagulant Prophylaxis in Fractured Older Adults With SARS-CoV-2 Undergoing Accelerated Orthopedic Surgery. *Front Med (Lausanne).* 2020 Oct 15;7:566770.

2258. Tan SHS, Hong CC, Saha S, Murphy D, Hui JH. Medications in COVID-19 patients: summarizing the current literature from an orthopaedic perspective. *Int Orthop.* 2020 Aug;44(8):1599-603.

2259. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med*. 2020 Aug;15(5):751-3.
2260. Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, Management, and Pathophysiology of Arterial and Venous Thrombosis in COVID-19. *JAMA*. 2020 Dec 22;324(24):2548-9.
2261. Sayed Ahmed HA, Merrell E, Ismail M, Joudeh AI, Riley JB, Shawkat A, Habeb H, Darling E, Goweda RA, Shehata MH, Amin H, Nieman GF, Aiash H. Rationales and uncertainties for aspirin use in COVID-19: a narrative review. *Fam Med Community Health*. 2021 Apr;9(2):e000741.
2262. Paar V, Wernly B, Zhou Z, Motloch LJ, Hoppe UC, Egle A, Lichtenauer M. Anticoagulation for COVID-19 treatment: both anti-thrombotic and anti-inflammatory? *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jan;51(1):226-31.

Q97 - Il rischio di TEV aumenta dopo la vaccinazione contro COVID-19?

Risposta/Raccomandazione. Il rischio di TEV negli individui che ricevono la vaccinazione contro il coronavirus correlato alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS- CoV-2 [COVID-19]) è simile a quello della popolazione generale. Un raro ma drammatico effetto collaterale dei vaccini vettoriali adenovirali contro il COVID19 è lo sviluppo di trombosi venosa in siti insoliti, come il cervello o l'addome, accompagnata da trombocitopenia. Poiché il meccanismo non è ancora chiaro ed è stata osservata una somiglianza con la trombocitopenia indotta da eparina (HIT), il trattamento di tale trombo dovrebbe includere anticoagulanti non eparinici e immunoglobuline per via endovenosa.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 91.58%, in disaccordo 0.99%, astenuti 7.43% (forte consenso).

Razionale. La vaccinazione contro il COVID-19 ha dimostrato la sua efficacia nel prevenire la contrazione e la diffusione dell'infezione e ha ridotto significativamente il rischio di malattie gravi, ospedalizzazione e mortalità ²²⁶³⁻²²⁶⁵. È stata sviluppata una serie di tecnologie per produrre vaccini che offrano una via d'uscita dalla crisi da COVID-19. Nella maggior parte dei casi è stata utilizzato la proteina *spike* del virus e le sue varianti come antigene principale dell'infezione COVID-19, utilizzando approcci basati su tecnologie degli acidi nucleici (DNA e RNA messaggero con nucleotide modificato), vettori virali non replicanti, peptidi, proteine ricombinanti, virus vivi attenuati e virus inattivati ²²⁶⁶. Sebbene questi vaccini siano generalmente

sicuri ed efficaci, sono stati segnalati alcuni effetti avversi temporanei tra cui dolore al sito di iniezione, mialgia, cefalea, affaticamento e stanchezza, che non sono rari con un vaccino che stimola il sistema immunitario e di solito si risolvono in pochi giorni. Tuttavia, pochi rapporti hanno segnalato una complicanza rara ma devastante di eventi trombotici in combinazione con la trombocitopenia osservata dopo la somministrazione del vaccino contro COVID-19 ²²⁶⁷⁻²²⁶⁹.

Il problema trombotico è stato descritto come clinicamente simile all'HIT grave, che è causata da anticorpi anti-PF4/eparina e si manifesta dopo circa 5-24 giorni dalla prima dose di vaccinazione ^{2270,2271}. Si è riscontrato che la trombocitopenia trombotica immunitaria protrombotica indotta dal vaccino (VIPTT) è associata a tromboembolismo in siti insoliti, come trombosi del seno venoso cerebrale (C vsT) o trombosi venose addominali. Permane l'apprensione relativa alla sicurezza di due vaccini associati alla maggior parte dei casi di trombosi, i vaccini Vaxzevria (precedentemente AstraZeneca) e Janssen (Johnson e Johnson; noto anche come J&J) ²²⁷². Entrambi contengono vettori adenovirali ricombinanti basati su un adenovirus di scimpanzé (Vaxzevria) o un adenovirus umano (vaccino Janssen) che codifica per l'immunogeno della proteina *spike* SARS-CoV-2. È ben noto che l'adenovirus si lega alle piastrine e che tale interazione provoca l'attivazione piastrinica che può avviare il processo di trombosi ²²⁷³. L'ASH e l'Expert Hematology Panel (UK) suggeriscono quattro criteri diagnostici nei pazienti che presentano sintomi trombotici entro 4-30 giorni dalla vaccinazione: aver ricevuto un vaccino COVID-19 (Janssen/Vaxzevria) da 4 a 30 giorni prima, trombosi (spesso cerebrale o addominale), trombocitopenia e test PF4HIT positivo utilizzando un test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) ^{2274,2275}. Sebbene sia stato segnalato un numero inferiore di casi di eventi trombotici dopo il vaccino a mRNA incapsulato in nanoparticelle lipidiche (Moderna e Comirnaty), non è stata segnalata trombocitopenia a seguito di questi vaccini ²²⁷⁵.

La maggior parte degli studi su larga scala costituiti da individui che hanno ricevuto la vaccinazione COVID-19 hanno riportato che il rischio trombotico associato alla vaccinazione non era aumentato rispetto al rischio nella popolazione generale ^{2276,2277}. Huh et al. hanno utilizzato il database coreano delle richieste per determinare l'incidenza di VIPTT tra 8548231 pazienti vaccinati con Vaxzevria, che è risultata pari a 0.23/1000000 ²²⁷⁸. In uno studio internazionale su 21720 persone che hanno ricevuto il vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech), la metà è stata seguita per 2 mesi e non ha riportato alcuna TVP o EP ²²⁷⁹. Shazley et al. hanno riferito di un paziente positivo al COVID-19 in seguito alla somministrazione del vaccino J&J, che ha

sviluppato TVP ed EP che sono culminate in coagulazione intravascolare disseminata (DIC) ²²⁸⁰. Smadja et al. hanno studiato le caratteristiche cliniche degli eventi trombotici venosi e arteriosi dopo l'iniezione di tre vaccini COVID-19 (Comirnaty, Moderna e Vaxzevria), registrando più trombosi arteriosa che venosa con i vaccini a mRNA, mentre per Vaxzevria la proporzione di trombosi venose e arteriose era distribuita in modo più uniforme ²²⁷².

Un'analisi osservato/atteso eseguita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riportato che il numero di casi di TVP o EP osservati era in realtà significativamente inferiore agli attesi, suggerendo l'assenza di associazione causale tra TEV e Vaxzevria ²²⁸¹. Questa interpretazione, tuttavia, deve essere considerata con cautela a causa di dubbi su qualità, sensibilità e adeguata stratificazione nel report.

Sebbene i principali meccanismi patogenetici alla base del raro fenomeno trombotico noto dopo vaccinazione COVID-19 non siano stati ancora identificati, potrebbero essere coinvolti sia fattori dell'ospite (anamnesi di trombosi, aplotipi specifici, fumo e assunzione di farmaci specifici) sia fattori correlati al vaccino, con la patologia almeno in parte correlata alla reazione autoimmune innescata dal vaccino ²²⁶³. È stato inoltre dimostrato che l'infezione COVID-19 è protrombotica ²²⁸² e non è chiaro se i pazienti che hanno sviluppato TEV dopo la vaccinazione si siano contagiati prima (cioè si trattasse di individui asintomatici) o immediatamente prima dello sviluppo dell'immunità contro il COVID-19.

Sulla base dei rapporti disponibili, il tasso di TEV negli individui che ricevono la vaccinazione COVID-19 sembra essere simile a quello della popolazione generale.

Bibliografia

2263. Lee GM, Romero JR, Bell BP. Postapproval Vaccine Safety Surveillance for COVID-19 Vaccines in the US. JAMA. 2020 Nov 17;324(19):1937-8.

2264. Shah A, Challener DW, O'Horo JC, Badley AD. Vaccination Safety: Don't Toss the Champagne With the Cork. Mayo Clin Proc. 2021 Jul;96(7):1712-3.

2265. Wise J. Covid-19: Is vaccination roll out reducing cases and deaths in the UK? BMJ. 2021 Feb 19;372(506):n506.

2266. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. Nat Rev Drug Discov. 2020 May;19(5):305-6.

2267. Elrashdy F, Tambuwala MM, Hassan SS, Adadi P, Seyran M, Abd El-Aziz TM, Rezaei N, Lal A, Aljabali AAA, Kandimalla R, Bazan NG, Azad GK, Sherchan SP, Choudhury PP, Serrano-Aroca A, Takayama K, Chauhan G, Pizzol D, Barh D, Panda ' PK, Mishra YK, Pal'u G, Lundstrom K, Redwan EM, Uversky VN. Autoimmunity roots of the thrombotic events after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev*. 2021. Nov; 20(11):102941.
2268. De Michele M, Iacobucci M, Chistolini A, Nicolini E, Pulcinelli F, Cerbelli B, Merenda E, Schiavo OG, Sbardella E, Berto I, Petraglia L, Caracciolo N, Chiara M, Truglia S, Toni D. Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: a catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2021 Aug 2;12(1):4663.
2269. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021. Jun 3;384(22):2092-101.
2270. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination. 2021.
2271. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):252-61.
2272. Hwang J, Lee SB, Lee SW, Lee MH, Koyanagi A, Jacob L, Tizaoui K, Yon DK, Shin JI, Smith L. Comparison of vaccine-induced thrombotic events between ChAdOx1 nCoV-19 and Ad26.COV.2.S vaccines. *J Autoimmun*. 2021 Aug;122: 102681.
2273. Stone D, Liu Y, Shayakhmetov D, Li ZY, Ni S, Lieber A. Adenovirus-platelet interaction in blood causes virus sequestration to the reticuloendothelial system of the liver. *J Virol*. 2007 May;81(9):4866-71.
2274. American Society of Hematology. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome. Accessed September 23, 2021. <http://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
2275. Islam A, Bashir MS, Joyce K, Rashid H, Laher I, Elshazly S. An Update on COVID-19 Vaccine Induced Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome and Some Management Recommendations. *Molecules*. 2021 Aug 18;26(16):5004.

2276. Malik B, Kalantary A, Rikabi K, Kunadi A. Pulmonary embolism, transient ischaemic attack and thrombocytopenia after the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep.* 2021 Jul 14;14(7):e243975.
2277. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Jun 10;384(23):2202-11.
2278. Huh K, Na Y, Kim YE, Radnaabaatar M, Peck KR, Jung J. Predicted and Observed Incidence of Thromboembolic Events among Koreans Vaccinated with ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine. *J Korean Med Sci.* 2021 Jul 12;36(27):e197.
2279. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Tureci O, Nell H, Schaefer A, Unal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Sahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020. Dec 31;383(27):2603-15.
2280. Shazley O, Alshazley M. A COVID-Positive 52-Year-Old Man Presented With Venous Thromboembolism and Disseminated Intravascular Coagulation Following Johnson & Johnson Vaccination: A Case-Study. *Cureus.* 2021 Jul 14;13(7):e16383.
2281. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: PRAC investigating cases of thromboembolic events-vaccine's benefits currently still outweigh risks Update. 2021 March 11. Accessed September 23, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-investigatingcases-thromboembolic-events-vaccines-benefits>
2282. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020 Aug;192:152-60.

Q98 - Le raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale (RBPCA) stabiliscono lo standard di cura per la profilassi del TEV?

Il quesito che segue è stato adattato a partire dalla versione originale del documento per completezza editoriale; tuttavia, i contenuti, peraltro largamente condivisibili, richiedono alcune precisazioni relative alla normativa in tema di Linee Guida vigente nel nostro Paese.

Va infatti ricordato che la Legge 8 marzo 2017, n. 24 "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie" stabilisce all'art. 5 che "gli esercenti le professioni sanitarie nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie debbano attenersi, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida (LG) elaborate da enti e istituzioni pubbliche e private, da società scientifiche e associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con DM 2 agosto 2017, pubblicate dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nel Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), previa verifica di conformità della metodologia adottata a standard internazionalmente riconosciuti e resi pubblici da parte dell'Istituto stesso, e della rilevanza delle evidenze scientifiche dichiarate a supporto delle raccomandazioni". In particolare, sempre l'art. 5 prevede "l'obbligo in capo agli esercenti le professioni sanitarie di seguire le raccomandazioni indicate dalle linee guida o, in mancanza di queste, l'obbligo di attenersi alle buone pratiche clinico-assistenziali".

Secondo l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), per Raccomandazioni di Buone Pratiche Clinico-Assistenziali (RBPCA) si intendono tutte le raccomandazioni clinico-assistenziali ritenute efficaci, sicure ed appropriate dalla comunità scientifica internazionale, perché basate su solide prove di efficacia, che vengono sviluppate in modo rapido in quanto le tempistiche e/o il budget disponibile non consentono i processi standard seguiti per la produzione di linee guida ²²⁸³.

Il documento che state consultando risponde perfettamente alla definizione dell'ISS di cui sopra, in quanto rappresenta il prodotto di un progetto internazionale basato su evidenze scientifiche, ricercate e analizzate attraverso una metodologia rigorosa ed esplicita da ricercatori provenienti da diverse discipline nell'arco di un anno. Le raccomandazioni così prodotte sono state valutate con metodo Delphi da 600 delegati, provenienti da 68 nazioni diverse, selezionati in base a specifiche competenze e/o nominati da 135 Società Scientifiche.

La Commissione Linee Guida SIOT, con il supporto di tutti i delegati italiani della Consensus Internazionale, ha curato il processo di traduzione, adattamento culturale e revisione del documento a garanzia della qualità scientifica e con l'obiettivo di promuovere una standardizzazione delle procedure su scala nazionale.

Va infine ricordato che, sebbene una condotta conforme alle raccomandazioni sia generalmente auspicabile e ritenuta diligente, può essere ritenuta tale anche una condotta difforme dalle linee guida in casi specifici, purché opportunamente riportato.

Risposta/Raccomandazione. Lo sviluppo delle presenti raccomandazioni di buona pratica clinico assistenziale si è basato sulla revisione sistematica della letteratura. Per la prima volta sono state considerate tutte le sottospecialità dell'ortopedia. Inoltre, a questo processo ha fatto seguito la valutazione del consenso con metodo Delphi. Il rigore metodologico, l'eshaustività delle tematiche analizzate e il coinvolgimento degli esperti fanno sì che le presenti raccomandazioni possano rappresentare lo "standard di cura" nella profilassi del TEV in chirurgia ortopedica.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.27%, in disaccordo 2.40%, astenuti 4.33% (forte consenso).

Razionale. La questione della profilassi del TEV dopo interventi ortopedici è stata oggetto di discussione dentro e fuori le aule dei tribunali. Ogni anno vengono intentate numerose azioni legali contro la comunità medica, quando un paziente sottoposto a un intervento chirurgico (ortopedico) sviluppa TEV, fatale o meno. La domanda che attira l'attenzione in aula è se lo standard di cura relativo a questo problema sia stato seguito dal medico che si difende. Le domande più ampie che dobbiamo porci sono quale sia lo "standard di cura" per la profilassi del TEV dopo interventi ortopedici, se lo standard vari a seconda della particolare patologia operata e anche chi determini lo standard di cura per un medico. Taluni potrebbero dire che è il medico curante a determinare lo standard di cura, dopotutto è lui/lei che ha avuto un'ampia formazione medica, ha condotto ricerche mediche ed è quello che cura il paziente. Altri potrebbero obiettare che è il pagante/la compagnia di assicurazione che decide quale assistenza sarà rimborsata e quindi stabilisce lo standard di cura, mentre alcuni ribattono che le LG dettano lo standard di cura. Tuttavia, gli avvocati che si occupano di negligenza medica sanno che in aula è la giuria che in definitiva decide lo standard di cura.

La giuria ovviamente riceve molta assistenza da esperti su entrambi i lati del caso che dicono loro come il medico abbia violato o rispettato lo standard di cura. Gli esperti possono indicare la presenza di LG, tuttavia

prima che una LG possa essere utilizzata in tribunale deve essere ritenuta ammissibile da un giudice. Non esiste uno standard prestabilito su come utilizzare le LG nei casi di negligenza medica. Le LG sono definite prove per sentito dire inammissibili, poiché nella maggior parte dei casi l'autore delle linee guida non è disponibile per un contro-interrogatorio; tuttavia, molti tribunali stabiliscono che le LG siano una eccezione. È importante sottolineare che i giudici prendono questa decisione caso per caso ²²⁸⁴.

Una volta che le LGPC sono state ritenute ammissibili, entrambe le parti possono usarle per sostenere la propria argomentazione secondo cui un medico ha violato o rispettato lo standard di cura. Nell'unica revisione rinvenuta, di Hyman et al., è stata effettuata una ricerca computerizzata nell'ambito dei tribunali statunitensi dal 1980 al 1994. Sono state utilizzate LG da entrambi i lati in 37 occasioni, nelle quali sono stati utilizzati con successo in 28 casi, 22 volte dall'avvocato del paziente e solo 6 volte dall'avvocato del medico. Si sono verificati 9 utilizzi infruttuosi di LG, 7 da parte dell'avvocato del paziente e 2 da parte della difesa. Quando utilizzata con successo, la LG proveniva generalmente da fonti solide e che si basano su prove come l'American Medical Association, l'American Hospital Association, l'American College of Obstetrics and Gynecology o Istituzioni simili ²²⁸⁵.

Sebbene esista una forte argomentazione sul fatto che, in aula, le LG siano state più spesso usate come spada piuttosto che come scudo, ciò non tiene conto di quanto accade prima che il caso arrivi in aula. I casi vengono probabilmente respinti dagli avvocati perché esistono solide LG che proteggerebbero il medico in tribunale. Inoltre, è possibile che gli avvocati dei medici utilizzino le LG per presentare mozioni dispositive di archiviazione dei casi prima che arrivino in tribunale.

Mentre si considera l'uso di LG sul TEV in aula, si sappia che una volta stabilita la loro ammissibilità da parte del giudice, la giuria ne determinerà il peso. Entrambi si baseranno probabilmente sulla forza delle prove alla base della linea guida e del gruppo che la presenta. Quando entrambi sono forti, le LG verranno utilizzate per perseguire i medici che hanno violato tali linee guida e così proteggere il paziente. È vero anche il contrario, in quanto le LG possono fornire un'ampia protezione ai medici che ne erano a conoscenza e le seguivano durante il trattamento del paziente.

Le presenti LG sul TEV sono uniche per molti aspetti. Sono prodotte da esperti estremamente conosciuti e riconosciuti nel campo del TEV in tutto il mondo. I delegati sono stati selezionati utilizzando un processo rigoroso e sono state incluse specialità oltre alla chirurgia ortopedica, come ematologia, anestesia, cardiologia,

medicina interna, malattie infettive, oncologia e altro. Lo sviluppo della presente LG ha seguito un processo consolidato e rispettato, detto metodo Delphi, che rimuove la possibilità di pregiudizio e di *bias*. Il contenuto è stato riesaminato da numerosi esperti del settore ed è stato anche sottoposto a rigoroso controllo imposto dalla rivista che lo ha pubblicato. Infine, queste LG sono estremamente utili in quanto per la prima volta coprono tutti le sottospecialità dell'ortopedia.

Bibliografia

2283. Procedure di invio e valutazione di raccomandazioni per le buone pratiche clinico-assistenziali v. 1.2 luglio 2024 (https://www.iss.it/documents/d/guest/mo-rbpca_ver1-2_lug_2024).
2284. Moffett P, Moore G. The standard of care: legal history and definitions: the bad and good news. West J Emerg Med. 2011 Feb;12(1):109-12.
2285. Hyams AL, Shapiro DW, Brennan TA. Medical practice guidelines in malpractice litigation: an early retrospective. J Health Polit Policy Law. 1996 Summer;21(2):289-313.

Chirurgia del piede e della caviglia

Q1 - I pazienti sottoposti a *debridement* chirurgico delle ulcere del piede diabetico devono essere sottoposti di routine a profilassi per il TEV?

Risposta/Raccomandazione. Attualmente in letteratura non ci sono prove utili a determinare se un paziente diabetico sottoposto a sbrigliamento dell'ulcera necessita di profilassi del tromboembolismo venoso (TEV). Esiste comunque un aumentato rischio di morbidità e mortalità nei pazienti con ulcera del piede diabetico (DFU) che sviluppano TEV. Pertanto, è giustificato proporre che i pazienti con DFU ricevano tromboprofilassi, in particolare se hanno mobilità ridotta e altre comorbidità mediche. Questo potrebbe non essere vero per tutti i casi di *debridement* chirurgico della DFU senza interventi aggiuntivi quando non è richiesta una limitazione prolungata del carico.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.0%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. Esistono prove crescenti che il diabete mellito (DM) è associato a squilibri di coagulazione e fibrinolisi che portano a una tendenza a formare trombi ^{1,2}. Il rischio di sviluppare TEV è anche elevato in parte a causa di condizioni di comorbidità associate, e frequenti ospedalizzazioni per malattie acute e interventi chirurgici ³⁻⁵. I pazienti con DM che sviluppano TEV hanno maggiori probabilità di andare incontro a un decorso clinico complicato, che comprende complicanze emorragiche maggiori a lungo termine, TEV ricorrente ^{5,6}, eventi avversi maggiori agli arti e un rischio più elevato di mortalità per tutte le cause ⁶.

Oltre alla neuropatia, la tendenza alla trombosi pone i pazienti con DM a rischio di sviluppare DFU. I pazienti con DFU hanno tassi di mortalità maggiori rispetto ai pazienti diabetici senza ulcera ⁷. Aggravati dal TEV, i pazienti con DFU possono anche avere ritardi di guarigione dell'ulcera ^{4,8} e periodi di immobilità più lunghi. Nonostante molte segnalazioni di rischio elevato di TEV nei pazienti con DM, non è possibile rinvenire raccomandazioni specifiche per la gestione dei pazienti diabetici a rischio di TEV. Per rispondere al presente quesito è stata condotta una ricerca su PubMed che ha rivelato 244 articoli, dei quali nessuno tratta specificamente la profilassi del TEV per i pazienti con DFU sottoposti a intervento chirurgico, né per i pazienti con DM in generale.

In una revisione di 2488 pazienti con TEV accertato, nel *Worcester Venous Thromboembolism Study*, Piazza et al. hanno riportato un basso tasso di tromboprofilassi tra i 476 pazienti con TEV e DM ⁵. Wang et al. hanno

sottolineato l'impatto di un'anamnesi di TEV su eventi avversi maggiori agli arti e hanno concluso che la prevenzione degli eventi trombotici deve essere enfatizzata nei pazienti che necessitano di cura del piede diabetico ⁶. A parte l'aumento dei tassi di mortalità per tutte le cause, gli autori hanno dimostrato che una storia di TEV era associata a un aumento di 1.6 volte del rischio di eventi avversi maggiori agli arti e di 1.4 volte del rischio di amputazione.

Bibliografia

1. Petruskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia*. 2005 May;48(5):1017-21.
2. Chung WS, Lin CL, Kao CH. Diabetes increases the risk of deepvein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2015 Oct;114(4):812-8.
3. Gariani K, Mavrakanas T, Combescure C, Perrier A, Marti C. Is diabetes mellitus a risk factor for venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Eur J Intern Med*. 2016 Mar;28:52-8.
4. Gatot D, Lindarto D, Mardia AI. Incidence of deep vein thrombosis in patients with diabetic foot ulcers. *Bali Med J*. 2019;8(2):551-4.
5. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7): 709-16.
6. Wang PC, Chen TH, Chung CM, Chen MY, Chang JJ, Lin YS, Chu PH, Peng YS, Lin MS. The effect of deep vein thrombosis on major adverse limb events in diabetic patients: a nationwide retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2021 Apr 13;11(1):8082.
7. Chammas NK, Hill RLR, Edmonds ME. Increased Mortality in Diabetic Foot Ulcer Patients: The Significance of Ulcer Type. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2879809.
8. Jenkins DA, Mohamed S, Taylor JK, Peek N, van der Veer SN. Potential prognostic factors for delayed healing of common, non-traumatic skin ulcers: A scoping review. *Int Wound J*. 2019 Jun;16(3):800-12.

Q2 - È necessaria una profilassi di routine per il TEV nei pazienti sottoposti a immobilizzazione con tutore *walker*?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti immobilizzati con tutore *walker* possono essere maggiormente a rischio di sviluppare TEV. Tali pazienti devono essere valutati in base al rischio e la profilassi per il TEV deve essere offerta su base individuale.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.30%, in disaccordo 0.0%, astenuto 3.70% (forte consenso).

Razionale. L'immobilizzazione dell'arto inferiore in un tutore *walker* può fornire un'alternativa al gesso per la gestione postoperatoria e conservativa di molte patologie del piede e della caviglia. I vantaggi potenziali includono la rimozione per motivi igienici, la capacità di eseguire esercizi di articolarietà e la possibilità di regolarne la congruenza con la risoluzione del gonfiore. Inoltre, un *walker* non richiede una visita per la rimozione definitiva.

Una revisione Cochrane del 2017, che includeva otto studi controllati randomizzati (RCT), ha valutato l'efficacia dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM) per la prevenzione del TEV in pazienti con immobilizzazione degli arti inferiori ⁹. Nei pazienti che non avevano ricevuto alcuna profilassi, l'incidenza di trombosi venosa profonda (TVP) variava da 4.3% a 40%, mentre era minore nei pazienti che l'avevano ricevuta. La maggior parte degli studi inclusi in questa revisione ha considerato solo l'immobilizzazione mediante gesso, mentre tre studi hanno incluso anche pazienti immobilizzati con un tutore. Gli autori hanno concluso che c'erano prove di qualità moderata che l'EBPM riducesse il numero di eventi di TEV. Un'altra revisione sistematica condotta nel 2019 ha rilevato un minor rischio di TEV quando i pazienti con immobilizzazione temporanea dell'arto inferiore hanno ricevuto la profilassi per il TEV ¹⁰. Per questa raccomandazione sono stati identificati RCT che hanno studiato i regimi di profilassi del TEV in pazienti immobilizzati con gesso o tutore. Inoltre, gli RCT sono stati inclusi anche se riportavano l'incidenza di TEV in pazienti immobilizzati con un gesso, un'ortesi o un tutore rispetto a un gruppo di controllo in qualsiasi altra forma di immobilizzazione o senza immobilizzazione.

Sono stati identificati quattro RCT sui regimi di profilassi del TEV che includevano pazienti con gessi o tutori. Questi RCT erano inclusi nella revisione sistematica summenzionata ¹⁰. Nei pazienti che necessitano di immobilizzazione dopo frattura o rottura del tendine d'Achille (ATR), Lassen et al. hanno riportato

un'incidenza del 19% di TVP identificata mediante flebografia nel gruppo di pazienti trattati con placebo rispetto al 9% nei pazienti che avevano ricevuto reviparina ($p = 0.01$)¹¹. Lapidus et al. non hanno riportato differenze significative nell'incidenza di TVP identificata con flebografia tra i pazienti che ricevevano dalteparina o placebo a seguito di immobilizzazione dopo frattura della caviglia¹² o tenorrafia achillea¹³. Infine, Samama et al. hanno riportato un'incidenza di TEV del 2.3% nei pazienti trattati con fondaparinaux rispetto al 7.9% nei pazienti trattati con nadroparina¹⁴. Nessuno degli studi ha presentato dati o analisi di sottogruppo dei pazienti immobilizzati con *walker* o con ortesi e in tutti gli studi la maggior parte dei pazienti è stata immobilizzata con un gesso.

Sono stati identificati sei ulteriori RCT che riportavano l'incidenza di TEV durante l'immobilizzazione mediante tutore *walker*, gesso o ortesi rispetto ad un'altra forma di immobilizzazione. Kortekangas et al. hanno studiato i pazienti con fratture della caviglia trattati con un'ortesi rispetto a un gesso¹⁵, rilevando assenza di TVP sintomatica negli 80 pazienti trattati in ortesi per tre settimane e 3 TVP (3.6%) negli 83 pazienti trattati con un gesso, sebbene questa differenza non fosse statisticamente significativa. Lehtonen et al. hanno randomizzato i pazienti con fratture della caviglia per l'immobilizzazione postoperatoria in un gesso o la mobilizzazione precoce in un tutore funzionale per caviglia¹⁶. Nei cinquanta pazienti trattati con gesso, è stata identificata una TVP sintomatica in due casi (4%) rispetto a nessuna TVP nei 50 pazienti con tutore.

Nell'ambito della riparazione del tendine d'Achille, Groetelaers et al. hanno studiato 60 pazienti randomizzati per utilizzare un gesso o un tutore flessibile *Achillotrain* dopo tenorrafia achillea mininvasiva¹⁷. Una TVP sintomatica si è verificata in due (8%) dei pazienti nel gruppo in gesso, ma in nessuno dei pazienti trattati con *Achillotrain*. I pazienti nel gruppo *Achillotrain* hanno avuto la concessione del carico e l'avvio della mobilizzazione prima del gruppo in gesso. L'RCT *United Kingdom Study of tendo Achilles Rehabilitation* (UKSTAR) ha confrontato l'immobilizzazione mediante tutore rispetto al gesso nell'ATR gestita in modo conservativo in 540 pazienti¹⁸, registrando una TVP sintomatica nel 2% dei pazienti che utilizzavano un tutore funzionale e nel 1% dei pazienti ingessati ($p = 0.51$). Aufwerber et al. hanno riportato insorgenza di TVP asintomatica rilevata all'*imaging* ecografico in 150 pazienti dopo tenorrafia achillea¹⁹: la TVP è stata registrata nel 29% dei pazienti che usavano un'ortesi dinamica, rispetto al 31% dei pazienti immobilizzati per due settimane nel gesso e poi passati a un tutore *walker*. Ai pazienti nel gruppo dell'ortesi dinamica è stato

permesso di iniziare il carico e la mobilizzazione più precocemente dopo l'intervento chirurgico. L'importanza clinica della TVP asintomatica rimane incerta ²⁰⁻²².

In un RCT di Lamb et al. 584 pazienti con distorsioni della caviglia sono stati randomizzati per ricevere un gambaletto gessato, un tutore *Aircast*, uno stivale *Bledsoe* o un bendaggio compressivo tubolare. È stata identificata una TVP in un paziente in ogni gruppo di trattamento ad eccezione del bendaggio compressivo ²³. Nessuno di questi sei studi ha identificato una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di TEV tra i diversi tipi di immobilizzazione. Con l'eccezione dello studio di Aufwerber et al. ¹⁹, l'incidenza di TEV costituiva un risultato secondario. Poiché la strategia di ricerca era incentrata sul TEV, si deve prendere atto del fatto che altri lavori che studiano l'uso di un tutore o di un'ortesi e riportano il TEV solo come risultato secondario potrebbero non essere stati compresi nella ricerca. Tuttavia, è prevedibile che tali studi siano ugualmente sottodimensionati per rilevare una differenza nell'incidenza della TVP sintomatica.

In sintesi, sono state identificate prove limitate per stabilire se la profilassi di routine del TEV riduca il rischio di TEV nell'immobilizzazione mediante tutore *walker*. Tutti e quattro gli RCT sulla profilassi del TEV hanno combinato i dati dei pazienti che usavano un *walker* o un'ortesi con quelli di pazienti immobilizzati in gesso. In sei studi randomizzati che hanno confrontato i pazienti immobilizzati con un *walker* o un'ortesi rispetto a pazienti immobilizzati in gesso non sono emerse differenze statisticamente significative nell'incidenza di TEV. Questi studi hanno mostrato eterogeneità per tipo di lesione, intervento chirurgico rispetto a trattamento conservativo e tipo di ortesi. È probabile che ulteriori variazioni, anche all'interno di studi individuali, nella concessione del carico e nella mobilizzazione della caviglia e del piede influenzino l'incidenza del TEV. Ciononostante, la letteratura dimostra che il TEV può verificarsi in pazienti immobilizzati mediante tutori, quando i pazienti sono istruiti a sostenere un carico < 50% subito dopo l'intervento chirurgico ¹⁹.

In considerazione dei limiti esposti, sono necessarie ulteriori ricerche che studino specificamente il TEV in pazienti immobilizzati con un tutore *walker*. Si raccomanda di valutare i pazienti e di prescrivere una profilassi per il TEV su base individuale, considerando fattori del paziente, stato di carico e stato di mobilizzazione.

Bibliografia

9. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 6;8: CD006681.

10. Horner D, Stevens JW, Pandor A, Nokes T, Keenan J, de Wit K, Goodacre S. Pharmacological thromboprophylaxis to prevent venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization after injury: systematic review and network meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020 Feb;18(2):422-38.
11. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med.* 2002 Sep 5;347(10):726-30.
12. Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, Larfars G, Rosfors S, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Acta Orthop.* 2007 Aug;78(4):528-35.
13. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Larfars G, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *J Orthop Trauma.* 2007 Jan;21(1):52-7.
14. Samama CM, Lecoules N, Kierzek G, Claessens YE, Riou B, Rosencher N, Mismetti P, Sautet A, Barrellier MT, Apartsin K, Jonas M, Caeiro JR, van der Veen AH, Roy PM; FONDACAST Study Group. Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. *J Thromb Haemost.* 2013 Oct;11(10):1833-43.
15. Kortekangas T, Haapasalo H, Flinkkilä T, Ohtonen P, Nortunen S, Laine HJ, Järvinen TL, Pakarinen H. Three week versus six week immobilisation for stable Weber B type ankle fractures: randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial. *BMJ.* 2019 Jan 23;364:k5432.
16. Lehtonen H, Jarvinen TLN, Honkonen S, Nyman M, Vihtonen K, Järvinen M. Use of a cast compared with a functional ankle brace after operative treatment of an ankle fracture. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Feb;85(2):205-11.
17. Groetelaers RPTGC, Janssen L, van der Velden J, Wieland AW, Amendt AG, Geelen PH, Janzing HM. Functional Treatment or Cast Immobilization After Minimally Invasive Repair of an Acute Achilles Tendon Rupture: Prospective, Randomized Trial. *Foot Ankle Int.* 2014 Aug;35(8):771-8.
18. Costa ML, Achten J, Marian IR, Dutton SJ, Lamb SE, Ollivere B, Maredza M, Petrou S, Kearney RS; UKSTAR trial collaborators. Plaster cast versus functional brace for non-surgical treatment of Achilles tendon

rupture (UKSTAR): a multicentre randomised controlled trial and economic evaluation. *Lancet*. 2020 Feb 8; 395(10222):441-8.

19. Aufwerber S, Heijne A, Edman G, Grävare Silbernagel K, Ackermann PW. Early mobilization does not reduce the risk of deep venous thrombosis after Achilles tendon rupture: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Jan;28(1):312-9.

20. Raskob GE, Spyropoulos AC, Cohen AT, Weitz JI, Ageno W, De Sanctis Y, Lu W, Xu J, Albanese J, Sugarmann C, Weber T, Li-pardi C, Spiro TE, Barnathan ES. Association Between Asymptomatic Proximal Deep Vein Thrombosis and Mortality in Acutely Ill Medical Patients. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb;10(5):e019459.

21. Warwick D, Samama MM. The contrast between venographic and clinical endpoints in trials of thromboprophylaxis in hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 May;82(4):480-2.

22. Horner D, Hogg K, Body R. Should we be looking for and treating isolated calf vein thrombosis? *Emerg Med J*. 2016 Jun;33(6):431-7.

23. Lamb SE, Marsh JL, Hutton JL, Nakash R, Cooke MW; Collaborative Ankle Support Trial (CAST Group). Mechanical supports for acute, severe ankle sprain: a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 14; 373(9663):575-81.

Q3 - La concessione del carico al paziente, dopo un intervento chirurgico al piede e alla caviglia, influenza la scelta della profilassi del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Le limitazioni del carico degli arti inferiori sono un fattore di rischio indipendente per il TEV. Questo rischio è mitigato da un carico dell'arto operato superiore al 50%. Non è possibile trarre ulteriori conclusioni in merito alla selezione della profilassi del TEV in quanto, sulla base della letteratura disponibile, si riferisce a situazioni di assenza di carico.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. Spesso è necessario un periodo di limitazione del carico dopo un intervento chirurgico al piede e alla caviglia per proteggere l'arto operato e ottimizzare i risultati. Le restrizioni del carico dopo un intervento chirurgico al piede e alla caviglia in genere coincidono con l'immobilizzazione dell'arto operato (ad esempio,

in un gesso o un'ortesi). Queste restrizioni postoperatorie, sebbene apparentemente innocue, non sono prive di rischi. A tal proposito, l'immobilizzazione dell'arto inferiore è stata identificata come un forte fattore che contribuisce alle complicanze tromboemboliche ^{24,25}. Il meccanismo patogenetico dell'immobilizzazione e degli eventi di TEV è correlato al ridotto ritorno venoso conferito dall'immobilità e dal posizionamento statico dell'arto ^{26,27}. L'impatto, se presente, che le restrizioni del carico hanno sullo sviluppo di complicanze tromboemboliche non è così chiaramente compreso, e l'importanza che le restrizioni del carico dovrebbero avere sulla selezione della profilassi postoperatoria del TEV è dibattuta.

C'è relativa scarsità di letteratura sull'associazione tra complicanze tromboemboliche e restrizioni del carico. La letteratura si è generalmente concentrata sull'immobilizzazione specifica e sull'assenza di carico come fattore indipendente nelle complicanze tromboemboliche. Tuttavia, è stato dimostrato che il carico aumenta lo svuotamento venoso dell'arto inferiore e può essere di rilevanza clinica nello sviluppo di TEV ²⁸.

Uno studio prospettico di livello I ha valutato 150 pazienti sottoposti a tenorrafia achillea a cielo aperto ²⁹. I pazienti sono stati randomizzati per un protocollo che consisteva nel carico completo precoce in un'ortesi o un protocollo postoperatorio convenzionale che prevedeva due settimane di assenza di carico in un gesso seguite da 4 settimane di carico in un'ortesi. A nessun paziente è stata prescritta una profilassi per il TEV e tutti i pazienti sono stati sottoposti a *screening* per il TEV con ecodoppler bilaterale dopo due e sei settimane dall'intervento chirurgico. Gli autori hanno rilevato che un carico dell'arto inferiore o uguale al 50% del peso corporeo nella prima settimana dopo l'intervento era un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di TEV e conferiva una probabilità 4 volte maggiore di sviluppare un TEV nelle prime due settimane dopo l'intervento. In particolare, non c'era alcuna associazione tra il TEV e il numero di passi fatti al giorno, il che indica che il carico dell'arto operato è indipendentemente rilevante per lo sviluppo di complicanze tromboemboliche.

Uno studio diverso di Barg et al. ha esaminato i fattori di rischio per TEV in una serie di 665 pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi di caviglia (PTC) in un periodo di 9 anni ³⁰. I pazienti sono stati istruiti a sostenere il carico mentre erano immobilizzati in un gesso o in un'ortesi a partire da tre o quattro giorni dopo l'intervento chirurgico, a meno che non avessero avuto osteotomie concomitanti. A tutti i pazienti è stata prescritta una profilassi con 5000 UI di EBPM. Il 3.9 % dei pazienti ha sviluppato una TVP sintomatica. L'analisi di regressione multipla ha identificato l'assenza del carico totale postoperatorio come fattore di rischio indipendente per TEV sintomatico, con un odds ratio (OR) di 4.53.

Uno studio prospettico multicentrico di Mizel et al. ha incluso 2733 pazienti nel corso di un anno. Il chirurgo ortopedico curante ha riportato i dati demografici del paziente, i farmaci somministrati, l'intervento ortopedico e le prescrizioni postoperatorie che comprendevano la terapia anticoagulante e lo stato di carico. Il follow-up postoperatorio medio è stato di 91 giorni e la TVP sintomatica è stata confermata da flebografia o ecografia. Dei sei pazienti che hanno sviluppato TVP, tutti erano in assenza di carico il che corrisponde a un rischio relativo (RR) di 1.0 (intervallo di confidenza 95% [IC] da 1.0009 a 1.008, $p = 0.014$). Due di questi 6 pazienti avevano ricevuto anticoagulanti. Inoltre, 4 dei 6 pazienti con TVP hanno sviluppato embolia polmonare (EP) non fatale, ma non è stato specificato se avessero ricevuto terapia anticoagulante ³¹.

Un'analisi retrospettiva che abbracciava l'arco di un anno in un singolo ospedale è stata condotta da Thomas e Van Kampen su una serie di pazienti per valutare i fattori di rischio per il TEV sintomatico ³². Gli autori hanno riferito che 7 dei 381 (1.84%) pazienti inclusi nell'analisi hanno sviluppato TVP, 4 dei quali hanno sviluppato una EP. La revisione delle cartelle ha rivelato che tutti i pazienti che avevano un EP erano stati istruiti a non caricare sull'arto per lesioni quali fratture della caviglia (2), frattura distale della tibia e del perone (1) e rottura del tendine d'Achille (1). Nessuno dei pazienti è stato operato e non è stata prescritta alcuna profilassi. Lo studio non aveva potenza sufficiente a determinare la significatività statistica delle restrizioni di carico sugli eventi di TEV, ma questi risultati sono comunque degni di nota.

Uno studio prospettico descrittivo è stato condotto su un gruppo di 216 pazienti sottoposti a vari interventi al piede e alla caviglia ³³. In 130 pazienti è stata necessaria l'immobilizzazione mediante gambaletto gessato e l'assenza di carico per almeno 4 settimane, mentre 88 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia dell'alluce che non ha richiesto immobilizzazione o restrizioni del carico. Nessun paziente ha ricevuto la profilassi del TEV. Lo *screening* ecografico a 2 e 6 settimane dopo l'intervento ha rivelato un'incidenza complessiva di TVP del 5.09% senza coaguli identificati nel sottogruppo dell'alluce valgo a cui è stato concesso il carico immediatamente e un'incidenza del 8.46% nel gruppo immobilizzato in gesso e in assenza di carico. Questi risultati sono descrittivi, poiché lo studio non aveva potenza sufficiente per determinare i fattori di rischio individuali; tuttavia, questi risultati coincidono con precedenti rapporti che hanno identificato un'associazione tra restrizioni di carico ed eventi di TEV.

In sintesi, questi risultati suggeriscono che le restrizioni del carico sono un fattore di rischio indipendente per eventi di TEV e meritano l'attenzione del chirurgo. La letteratura a sostegno di questa conclusione è tuttavia

limitata, con il lavoro di Aufwerber et al. che rappresenta l'unica evidenza di Livello I che identifica tale associazione. Il meccanismo patogenetico delle restrizioni del carico sul TEV è probabile sia correlato al risultante ritorno venoso limitato, che al contrario aumenta con il carico. I medici dovrebbero considerare le restrizioni del carico nel determinare il rischio di TEV del paziente dopo un intervento chirurgico del piede e della caviglia. Questo rischio può essere mitigato consentendo un carico almeno parziale dell'arto anche se immobilizzato ²⁹. Non è possibile formulare alcuna raccomandazione sul ricorso a ulteriori farmaci o interventi per la profilassi del TEV per i pazienti che necessitano di assenza di carico dopo l'intervento chirurgico. La determinazione della necessità di una profilassi farmacologica in base alle restrizioni del carico dopo un intervento chirurgico non è stata studiata in modo indipendente. È degno di nota, tuttavia, che una recente revisione Cochrane ha studiato la profilassi del TEV con EBPM specificamente nei pazienti con immobilizzazione degli arti inferiori, ma non ha analizzato in modo specifico le restrizioni del carico ²⁵. Dall'analisi di 3680 partecipanti in 8 studi controllati e randomizzati gli autori hanno concluso che la profilassi con EBPM ha ridotto significativamente l'incidenza di TVP nei pazienti che richiedevano immobilizzazione degli arti inferiori. Questi risultati erano basati su prove di qualità moderata. È necessario indagare sull'uso della profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia del piede e della caviglia che richiedono restrizioni postoperatorie del carico.

Bibliografia

24. Bertoletti L, Righini M, Bounameaux H, Lopez-Jimenez L, Tiraferri E, Vison`a A, Monreal M; RIETE Investigators. Acute venous thromboembolism after non-major orthopaedic surgery or post-traumatic limb immobilisation. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2011 Apr;105(4):739-41.
25. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 6;8: CD006681.
26. Stein PD, Yaekoub AY, Ahsan ST, Matta F, Lala MM, Mirza B, Badshah A, Zamlut M, Malloy DJ, Denier JE. Ankle exercise and venous blood velocity. *Thromb Haemost.* 2009 Jun;101(6):1100-3.
27. Craik JD, Clark A, Hendry J, Sott AH, Hamilton PD. The effect of ankle joint immobilization on lower limb venous flow. *Foot Ankle Int.* 2015 Jan;36(1):18-23.

28. Broderick BJ, Corley GJ, Quondamatteo F, Breen PP, Serrador J, O'Laighin G. ' Venous emptying from the foot: influences of weight bearing, toe curls, electrical stimulation, passive compression, and posture. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Oct; 109(4):1045-52.
29. Aufwerber S, Heijne A, Edman G, Grävare Silbernagel K, Ackermann PW. Early mobilization does not reduce the risk of deep venous thrombosis after Achilles tendon rupture: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Jan;28(1):312-9.
30. Barg A, Henninger HB, Hintermann B. Risk factors for symptomatic deep-vein thrombosis in patients after total ankle replacement who received routine chemical thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Jul;93(7):921-7.
31. Mizel MS, Temple HT, Michelson JD, Alvarez RG, Clanton TO, Frey CC, Gegenheimer AP, Hurwitz SR, Lutter LD, Mankey MG, Mann RA, Miller RA, Richardson EG, Schon LC, Thompson FM, Yodlowski ML. Thromboembolism after foot and ankle surgery. A multicenter study. *Clin Orthop Relat Res.* 1998 Mar;(348):180-5.
32. Thomas S, Van Kampen M. Should orthopedic outpatients with lower limb casts be given deep vein thrombosis prophylaxis? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011 Aug; 17(4):405-7.
33. Saragas NP, Ferrao PNF, Saragas E, Jacobson BF. The impact of risk assessment on the implementation of venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg.* 2014 Jun;20(2):85-9.

Q4 - Nella chirurgia del piede e della caviglia, quali interventi possono essere considerati maggiori e quali minori per quanto concerne il rischio di TEV?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono dati sufficienti per caratterizzare gli interventi chirurgici del piede e della caviglia come maggiori o minori relativamente al rischio di eventi di TEV postoperatorio. Alcune patologie, come la rottura del tendine di Achille, sembrano mostrare un tasso più elevato di TEV, ma ciò può essere indipendente dalla gestione chirurgica o non chirurgica e riguardare invece un ritorno venoso alterato. I fattori di rischio specifici del paziente sono fondamentali per comprendere il rischio di TEV dopo un intervento chirurgico al piede e alla caviglia e possono includere età > 50 anni, immobilizzazione con tutore o gesso, indice di comorbilità di Charlson (CCI) > 2, vene varicose, anamnesi di TEV, disturbo da ipercoagulabilità e artrite infiammatoria.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. Storicamente la discussione sull'incidenza del TEV nella chirurgia ortopedica, e sull'uso concomitante della profilassi farmacologica per prevenire la TVP e l'EP, ha ruotato attorno al rischio di TEV inerente a un determinato intervento chirurgico. Interventi come quello di artroprotesi dell'anca (PTA) o del ginocchio (PTG), così come l'osteosintesi di fratture femorali *hip fracture surgery* (HFS), hanno tassi di TEV uniformemente elevati in assenza di misure preventive ³⁴. Società qualificate come l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) hanno perciò raccomandato esplicitamente di somministrare la profilassi farmacologica "ai pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore (PTA, PTG e HFS)" ³⁵. Tuttavia, nel definire un sottoinsieme di interventi ortopedici come maggiori, le linee guida dell'ACCP non hanno definito altri interventi come minori. Hanno solo sottolineato che la profilassi farmacologica non era necessaria in "pazienti con lesioni isolate della parte inferiore della gamba che richiedevano l'immobilizzazione della gamba". Di fatto, mentre la parola "maggiore" compare 201 volte nelle linee guida ACCP del 2012, la parola "minore" compare solo due volte, e si riferisce specificamente a eventi emorragici minori.

Nell'affrontare il problema del TEV tra i pazienti sottoposti a interventi del piede e della caviglia le sfide per gli operatori sanitari sono molteplici. In primo luogo, mentre il tasso di TEV è molto più basso tra i pazienti sottoposti a interventi al piede e alla caviglia rispetto a pazienti sottoposti a interventi di PTA o a PTG, non è certamente né zero né uniforme in tutti i pazienti e gli interventi ³⁶. Ciò rende qualsiasi analisi rischio-beneficio dell'uso della profilassi farmacologica molto più sfumata, poiché si valuta il rischio di TVP ed EP rispetto a esiti avversi come eventi emorragici, essudato dalla ferita e persino trombocitopenia indotta da eparina ³⁷. In secondo luogo, senza le implicazioni "totalizzanti" di un qualsiasi intervento che di per sé determini l'uso della profilassi farmacologica, i fattori di rischio specifici del paziente svolgono un ruolo sempre più importante, minando un approccio "unico per tutti" alla prevenzione del TEV ^{38,39}. Infine, potrebbe non essere un intervento chirurgico di per sé che provoca una TVP o un'EP, ma piuttosto la condizione patologica stessa (ad esempio, la rottura del tendine d'Achille con retrazione del tricipite surale), spesso indipendentemente dalla gestione operatoria rispetto a quella non operatoria, nonché dal periodo richiesto di assenza di carico e/o immobilizzazione ^{40,41}.

La confusione condivisa sia dai medici che si occupano di piede e caviglia, sia dai pazienti, si riflette nelle diverse linee guida di pratica clinica presentate da più società qualificate, relative alla chirurgia dell'arto inferiore che comprende gli interventi di piede e caviglia. Come notato, ad esempio, l'ACCP sconsiglia l'uso della profilassi farmacologica dopo un intervento chirurgico del piede e della caviglia ³⁵. Al contrario, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) nel Regno Unito raccomanda ai chirurghi di utilizzare la profilassi farmacologica dopo interventi agli arti inferiori diversi da PTA, PTG o HFS, quando i pazienti presentano uno o più fattori di rischio, ma accomuna fattori di rischio come una storia pregressa di TEV nel paziente o in un suo parente di primo grado, con fattori di rischio più diffusi, come età > 60 anni, interventi agli arti inferiori di durata > 60 minuti e indice di massa corporea (IMC) > 30 kg/m² ⁴². Oltre a ciò, l'*American Orthopedic Foot & Ankle Society* (AOFAS) ha dichiarato che non ci sono dati sufficienti per raccomandare o sconsigliare l'uso della profilassi di routine del TEV dopo un intervento chirurgico al piede e alla caviglia, e che sono necessarie ulteriori ricerche ⁴³. Pertanto, la decisione di utilizzare la profilassi farmacologica dopo un intervento chirurgico al piede e alla caviglia deve tener conto non solo della natura dell'intervento, ma anche dei fattori di rischio specifici del paziente, molti dei quali devono essere ancora definiti. Esistono strumenti convalidati di valutazione del rischio che però sono stati affinati attorno a interventi non ortopedici, come la chirurgia generale o vascolare ^{44,45}. Tra le scale di valutazione del rischio più comunemente utilizzate c'è quella proposta da Caprini, che assegna un valore in punti a ciascuno dei quaranta elementi considerati e che consente ai medici di stratificare i pazienti per stato di rischio, con un punteggio totale ≥ 5 considerato "a più alto rischio" ⁴⁶. Il punteggio distingue tra chirurgia minore e maggiore, ma secondo il criterio che il tempo chirurgico superi la soglia di 45 minuti; qualsiasi intervento chirurgico di durata > 45 minuti è considerato maggiore. In pratica, i pazienti di età compresa tra 41 e 60 anni (1 punto) sottoposti a un intervento chirurgico minore (1 punto) che hanno un'IMC > 25 kg/m² (1 punto) sarebbero considerati "ad alto rischio" (3 - 4 punti), rendendo difficile sapere come applicare questo strumento alla categoria di pazienti operati al piede e alla caviglia. Uno studio recente di Dashe et al. ha confrontato retrospettivamente l'incidenza di TVP ed EP in 300 pazienti ortopedici con fratture pelviche o acetabolari, ritenute empiricamente ad "alto rischio", con l'incidenza in 548 pazienti con fratture di piede e caviglia ritenute a "basso rischio" ⁴⁷. Si è riscontrato che i pazienti con fratture pelviche e acetabolari hanno effettivamente dimostrato un tasso più elevato di TEV (8% vs 1.6%, $p < 0.0001$), ma la tradizionale soglia di 5 del punteggio di Caprini non ha

differenziato in modo adeguato quelli a "più alto rischio" tra i due gruppi; pertanto, gli autori hanno invece consigliato una soglia di 10 punti. Purtroppo, anche quest'ultima soglia di punteggio perde di utilità se applicata a pazienti operati al piede e alla caviglia senza fratture, perché deriva in gran parte dai 5 punti assegnati a "frattura dell'anca, del bacino o della gamba (< 1 mese)" ⁴⁶.

A complicare le cose c'è il fatto che alcune patologie specifiche all'interno della chirurgia del piede e della caviglia sembrano essere correlate con un aumentato rischio di TEV. È stato riportato che le rotture del tendine d'Achille hanno un tasso di TVP che varia da 0.4% a 34% ^{48,49}. Quest'ampia variabilità riportata deriva in larga parte dal fatto che in un determinato studio i pazienti sono sottoposti a *screening* ecografico di routine oppure che solo i pazienti sintomatici vengano sottoposti a *imaging*. Gli studi, comunque, hanno evidenziato tassi di TVP sintomatica fino al 23.5% e, in particolare, non hanno necessariamente trovato una differenza tra i pazienti trattati chirurgicamente rispetto a quelli trattati non chirurgicamente ^{41,50,51}. Quindi, piuttosto che considerare la riparazione del tendine d'Achille come "intervento chirurgico maggiore", è possibile che le rotture del tendine d'Achille nel loro insieme siano meglio identificate come "diagnosi maggiore". A confondere ancora di più, sulla base di uno studio prospettico randomizzato ⁴⁹ non è del tutto chiaro che la profilassi farmacologica riduca efficacemente il tasso di TEV dopo rottura del tendine d'Achille.

Estrapolando l'idea che interventi chirurgici più prossimali agli arti inferiori hanno tassi di TEV più elevati rispetto agli interventi eseguiti più distalmente, si intuisce che nell'ambito degli interventi al piede e alla caviglia si potrebbe riscontrare un progressivo aumento del tasso di TEV postoperatorio quando ci si sposta dall'avampiede al retropiede/caviglia e alla parte inferiore della gamba. Uno studio di Hejiboer et al. ha confrontato il tasso di TEV e di eventi emorragici avversi tra due coorti separate e abbinate di 5286 pazienti sottoposti a interventi chirurgici al di sotto del ginocchio con e senza profilassi farmacologica utilizzando la corrispondenza del punteggio di propensione ³⁷. Tra i pazienti che non avevano ricevuto profilassi farmacologica gli autori hanno identificato un aumento del tasso di TEV quando ci si sposta più prossimalmente all'interno di interventi al piede e alla caviglia, che comprendono l'avampiede (0.8%), il retropiede/caviglia (1.4%) e la parte inferiore della gamba (3.4%). Lo studio ha anche riscontrato un aumento analogo tra i pazienti che facevano profilassi farmacologica sottoposti a interventi all'avampiede (0.2%), al retropiede/caviglia (0.4%) e alla parte inferiore della gamba (1.0%) ed è stato in grado di dimostrare una

riduzione di 3 volte del tasso di TEV quando si utilizza la profilassi farmacologica ma un aumento di 2 volte degli eventi emorragici. Questi risultati mettono in evidenza i compromessi intrinseci delle misure preventive. In definitiva, negli interventi al piede e alla caviglia, rispetto a quelli di PTA e PTG, i fattori di rischio del paziente svolgono un ruolo sproporzionato nel provocare un tasso più elevato di TEV. I fattori di rischio indicati in letteratura comprendono età > 50 anni, immobilizzazione con tutore o gesso, rottura del tendine d'Achille, aumento del carico di comorbidità come documentato da un CCI > 2, vene varicose, storia di TEV in un dato individuo o in un suo parente di primo grado, disturbo da ipercoagulabilità noto e artrite infiammatoria^{38,39,52-55}. Ciò deve essere tenuto ben presente nell'interpretazione degli studi. Ad esempio una recente metanalisi, che ha incluso sei studi prospettici controllati randomizzati (RCT) con 1600 pazienti sottoposti a chirurgia isolata di piede e caviglia, ha rilevato un tasso di TEV del 8.3% tra i pazienti sottoposti a profilassi farmacologica rispetto all'11.7% in sua assenza (rischio relativo [RR] 0.72, intervallo di confidenza al 95% [IC] 0.55-0.94, $p = 0.02$)⁵⁶, concludendo che, sebbene la profilassi farmacologica sia efficace, "i tassi degli eventi sono bassi e gli eventi sintomatici sono rari". D'altra parte, gli autori evidenziano che l'età media dei pazienti in tutti i sei RCT era < 50 anni; inoltre, separatamente tutti gli studi hanno escluso i pazienti con una precedente storia di TEV. Si tratta in entrambi i casi di probabili fattori di rischio per il TEV dopo intervento chirurgico di piede e caviglia, il che limita la capacità di estrapolare i risultati a popolazioni più ampie.

In sintesi, non ci sono dati sufficienti per caratterizzare gli interventi chirurgici del piede e della caviglia come maggiori o minori, poiché ciò riguarda il rischio di TEV postoperatorio. Alcune diagnosi come la rottura del tendine di Achille sembrano mostrare un tasso più elevato di TEV, ma fattori di rischio inerenti al paziente sono particolarmente critici rispetto ai pazienti sottoposti a interventi di PTA, PTG o HFS. Sono necessari RCT prospettici su larga scala per definire le sottopopolazioni di pazienti a più alto rischio, e per chiarire l'utilità relativa delle varie strategie di profilassi farmacologica.

Bibliografia

34. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 30;3:CD004179.

35. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
36. Guss D, DiGiovanni CW. Venous Thromboembolic Disease in Foot and Ankle Surgery. *JBJS Rev*. 2015 Dec 29;3(12):e6.
37. Heijboer RRO, Lubberts B, Guss D, Johnson AH, Moon DK, DiGiovanni CW. Venous Thromboembolism and Bleeding Adverse Events in Lower Leg, Ankle, and Foot Orthopaedic Surgery with and without Anticoagulants. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Mar 20;101(6):539-46.
38. Hanslow SS, Grujic L, Slater HK, Chen D. Thromboembolic disease after foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int*. 2006 Sep;27(9):693-5.
39. Jameson SS, Augustine A, James P, Serrano-Pedraza I, Oliver K, Townshend D, Reed MR. Venous thromboembolic events following foot and ankle surgery in the English National Health Service. *J Bone Joint Surg Br*. 2011 Apr;93(4):490-7.
40. Ma J, Qin J, Hu J, Shang M, Zhou Y, Liang N, Zhang Y, Zhu Y. Incidence and Hematological Biomarkers Associated With Preoperative Deep Venous Thrombosis Following Foot Fractures. *Foot Ankle Int*. 2020 Dec;41(12):1563-70.
41. Makhdom AM, Cota A, Saran N, Chaytor R. Incidence of symptomatic deep venous thrombosis after Achilles tendon rupture. *J Foot Ankle Surg*. 2013 Sep-Oct;52(5): 584-7.
42. Hill J, Treasure T; National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010 Jan 27;340:c95.
43. American Orthopaedic Foot & Ankle Society. Position Statement. The Use of Venous Thromboembolic Disease Prophylaxis in Foot and Ankle Surgery. 2020 Feb 11. Accessed August 24, 2021. https://www.aofas.org/docs/default-source/research-and-policy/vted-prophylaxis-in-foot-and-ankle-surgery-position-statement.pdf?sfvrsn=21490028_2
44. Caprini JA. Identification of patient venous thromboembolism risk across the continuum of care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Nov-Dec;17(6):590-9.

45. Passman MA, McLafferty RB, Lentz MF, Nagre SB, Iafrati MD, Bohannon WT, Moore CM, Heller JA, Schneider JR, Lohr JM, Caprini JA. Validation of Venous Clinical Severity Score (VCSS) with other venous severity assessment tools from the American Venous Forum, National Venous Screening Program. *J Vasc Surg*. 2011 Dec;54(6)(Suppl):2S-9S.
46. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg*. 2010 Jan;199(1)(Suppl):S3-10.
47. Dashe J, Parisien RL, Pina M, De Giacomo AF, Tornetta P 3rd. Is the Caprini Score Predictive of Venothromboembolism Events in Orthopaedic Fracture Patients? *J Orthop Trauma*. 2019 Jun;33(6):269-75.
48. Patel A, Ogawa B, Charlton T, Thordarson D. Incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after Achilles tendon rupture. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Jan;470(1):270-4.
49. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, L arfars G, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *J Orthop Trauma*. 2007 Jan; 21(1):52-7.
50. Calder JDF, Freeman R, Domeij-Arverud E, van Dijk CN, Ackermann PW. Metaanalysis and suggested guidelines for prevention of venous thromboembolism (VTE) in foot and ankle surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Apr;24(4): 1409-20.
51. Nilsson-Helander K, Thurin A, Karlsson J, Eriksson BI. High incidence of deep venous thrombosis after Achilles tendon rupture: a prospective study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2009 Oct;17(10):1234-8.
52. Mayle RE Jr, DiGiovanni CW, Lin SS, Tabrizi P, Chou LB. Current concepts review: venous thromboembolic disease in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int*. 2007 Nov;28(11):1207-16.
53. Prince RM 3rd, Lubberts B, Buda M, Guss D, DiGiovanni CW. Symptomatic venous thromboembolism after non-operatively treated foot or ankle injury. *J Orthop Res*. 2019 Jan;37(1):190-6.
54. SooHoo NF, Eagan M, Krenek L, Zingmond DS. Incidence and factors predicting pulmonary embolism and deep venous thrombosis following surgical treatment of ankle fractures. *Foot Ankle Surg*. 2011 Dec;17(4):259-62.
55. Testroote M, Stigter WAH, Janssen L, Janzing HMJ. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 25;(4): CD006681.

56. Bikdeli B, Visvanathan R, Jimenez D, Monreal M, Goldhaber SZ, Bikdeli B. Use of Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism in Patients with Isolated Foot or Ankle Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2019 Oct;119(10):1686-94.

Q5 - È necessaria una profilassi di routine per il TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'avampiede e del mesopiede ai quali sia concesso il carico completo?

Risposta/Raccomandazione. Il rischio di TEV dopo un intervento chirurgico all'avampiede e sul mesopiede è raro. L'EP e in particolare l'EP fatale rappresentano eventi estremamente rari. I tassi sembrano inferiori nella chirurgia dell'avampiede rispetto alla chirurgia del mesopiede, ma entrambi risultano bassi. Si sconsiglia l'uso di routine di anticoagulanti per la prevenzione del TEV dopo un intervento elettivo di avampiede e mesopiede nei pazienti a basso rischio, soprattutto quando viene concesso il carico completo, e si incoraggiano ulteriori ricerche di alta qualità sulla profilassi farmacologica di routine del TEV.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. I dati disponibili a supporto della profilassi di routine per eventi di TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia del piede e della caviglia sono limitati. Ciò è particolarmente vero per la chirurgia dell'avampiede e del mesopiede, ambito in cui ai pazienti viene spesso concesso il carico completo. Nel campo della chirurgia del piede e della caviglia, esistono relativamente pochi dati per guidare la decisione clinica in merito alla profilassi del TEV, soprattutto in confronto ad altri campi dell'ortopedia. Uno studio di un singolo chirurgo ha riscontrato solo 22 TEV clinicamente sintomatici in 2774 pazienti (0.79%) nell'arco di 10 anni ⁵⁷. Altri autori hanno riscontrato un tasso relativamente alto di TEV asintomatico nei pazienti sottoposti a chirurgia del piede e della caviglia (25.4%) ⁵⁸ allo *screening* ecografico a 2 e a 6 settimane. Tutte le trombosi venose profonde (TVP) rilevate erano distali rispetto alla vena poplitea e tutti i pazienti erano stati sottoposti a chirurgia del retropiede o del mesopiede ed erano in assenza di carico ⁵⁸. Ci sono pochissimi dati sul rischio di TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'avampiede e del mesopiede.

È stata condotta una revisione sistematica che ha portato a identificare 34 potenziali studi su 318 esaminati che potevano trattare l'incidenza di TEV e la profilassi in pazienti operati all'avampiede e al mesopiede a cui è

stato concesso il carico subito dopo l'intervento chirurgico. Tuttavia, solo 29 studi hanno riportato l'incidenza di TEV dopo interventi sull'avampiede e sul mesopiede ⁵⁷⁻⁸⁵.

In un totale di 38105 interventi sull'avampiede, 37 pazienti (0.097%) hanno sofferto un episodio di TEV, mentre 7 pazienti (0.018%) hanno avuto un'EP, che è stata fatale in 2 (0.005%) di essi. Per quanto riguarda la chirurgia del mesopiede, sono stati inclusi 750 pazienti, di cui 26 hanno avuto una TVP (3.4%) e 2 un'EP (0.266%). Non sono stati segnalati EP fatali nei pazienti sottoposti a chirurgia del mesopiede.

Relativamente pochi autori hanno esaminato l'effetto della profilassi farmacologica sull'incidenza di TEV nella chirurgia dell'avampiede e del mesopiede. Heijboer et al. hanno confrontato retrospettivamente pazienti trattati con acido acetilsalicilico (ASA) come profilassi per la TVP con pazienti in assenza di profilassi ⁶⁹. Nell'ambito dei pazienti operati all'avampiede e al mesopiede gli autori hanno riscontrato 8 TEV in 1004 pazienti (0.79%) che non avevano ricevuto alcuna profilassi per la TVP e 2 TEV in 1004 pazienti (0.19%) trattati con ASA. Griffiths et al. hanno condotto una revisione retrospettiva di un insieme non specificato di interventi al piede e alla caviglia, per alcuni dei quali è stato somministrato ASA come profilassi, mentre per altri non è stata effettuata alcuna profilassi ⁶⁴. Si sono riscontrati tassi simili di TEV in entrambe le coorti, con 4 TVP in 1068 pazienti che ricevevano ASA (0.37%) e 3 TVP nei 1559 pazienti senza profilassi (0.19%). Anche i tassi di EP erano simili, con 1 EP nel gruppo trattato con ASA (0.09%) e 3 nel gruppo senza profilassi (0.19%). Nessuno studio ha confrontato tipi diversi di anticoagulanti di routine. Non ci sono RCT né studi prospettici che confrontino la profilassi di routine e il suo effetto sull'incidenza del TEV. Per quanto concerne i fattori di rischio per il TEV, alcuni studi hanno esaminato l'impatto di vari fattori di rischio sul tasso di TEV. Uno studio che includeva solo pazienti sottoposti a chirurgia dell'avampiede ha riscontrato che l'età superiore a 60 anni è un fattore di rischio ⁷⁷. Due studi hanno valutato esclusivamente la chirurgia del mesopiede, rilevando che un tempo di tourniquet maggiore, il sesso femminile, l'aumento dell'età, l'obesità, lo stato di ricovero e la chirurgia non elettiva sono fattori di rischio ^{58,70-84}. Inoltre, Ahmed et al. hanno valutato una popolazione di pazienti operati all'avampiede e al mesopiede, riscontrando che l'obesità è un fattore di rischio indipendente per il TEV ⁵⁷. Infine, Saragas et al. hanno valutato un insieme di pazienti operati all'avampiede, al mesopiede e al retropiede rilevando che la chirurgia ricostruttiva del piede piatto è un fattore di rischio indipendente per il TEV ⁸¹.

L'incidenza di TEV riportata è estremamente bassa nella chirurgia dell'avampiede e bassa nella chirurgia del mesopiede. Ci sono pochi dati a supportare l'uso della profilassi di routine per la chirurgia del mesopiede e soprattutto dell'avampiede. La quantità limitata di dati frena la decisione clinica in merito alla profilassi farmacologica del TEV. Sulla base dei dati disponibili, si sconsiglia l'uso di routine di anticoagulanti per la prevenzione del TEV dopo chirurgia elettiva dell'avampiede e del mesopiede in pazienti a basso rischio. Data la mancanza di studi di alta qualità, si incoraggiano vivamente ulteriori ricerche in merito all'effetto della tromboprofilassi sull'incidenza del TEV nella chirurgia dell'avampiede e del mesopiede.

Bibliografia

57. Ahmad J, Lynch MK, Maltenfort M. Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism After Orthopaedic Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec.* 2017 Oct;10(5):449-54.
58. Sullivan M, Eusebio ID, Haigh K, Panti JP, Omari A, Hang JR. Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Low-Risk Patients After Elective Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int.* 2019 Mar;40(3):330-5.
59. Arnold H. [The Akin procedure as closing wedge osteotomy for the correction of a hallux valgus interphalangeus deformity]. *Oper Orthop Traumatol.* 2008 Dec;20(6): 477-83. German.
60. Bednarz PA, Manoli A 2nd. Modified ligidus procedure for the treatment of hypermobile hallux valgus. *Foot Ankle Int.* 2000 Oct;21(10):816-21.
61. Bikdeli B, Visvanathan R, Weinberg I, Rivas A, Nieto JA, Samp'eliz A, Loring ' M, V'azquez FJ, Yoo HHB, Bikdeli B, Monreal M. Clinical characteristics and outcomes of venous thromboembolic events after hallux valgus surgery: insights from the RIETE registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 May;49(4): 651-8.
62. Buciuto R. Prospective randomized study of chevron osteotomy versus Mitchell's osteotomy in hallux valgus. *Foot Ankle Int.* 2014 Dec;35(12):1268-76.
63. Gangadharan R, Roslee C, Kelsall N, Taylor H. Retrospective review of complications following long tourniquet time in foot and ankle surgery. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Dec 31;16:189-94.
64. Griffiths JT, Matthews L, Pearce CJ, Calder JDF. Incidence of venous thromboembolism in elective foot and ankle surgery with and without aspirin prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Feb;94(2):210-4.
65. Hamilton PD, Hariharan K, Robinson AHN. Thromboprophylaxis in elective foot and ankle patients—current practice in the United Kingdom. *Foot Ankle Surg.* 2011 Jun;17(2):89-93.

66. Hammel E, Abi Chala ML, Wagner T. [Complications of first ray osteotomies: a consecutive series of 475 feet with first metatarsal Scarf osteotomy and first phalanx osteotomy]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2007 Nov;93(7):710-9. French.
67. Hanslow SS, Grujic L, Slater HK, Chen D. Thromboembolic disease after foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int.* 2006 Sep;27(9):693-5.
68. Hassan MK, Karlock LG. Association of Aspirin Use With Postoperative Hematoma and Bleeding Complications in Foot and Ankle Surgery: A Retrospective Study. *J Foot Ankle Surg.* 2019 Sep;58(5):861-4.
69. Heijboer RRO, Lubberts B, Guss D, Johnson AH, Moon DK, Di- Giovanni CW. Venous Thromboembolism and Bleeding Adverse Events in Lower Leg, Ankle, and Foot Orthopaedic Surgery with and without Anticoagulants. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Mar 20;101(6):539-46.
70. Huntley SR, Abyar E, Lehtonen EJ, Patel HA, Naranje S, Shah A. Incidence of and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec.* 2019 Jun;12(3):218-27.
71. Jameson SS, Augustine A, James P, Serrano-Pedraza I, Oliver K, Townshend D, Reed MR. Venous thromboembolic events following foot and ankle surgery in the English National Health Service. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Apr;93(4): 490-7.
72. Jupiter DC, Saenz F, Mileski W, Shibuya N. Acute Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Foot and Ankle Trauma in the National Trauma Data Bank: An Update and Reanalysis. *J Foot Ankle Surg.* 2019 Nov;58(6): 1152-62.
73. Kopp FJ, Patel MM, Levine DS, Deland JT. The modified Lapidus procedure for hallux valgus: a clinical and radiographic analysis. *Foot Ankle Int.* 2005 Nov;26(11):913-7.
74. Matthews JH, Terrill AJ, Barwick AL, Butterworth PA. Venous Thromboembolism in Podiatric Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec.* 2018 Oct;11(5):444-50.
75. McMurrich W, Peters A, Ellis M, Shalaby H, Baer G, MacDonald D, McKinley JC. MIS Distal Metatarsal Metaphyseal Osteotomy in the treatment of metatarsalgia: MOXFQ patient reported outcomes. *Foot (Edinb).* 2020 Jun;43:101661.
76. Morawe GA, Schmieschek MHT. Minimally invasive bunionette correction. *Oper Orthop Traumatol.* 2018 Jun;30(3):184-94.

77. Radl R, Kastner N, Aigner C, Portugaller H, Schreyer H, Windhager R. Venous thrombosis after hallux valgus surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Jul;85(7):1204-8.
78. Richey JM, Ritterman Weintraub ML, Schuberth JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int*. 2019 Jan;40(1):98-104.
79. Richman SH, Siqueira MBP, McCullough KA, Berkowitz MJ. Correction of Hammertoe Deformity With Novel Intramedullary PIP Fusion Device Versus K-Wire Fixation. *Foot Ankle Int*. 2017 Feb;38(2):174-80.
80. Rink-Brüne O. Lapidus arthrodesis for management of hallux valgus—a retrospective review of 106 cases. *J Foot Ankle Surg*. 2004 Sep-Oct;43(5):290-5.
81. Saragas NP, Ferrao PNF, Saragas E, Jacobson BF. The impact of risk assessment on the implementation of venous thrombembolism prophylaxis in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg*. 2014 Jun;20(2):85-9.
82. Simon MA, Mass DP. Venous thrombosis after hallux valgus surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Apr;86(4):871, author reply:871-2.
83. Simon MA, Mass DP, Zarins CK, Bidani N, Gudas CJ, Metz CE. The effect of a thigh tourniquet on the incidence of deep venous thrombosis after operations on the fore part of the foot. *J Bone Joint Surg Am*. 1982 Feb;64(2):188-91.
84. Solis G, Saxby T. Incidence of DVT following surgery of the foot and ankle. *Foot Ankle Int*. 2002 May;23(5):411-4.
85. Touloupakis G, Ghirardelli S, Del Re M, Indelli PF, Antonini G. First metatarsal extracapsular osteotomy to treat moderate hallux valgus deformity: the modified Wilson-SERI technique. *Acta Biomed*. 2021 Feb 22;92(1):e2021173.

Q6 - La profilassi di routine del TEV è necessaria per i pazienti sottoposti a tenorrafia achillea?

Risposta/Raccomandazione. In assenza di evidenze concrete, si raccomanda di somministrare la profilassi (meccanica e/o farmacologica) del TEV ai pazienti ad alto rischio di TEV (come determinato dai punteggi di stratificazione del rischio), salvo controindicazioni. La somministrazione di routine della profilassi farmacologica ai pazienti sottoposti a tenorrafia achillea non è supportata dalla letteratura attuale.

Forza della Raccomandazione. Debole.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. È stata condotta una revisione sistematica per rispondere al presente quesito clinico. La ricerca ha rivelato cinque RCT e alcuni studi retrospettivi di cui uno su una coorte molto ampia di un registro nazionale. Complessivamente si osserva una notevole eterogeneità tra gli studi: c'è variabilità nel tipo di tromboprofilassi, nella sua durata e nella modalità di diagnosi del TEV; inoltre, i protocolli postoperatori variano anche per tipo di immobilizzazione, durata e condizioni del carico. Non è stato quindi possibile aggregare i risultati degli studi. Una precedente metanalisi sulla chirurgia del piede e della caviglia, che comprendeva la rottura del tendine d'Achille, ha riportato un'incidenza di TEV sintomatico del 7% (intervallo di confidenza 95% [IC] 5.5-8.5%) e un'incidenza di TEV diagnosticato radiologicamente del 35.5% (IC 95% 26.4-44.3 %) ⁸⁶. La metanalisi ha raccomandato di somministrare la profilassi farmacologica per il TEV ai pazienti sottoposti a tenorrafia achillea.

Gli RCT identificati includevano coorti di piccole dimensioni che andavano da 26 a 150 pazienti. Tre degli studi sono stati condotti dagli stessi autori sul ruolo della profilassi meccanica e prevedevano lo *screening* ecografico dei pazienti a 2 e a 6 settimane dopo tenorrafia achillea. Gli studi hanno confrontato la mobilizzazione funzionale precoce ⁸⁷, la compressione pneumatica intermittente del polpaccio (IPC) ⁸⁸ o l'IPC del piede ⁸⁹ con l'assenza di queste misure nella riabilitazione dopo l'intervento. L'IPC del polpaccio ha ridotto l'incidenza di TEV rilevato allo *screening* ecografico a 2 settimane (OR = 2.60; IC 95% 1.15-5.91; p = 0.022) ma non a 6 settimane (OR 0.94, IC 95% 0.49-1.83), mentre non si è riscontrata alcuna differenza con la mobilizzazione funzionale precoce o con l'IPC del piede.

Gli altri RCT, che hanno una qualità di studio moderata, hanno confrontato la profilassi farmacologica del TEV mediante EBPM con un placebo. Uno studio con 88 pazienti ha riportato una riduzione del TEV con EBPM rispetto al placebo per i pazienti che avevano subito la rottura del tendine d'Achille ed erano stati immobilizzati in gesso (OR 0.24; IC 95%, 0.06-0.98) ⁹⁰. Lo studio era su una popolazione più ampia di 440 pazienti immobilizzati in gesso per lesioni della regione distale della gamba e i pazienti con lesioni del tendine d'Achille costituivano un sottogruppo per il cui trattamento lo studio non ha fornito dettagli. Un altro RCT, che ha incluso una coorte di 105 pazienti sottoposti a tenorrafia achillea e immobilizzati in gesso, non ha rilevato alcuna differenza nell'incidenza di TEV tra i pazienti trattati con EBPM (34%) rispetto al placebo (36%) ⁹¹.

Uno studio retrospettivo ha esaminato l'incidenza di TEV tra 28546 pazienti con rottura del tendine d'Achille trattati chirurgicamente o conservativamente ⁹². Nessuno di questi pazienti, a causa delle linee guida nazionali, ha ricevuto la profilassi del TEV. In questa ampia coorte l'incidenza entro 180 giorni di TEV, che ha richiesto il ricovero, è stata del 1.36%.

Uno studio su 341 pazienti con rottura del tendine d'Achille, sottoposti a tenorrafia e immobilizzazione in un gesso, ha riscontrato un'incidenza di TVP del 46% rilevata mediante *screening* ecografico ⁹³. Nessuno dei pazienti in quest'ultimo studio ha ricevuto la profilassi del TEV. È stata anche osservata una variabilità nell'incidenza di TEV sintomatico. Uno studio su 1172 pazienti sottoposti a tenorrafia achillea che non avevano ricevuto profilassi per il TEV ha evidenziato un'incidenza di TEV sintomatico dello 0.76% ⁹³, mentre un altro studio ha riportato un TEV sintomatico nel 23.5% di 115 pazienti sottoposti a trattamento conservativo della rottura del tendine d'Achille ⁹⁴. Tuttavia, l'incidenza di TEV sintomatico è stata del 4.5% in una coorte di 288 pazienti con rottura del tendine d'Achille trattata conservativamente mediante uno tutore a gambaletto con carico e in assenza di profilassi per il TEV ⁹⁵. Il ruolo dell'ASA come profilassi del TEV rimane poco chiaro. Uno studio di controllo retrospettivo non ha rilevato alcuna riduzione del tasso di TEV nei pazienti con rottura del tendine d'Achille che avevano ricevuto ASA ⁹⁶.

Sono stati riesaminati alcuni ulteriori studi che erano di bassa qualità e/o includevano gruppi di pazienti molto ridotti. In base alla letteratura attuale, l'incidenza di TEV sintomatico nei pazienti con rottura del tendine d'Achille trattati chirurgicamente o conservativamente continua a risultare relativamente bassa. La letteratura disponibile non giustifica la somministrazione di routine della profilassi del TEV in pazienti con rottura del tendine d'Achille. In assenza di tale evidenza, si raccomanda di riservare la tromboprofilassi ai pazienti ad alto rischio di TEV, come determinato dai punteggi di stratificazione del rischio.

Bibliografia

86. Calder JDF, Freeman R, Domeij-Arverud E, van Dijk CN, Ackermann PW. Metaanalysis and suggested guidelines for prevention of venous thromboembolism (VTE) in foot and ankle surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Apr;24(4): 1409-20.
87. Aufwerber S, Heijne A, Edman G, Gravare Silbernagel K, Ackermann PW. Early mobilization does not reduce the risk of deep venous thrombosis after Achilles tendon rupture: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Jan;28(1):312-9.

88. Domeij-Arverud E, Labruto F, Latifi A, Nilsson G, Edman G, Ackermann PW. Intermittent pneumatic compression reduces the risk of deep vein thrombosis during post-operative lower limb immobilisation: a prospective randomised trial of acute ruptures of the Achilles tendon. *Bone Joint J.* 2015 May;97-B(5):675-80.
89. Domeij-Arverud E, Latifi A, Labruto F, Nilsson G, Ackermann PW. Can foot compression under a plaster cast prevent deep vein thrombosis during lower limb immobilisation? *Bone Joint J.* 2013 Sep;95-B(9):1227-31.
90. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med.* 2002 Sep 5;347(10):726-30.
91. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Larfars G, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *J Orthop Trauma.* 2007 Jan; 21(1):52-7.
92. Pedersen MH, Wahlsten LR, Grønberg H, Gislason GH, Petersen MM, Bonde AN. Symptomatic Venous Thromboembolism After Achilles Tendon Rupture: A Nationwide Danish Cohort Study of 28,546 Patients With Achilles Tendon Rupture. *Am J Sports Med.* 2019 Nov;47(13):3229-37.
93. Saarensilta IA, Edman G, Ackermann PW. Achilles tendon ruptures during summer show the lowest incidence, but exhibit an increased risk of re-rupture. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Dec;28(12):3978-86.
94. Robinson R, Wirt TC, Barbosa C, Amidi A, Chen S, Joseph RM, Fleischer AE. Routine Use of Low-Molecular-Weight Heparin For Deep Venous Thrombosis Prophylaxis After Foot and Ankle Surgery: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Foot Ankle Surg.* 2018 May - Jun;57(3):543-51.
95. Blanco JA, Slater G, Mangwani J. A Prospective Cohort Study of Symptomatic Venous Thromboembolic Events in Foot and Ankle Trauma: The Need for Stratification in Thromboprophylaxis? *J Foot Ankle Surg.* 2018 May - Jun;57(3):484-8.
96. Healy B, Beasley R, Weatherall M. Venous thromboembolism following prolonged cast immobilisation for injury to the tendo Achillis. *J Bone Joint Surg Br.* 2010 May;92(5):646-50.

Q7 - C'è un ruolo per la profilassi di routine del TEV nei pazienti sottoposti ad artrodesi di caviglia e/o retropiede?

Risposta/Raccomandazione. Il rischio di TEV dopo un intervento chirurgico di artrodesi della caviglia o del retropiede è molto basso; ancora minore è quello di EP che diventa estremamente rara nella forma fatale. Non è possibile raccomandare anticoagulanti di routine per la prevenzione del TEV a seguito di artrodesi elettiva di caviglia/retropiede in pazienti a basso rischio. Sono necessarie ulteriori ricerche di alta qualità sulla profilassi farmacologica.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.30%, in disaccordo 0.0%, astenuto 3.70% (forte consenso).

Razionale. Le argomentazioni a favore della profilassi per gli eventi di TEV nella chirurgia del piede e della caviglia sono nel migliore dei casi dubbie. Rispetto alla vastità della letteratura sulla sostituzione protesica totale dell'anca e del ginocchio o sul trauma, lo stato attuale delle conoscenze in merito a piede e caviglia si basa su pochi ampi studi di coorte⁹⁷⁻¹⁰². Pertanto, la vera incidenza del TEV è descritta solo parzialmente. In uno studio di prevalenza per la sorveglianza ecografica del TEV in pazienti a basso rischio dopo chirurgia elettiva del piede e della caviglia, il 25.4% dei pazienti presentava TEV clinicamente silente¹⁰³. Per contro, in uno studio su un singolo centro di un singolo chirurgo nell'arco di 10 anni, 22 su 2774 (0.79%) pazienti hanno sviluppato un TEV clinicamente sintomatico⁹⁷. Tuttavia, non sono stati riportati molti dati in merito a incidenza e prevenzione del TEV associato all'artrodesi della caviglia e del retropiede (sottoastraglica isolata, astragalo-scafoidea isolata, duplice o triplice artrodesi).

È stata condotta una revisione sistematica identificando 45 potenziali studi su 350 selezionati che presentano l'incidenza del TEV e la profilassi in pazienti sottoposti ad artrodesi della caviglia e del retropiede. Tuttavia, solo 29 hanno riportato l'incidenza del TEV dopo interventi di artrodesi della caviglia e del retropiede⁹⁸⁻¹²⁷. Nell'ambito degli 84337 interventi riportati, 333 pazienti (0.39%) hanno avuto un TEV mentre 32 pazienti (0.004%) hanno manifestato un'EP che in 2 (0.0003%) casi è stata fatale.

Solo due di questi studi hanno riportato la prescrizione della profilassi di routine per il TEV dopo l'intervento chirurgico (eparina a basso peso molecolare per 6 settimane¹²² e rivaroxaban per 4-6 settimane¹²³). L'incidenza di TEV nei due studi è stata del 2.2% (2/90). Solo uno dei due studi ha esaminato prospetticamente l'uso della profilassi farmacologica in pazienti che hanno assunto una dose giornaliera di rivaroxaban* fino a quando non

è stato loro concesso il carico come tollerato ¹²³. Cinque studi hanno riportato l'assenza di profilassi di routine per il TEV dopo chirurgia della caviglia e del retropiede ^{98,103,109,124,127}, con un'incidenza di TEV diagnosticato clinicamente dello 0.18% (13/7159). Paradossalmente, i pazienti sottoposti a tromboprofilassi hanno avuto una maggiore incidenza di TEV. Nessuno studio ha confrontato tipi diversi di anticoagulanti di routine. Non sono stati condotti RCT relativi alla profilassi di routine e al suo effetto sull'incidenza di TEV. Dei ventinove studi che hanno riportato l'incidenza di TEV nei pazienti sottoposti ad artrodesi di caviglia e retropiede, tre hanno eseguito un'analisi statistica per indagare quali casi fossero ad aumentato rischio di sviluppare un TEV ^{102,103,117}. Due studi hanno identificato l'obesità come un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di un TEV ^{102,117}. Altri fattori di rischio includono: il sesso femminile, l'aumento dell'età (non definita), la condizione di ricovero, la chirurgia non elettiva e l'aumento del tempo di tourniquet ¹⁰³⁻¹¹⁷.

L'incidenza di TEV ed EP riportata nei pazienti sottoposti ad artrodesi di caviglia e retropiede è bassa. Sebbene le prove sembrino suggerire che la profilassi di routine per l'intervento di artrodesi della caviglia e del retropiede non sia necessaria, bisogna essere cauti nell'utilizzare la scarsità di dati presenti in letteratura per prendere decisioni riguardanti la propria pratica chirurgica. Considerata la scarsità di dati di alta qualità sull'utilità della profilassi farmacologica a seguito di artrodesi di caviglia e retropiede, sono auspicabili ulteriori ricerche sullo studio degli effetti della tromboprofilassi sull'incidenza del TEV.

* **Indicazione non approvata in Italia.**

Bibliografia

97. Ahmad J, Lynch MK, Maltenfort M. Incidence and Risk Factors of Venous Thromboembolism After Orthopaedic Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec.* 2017 Oct;10(5):449-54.
98. Jameson SS, Augustine A, James P, Serrano-Pedraza I, Oliver K, Townshend D, Reed MR. Venous thromboembolic events following foot and ankle surgery in the English National Health Service. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Apr;93(4):490-7.
99. Jiang JJ, Schipper ON, Whyte N, Koh JL, Toolan BC. Comparison of perioperative complications and hospitalization outcomes after ankle arthrodesis versus total ankle arthroplasty from 2002 to 2011. *Foot Ankle Int.* 2015 Apr;36(4):360-8.
100. Menendez ME, Bot AGJ, Neuhaus V, Ring D, Johnson AH. Factors Influencing Discharge Disposition After Ankle Arthrodesis. *Foot Ankle Int.* 2014 Jun;35(6):578-83.

101. Probasco WV, Lee D, Lee R, Bell J, Labaran L, Stein BE. Differences in 30-day complications associated with total ankle arthroplasty and ankle arthrodesis: A matched cohort study. *Foot (Edinb)*. 2021 Mar;46:101750.
102. Werner BC, Burrus MT, Looney AM, Park JS, Perumal V, Cooper MT. Obesity Is Associated With Increased Complications After Operative Management of End-Stage Ankle Arthritis. *Foot Ankle Int*. 2015 Aug;36(8):863-70.
103. Sullivan M, Eusebio ID, Haigh K, Panti JP, Omari A, Hang JR. Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Low-Risk Patients After Elective Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int*. 2019 Mar;40(3):330-5.
104. Bednarz PA, Monroe MT, Manoli A 2nd. Triple arthrodesis in adults using rigid internal fixation: an assessment of outcome. *Foot Ankle Int*. 1999 Jun;20(6):356-63.
105. Berkes MB, Schottel PC, Weldon M, Hansen DH, Achor TS. Ninety-Five Degree Angled Blade Plate Fixation of High-Energy Unstable Proximal Femur Fractures Results in High Rates of Union and Minimal Complications. *J Orthop Trauma*. 2019 Jul;33(7):335-40.
106. Carranza-Bencano A, Tejero S, Del Castillo-Blanco G, Fernandez-Torres JJ, Alegrete-Parra A. Minimal incision surgery for tibiototalcalcaneal arthrodesis. *Foot Ankle Int*. 2014 Mar;35(3):272-84.
107. Chalayon O, Wang B, Blankenhorn B, Jackson JB 3rd, Beals T, Nickisch F, Saltzman CL. Factors Affecting the Outcomes of Uncomplicated Primary Open Ankle Arthrodesis. *Foot Ankle Int*. 2015 Oct;36(10):1170-9.
108. Chatellard R, Berhouet J, Brilhault J. Efficiency of locking-plate fixation in isolated talonavicular fusion. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2016 Jun;102(4)(Suppl):S235-9.
109. Chiodo CP, Martin T, Wilson MG. A technique for isolated arthrodesis for inflammatory arthritis of the talonavicular joint. *Foot Ankle Int*. 2000 Apr;21(4): 307-10.
110. Dannawi Z, Nawabi DH, Patel A, Leong JJH, Moore DJ. Arthroscopic ankle arthrodesis: are results reproducible irrespective of pre-operative deformity? *Foot Ankle Surg*. 2011 Dec;17(4):294-9.
111. Davies MB, Rosenfeld PF, Stavrou P, Saxby TS. A comprehensive review of subtalar arthrodesis. *Foot Ankle Int*. 2007 Mar;28(3):295-7.

112. DeVries JG, Berlet GC, Hyer CF. A retrospective comparative analysis of Charcot ankle stabilization using an intramedullary rod with or without application of circular external fixator—utilization of the Retrograde Arthrodesis Intramedullary Nail database. *J Foot Ankle Surg.* 2012 Jul-Aug;51(4):420-5.
113. DeVries JG, Nguyen M, Berlet GC, Hyer CF. The effect of recombinant bone morphogenetic protein-2 in revision tibiotalocalcaneal arthrodesis: utilization of the Retrograde Arthrodesis Intramedullary Nail database. *J Foot Ankle Surg.* 2012 Jul-Aug;51(4):426-32.
114. Duan X, Yang L, Yin L. Arthroscopic arthrodesis for ankle arthritis without bone graft. *J Orthop Surg Res.* 2016 Dec 1;11(1):154.
115. Ebalard M, Le Henaff G, Sigonney G, Lopes R, Kerhousse G, Brilhault J, Hutten D. Risk of osteoarthritis secondary to partial or total arthrodesis of the subtalar and midtarsal joints after a minimum follow-up of 10 years. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2014 Jun;100(4)(Suppl):S231-7.
116. Gross JB, Belleville R, Nespoli A, Poircuille JM, Coudane H, Mainard D, Galois L. Influencing factors of functional result and bone union in tibiotalocalcaneal arthrodesis with intramedullary locking nail: a retrospective series of 30 cases. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014 May; 24(4):627-33.
117. Huntley SR, Abyar E, Lehtonen EJ, Patel HA, Naranje S, Shah . Incidence of and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Spec.* 2019 Jun;12(3):218-27.
118. Klos K, Drechsel T, Gras F, Beimel C, Tiemann A, Hofmann GO, Mückley T. The use of a retrograde fixed-angle intramedullary nail for tibiocalcaneal arthrodesis after severe loss of the talus. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2009 Oct;4(2):95-102.
119. Mendicino RW, Catanzariti AR, Saltrick KR, Dombek MF, Tullis BL, Statler TK, Johnson BM. Tibiotalocalcaneal arthrodesis with retrograde intramedullary nailing. *J Foot Ankle Surg.* 2004 Mar-Apr;43(2):82-6.
120. Muckley T, Klos K, Drechsel T, Beimel C, Gras F, Hofmann GO. Short-term outcome of retrograde tibiotalocalcaneal arthrodesis with a curved intramedullary nail. *Foot Ankle Int.* 2011 Jan;32(1):47-56.
121. Richey JM, Ritterman Weintraub ML, Schuberth JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int.* 2019 Jan;40(1):98-104.

122. Rozis M, Benetos I, Afrati SR, Polyzois VD, Pneumáticos SG. Results and Outcomes of Combined Cross Screw and Ilizarov External Fixator Frame in Ankle Fusion. *J Foot Ankle Surg.* 2020 Mar - Apr;59(2):337-42.
123. Saragas NP, Ferrao PNF, Jacobson BF, Saragas E, Strydom A. The benefit of pharmacological venous thromboprophylaxis in foot and ankle surgery. *S Afr Med J.* 2017 Mar 29;107(4):327-30.
124. Saragas NP, Ferrao PNF, Saragas E, Jacobson BF. The impact of risk assessment on the implementation of venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg.* 2014 Jun;20(2):85-9.
125. Winson IG, Robinson DE, Allen PE. Arthroscopic ankle arthrodesis. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Mar;87(3):343-7.
126. Zelle BA, Gruen GS, McMillen RL, Dahl JD. Primary Arthrodesis of the Tibiotalar Joint in Severely Comminuted High-Energy Pilon Fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Jun 4;96(11):e91.
127. Dix B, Grant-McDonald L, Catanzariti A, Saltrick K. Preoperative Anemia in Hindfoot and Ankle Arthrodesis. *Foot Ankle Spec.* 2017 Apr;10(2):109-15.

Q8 - La profilassi di routine del TEV è necessaria per i pazienti sottoposti a intervento di PTC?

Risposta/Raccomandazione. Esistono dati contraddittori sul ruolo della profilassi farmacologica nella prevenzione degli eventi di TEV dopo intervento di PTC. I tassi di TEV dopo l'intervento di PTC sembrano essere sostanzialmente inferiori a quelli dopo interventi di PTA o PTG in assenza di profilassi farmacologica, ma non sono certamente trascurabili. Sottopopolazioni di pazienti, come quelli con una precedente storia di TEV o trombofilia nota, possono essere a rischio sufficientemente elevato da giustificare la profilassi farmacologica. È necessario chiarire ulteriormente le implicazioni della prolungata immobilizzazione al di sotto del ginocchio o del mancato carico, nonché il rapporto rischio-beneficio della profilassi farmacologica in ambito perioperatorio.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. Sebbene l'uso di routine della profilassi farmacologica sia ampiamente raccomandato dopo interventi di PTA e PTG, gli studi che esaminano il tasso di eventi di TEV come la TVP e l'EP dopo interventi di PTC sono scarsi e restano confusi dai limiti metodologici^{128,129}. È anche importante non formulare

raccomandazioni generalizzate che equiparano gli interventi di artroprotesi in tutte le articolazioni. Nel caso di PTA e PTG si tratta di interventi più prossimali che tecnicamente comportano la completa lussazione delle articolazioni coinvolte, potenzialmente stressando i vasi principali durante l'intervento chirurgico. Inoltre, dopo questi interventi la mobilizzazione postoperatoria immediata e il carico sono generalmente consentiti. Al contrario, l'intervento di PTC è più distale, l'articolazione della caviglia non viene completamente lussata, il sistema vascolare circostante non è distratto o angolato in modo acuto ma i pazienti generalmente vanno incontro a un periodo di immobilizzazione e assenza di carico. È quindi plausibile che l'intervento di PTC possa non aumentare l'incidenza di TVP o EP di per sé, ma, piuttosto, che i fattori di rischio specifici dell'ospite nei pazienti sottoposti all'intervento di PTC possano spiegare questa incidenza riportata ^{130,131}.

Uno studio retrospettivo di Jameson et al. che ha esaminato i tassi di TEV dopo intervento chirurgico al piede e alla caviglia all'interno del Servizio Sanitario Nazionale del Regno Unito (NHS), ha rilevato che tra 1633 pazienti sottoposti a intervento di PTC c'era stata una sola EP non fatale (0.06%) e nessuna TVP ¹³¹. Gli autori hanno concluso che "il tromboembolismo venoso dopo un intervento chirurgico al piede e alla caviglia è estremamente raro" e che "la profilassi non è necessaria nella maggior parte di questi pazienti". Tuttavia, lo studio si è basato su un database di ricoveri ospedalieri e ha identificato i pazienti che sono stati riammessi in un ospedale del NHS per TVP o EP a seguito di un intervento del piede e della caviglia. Giacché un numero considerevole di eventi di TEV non richiede sempre una riammissione ospedaliera, i dati riportati possono sottostimare il tasso reale di TEV dopo un intervento chirurgico del piede e della caviglia.

Una metanalisi su larga scala di Calder et al. ha raggruppato 43381 pazienti di 28 studi per valutare il tasso di TEV dopo la gestione sia chirurgica sia conservativa di patologie del piede e della caviglia ¹³². Si trattava di un insieme eterogeneo di studi di coorte retrospettivi, di coorte prospettici e controllati randomizzati, alcuni dei quali si concentravano esclusivamente sulla gestione conservativa. Gli autori hanno rilevato che i tassi complessivi di TEV clinicamente sintomatico erano 0.6% (intervallo di confidenza 95% [IC] 0.4-0.8%) e 1% (IC 95% 0.2-1.7%), rispettivamente con e senza l'uso di profilassi farmacologica. I tassi erano più alti nei pazienti sottoposti a indagine diagnostica con ecografia o flebografia indipendentemente dai sintomi, in cui l'incidenza di TEV con e senza profilassi farmacologica era rispettivamente 12.5% (IC 95% 6.8-18.2%) e 10.5% (IC 95% 5.0-15.9%). Gli autori hanno anche rilevato che i pazienti sottoposti a trattamento della rottura del tendine d'Achille avevano un tasso più alto di TEV rispetto alla popolazione generale (7% clinico e 35.3%

radiologico), il che li ha spinti a raccomandare la profilassi farmacologica per questa specifica popolazione chirurgica, mentre non si sono pronunciati in merito ai pazienti sottoposti a intervento di PTC.

Una revisione narrativa di Barg et al., che ha esaminato l'incidenza di TEV dopo intervento di PTC in 31 studi pubblicati tra il 1999 e il 2013, ha riscontrato un'ampia variabilità nei tassi di TEV che andavano da 0 a 9.8% e ha concluso che "l'incidenza di complicanze tromboemboliche era paragonabile a quella della trombosi venosa profonda sintomatica nei pazienti con protesi totale di ginocchio o di anca" ¹³³. Tuttavia, uno dei principali fattori di confondimento nell'analisi cumulativa di questi dati è stato il fatto che non sia stata eseguita una metanalisi formale e che l'uso della profilassi farmacologica fosse comune ma comunque variabile tra i singoli pazienti e tra gli studi. La tabulazione manuale degli studi inclusi ha rivelato che 3613 pazienti sono stati sottoposti a 3826 interventi di PTC, il che porta a un tasso complessivo di TVP del 1.3% e un tasso di EP dello 0.03% ¹³⁴. Data la sostanziale variabilità nell'uso della profilassi farmacologica e la non inclusione dei fattori di rischio del paziente per il TEV, non è stato possibile trarre una conclusione definitiva da questo studio.

Uno studio diverso di Barg et al. ha valutato il tasso di TEV sintomatico tra 665 pazienti sottoposti a 701 interventi di PTC, tutti trattati con EBPM per sei settimane dopo l'intervento ¹³⁵. Gli autori hanno riscontrato un tasso di TVP del 3.9% e hanno concluso che "l'incidenza di TVP sintomatica dopo intervento di artroprotesi della caviglia e uso di EBPM è paragonabile a quella dei pazienti sottoposti a intervento di PTG o PTA". Lo studio non ha raccomandato esplicitamente l'uso di routine della profilassi farmacologica dopo intervento di PTC, ma dato che tale profilassi viene somministrata di routine dopo intervento di PTG o PTA, si potrebbe sostenere che ciò implichi una raccomandazione simile da seguire per l'intervento di PTC ^{128,129}.

In una revisione retrospettiva di cartelle cliniche, Horne et al. hanno esaminato i tassi di TEV sintomatico tra 637 pazienti sottoposti a 664 interventi di PTC ¹³⁶. I chirurghi partecipanti hanno utilizzato EBPM per due settimane solo se venivano identificati dei "fattori di rischio" che comprendevano una precedente storia di TEV o una coagulopatia e hanno continuato la terapia antiplastrinica o anticoagulante tra i pazienti che assumevano tali farmaci prima dell'intervento. Complessivamente è stata riportata la comparsa di TVP da sola in due pazienti (0.31%) e di TVP ed EP in due pazienti (0.31%). Tra i 434 pazienti che non erano stati sottoposti a profilassi farmacologica prima o dopo l'intervento, solo due (0.46%) hanno sviluppato una TVP. Gli autori hanno concluso che "i pazienti senza fattori di rischio identificabili non sembrano richiedere la profilassi

farmacologica". In questo studio, tuttavia, 203 pazienti (31.9%) avevano o una storia di TEV o una trombofilia nota, e quindi sono stati sottoposti a profilassi farmacologica per due settimane, oppure erano in trattamento preoperatorio con acido acetilsalicilico, warfarin, EBPM, rivaroxaban, clopidogrel o dabigatran etexilato che è stato ripreso immediatamente dopo l'intervento. Presumibilmente, è quest'ultimo gruppo di pazienti con un maggiore carico di comorbidità, che sarebbe di interesse per i chirurghi che si occupano di piede e caviglia. Tuttavia, gli autori hanno sottolineato che non si sono verificati eventi emorragici che hanno richiesto un reintervento, né complicanze della ferita associate alla profilassi farmacologica, sebbene i tassi di complicanze operatorie non siano stati riportati in modo chiaro.

Altri studi che hanno esaminato le complicanze dopo intervento di PTC hanno riportato tassi di TVP tra 0% e 5.4%, ma erano studi di natura retrospettiva e incoerenti nelle indicazioni per la profilassi farmacologica e per la durata del suo utilizzo, nonché per la durata dell'immobilizzazione e dell'assenza di carico dopo l'intervento

137-144.

Lo studio di Horne et al. ha allargato lo spettro di complicanze catastrofiche derivanti dal TEV ¹³⁶. Un paziente con una precedente storia di TVP ha sviluppato una TVP bilaterale e un'EP massiva quattro settimane dopo l'intervento, nonostante gli fosse stata prescritta EBPM per le prime due settimane come da protocollo standard. Un secondo paziente a cui non era stata prescritta la profilassi farmacologica ha sviluppato EP bilaterale con dispnea e aumentato fabbisogno di ossigeno nella seconda giornata postoperatoria. Un altro paziente senza storia di TEV ha sviluppato una TVP femorale diagnosticata a 3 mesi, mentre un quarto ha sviluppato una TVP durante il trattamento con ASA. Perciò 3 dei 4 eventi di TEV si sono verificati in assenza di profilassi farmacologica, o perché ai pazienti non era mai stata prescritta una profilassi o perché la durata della prescrizione era terminata. Dato che gli autori non hanno riportato esplicitamente complicanze associate all'uso della profilassi farmacologica, ma hanno notato il verificarsi di diversi eventi di TEV, si potrebbe al contrario concludere che l'impiego di tali farmaci debba essere reso più "personalizzato". È quindi evidente che l'analisi rischio-beneficio del TEV dopo chirurgia del piede e della caviglia sia senza dubbio più sfumata di quella riportata da questo o da qualsiasi altro studio nella letteratura attuale.

Sebbene il TEV rimanga un rischio reale ma scarsamente definito dopo l'intervento di PTC e altri interventi del piede e della caviglia, va notato che numerosi altri studi hanno anche evidenziato il rischio di complicanze legate all'uso della profilassi farmacologica. Uno studio di Heijboer et al. ha confrontato il tasso di TEV e di

eventi emorragici avversi tra due coorti abbinate di 5286 pazienti sottoposti a chirurgia del piede e della caviglia con e senza profilassi farmacologica utilizzando la corrispondenza del punteggio di propensione ¹⁴⁵. Gli autori hanno riscontrato una riduzione di tre volte degli eventi di TEV, sebbene vi fosse un aumento di due volte degli eventi emorragici. Meno frequentemente discusso è il rischio di una forma immunogena di trombocitopenia indotta da eparina (HIT), che può verificarsi nello 0.2% dei pazienti ¹⁴⁶. La HIT comporta un tasso di amputazione del 22% e un tasso di mortalità del 11%, con un *case report* pubblicato che descrive un decesso dopo una singola dose di EBPM dopo un intervento chirurgico di piede e caviglia ¹⁴⁷. Separatamente, lo studio di Barg et al. ha osservato che, sebbene non vi fossero complicanze emorragiche, tre pazienti (0.5%) avevano sviluppato trombocitopenia entro il settimo giorno con una conta piastrinica che era scesa al di sotto di 100000/mm³ e si è risolta dopo l'interruzione dell'EBPM ¹³⁵. Ciononostante, i rischi degli agenti farmacologici per la profilassi dopo interventi del piede e della caviglia e altri tipi di chirurgia ortopedica sono raramente discussi nella letteratura corrente.

Vale la pena notare che anche l'immobilizzazione con gambaletto gessato e la condizione di assenza di carico sono stati implicati come fattori di rischio per il TEV ¹⁴⁸⁻¹⁵². Non tutti questi studi hanno dimostrato un effetto protettivo della profilassi farmacologica, e anzi alcuni hanno mostrato un rischio più elevato di TEV con l'impiego della profilassi, in gran parte a causa del *bias* di selezione con l'uso di tali agenti nei pazienti ad alto rischio. Lo studio di Barg et al. ha mostrato un tasso più elevato di TEV associato a una condizione di assenza di carico (OR: 3.57, IC 95% da 2.18 a 5.85, $p < 0.001$) ¹³⁵.

Nella chirurgia del piede e della caviglia, rispetto alla PTA e PTG, i fattori di rischio intrinseci del paziente svolgono un ruolo preponderante nel causare un episodio di TEV. I fattori di rischio identificati in letteratura comprendono età > 50 anni, immobilizzazione con tutore o gesso, rottura del tendine d'Achille, aumento del carico di comorbidità (come documentato da un indice di comorbidità di Charlson > 2), vene varicose, storia di TEV in un dato individuo o in un suo parente di primo grado, disturbo da ipercoagulabilità noto e artrite infiammatoria ^{130,131,148,153-155}. Questi fattori dovrebbero essere tenuti a mente quando si considera la profilassi farmacologica dopo intervento di PTC, soprattutto perché i fattori di rischio del paziente verosimilmente prevalgono sui fattori di rischio chirurgici quando si tratta di chirurgia del piede e della caviglia.

In sintesi, c'è un'enorme variabilità nel tasso riportato di eventi di TEV dopo l'intervento di PTC. Sebbene il tasso sia certamente inferiore rispetto a quello che segue la PTA o la PTG in assenza di profilassi

farmacologica, non è certamente trascurabile e le sottopopolazioni di pazienti con sovrapposte comorbidità restano decisamente ad alto rischio. Ciò include pazienti con una precedente storia di TEV o ipercoagulabilità. Sfortunatamente, i dati attuali sono in genere retrospettivi e limitati nella capacità di discernere i fattori di rischio specifici del paziente e pochi studi hanno valutato gli svantaggi dell'uso della profilassi farmacologica. Sono necessari RCT su larga scala per identificare i pazienti a rischio di TEV dopo intervento di PTC al fine di facilitare le discussioni su rischio-beneficio tra medici e pazienti.

Bibliografia

128. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
129. American Orthopaedic Foot & Ankle Society. Position Statement. The Use of Venous Thromboembolic Disease Prophylaxis in Foot and Ankle Surgery. 2020 Feb 11. Accessed August 24, 2021. https://www.aofas.org/docs/default-source/research-and-policy/vted-prophylaxis-in-foot-and-ankle-surgery-position-statement.pdf?sfvrsn=21490028_2
130. Hanslow SS, Grujic L, Slater HK, Chen D. Thromboembolic disease after foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int*. 2006 Sep;27(9):693-5.
131. Jameson SS, Augustine A, James P, Serrano-Pedraza I, Oliver K, Townshend D, Reed MR. Venous thromboembolic events following foot and ankle surgery in the English National Health Service. *J Bone Joint Surg Br*. 2011 Apr;93(4):490-7.
132. Calder JDF, Freeman R, Domeij-Arverud E, van Dijk CN, Ackermann PW. Metaanalysis and suggested guidelines for prevention of venous thromboembolism (VTE) in foot and ankle surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Apr;24(4):1409-20.
133. Barg A, Barg K, Schneider SW, Pagenstert G, Gloyer M, Henninger HB, Valderrabano V. Thromboembolic complications after total ankle replacement. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2013 Sep 28.
134. Guss D, DiGiovanni CW. Venous Thromboembolic Disease in Foot and Ankle Surgery. *JBJS Rev*. 2015 Dec 29;3(12):e6.

135. Barg A, Henninger HB, Hintermann B. Risk factors for symptomatic deep-vein thrombosis in patients after total ankle replacement who received routine chemical thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Jul;93(7):921-7.
136. Horne PH, Jennings JM, DeOrio JK, Easley ME, Nunley JA, Adams SB. Low incidence of symptomatic thromboembolic events after total ankle arthroplasty without routine use of chemoprophylaxis. *Foot Ankle Int.* 2015 Jun;36(6): 611-6.
137. Besse JL, Brito N, Lienhart C. Clinical evaluation and radiographic assessment of bone lysis of the AES total ankle replacement. *Foot Ankle Int.* 2009 Oct;30(10):964-75.
138. Haskell A, Mann RA. Perioperative complication rate of total ankle replacement is reduced by surgeon experience. *Foot Ankle Int.* 2004 May;25(5):283-9.
139. Hobson SA, Karantana A, Dhar S. Total ankle replacement in patients with significant pre-operative deformity of the hindfoot. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Apr;91(4):481-6.
140. Karantana A, Hobson S, Dhar S. The scandinavian total ankle replacement: survivorship at 5 and 8 years comparable to other series. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Apr;468(4):951-7.
141. Karantana A, Martin Geoghegan J, Shandil M, Dhar S. Simultaneous bilateral total ankle replacement using the S.T.A.R.: a case series. *Foot Ankle Int.* 2010 Jan; 31(1):86-9.
142. Knecht SI, Estin M, Callaghan JJ, Zimmerman MB, Alliman KJ, Alvine FG, Saltzman CL. The Agility total ankle arthroplasty. Seven to sixteen-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Jun;86(6):1161-71.
143. Lee KB, Cho SG, Hur CI, Yoon TR. Perioperative complications of HINTEGRA total ankle replacement: our initial 50 cases. *Foot Ankle Int.* 2008 Oct;29(10): 978-84.
144. Saltzman CL, Kadoko RG, Suh JS. Treatment of isolated ankle osteoarthritis with arthrodesis or the total ankle replacement: a comparison of early outcomes. *Clin Orthop Surg.* 2010 Mar;2(1):1-7.
145. Heijboer RRO, Lubberts B, Guss D, Johnson AH, Moon DK, Di- Giovanni CW. Venous Thromboembolism and Bleeding Adverse Events in Lower Leg, Ankle, and Foot Orthopaedic Surgery with and without Anticoagulants. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Mar 20;101(6):539-46.
146. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a metaanalysis. *Blood.* 2005 Oct 15;106(8):2710-5.

147. DiGiovanni CW. Current concepts review: heparin-induced thrombocytopenia. *Foot Ankle Int.* 2008 Nov;29(11):1158-67.
148. Testroote M, Stigter W, de Visser DC, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD006681.
149. Jørgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, Kirchhoff-Jensen R, Kjaer L, Kerbouche N, Leth-Espensen P, Narvestad E, Rasmussen SW, Sloth C, Tørholm C, Wille-Jørgensen P. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res.* 2002 Mar 15;105(6):477-80.
150. Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, Larfars G, Rosfors S, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Acta Orthop.* 2007 Aug;78(4):528-35.
151. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Larfars G, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *J Orthop Trauma.* 2007 Jan;21(1):52-7.
152. Riou B, Rothmann C, Lecoules N, Bouvat E, Bosson JL, Ravaud P, Samama CM, Hamadouche M. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with nonsurgical isolated lower limb injuries. *Am J Emerg Med.* 2007 Jun;25(5):502-8.
153. Mayle RE Jr, DiGiovanni CW, Lin SS, Tabrizi P, Chou LB. Current concepts review: venous thromboembolic disease in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int.* 2007 Nov;28(11):1207-16.
154. Prince RM 3rd, Lubberts B, Buda M, Guss D, DiGiovanni CW. Symptomatic venous thromboembolism after non-operatively treated foot or ankle injury. *J Orthop Res.* 2019 Jan;37(1):190-6.
155. SooHoo NF, Eagan M, Krenek L, Zingmond DS. Incidence and factors predicting pulmonary embolism and deep venous thrombosis following surgical treatment of ankle fractures. *Foot Ankle Surg.* 2011 Dec;17(4):259-62.

Chirurgia della mano e del polso

Q1 - Nella chirurgia della mano quali interventi chirurgici possono essere considerati maggiori e quali minori relativamente al rischio di TEV?

Risposta/Raccomandazione. Nella chirurgia della mano devono essere considerati "maggiori" gli interventi chirurgici che comportano l'anestesia generale per più di 90 minuti oppure richiedono il riposo a letto o la deambulazione limitata dopo l'intervento oppure prevedono il reimpianto o il trasferimento di tessuto vascolarizzato libero.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 90.48%, in disaccordo 4.76%, astenuto 4.76% (forte consenso).

Razionale. I fattori di rischio per il tromboembolismo venoso (TEV) a seguito di un intervento chirurgico alla mano sono scarsamente studiati. Ciò è in parte dovuto alla bassissima incidenza di questi eventi avversi, che è stata determinata pari allo 0.0018% da Hastie et al. in un campione di 3357 interventi chirurgici consecutivi agli arti superiori ¹. Di conseguenza, è estremamente difficile stratificare gli interventi in categorie ad alto o basso rischio di TEV. Alcuni studi sul rischio di TEV dopo intervento chirurgico hanno incluso la chirurgia della mano e del polso nei loro campioni. Uno studio di Keller et al. sul TEV a seguito di interventi chirurgici di endoprotesi ha incluso 183420 interventi sugli arti superiori riportando un'incidenza di TEV dello 0.4% (2.69 volte inferiore a quella dell'intervento di endoprotesi sugli arti inferiori), ma non ha differenziato gli interventi tra mano, polso, gomito e spalla ². Allo stesso modo, gli studi che valutano la profilassi del TEV dopo trapianto di tessuto libero hanno incluso i trapianti di tessuto degli arti superiori. Ricci et al. hanno raccomandato la profilassi del TEV con eparina sottocutanea dopo lembi liberi degli arti superiori, ma hanno basato questa raccomandazione sull'opinione di esperti, data la mancanza di prove disponibili ³. Uno studio del database del *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) sul TEV a seguito di chirurgia plastica, ha analizzato 19276 interventi di chirurgia plastica eseguiti in anestesia generale, riscontrando un'incidenza di TEV del 1.3% nei casi di durata superiore a 5 ore, mentre in quelli di durata inferiore a 5 ore l'incidenza di TEV è stata inferiore a 0.36%. All'interno di questo campione non sono stati riscontrati interventi alla mano che abbiano provocato più di due eventi di TEV, sebbene non sia stato riportato il numero totale di interventi chirurgici alla mano complicati da TEV ⁴. Le linee guida di consenso della *British Society for Surgery of the Hand* (BSSH) attualmente raccomandano la profilassi meccanica del TEV per i casi in

anestesia generale di durata > 90 minuti e/o nei pazienti con almeno un fattore di rischio per TEV, raccomandando altresì di prendere in considerazione la profilassi farmacologica nei pazienti sottoposti ad anestesia generale di durata > 90 minuti che abbiano più di un fattore di rischio o siano in condizione di immobilità prolungata ⁵.

Data la mancanza di prove che distinguano gli interventi chirurgici della mano ad alto e basso rischio, sono necessari ulteriori studi su questo argomento e le attuali raccomandazioni si basano su un consenso di opinioni tra gli esperti.

Bibliografia

1. Hastie GR, Pederson A, Redfern D. Venous thromboembolism incidence in upper limb orthopedic surgery: do these procedures increase venous thromboembolism risk? J Shoulder Elbow Surg. 2014 Oct;23(10):1481-4.
2. Keller K, Hobohm L, Engelhardt M. Risk of venous thromboembolism after endoprosthetic surgeries: lower versus upper extremity endoprosthetic surgeries. Heart Vessels. 2019 May;34(5):815-23.
3. Ricci JA, Crawford K, Ho OA, Lee BT, Patel KM, Iorio ML. Practical Guidelines for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Free Tissue Transfer. Plast Reconstr Surg. 2016 Nov;138(5):1120-31.
4. Mlodinow AS, Khavanin N, Ver Halen JP, Rambachan A, Gutowski KA, Kim JYS. Increased anaesthesia duration increases venous thromboembolism risk in plastic surgery: A 6-year analysis of over 19,000 cases using the NSQIP dataset. J Plast Surg Hand Surg. 2015;49(4):191-7.
5. Roberts DC, Warwick DJ. Updated recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in hand, wrist and elbow surgery. J Hand Surg Eur Vol. 2019 Dec;44(10):1107-8.

Q2 - Nei pazienti sottoposti a chirurgia del polso è necessaria una profilassi di routine per il TEV?

Risposta/Raccomandazione. Nei pazienti sottoposti a chirurgia del polso non è necessaria una profilassi di routine per il TEV, che si dovrebbe invece prendere in considerazione nei casi con un'importante storia familiare di TEV o nei pazienti che non sono in grado di deambulare nel perioperatorio.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.45%, in disaccordo 0.00%, astenuto 4.55% (forte consenso)

Razionale. I dati relativi al tasso di TEV a seguito di interventi chirurgici a carico del polso sono limitati. Numerosi studi che valutano i tassi complessivi di complicanze a seguito di interventi chirurgici sul polso non

riportano complicanze tromboemboliche. Una metanalisi di Stone et al., su 3628 pazienti che avevano continuato o sospeso la terapia anticoagulante o antiaggregante per interventi chirurgici alla mano e al polso, ha dimostrato l'assenza di TEV in entrambi i gruppi, sebbene la qualità complessiva delle prove fosse bassa ⁶. Una revisione di Hastie et al. di 3357 interventi chirurgici consecutivi agli arti superiori in un singolo ospedale dal 2009 al 2012 ha riscontrato un solo evento di TEV costituito da un caso di embolia polmonare (EP) bilaterale dopo intervento di decompressione del tunnel carpale in una donna di 77 anni con un'anamnesi di molteplici trombosi venose profonde (TVP) ⁷. Uno studio di Ahsan et al. ha valutato un totale di 11002 artroscopie del polso e non ha riportato alcun TEV ⁸. Analogamente una revisione di Greene et al. non ha riscontrato casi di TEV conseguente ad artroscopia del gomito o del polso ⁹. Sono stati segnalati casi isolati di TEV dopo chirurgia bilaterale dell'arto superiore. Igeta et al. hanno riportato un'EP in una donna di 80 anni dopo intervento di osteosintesi di fratture bilaterali esposte del radio distale, in una situazione di immobilità durata 9 giorni dopo il ricovero ¹⁰. Kim et al. hanno segnalato un'EP dopo release bilaterale del tunnel carpale in una paziente con un'anamnesi di EP pregressa che era in trattamento con warfarin. Va notato che il warfarin era stato interrotto per l'intervento chirurgico ¹¹. Watanabe et al. hanno riferito di due casi di EP dopo intervento chirurgico all'arto superiore: uno a seguito di una frattura bilaterale del radio distale in un paziente allettato per 4 giorni prima dell'intervento e l'altro che riguardava la vena succlavia in un paziente con un arto immobilizzato per un lembo inguinale ¹².

Nei pazienti senza fattori di rischio importanti e senza immobilizzazione prolungata, la profilassi di routine del TEV non è richiesta per la chirurgia del polso. Nei pazienti con fattori di rischio per il TEV che comprendono l'immobilizzazione prolungata, deve essere presa in considerazione la profilassi del TEV.

Bibliografia

6. Stone MJ, Wilks DJ, Wade RG. Hand and wrist surgery on anticoagulants and antiplatelets: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020 Aug;73(8):1413-23.
7. Hastie GR, Pederson A, Redfern D. Venous thromboembolism incidence in upper limb orthopedic surgery: do these procedures increase venous thromboembolism risk? *J Shoulder Elbow Surg.* 2014 Oct;23(10):1481-4.
8. Ahsan ZS, Yao J. Complications of Wrist and Hand Arthroscopy. *Hand Clin.* 2017 Nov;33(4):831-8.
9. Greene JW, Deshmukh AJ, Cushner FD. Thromboembolic complications in arthroscopic surgery. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2013 Jun;21(2):69-74.

10. Igeta Y, Naito K, Sugiyama Y, Kaneko K, Obayashi O. Pulmonary thromboembolism after operation for bilateral open distal radius fractures: a case report. BMC Res Notes. 2014 Jan 14;7:36.
11. Kim JD, Kim JT, Gan AWT, Youn S, Kim YH. Pulmonary artery re-thrombosis following interruption of anti-thrombotic therapy for bilateral carpal tunnel release surgery: an update of current protocols. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Jul; 66(7):999-1002.
12. Watanabe M, Hara K, Moriya K, Miura K. Pulmonary embolism after the operation of the upper extremity. Report of 2 cases. Kossetsu. 2012;34: 409-12.

Q3 - Nei pazienti sottoposti a chirurgia delle dita è necessaria una profilassi di routine per il TEV?

Risposta/Raccomandazione. Nei pazienti sottoposti a chirurgia delle dita o del pollice non è necessaria di routine la profilassi del TEV, che invece può essere indicata nei pazienti sottoposti a reimpianto delle dita o a chirurgia microvascolare con tempo operatorio prolungato.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 90.91%, in disaccordo 4.55%, astenuto 4.55% (forte consenso)

Razionale. I dati pubblicati sul TEV a seguito di chirurgia delle dita e del pollice sono estremamente limitati. La letteratura disponibile si è concentrata sul reimpianto delle dita, che ha tempi operatori lunghi e può essere associato a una ridotta deambulazione postoperatoria. Per contro, dopo il reimpianto molti pazienti vengono sottoposti a tromboprofilassi per proteggere il dito reimpiantato da una trombosi occlusiva. Barzin et al. hanno analizzato un database nazionale di 15413 reimpianti dal 1998 al 2007 riscontrando un tasso di 19.55 eventi di TEV per 1000 dimissioni, tasso che non era più alto nei pazienti di età superiore a 65 anni ¹³. Leung et al. hanno riferito di un'EP postoperatoria fatale con TVP degli arti inferiori a seguito del reimpianto di un dito, ma non sono stati in grado di identificare altri casi simili in letteratura ¹⁴. Una revisione di Roberts et al. su interventi chirurgici a carico del gomito, del polso e della mano ha identificato 9 casi di TEV, tutti a seguito di un intervento chirurgico prossimale rispetto al polso ¹⁵. Hastie et al. hanno analizzato 3357 interventi chirurgici consecutivi sugli arti superiori effettuati in un unico centro dal 2009 al 2012 riscontrando un solo caso di TEV dopo un intervento chirurgico sulle dita: si trattava di un uomo di 46 anni con EP segmentale bilaterale a seguito di artrodesi metacarpo-falangea del pollice nel contesto di una forte storia familiare di TEV ¹⁶.

In definitiva, il rischio di TEV dopo interventi chirurgici sulle dita diversi dal reimpianto sembra essere estremamente basso, pertanto la profilassi di routine del TEV non sembra essere necessaria in questa categoria di pazienti.

Bibliografia

13. Barzin A, Hernandez-Boussard T, Lee GK, Curtin C. Adverse events following digital replantation in the elderly. J Hand Surg Am. 2011 May;36(5):870-4.
14. Leung ASM, Fok MWM, Fung BKK. Fatal bilateral lower-limb deep vein thrombosis and pulmonary embolism following single digit replantation. Hong Kong Med J. 2015 Jun;21(3):283-5.
15. Roberts DC, Warwick DJ. Venous thromboembolism following elbow, wrist and hand surgery: a review of the literature and prophylaxis guidelines. J Hand Surg Eur. Vol 2014 Mar;39(3):306-12.
16. Hastie GR, Pederson A, Redfern D. Venous thromboembolism incidence in upper limb orthopedic surgery: do these procedures increase venous thromboembolism risk? J Shoulder Elbow Surg. 2014 Oct;23(10):1481-4.

Q4 - Gli anticoagulanti devono essere interrotti prima di eseguire interventi chirurgici a carico della mano e del polso?

Risposta/Raccomandazione. Non è necessario sospendere i farmaci antiaggreganti e anticoagulanti nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici a carico della mano e del polso, soprattutto nei pazienti ad alto rischio di TEV e in quelli sottoposti a intervento di decompressione del tunnel carpale.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 90.91%, in disaccordo 4.55%, astenuto 4.55% (forte consenso).

Razionale. I farmaci anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici sono in genere utilizzati per prevenire eventi trombotici primari o recidivanti ¹⁷. L'effetto collaterale più comune del trattamento anticoagulante o antiaggregante è la tendenza a sanguinare con conseguenti ecchimosi, formazione di ematomi e potenziali problemi di guarigione della ferita.

La gestione della terapia anticoagulante nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici è difficoltosa, poiché l'interruzione dell'anticoagulante per un intervento aumenta transitoriamente il rischio di tromboembolismo. Al contempo, la chirurgia e gli interventi invasivi hanno rischi emorragici associati che vengono accresciuti

dall'anticoagulante somministrato. Pertanto, è necessario prendere una decisione ponderando il rischio emorragico e il rischio di eventi tromboembolici ¹⁸.

Una revisione recente ha dimostrato che la continuazione o l'interruzione della terapia antiaggregante prima di un intervento chirurgico non cardiaco può fare poca o nessuna differenza in termini di mortalità, emorragia che richiede un intervento chirurgico o una trasfusione, ed eventi ischemici ¹⁹. Inoltre, una recente metanalisi ha concluso che l'interruzione della terapia anticoagulante in pazienti che richiedevano interventi invasivi non ha comportato un aumento degli eventi tromboembolici e ha protetto contro emorragie maggiori ²⁰. Tuttavia, nessuno di questi studi includeva la chirurgia dell'arto superiore.

La chirurgia della mano e del polso è generalmente considerata a basso rischio emorragico. Tuttavia, non è chiaro dove gli specifici interventi su mano e polso si posizionino in termini di rischio emorragico ^{21,22}. Pertanto, continua ad esserci un'ampia variabilità nella pratica quotidiana in merito alla gestione dei farmaci antiaggreganti e anticoagulanti nei pazienti sottoposti a chirurgia della mano o del polso ²³.

Nove studi di coorte ²⁴⁻³² e una metanalisi ³³ hanno esaminato l'effetto dei farmaci antiaggreganti e anticoagulanti sul tasso di complicanze nella chirurgia della mano o del polso. Di questi nove studi, quattro ^{26,28,29,32} erano retrospettivi e cinque ^{24,25,27,30,31} erano prospettici. In cinque studi ^{24,26-29} è stato valutato l'effetto degli antiaggreganti piastrinici, mentre quattro studi ^{25,30-32} hanno esaminato gli anticoagulanti o un elevato rapporto internazionale normalizzato (INR). L'intervento chirurgico è stato eseguito senza tourniquet in uno studio ²⁶, con rilascio del tourniquet ed emostasi prima della sutura cutanea in un secondo studio ²⁸ e in base alla preferenza del chirurgo in altri due studi ^{24,25}. La tempistica del rilascio del tourniquet rispetto alla sutura cutanea non è stata specificata nei restanti studi. Nella loro metanalisi Stone et al. ³³ hanno riscontrato che la chirurgia della mano e del polso su pazienti scoagulati non ha influenzato il rischio di reintervento per emorragia. La continuazione degli anticoagulanti non ha influenzato il rischio di ematoma o ecchimosi postoperatori entro 14 giorni, sebbene la qualità delle prove fosse molto bassa. Similmente, gli antiaggreganti non hanno influenzato né il rischio di reintervento per emorragia postoperatoria, né il rischio di ematomi o ecchimosi, sebbene la qualità delle prove fosse bassa.

Gli studi descritti presentano diversi limiti. In primo luogo, hanno incluso solo interventi chirurgici distali al polso e la stragrande maggioranza riguardava la decompressione del tunnel carpale, cosicché resta da vedere se questi risultati possano essere estrapolati ad altri interventi. In secondo luogo, il tipo di anestesia non è stato

specificato in tutti gli studi ^{24,25,31,32} e non è chiaro se rispetto alle complicanze emorragiche postoperatorie sia vantaggioso utilizzare l'anestesia generale, un blocco neuroassiale ^{27,30} o l'anestesia locale ^{28,30} da sola o con epinefrina ^{26,29}. In terzo luogo, è stato dimostrato che l'anestesia locale senza sedazione e senza tourniquet (*Wide-awake Local Anesthesia No Tourniquet* - WALANT) negli interventi chirurgici minori della mano riduce il disagio associato al tourniquet e migliora l'esperienza perioperatoria del paziente ³⁴, ma solo uno studio non ha utilizzato un tourniquet ²⁶. Considerati questi risultati relativamente alle complicanze emorragiche, non è possibile formulare raccomandazioni definitive sul fatto che se si debba operare con o senza tourniquet. Nella chirurgia ortopedica, gli anticoagulanti vengono generalmente sospesi a causa del rischio emorragico e continua a esserci scarsità di dati relativi alla chirurgia della mano o del polso. La metanalisi di Stone et al. ³³ suggerisce che i farmaci antiaggreganti e anticoagulanti possano essere continuati in sicurezza nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico del tunnel carpale e nei pazienti ad alto rischio di TEV. Per gli altri interventi chirurgici elettivi della mano o del polso le prove sono meno convincenti, comunque, a meno che non si avverta una forte necessità di interrompere il trattamento, probabilmente la terapia anticoagulante dovrebbe essere proseguita nel periodo perioperatorio.

Bibliografia

17. Barlow BT, Hannon MT, Waldron JE. Preoperative Management of Antithrombotics in Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Dec 1;27(23): 878-86.
18. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, Samama CM, Siegal D, Tafur A, Verhamme P, Douketis JD; SSC Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Haemostasis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov;17(11): 1966-72.
19. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 18;7:CD012584.

20. Hovaguimian F, K"oppel S, Spahn DR. Safety of Anticoagulation Interruption in Patients Undergoing Surgery or Invasive Procedures: A Systematic Review and Metaanalyses of Randomized Controlled Trials and Non-randomized Studies. *World J Surg.* 2017 Oct;41(10):2444-56.
21. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, Spinler SA. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Feb 21;69(7):871-98.
22. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27;373(9):823-33.
23. Tsoon M, Hallam MJ. Anticoagulation therapy and hand surgery: Do we worry too much? *Indian J Plast Surg.* 2015 Sep-Dec;48(3):326-7.
24. Bogunovic L, Gelberman RH, Goldfarb CA, Boyer MI, Calfee RP. The impact of antiplatelet medication on hand and wrist surgery. *J Hand Surg Am.* 2013 Jun; 38(6):1063-70.
25. Bogunovic L, Gelberman RH, Goldfarb CA, Boyer MI, Calfee RP. The Impact of Uninterrupted Warfarin on Hand and Wrist Surgery. *J Hand Surg Am.* 2015 Nov; 40(11):2133-40.
26. Boogaarts HD, Verbeek ALM, Bartels RHMA. Surgery for carpal tunnel syndrome under antiplatelet therapy. *Clin Neurol Neuro- surg.* 2010 Nov;112(9):791-3.
27. Brunetti S, Petri GJ, Lucchina S, Garavaglia G, Fusetti C. Should aspirin be stopped before carpal tunnel surgery? A prospective study. *World J Orthop.* 2013 Oct 18;4(4):299-302.
28. Jivan S, Southern S, Majumder S. Re: the effects of aspirin in patients undergoing carpal tunnel decompression. *J Hand Surg Eur.* Vol 2008 Dec;33(6): 813-4.
29. Kaltenborn A, Frey-Wille S, Hoffmann S, Wille J, Schulze C, Settje A, Vogt PM, Gutcke A, Ruettermann M. The Risk of Complications after Carpal Tunnel Release in Patients Taking Acetylsalicylic Acid as Platelet Inhibition: A Multicenter Propensity Score-Matched Study. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Feb;145(2):360e-7e.
30. Naito K, Lequint T, Zemirline A, Gouzou S, Facca S, Liverneaux P. Should we stop oral anticoagulants in the surgical treatment of carpal tunnel syndrome? *Hand (N Y).* 2012 Sep;7(3):267-70.

31. Nandoe Tewarie RDS, Bartels RHMA. The perioperative use of oral anticoagulants during surgical procedures for carpal tunnel syndrome. A preliminary study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Jul;152(7):1211-3.
32. Zimmerman RM, Paryavi E, Zimmerman NB, Means KR Jr. Complications after hand surgery in patients with a raised International Normalized Ratio. *J Hand Surg Eur*. Vol 2017 Sep;42(7):742-6.
33. Stone MJ, Wilks DJ, Wade RG. Hand and wrist surgery on anticoagulants and antiplatelets: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 Aug;73(8):1413-23.
34. Kurtzman JS, Etcheson JJ, Koehler SM. Wide-awake Local Anesthesia with No Tourniquet: An Updated Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Mar 26;9(3):e3507.

Chirurgia dell'anca e del ginocchio

Q1 - Il tromboembolismo venoso conseguente alla sostituzione protesica articolare totale è un *never event*?

Risposta/Raccomandazione. Il tromboembolismo venoso (TEV) dopo la sostituzione protesica articolare totale (TJR) d'elezione continua a verificarsi nonostante le varie strategie di profilassi e non dovrebbe essere considerato un *never event*.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.87%, in disaccordo 5.13%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Come parte di un'iniziativa per affrontare la qualità dell'assistenza e controllare i costi sanitari, nel 2002 i *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS) degli Stati Uniti hanno definito i "never events" come condizioni patologiche acquisite in ospedale considerate ragionevolmente prevenibili ¹. Nel 2008 i CMS hanno aggiunto la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP) conseguente all'intervento di artroprotesi del ginocchio (PTG) e artroprotesi dell'anca (PTA) ².

Storicamente, la TVP e l'EP erano un rischio importante per i pazienti sottoposti a TJR. In uno studio su 7959 pazienti tra il 1962 e il 1973, Charnley et al. hanno riportato un tasso del 7.89% per l'EP non fatale e del 1.04% per l'EP fatale, che costituiva la più alta causa di morte dopo l'intervento di PTA ³. Coventry et al. hanno identificato un gruppo di 2012 pazienti sottoposti a intervento di PTA dal 1969 al 1971 di cui 58 non avevano ricevuto profilassi farmacologica dopo il quinto giorno postoperatorio e hanno osservato tassi pari a 3.4% per la TVP, 5.2% per l'EP non fatale e 3.4% per l'EP fatale ^{4,5}. In una serie di casi trattati tra il 1990 e il 1991 Warwick et al. hanno identificato 1162 pazienti sottoposti a intervento di PTA senza profilassi farmacologica di routine, con TVP confermata mediante flebografia nel 1.89% dei pazienti e un tasso di EP del 1.20%, con un successivo tasso di mortalità dello 0.34% ⁶.

I primi studi hanno dimostrato un'incidenza molto più alta di TEV per l'intervento di PTG ^{7,8}, tuttavia la TVP nei pazienti con PTG si verifica distalmente nel polpaccio, ha meno probabilità di evolvere in un'EP, che è stata osservata a un tasso del 1.3% ⁹ con decessi dallo 0.19 allo 0.4% ^{9,10}. Stulberg et al. hanno esaminato una serie di 638 pazienti dal 1974 al 1979 nell'ambito dei quali 49 pazienti inavvertitamente non avevano ricevuto la profilassi: una percentuale impressionante di questi pazienti, pari a 83%, ha sviluppato una TVP ¹¹.

In uno studio prospettico con 34397 interventi consecutivi e non selezionati di PTA e PTG, 32 pazienti (0.09%) hanno manifestato un TEV dopo una media di due giorni nonostante la tromboprofilassi in corso ¹². Tutti gli interventi chirurgici sono stati eseguiti in modalità *fast-track* con mobilitazione e dimissione accelerate. Un altro studio ha mostrato un'incidenza di TEV a 90 giorni dello 0.41% dopo intervento di protesi monocompartimentale di ginocchio ¹³; tutti i pazienti erano stati sottoposti a tromboprofilassi fino alla dimissione ed erano stati operati in modalità *fast-track* con una degenza media di un giorno.

Essendo il TEV una complicanza comune e potenzialmente pericolosa dopo l'intervento di PTG e PTA, sono state sviluppate e studiate strategie sicure ed efficaci per la sua prevenzione. Con il warfarin a dosaggio titolato a un rapporto internazionale normalizzato (INR) da 1.5 a 2.0 e somministrato per circa sei settimane, la TVP si è verificata a un tasso compreso tra 0.2 e 1% con un tasso di EP non fatale compreso tra 0.1 e 0.3% ¹⁴⁻¹⁶. Si è riscontrato che il warfarin utilizzato dopo l'intervento di PTA o PTG riduce costantemente i tassi di TEV, ma può portare a un rischio significativo di complicanze emorragiche ¹⁷⁻¹⁹.

L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) è stata usata per la profilassi postoperatoria del TEV. Per l'intervento di PTA sono stati riportati tassi di TVP da 8 a 20.8% con EBPM rispetto a 14-23.2% con warfarin, con un tasso di EP non fatale da 0 a 0.2% con l'EBPM. Per l'intervento di PTG i tassi di TVP variano da 23 a 45% con EBPM vs 23.2-51.7% con warfarin, mentre il tasso di EP non fatale va da 0 a 0.2% con EBPM vs a 0-0.3% con warfarin ²⁰⁻²³. Di recente gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) hanno guadagnato popolarità per la profilassi del TEV grazie alla facilità di somministrazione e al fatto che non sia necessario il loro monitoraggio ⁹. Con il rivaroxaban somministrato dopo l'intervento di PTA si è avuta un'incidenza di TVP da 0.8 a 1.6% rispetto a 3.4-6.5% con EBPM e un tasso di EP non fatale da 0.1 a 0.3% vs 0.1-0.5% con EBPM ^{24,25}. Utilizzando rivaroxaban dopo l'intervento di PTG, si è osservato un tasso di TVP di 6.3-6.9% rispetto a 9.0-18.2% con EBPM, con un tasso di EP non fatale di 0-0.3% rispetto a 0.5% per EBPM ^{26,27}. Quando per la tromboprofilassi dopo l'intervento di PTA è stato impiegato l'apixaban, l'incidenza di TVP è stata 1.1% vs 3.6% con EBPM e il tasso di EP non fatale è stato 0.1% vs 0.2% con EBPM ²⁸. Utilizzando l'apixaban per la tromboprofilassi dopo l'intervento di PTG, l'incidenza di TVP è risultata pari a 7.8-14.6% rispetto a 8.2-24.4% con EBPM, il tasso di EP non fatale è stato 0.26-1.0% con apixaban rispetto a 0-0.4% con EBPM e il tasso di EP fatale è stato di 0.1- 0.13% con apixaban rispetto a 0% con EBPM ^{29,30}. Utilizzando dabigatran per la profilassi dopo intervento di PTA, si è osservata un'incidenza di TVP di 5.1-8.0% vs 6.4-

8.6% con EBPM, un tasso di EP non fatale di 0.1-0.4% per dabigatran vs 0.2-0.3% per EBPM e un tasso di EP fatale di 0.1% con dabigatran^{31,32}. Nell'ambito dell'intervento di PTG, l'incidenza di TVP è stata da 29.9 a 40.1% per dabigatran vs 24.6-37.3% per EBPM, con un tasso di EP non fatale da 0 a 1.0% per dabigatran vs 0.8% per EBPM^{33,34}. L'acido acetilsalicilico (ASA) ha dimostrato di essere un agente profilattico efficace dopo l'intervento di PTA e PTG, con un tasso riportato di TVP che arriva a 2.6% e con tassi che variano da 0.14 a 0.6% per l'EP non fatale e da 0.7 a 0.2% per l'EP fatale³⁵⁻³⁸. Uno studio controllato randomizzato (RCT) prospettico ha confrontato ASA e warfarin in pazienti a rischio standard sottoposti a intervento di PTG o PTA, riportando un tasso di TVP ed EP maggiore per ASA rispetto a warfarin (4.6 vs 0.7% e 7.9 vs 1.2%, rispettivamente)³⁹. Per i pazienti a rischio "tipico" di TEV dopo intervento di PTG e PTA, le linee guida AAOS sostengono l'ASA per la tromboprofilassi⁴⁰.

L'incidenza di TEV dopo TJR è stata ridotta anche da interventi non farmacologici. Anestesia regionale, anestesia ipotensiva, dispositivi di compressione pneumatica intermittente (IPCD), programmi di gestione ottimizzata della perdita ematica, protocolli di riabilitazione rapida e protocolli di stratificazione del rischio hanno tutti contribuito alla diminuzione del TEV nel tempo⁴¹⁻⁴⁹. Tuttavia, anche se questo tipo di interventi vengono combinati con il più aggressivo degli interventi farmacologici, i tassi di EP e TVP non sono zero. La predisposizione genetica al tromboembolismo non è stata ben definita e non è ancora facilmente identificata a livello laboratoristico⁵⁰⁻⁵³. Finché questo esame non sarà disponibile, il TEV dopo intervento di TJR non sarà un *never event*.

Il TEV postoperatorio è stato e continua ad essere una preoccupazione costante per i chirurghi ortopedici che eseguono un intervento di TJR. Prima dell'avvento della profilassi, la TVP e l'EP erano eventi comuni e una delle principali cause di decesso. La profilassi con warfarin, EBPM e DOAC ha ridotto i tassi di TEV, tuttavia gli studi mostrano una presenza persistente di TEV nonostante i regimi di trattamento esaminati. La profilassi del TEV è un equilibrio tra la riduzione della malattia tromboembolica e la mitigazione delle complicanze chirurgiche associate agli anticoagulanti^{15,54-56}. Le attuali strategie relative al miglior regime profilattico per ogni singolo paziente restano allo studio^{40,57}. Considerata la continua presenza di TEV con i regimi profilattici attualmente disponibili, il TEV dopo interventi di PTA e PTG non dovrebbe essere considerato un *never event*.

Bibliografia

1. Adelani MA, Keeney JA, Nunley RM, Clohisy JC, Barrack RL. Readmission following total knee arthroplasty: venous thromboembolism as a "never event" is a counterproductive misnomer. *J Arthroplasty*. 2013 May;28(5):747-50.
2. Streiff MB, Haut ER. The CMS ruling on venous thromboembolism after total knee or hip arthroplasty: weighing risks and benefits. *JAMA*. 2009 Mar 11;301(10): 1063-5.
3. Johnson R, Green JR, Charnley J. Pulmonary embolism and its prophylaxis following the Charnley total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 1977;(127):123-32.
4. Coventry MB, Nolan DR, Beckenbaugh RD. "Delayed" prophylactic anticoagulation: a study of results and complications in 2,012 total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1973 Oct;55(7):1487-92.
5. Coventry MB, Beckenbaugh RD, Nolan DR, Ilstrup DM. 2,012 total hip arthroplasties. A study of postoperative course and early complications. *J Bone Joint Surg Am*. 1974 Mar;56(2):273-84.
6. Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br*. 1995 Jan;77(1):6-10.
7. Cohen SH, Ehrlich GE, Kauffman MS, Cope C. Thrombophlebitis following knee surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 1973 Jan;55(1):106-12.
8. McKenna R, Bachmann F, Kaushal SP, Galante JO. Thromboembolic disease in patients undergoing total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 1976 Oct;58(7): 928-32.
9. Khaw FM, Moran CG, Pinder IM, Smith SR. The incidence of fatal pulmonary embolism after knee replacement with no prophylactic anticoagulation. *J Bone Joint Surg Br*. 1993 Nov;75(6):940-1.
10. Ansari S, Warwick D, Ackroyd CE, Newman JH. Incidence of fatal pulmonary embolism after 1,390 knee arthroplasties without routine prophylactic anticoagulation, except in high-risk cases. *J Arthroplasty*. 1997 Sep;12(6):599-602.
11. Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B. Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1984 Feb;66(2):194-201.
12. Petersen PB, Jørgensen CC, Kehlet H; Lundbeck Foundation Centre for Fasttrack Hip Knee Replacement Collaborative Group. Venous Thromboembolism despite Ongoing Prophylaxis after Fast-Track Hip and Knee

- Arthroplasty: A Prospective Multicenter Study of 34,397 Procedures. *Thromb Haemost.* 2019 Nov; 119(11):1877-85.
13. Petersen PB, Jørgensen CC, Gromov K, Kehlet H; Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee Replacement Collaborative Group. Venous thromboembolism after fast-track unicompartmental knee arthroplasty - A prospective multicentre cohort study of 3927 procedures. *Thromb Res.* 2020 Nov;195:81-6.
 14. Lieberman JR, Sung R, Dorey F, Thomas BJ, Kilgus DJ, Finerman GAM. Low-dose warfarin prophylaxis to prevent symptomatic pulmonary embolism after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1997 Feb;12(2):180-4.
 15. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good?: A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003 Jun; 18(4):389-95.
 16. Bern M, Deshmukh RV, Nelson R, Bierbaum B, Sevier N, Howie N, Losina E, Katz JN. Low-dose warfarin coupled with lower leg compression is effective prophylaxis against thromboembolic disease after hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007 Aug; 22(5):644-50.
 17. Trivedi NN, Fitzgerald SJ, Schmaier AH, Wera GD. Venous Thromboembolism Chemoprophylaxis in Total Hip and Knee Arthroplasty: A Critical Analysis Review. *JBJS Rev.* 2019 Jan;7(1):e2-2.
 18. Pellegrini VD Jr, Donaldson CT, Farber DC, Lehman EB, Evarts CM. The Mark Coventry Award: Prevention of readmission for venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 Nov;452(452):21-7.
 19. Pellegrini VD Jr, Donaldson CT, Farber DC, Lehman EB, Evarts CM. The John Charnley Award: prevention of readmission for venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Dec;441(441):56-62.
 20. RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Aug;76(8):1174-85.
 21. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, Anquist K, Smith F, Hughes G, Green D, et al A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med.* 1993 Nov 4;329(19):1370-6.

22. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Laflamme GH, L'Espérance B, Demers C, Kassis J, Cruickshank M, Whitman L, Delorme F. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 1;124(7):619-26.
23. Fitzgerald RH Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Gardiner GA Jr, Whitsett TL, O'Connell MB, Ohar JA, Young TR; Enoxaparin Clinical Trial Group. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Jun;83(6):900-6.
24. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
25. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators. 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 Jul 5;372(9632):31-9.
26. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AGG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26; 358(26):2776-86.
27. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009 May 16; 373(9676):1673-80.
28. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2487-98.
29. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009 Aug 6;361(6):594-604.
30. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010 Mar 6; 375(9717):807-15.

31. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Buller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007 Sep 15;370(9591):949-56.
32. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, Schnee JM, Friedman RJ; RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost*. 2011 Apr; 105(4):721-9.
33. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kalebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Buller HR; RE-MODEL Study Group. 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 Nov;5(11):2178-85.
34. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA; RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009 Jan;24(1):1-9.
35. Cusick LA, Beverland DE. The incidence of fatal pulmonary embolism after primary hip and knee replacement in a consecutive series of 4253 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 May;91(5):645-8.
36. Lotke PA, Lonner JH. The benefit of aspirin chemoprophylaxis for thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Nov; 452(452):175-80.
37. González Della Valle A, Serota A, Go G, Sorriaux G, Sculco TP, Sharrock NE, Salvati EA. Venous thromboembolism is rare with a multimodal prophylaxis protocol after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Mar;444(444):146-53.
38. Raphael IJ, Tischler EH, Huang R, Rothman RH, Hozack WJ, Parvizi J. Aspirin: an alternative for pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Feb;472(2):482-8.
39. Intermountain Joint Replacement Center Writing Committee. A prospective comparison of warfarin to aspirin for thromboprophylaxis in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012 Jan;27(1):1-9.e2.

40. Eikelboom JW, Karthikeyan G, Fagel N, Hirsh J. American Association of Orthopedic Surgeons and American College of Chest Physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ: what are the implications for clinicians and patients? *Chest*. 2009 Feb;135(2):513-20.
41. Sheth NP, Lieberman JR, Della Valle CJ. DVT prophylaxis in total joint reconstruction. *Orthop Clin North Am*. 2010 Apr;41(2):273-80.
42. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL. The Effectiveness of a Risk Stratification Protocol for Thromboembolism Prophylaxis After Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1299-306.
43. Fredin H, Gustafson C, Rosberg B. Hypotensive anesthesia, thromboprophylaxis and postoperative thromboembolism in total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1984 Oct;28(5):503-7.
44. Sharrock NE, Salvati EA. Hypotensive epidural anesthesia for total hip arthroplasty: a review. *Acta Orthop Scand*. 1996 Feb;67(1):91-107.
45. Zhang S, Huang Q, Xu B, Ma J, Cao G, Pei F. Effectiveness and safety of an optimized blood management program in total hip and knee arthroplasty: A large, single-center, retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(1):e9429.
46. Haas SB. Effects of epidural anesthesia on incidence of venous thromboembolism following joint replacement. *Orthopedics*. 1994 Jul;17(Suppl): 18-20.
47. Westrich GH, Haas SB, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 Aug;82(6): 795-800.
48. Husted H, Otte KS, Kristensen BB, Ørsnes T, Wong C, Kehlet H. Low risk of thromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2010 Oct;81(5):599-605.
49. Chandrasekaran S, Ariaretnam SK, Tsung J, Dickison D. Early mobilization after total knee replacement reduces the incidence of deep venous thrombosis. *ANZ J Surg*. 2009 Jul;79(7-8):526-9.
50. Wåhlander K, Larson G, Lindahl TL, Andersson C, Frison L, Gustafsson D, Bylock ° A, Eriksson BI. Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin gene G20210A mutations as potential risk factors for venous thromboembolism after total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost*. 2002 Apr;87(4):580-5.

51. Svensson PJ, Benoni G, Fredin H, Björgell O, Nilsson P, Hedlund U, Nylander G, Bergqvist D, Dahlbäck B. Female gender and resistance to activated protein C (FV: Q506) as potential risk factors for thrombosis after elective hip arthroplasty. *Thromb Haemost.* 1997 Sep;78(3):993-6.
52. Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, Andersson CA. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee—a prospective study. *Thromb Haemost.* 1999 Jan;81(1):18-21.
53. Ryan DH, Crowther MA, Ginsberg JS, Francis CW. Relation of factor V Leiden genotype to risk for acute deep venous thrombosis after joint replacement surgery. *Ann Intern Med.* 1998 Feb 15;128(4):270-6.
54. 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 Mar;466(3):714-21.
55. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty.* 2007 Sep;22(6)(Suppl 2):24-8.
56. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors Associated with Prolonged Wound Drainage After Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jan;89(1):33-8.
57. 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 Jun; 133(6) (Suppl):381S-453S.

Q2 - C'è una differenza nel profilo di rischio di TEV tra pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca e pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi di ginocchio?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti sottoposti a intervento di PTG presentano un rischio di TEV più elevato rispetto ai pazienti sottoposti ad intervento di PTA. Inoltre, nei pazienti con PTG il TEV tende a manifestarsi prima. Non ci sono prove di profili di rischio differenti tra i pazienti sottoposti a PTA o PTG, per di più non c'è neanche chiarezza sul fatto che sia necessario stratificare i pazienti sottoposti a PTG in modo diverso rispetto ai pazienti sottoposti a PTA, né su come farlo.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.04%, in disaccordo 4.35%, astenuto 2.61% (forte consenso).

Razionale. I protocolli chirurgici attuali e l'uso di tromboprolifassi hanno ridotto i tassi di TVP nei pazienti sottoposti a PTG o PTA, ma non i tassi di EP ⁵⁸⁻⁶¹. Tuttavia, tra i due interventi persistono delle differenze nel rischio di TEV. Nel corso del tempo i tassi di TVP dopo intervento di PTA sono cambiati. Dua et al. ⁵⁸ e Shahi et al. ⁵⁹ hanno entrambi studiato il *National Inpatient Sample* (NIS) degli Stati Uniti riscontrando tassi di TEV ospedaliero dello 0.59% dopo PTA (TVP 0.4% e EP 0.23%) ⁵⁹. I tassi di TVP dal 2002 al 2011 sono scesi dallo 0.55 allo 0.24%, mentre i tassi di EP non sono diminuiti ⁵⁸. Tuttavia, altri studi hanno ottenuto risultati contrastanti. Utilizzando il database del *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) dell'*American College of Surgeons* (ACS) e analizzando i tassi di TEV a 30 giorni, Warren et al. non hanno riscontrato cambiamenti tra il 2008 e il 2016, così come Grosso et al. non ne hanno riscontrati tra il 2006 e il 2016 ^{62,63}. Pedersen et al. hanno rilevato un leggero aumento dei ricoveri per TEV a 90 giorni tra il 1995 e il 2006 ⁶⁴. Lieberman et al. ⁶¹ hanno valutato 21 RCT su diverse strategie di tromboprolifassi in pazienti a basso rischio sottoposti a intervento di PTA, riscontrando un tasso di EP dello 0.21%, che non è cambiato tra il 1997 e il 2013, e hanno ipotizzato che persino in una popolazione sana l'EP non sia completamente evitabile.

Risultati simili in termini di cambiamenti temporali nei tassi di TEV sono stati osservati nei pazienti con PTG, comunque il rischio tromboembolico continua ad essere più elevato rispetto alla PTA ^{58,59,62-65}. Esaminando il NIS, tra il 2001 e il 2011 Dua et al. hanno riscontrato una diminuzione dei tassi di TVP ospedaliera dopo intervento di PTG dallo 0.86 allo 0.45% ⁵⁸. Shahi et al. hanno rilevato tassi di incidenza ospedaliera di TEV più elevati nei pazienti sottoposti a PTG (0.62%) rispetto alla PTA (0.40%) e, analogamente, durante il periodo studiato si è osservata una diminuzione dei tassi di TVP ma non di quelli di EP ⁵⁹. Utilizzando il database NSQIP, Sarpong et al. e Warren et al. hanno rilevato che i tassi di TEV a 30 giorni sono diminuiti tra il 2006 e il 2016 ^{62,65}. Sarpong et al. hanno riscontrato in 221764 pazienti un tasso di TVP a 30 giorni dello 0.87%, che è sceso da 1.5% nel periodo 2006-2009 a 0.79% nel periodo 2014-2016 ⁶⁵. Warren et al. hanno rilevato un tasso di TEV a 30 giorni di 1.4% che è diminuito da 3% nel 2008 a 1.4% nel 2016 ⁶², mentre i tassi di mortalità ed EP non hanno subito cambiamenti. Anche altri studi non sono riusciti a trovare una diminuzione dei tassi di EP dopo intervento di PTG. Cote et al. hanno eseguito una metanalisi di 18 studi con 27073 pazienti sottoposti a intervento di PTG tra il 1996 e il 2010 ⁶⁶, riscontrando un tasso di EP sintomatica pari a 0.37% che non è cambiato nel tempo.

I pazienti sottoposti a intervento di PTA di revisione sembrano avere un rischio più elevato di TEV rispetto all'intervento di PTA primaria. Gli studi sui database NSQIP e NIS mostrano nella PTA di revisione tassi di TEV, TVP ed EP rispettivamente di 0.6 e 1.34%, 0.7 e 1.06%, 0.3 e 0.4% ^{59,67,68}. È interessante notare che l'intervento di PTG di revisione comporta un rischio di TEV in qualche modo simile a quello di un intervento di PTG primaria. Analizzando il database NIS Shahi et al. hanno riscontrato tassi di TEV ospedaliero più elevati nella PTG di revisione rispetto alla PTG primaria ⁵⁹. Utilizzando i database NSQIP e NIS i tassi a 30 giorni di TEV, TVP ed EP erano rispettivamente di 1.16 e 2%, 0.88 e 0.9%, 0.34 e 0.4% ^{59,62,67}. Per contro, esaminando il database del *New York Statewide Planning and Research Cooperative System* Boylan et al. hanno rilevato un rischio di TEV entro 30 giorni più elevato dopo intervento di PTG primaria (pari a 2.24%, TVP 1.61% ed EP 0.82%) rispetto alla PTG di revisione (pari a 1.84%, TVP 1.41% e EP 0.52%) ⁶⁹. A differenza di quanto osservato per gli interventi di artroprotesi primaria, negli ultimi decenni i tassi di TEV non sono diminuiti per gli interventi di revisione.

I pazienti sottoposti a intervento di PTG non solo hanno un rischio più elevato di TEV, ma dopo l'intervento sviluppano TEV prima dei pazienti con PTA. Studiando i registri danesi Pedersen et al. hanno riscontrato un tempo medio al TEV compreso tra 20 e 22 giorni per i pazienti sottoposti a intervento di PTA e pari a 15 giorni per quelli sottoposti a intervento di PTG ^{64,70}. In una coorte di oltre 13000 pazienti nel Regno Unito Gill et al. hanno rilevato un tempo medio alla TVP di 16 giorni nella PTA e 14 giorni nella PTG ⁷¹. Vari studi hanno confermato questi risultati usando dati degli Stati Uniti ^{68,72-74}. Bohl et al. hanno riscontrato che i pazienti sottoposti a intervento di PTG avevano un tempo minore all'EP (3° giorno vs 5° giorno nella PTA) e alla TVP (5° giorno vs 13° giorno) ⁷². Johnson et al. hanno riesaminato 341601 pazienti con PTA e PTG primarie ⁷³: nell'ambito dei pazienti che hanno sviluppato un'EP, quelli che avevano subito un intervento di PTG hanno avuto un'EP prima dei pazienti sottoposti a intervento di PTA (81.7% durante i primi 10 giorni vs 58.8%). È interessante notare che Courtney et al. non hanno rilevato differenze nel tempo alla TVP (12.9 vs 14.8 giorni) o all'EP (9.2 vs 8.6 giorni) nei pazienti sottoposti a intervento di PTA primaria o di revisione ⁶⁸.

La maggior parte degli studi ha indagato sui fattori di rischio sia nei pazienti con PTA sia in quelli con PTG. In quanto tale, la PTG è stata identificata come un fattore di rischio, ma la maggior parte degli altri fattori sembra essere simile tra i pazienti sottoposti ai due tipi di interventi chirurgici ^{68,75-83}. Zhang et al. hanno eseguito una metanalisi di dieci fattori di rischio per TEV dopo intervento di PTG e PTA ⁸⁴. Sono stati inclusi

14 studi caso-controllo retrospettivi o di coorte prospettici e si è rilevato che i tre fattori di rischio più associati al TEV erano: una storia di TEV (Odds Ratio [OR] > 10.6), la presenza di vene varicose (OR > 2.7) e l'insufficienza cardiaca congestizia (OR 2.03). Zhang et al. hanno eseguito una revisione sistematica delle prove di livello I e II sui fattori di rischio per TEV dopo TJR tra il 2003 e il 2013 ⁸⁵. Sono stati inclusi 54 studi e si è riscontrato che diversi fattori erano associati a un aumento del rischio tromboembolico: l'aumento dell'età, l'indice di massa corporea (IMC) superiore a 30, la chirurgia bilaterale, il sesso femminile e la durata dell'intervento superiore a due ore sono stati identificati come fattori di rischio sia per i pazienti con PTG sia per i pazienti con PTA. I pazienti sottoposti a intervento di PTG hanno mostrato un rischio di TEV più elevato rispetto a quelli sottoposti a PTA. Nei pazienti con PTG, la fissazione cementata è stata identificata come fattore di rischio mentre la mobilizzazione ha dimostrato di essere un fattore protettivo. Nei pazienti con PTA, un TEV pregresso ha conferito un rischio tromboembolico più elevato.

Anche la variabilità regionale può svolgere un ruolo nelle differenze di tasso di TEV. Diversi report suggeriscono tassi di TEV più bassi nei pazienti asiatici nella PTA e nella PTG ^{75-78,86-91}. Lee et al. hanno eseguito una metanalisi dell'incidenza di TEV in pazienti asiatici sottoposti a intervento di PTG in assenza di tromboprofilassi ⁸⁹. Sono stati inclusi 18 studi per un totale di 1838 pazienti e il tasso di EP sintomatica è risultato basso (0.01%), simile tra i paesi e coerente nel tempo. Sette studi hanno riportato un tasso di TVP sintomatica del 1.9%. Di conseguenza, l'*Asian-Pacific Venous Thromboembolism Consensus* ha convenuto che il rischio di TEV è inferiore nei pazienti di etnia asiatica ⁹⁰. Questi risultati differiscono notevolmente da quelli provenienti da altre parti del mondo: studi europei hanno mostrato tassi di TEV, TVP ed EP rispettivamente da 0.79 a 1.3%, da 0.35 a 0.46% e da 0.35 a 0.57% per la PTA e di 1.5%, da 0.3 a 0.51% e da 0.51 a 1.47% per la PTG ^{70,71,79,92,93}. In uno studio comparativo tra pazienti sottoposti a intervento di PTA in Canada, Svizzera, Nuova Zelanda, California e Francia, Januel et al. ⁹⁴ hanno scoperto che i tassi di TEV variavano tra i paesi (da 0.16 a 1.41%) durante i ricoveri ospedalieri. La durata della degenza e le strategie di *screening* ecografico spiegano solo in parte queste differenze, ma possono aver influito anche altri fattori come la completezza della registrazione e la validità delle diagnosi.

Bibliografia

58. Dua A, Desai SS, Lee CJ, Heller JA. National Trends in Deep Vein Thrombosis following Total Knee and Total Hip Replacement in the United States. *Ann Vasc Surg.* 2017 Jan;38:310-4.

59. Shahi A, Chen AF, Tan TL, Maltenfort MG, Kucukdurmaz F, Parvi-zi J. The Incidence and Economic Burden of In-Hospital Venous Thromboembolism in the United States. *J Arthroplasty*. 2017 Apr;32(4):1063-6.
60. Santana DC, Emara AK, Orr MN, Klika AK, Higuera CA, Krebs VE, Molloy RM, Piuuzzi NS. An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 19;56(9):E416.
61. Lieberman JR, Cheng V, Cote MP. Pulmonary Embolism Rates Following Total Hip Arthroplasty With Prophylactic Anticoagulation: Some Pulmonary Emboli Cannot Be Avoided. *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):980-6.
62. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuuzzi NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259-64.
63. Grosso MJ, Neuwirth AL, Boddapati V, Shah RP, Cooper HJ, Geller JA. Decreasing Length of Hospital Stay and Postoperative Complications After Primary Total Hip Arthroplasty: A Decade Analysis From 2006 to 2016. *J Arthroplasty*. 2019 Mar;34(3):422-5.
64. Pedersen AB, Sorensen HT, Mehnert F, Overgaard S, Johnsen SP. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement and receiving routine thromboprophylaxis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Sep 15;92(12): 2156-64.
65. Sarpong NO, Boddapati V, Herndon CL, Shah RP, Cooper HJ, Geller JA. Trends in Length of Stay and 30-Day Complications After Total Knee Arthroplasty: An Analysis From 2006 to 2016. *J Arthroplasty*. 2019 Aug;34(8):1575-80.
66. Cote MP, Chen A, Jiang Y, Cheng V, Lieberman JR. Persistent Pulmonary Embolism Rates Following Total Knee Arthroplasty Even With Prophylactic Anticoagulants. *J Arthroplasty*. 2017 Dec;32(12):3833-9.
67. Warren JA, Sundaram K, Kamath AF, Molloy RM, Krebs VE, Mont MA, Piuuzzi NS. Venous Thromboembolism Rates Did Not Decrease in Lower Extremity Revision Total Joint Arthroplasty From 2008 to 2016. *J Arthroplasty*. 2019 Nov;34(11): 2774-9.
68. Courtney PM, Boniello AJ, Levine BR, Sheth NP, Paprosky WG. Are Revision Hip Arthroplasty Patients at Higher Risk for Venous Thromboembolic Events Than Primary Hip Arthroplasty Patients? *J Arthroplasty*. 2017 Dec;32(12):3752-6.

69. Boylan MR, Perfetti DC, Kapadia BH, Delanois RE, Paulino CB, Mont MA. Venous Thromboembolic Disease in Revision vs Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Jun;32(6):1996-9.
70. Pedersen AB, Mehnert F, Sorensen HT, Emmeluth C, Overgaard S, Johnsen SP. The risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, stroke, major bleeding and death in patients undergoing total hip and knee replacement: a 15-year retrospective cohort study of routine clinical practice. *Bone Joint J*. 2014 Apr;96- B(4):479-85.
71. Gill SK, Pearce AR, Everington T, Rossiter ND. Mechanical prophylaxis, early mobilisation and risk stratification: as effective as drugs for low risk patients undergoing primary joint replacement. Results in 13,384 patients. *Surgeon*. 2020 Aug;18(4):219-25.
72. Bohl DD, Ondeck NT, Basques BA, Levine BR, Grauer JN. What Is the Timing of General Health Adverse Events That Occur After Total Joint Arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Dec;475(12):2952-9.
73. Johnson DJ, Hartwell MJ, Weiner JA, Hardt KD, Manning DW. Which Postoperative Day After Total Joint Arthroplasty Are Catastrophic Events Most Likely to Occur? *J Arthroplasty*. 2019 Oct;34(10):2466-72.
74. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med*. 1998 Jul 27;158(14):1525-31.
75. Fuji T, Akagi M, Abe Y, Oda E, Matsubayashi D, Ota K, Kobayashi M, Matsushita Y, Kaburagi J, Ibusuki K, Takita A, Iwashita M, Yamaguchi T. Incidence of venous thromboembolism and bleeding events in patients with lower extremity orthopedic surgery: a retrospective analysis of a Japanese healthcare database. *J Orthop Surg Res*. 2017 Apr 4;12(1):55.
76. Xu H, Zhang S, Xie J, Lei Y, Cao G, Chen G, Pei F. A nested case-control study on the risk factors of deep vein thrombosis for Chinese after total joint arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019 Jun 24;14(1):188.
77. Zeng Y, Si H, Wu Y, Yang J, Zhou Z, Kang P, Pei F, Shen B. The incidence of symptomatic in-hospital VTEs in Asian patients undergoing joint arthroplasty was low: a prospective, multicenter, 17,660-patient-enrolled cohort study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019 Apr;27(4):1075-82.
78. Lee S, Hwang JI, Kim Y, Yoon PW, Ahn J, Yoo JJ. Venous Thromboembolism Following Hip and Knee Replacement Arthroplasty in Korea: A Nationwide Study Based on Claims Registry. *J Korean Med Sci*. 2016 Jan;31(1):80-8.

79. Keller K, Hobohm L, Barco S, Schmidtman I, Munzel T, Engelhardt M, Eckhard L, Konstantinides SV, Drees P. Venous thromboembolism in patients hospitalized for knee joint replacement surgery. *Sci Rep*. 2020 Dec 31;10(1):22440.
80. Newman JM, Abola MV, Macpherson A, Klika AK, Barsoum WK, Higuera CA. ABO Blood Group Is a Predictor for the Development of Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9S)(Supplement):S254-8.
81. Sayeed Z, Anoushiravani AA, Chambers MC, Gilbert TJ, Scaife SL, El-Othmani MM, Saleh KJ. Comparing In-Hospital Total Joint Arthroplasty Outcomes and Resource Consumption Among Underweight and Morbidly Obese Patients. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2085-90.
82. Roberts HJ, Tsay EL, Grace TR, Vail TP, Ward DT. Increased conditional risk of recurring complications with contralateral total hip arthroplasty surgery. *Bone Joint J*. 2019 Jun;101-B(6_Supple_B)(Supple_B):77-83.
83. Rajaei SS, Debbi EM, Paiement GD, Spitzer AI. Increased Prevalence, Complications, and Costs of Smokers Undergoing Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2020 Jun 24.
84. Zhang J, Chen Z, Zheng J, Breusch SJ, Tian J. Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015 Jun;135(6):759-72.
85. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16(1): 24.
86. Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *Am J Cardiol*. 2000 Jun 1;85(11):1334-7.
87. Mihara M, Tamaki Y, Nakura N, Takayanagi S, Saito A, Ochiai S, Hirakawa K. Clinical efficacy of risk-stratified prophylaxis with low-dose aspirin for the management of symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *J Orthop Sci*. 2020 Jan;25(1):156-60.
88. Bin Abd Razak HR, Binte Abd Razak NF, Tan HA. Prevalence of Venous Thromboembolic Events Is Low in Asians After Total Knee Arthroplasty Without Chemoprophylaxis. *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):974-9.

89. Lee WS, Kim KI, Lee HJ, Kyung HS, Seo SS. The incidence of pulmonary embolism and deep vein thrombosis after knee arthroplasty in Asians remains low: a meta-analysis. Clin Orthop Relat Res. 2013 May;471(5):1523-32.
90. Ngarmukos S, Kim KI, Wongsak S, Chotanaphuti T, Inaba Y, Chen CF, Liu D; Asia-Pacific (AP) Region Venous Thromboembolism (VTE) Consensus Group. AsiaPacific venous thromboembolism consensus in knee and hip arthroplasty and hip fracture surgery: Part 1. Diagnosis and risk factors. Knee Surg Relat Res. 2021 Jun 19;33(1):18.
91. Kanchanabat B, Stapanavatr W, Meknavin S, Soorapanth C, Sumanasrethakul C, Kanchanasuttirak P. Systematic review and meta-analysis on the rate of postoperative venous thromboembolism in orthopaedic surgery in Asian patients without thromboprophylaxis. Br J Surg. 2011 Oct;98(10):1356-64.
92. Ogonda L, Hill J, Doran E, Dennison J, Stevenson M, Beverland D. Aspirin for thromboprophylaxis after primary lower limb arthroplasty: early thromboembolic events and 90 day mortality in 11,459 patients. Bone Joint J. 2016 Mar;98-B(3):341-8.
93. Pedersen AB, Johnsen SP, Sørensen HT. Increased one-year risk of symptomatic venous thromboembolism following total hip replacement: a nationwide cohort study. J Bone Joint Surg Br. 2012 Dec;94(12):1598-603.
94. Januel JM, Romano PS, Couris CM, Hider P, Quan H, Colin C, Burnand B, Ghali WA; International Methodology Consortium for Coded Health Information (IMECCHI). Clinical and Health System Determinants of Venous Thromboembolism Event Rates After Hip Arthroplasty: An International Comparison. Med Care. 2018 Oct;56(10): 862-9.

Q3 - Qual è la profilassi ottimale per il TEV dopo l'intervento di PTG/PTA?

Risposta/Raccomandazione. L'ASA a basso dosaggio è attualmente il metodo più efficace e più sicuro di profilassi contro il TEV nei pazienti sottoposti a intervento di TJR. Si raccomanda l'uso di ASA a basso dosaggio come metodo primario di profilassi del TEV in tutti i pazienti sottoposti a TJR, compresi i pazienti a rischio da moderato ad alto.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 76.92%, in disaccordo 19.66%, astenuti 3.42% (forte consenso).

Razionale. Il rischio di TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica è ben accertato ⁹⁵. I pazienti sottoposti a intervento elettivo di PTG o di PTA sono considerati ad alto rischio di sviluppare una TVP e una successiva EP che può essere fatale ⁹⁶. Le stime storiche dell'incidenza della TVP in assenza di profilassi sono comprese tra 40% e 84% dopo la PTG e tra 39% e 74% dopo la PTA ⁹⁷. Recenti linee guida di pratica clinica (CPG) sulla profilassi efficace e sicura del TEV, assieme a protocolli perioperatori che prevedono la mobilitazione postoperatoria precoce e l'anestesia spinale, hanno ridotto drasticamente morbilità e mortalità secondarie al TEV ^{98,99}. Ciononostante, il *National Institutes of Health* (NIH) stima in aumento il numero di pazienti sottoposti a TJR e, di conseguenza, anche il numero di complicanze tromboemboliche ¹⁰⁰.

Nel 2008 l'*American Association of Hip and Knee Surgeons* (AAHKS) ha condotto un sondaggio tra i suoi soci per esplorare le vigenti linee guida ospedaliere per la profilassi del TEV dopo TJR. Il 99% degli intervistati ha affermato di utilizzare abitualmente la profilassi farmacologica o meccanica dopo intervento di PTG/PTA ¹⁰¹. Pur non essendo in grado di raccomandare un agente specifico, la CPG 2011 dell'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) ha consigliato che tutti i pazienti sottoposti a TJR ricevano una qualche forma di tromboprofilassi ¹⁰². Tuttavia, le più recenti linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) del 2012 hanno approvato l'uso dell'ASA come metodo appropriato di profilassi del TEV dopo TJR ¹⁰³. Attualmente, la scelta di un agente profilattico per il TEV dopo TJR è in gran parte determinata dalle preferenze individuali del chirurgo ¹⁰⁴. Gli anticoagulanti comuni utilizzati per la prevenzione del TEV nei pazienti ortopedici comprendono ASA, warfarin, agenti iniettabili come l'EBPM e gli inibitori del fattore Xa approvati più di recente, come rivaroxaban e apixaban ¹⁰⁵. La decisione sull'anticoagulante da utilizzare presuppone il raggiungimento di un equilibrio ideale tra scegliere l'agente efficace ed evitare gli effetti collaterali indesiderati causati da farmaci con profili di rischio più elevati ¹⁰⁶.

Sono state eseguite analisi comparative utilizzando *Network Meta-Analyses* (NMA) e OR con intervalli di confidenza del 95%. La valutazione di tutti gli studi inclusi, livelli I-IV, ha evidenziato che l'ASA a basso dosaggio (100 mg) ha dimostrato il rischio più basso di sviluppo di TEV ¹⁰⁶⁻¹¹¹. Rispetto all'ASA a basso dosaggio, EBPM (postop), EBPM (preop) e rivaroxaban non differivano in modo significativo nel rischio di sviluppare TEV, con OR di 1.11 (0.33, 3.76), 1.36 (0.41, 4.50) e 1.38 (0.55, 3.45) rispettivamente. Per contro, rispetto all'ASA a basso dosaggio l'ASA ad alto dosaggio (325 mg) ha mostrato il rischio maggiore di TEV con un OR di 7.90 (2.60, 24.05) seguito da eparina (5.94 [2.28, 15.47]) e profilassi meccanica (5.76 [1.87,

17.73]). Nella valutazione degli eventi emorragici in tutti gli studi, l'ASA a basso dosaggio (81 mg) ha mostrato la stima di rischio più bassa ed è stata utilizzata come riferimento. La profilassi meccanica (1.97 [0.04, 94.52]), l'EBPM 20 mg (2.93 [0.20, 43.80]) e il warfarin a basso dosaggio (4.32 [0.25, 75.41]) hanno mostrato le successive stime più basse ma non differivano significativamente dall'ASA a basso dosaggio. Gli inibitori della trombina (23.91 [1.94, 295.06]) erano gli agenti più probabilmente associati a eventi emorragici, seguiti da EBPM (postop) (19.66 [1.53, 252.94]) ed eparina (18.32 [1.45, 231.39])¹¹²⁻¹¹⁸.

Limitando l'analisi ai soli studi di livello I (RCT), il rivaroxaban ha dimostrato il rischio di sviluppo di TEV più basso^{99,119-122}. L'ASA a basso dosaggio (100 mg) non differiva significativamente dal rivaroxaban nel rischio di sviluppo di TEV, con un OR di 1.61 (0.47, 5.54). L'apixaban (2.70 [1.30, 5.62]) e gli inibitori diretti della trombina (3.49 [1.91, 6.39]) avevano il successivo rischio più basso di TEV. Inoltre, l'EBPM somministrata dopo l'intervento ha avuto un OR di 3.89 (1.38, 10.97). Si è riscontrato che rispetto al rivaroxaban l'ASA ad alte dosi aveva l'OR di sviluppo di TEV più alto, pari a 26.11 (6.69, 101.90), seguito da EBPM 30 mg (15.02 [1.98, 114.01]) e warfarin a basso dosaggio (13.83 [6.13, 31.18]). L'EBPM (20 mg) ha dimostrato la più bassa probabilità di eventi emorragici negli studi di livello I ed è stata utilizzata come riferimento. Il warfarin a basso dosaggio (1.37 [0.25, 7.58]), la profilassi meccanica (0.69 [0.03, 15.53]), una dose di eparina (3.11 [0.98, 9.89]) e l'ASA (4.03 [1.02, 15.97]) hanno mostrato un rischio di sanguinamento relativamente basso rispetto all'EBPM 20 mg. L'ASA 100 mg (8.67 [2.32, 32.40]), gli inibitori della trombina (7.01 [2.50, 19.64]) e l'eparina (6.23 [2.39, 16.21]) hanno accresciuto il rischio di sanguinamento rispetto all'EBPM 20 mg^{107-109,123,124}.

I risultati di questa metanalisi sono coerenti con la letteratura scientifica attualmente pubblicata. Si è rilevato che negli studi di livello I il rivaroxaban mostra tassi di insorgenza di TEV leggermente inferiori rispetto all'ASA, ma questo ha una rilevanza limitata perché solo quattro di questi studi hanno incluso l'ASA e nessuno di loro l'ha confrontata direttamente col rivaroxaban^{99,107,109,123}. Nel complesso, si è riscontrato che l'ASA a basso dosaggio è efficace nel prevenire il TEV rispetto ad altre misure; inoltre, mostra tassi di sanguinamento inferiori rispetto agli agenti profilattici più comunemente utilizzati^{99,107,109,115,123-127}.

Negli Stati Uniti, l'ASA si è affermata come l'agente di tromboprofilassi più comunemente usato dopo TJR 101 e questa adozione diffusa ha rafforzato la sua posizione di agente sicuro ed efficace che non richiede esami ematici per il monitoraggio⁹⁵. In una recente metanalisi di RCT, Matharu et al.¹²⁸ hanno dimostrato che non

c'era alcuna differenza nel rischio di sviluppare TEV nei pazienti che dopo TJR ricevevano ASA rispetto ad altri anticoagulanti. Inoltre, Rondon et al.¹²⁹ hanno evidenziato che i pazienti trattati con ASA, rispetto ai pazienti nel gruppo non-ASA, avevano una riduzione di 3 volte e 2 volte del rischio di morte dopo TJR rispettivamente a 30 giorni e a 1 anno. Inoltre, l'ASA ha un profilo di rischio considerevolmente più favorevole rispetto ad altri anticoagulanti più potenti: i pazienti che assumono ASA presentano tassi sostanzialmente inferiori di sanguinamento, ematomi, infezioni della ferita e infezioni articolari periprotetiche^{95,130}.

La letteratura recente ha ora screditato le conclusioni tratte in precedenza secondo cui l'ASA a dosi elevate (325 mg due volte al giorno [bis in die (bid)]) fornisce una protezione maggiore contro eventi cardiovascolari e cerebrovascolari rispetto all'ASA a basso dosaggio (75 - 100 mg bid)^{131,132}. Allo stesso modo, lo studio *Pulmonary Embolism Prevention* del 2001 ha dimostrato che l'ASA a basse dosi riduce significativamente l'incidenza di TVP ed EP nei pazienti sottoposti a TJR¹³³. Nonostante le linee guida AAOS 102 raccomandassero ASA ad alto dosaggio (325 mg bid) per la prevenzione del TEV dopo TJR, Parvizi et al.^{129,134} hanno dimostrato che l'ASA a basso dosaggio (81 mg bid) è efficace nella prevenzione del TEV tanto quanto l'ASA ad alta dose, senza avere differenze nei tassi di mortalità fino a 1 anno dopo l'intervento. Inoltre il basso dosaggio di ASA è anche associato a tassi di sanguinamento inferiori rispetto al dosaggio alto e può potenzialmente ridurre la tossicità gastrointestinale¹³⁵.

Anche con l'avvento di nuovi anticoagulanti più potenti, la tradizionale ASA a basse dosi resta il metodo ottimale di profilassi del TEV dopo TJR. I risultati di questa metanalisi, unitamente alla letteratura pubblicata in precedenza, ribadiscono la posizione dell'ASA a basso dosaggio come agente efficace, sicuro, ampiamente disponibile ed economico. L'analisi e il confronto tra gli studi sono mostrati nella Tabella I e nelle Figure 1-8.

Tabella I. Studi, disegno, anticoagulanti usati e dimensione campionaria					
Cognome dell'autore	Anno di pubblicazione	Disegno di Studio	Tipo di intervento chirurgico	Principio attivo	Dimensione campionaria
German Hip Arthroplasty Group ¹³⁶	1992	RCT classico	Anca	Eparina	168
				EBPM	167
Laguardia ¹¹²	1992	RCT classico	Anca	EBPM (Preop)	19
				EBPM (Postop)	21
Leyvraz et al. ¹³⁷	1992	RCT classico	Anca	Eparina	19
				EBPM	21
Leyvraz et al. ¹³⁸	1992	RCT classico	Anca	EBPM	139
				Eparina	145
Freick ¹³⁹	1991	RCT classico	Anca	Eparina	175
				EBPM	174
Planès et al. ¹⁴⁰	1991	RCT classico	Anca	Eparina	48
				EBPM	52
Levine et al. ¹²⁰	1991	RCT classico	Anca	Eparina	263
				EBPM	258
Eriksson et al. ¹⁴¹	1991	RCT classico	Anca	Eparina	59
				EBPM	63
Planès et al. ¹⁴²	1988	RCT classico	Anca	Eparina	112
				EBPM	107
Planès et al. ¹⁴²	1988	RCT classico	Anca	Eparina	113
				EBPM	124
Josefsson et al. ¹²³	1987	RCT classico	Anca	ASA	40
				Eparina	42
Planès et al. ¹⁴³	1986	RCT classico	Anca	EBPM (60 mg)	50
				EBPM (30 mg)	28
				EBPM (40 mg)	50
				EBPM (20 mg)	100
RD Heparin Arthroplasty Group ¹⁴⁴	1994	RCT classico	Articolazione Totale	Eparina (due volte)	328
				Eparina (una volta)	320
Menzin et al. ¹⁴⁵	1994	RCT classico	Anca	Eparina	209
				EBPM	195
Colwell Jr. et al. ¹⁴⁶	1994	RCT classico	Anca	Eparina	209
				EBPM (30 mg)	195
				EBPM (40mg)	203
Hull et al. ¹⁴⁷	1993	RCT classico	Articolazione Totale	EBPM	715
				Warfarin	721
Hull ¹⁴⁸	1997	RCT classico	Articolazione Totale	EBPM	590
				Warfarin	617
Francis et al. ¹⁴⁹	1997	RCT classico	Anca	EBPM	192
				Warfarin	190
Eriksson et al. ¹¹⁶	1997	RCT classico	Anca	EBPM	1023
				Inibitori della Trombina	1028
Warwick et al. ¹⁵⁰	1998	RCT classico	Anca	Meccanica	136
				EBPM	138
Colwell Jr. et al. ¹⁵¹	1999	RCT classico	Anca	EBPM	1516
				Warfarin	1495
Kakkar et ak. ¹⁵²	2000	RCT classico	Anca	Eparina	134
				EBPM	15
Hull et al. ¹¹³	2000	RCT classico	Anca	EBPM (Preop)	152
				EBPM (Postop)	139
continua					

Tabella I. (segue)					
Cognome dell'autore	Anno di pubblicazione	Disegno di Studio	Tipo di intervento chirurgico	Principio attivo	Dimensione campionaria
Borghi et al. ¹¹⁷	2002	Osservazionale Retrospektivo	Anca	Eparina EBPM	192 457
Turple et al. ¹¹⁸	2002	RCT classico	Anca	EBPM Inibitori della Trombina	797 787
Erikson et al. ¹⁵³	2002	RCT classico	Articolazione totale	EBPM Inibitori della Trombina	308 1169
Eriksson et al. ¹⁵⁴	2003	RCT classico	Articolazione totale	EBPM Inibitori della Trombina	1184 1141
Colwell Jr. et al. ¹⁵⁵	2003	RCT classico	Anca	EBPM Inibitori della Trombina	775 782
Eriksson et al. ¹⁵⁴	2003	RCT classico	Anca	EBPM Inibitori della Trombina	1178 1138
Pitto et al. ¹⁵⁶	2004	RCT classico	Anca	Meccanica EBPM	100 100
Enyart ¹⁵⁷	2005	Osservazionale Prospettico	Articolazione totale	EBPM Warfarin	2627 770
Senaran et al. ¹⁵⁸	2006	RCT classico	Anca	Eparina EBPM	50 50
Della Valle et al. ⁹⁹	2006	Osservazionale Prospettico	Anca	ASA (325 mg) Warfarin	1599 348
Gelfer et al. ¹⁰⁷	2006	RCT classico	Articolazione Totale	ASA (100 mg) EBPM	61 60
Cohen et al. ¹⁵⁹	2007	RCT classico	Articolazione Totale	Inibitori della Trombina Inibitori della Trombina (con calze compressive)	400 395
Eriksson et al. ¹⁵⁰	2007	RCT classico	Anca	Inibitori del Fattore Xa (220 mg) Inibitori del Fattore Xa (150 mg) EBPM	1146 1163 1154
Tian et al. ¹⁰⁹	2007	RCT classico	Articolazione Totale	ASA (100 mg) EBPM	100 140
Eriksson et al. ¹²²	2008	RCT classico	Anca	Rivaroxaban EBPM	2209 2224
Kakkar et al. ¹²¹	2008	RCT classico	Articolazione Totale	Rivaroxaban EBPM	1228 1229
Colwell Jr. et al. ¹⁰⁸	2010	Altro	Anca	ASA (81 mg) EBPM	199 196
Raskob et al. ¹⁶¹	2010	Altro	Anca	Inibitore del Fattore Xa Inibitore del Fattore Xa EBPM	170 158 144
Lassen et al. ¹⁶²	2010	RCT classico	Anca	Apixaban EBPM	1949 1917
Eriksson et al. ¹⁶³	2011	Altro	Anca	Inibitore del Fattore Xa EBPM	792 785
Intermountain Joint Replacement Center Writing Committee ¹²⁷	2011	Osservazionale Prospettico	Articolazione Totale	ASA (325 mg) Warfarin Warfarin	152 129 415
Kwong ¹⁶⁴	2011	Altro	Articolazione Totale	Inibitore del Fattore Xa EBPM	6183 6200
<i>continua</i>					

Tabella I. (segue)					
Cognome dell'autore	Anno di pubblicazione	Disegno di Studio	Tipo di intervento chirurgico	Principio attivo	Dimensione campionaria
Khatod et al. ¹⁶⁵	2011	Osservazionale Retrospectivo	Anca	ASA EBPM	934 7202
Jameson et al. ¹¹⁹	2011	Osservazionale Retrospectivo	Articolazione Totale	ASA EBPM	22942 85642
Raskob et al. ¹⁶⁶	2012	Altro	Articolazione Totale	Apixaban EBPM	3394 3394
Nieto et al. ¹⁶⁷	2012	Altro	Articolazione Totale	Inibitore del Fattore Xa EBPM	12200 12261
Vulcano et al. ¹²⁶	2012	Osservazionale Retrospectivo	Articolazione Totale	ASA (325 mg) Warfarin	1115 426
Fuji et al. ¹⁶⁸	2012	Altro	Articolazione Totale	Inibitore del Fattore Xa (Basso) EBPM Inibitore del Fattore Xa	136 82 134
Beyer-Westendorf et al. ¹⁶⁹	2012	Osservazionale Retrospectivo	Articolazione Totale	Rivaroxaban EBPM	1043 1495
Shoda et al. ¹¹⁴	2015	Osservazionale Retrospectivo	Articolazione Totale	EBPM Inibitori della Trombina	11049 22727
Charters et al. ¹⁷⁰	2015	Osservazionale Retrospectivo	Articolazione Totale	Rivaroxaban EBPM	649 1113
Bonarelli et al. ¹⁷¹	2015	Osservazionale Prospettico	Anca	Inibitore del Fattore Xa EBPM	211 196
Heckmann et al. ¹⁷²	2015	Osservazionale Prospettico	Articolazione Totale	Rivaroxaban EBPM	838 464
Ozler et al. ¹⁷³	2015	RCT classico	Articolazione Totale	Rivaroxaban EBPM	60 60
Ricket et al. ¹⁷⁴	2016	Osservazionale Retrospectivo	Articolazione Totale	Rivaroxaban EBPM	440 438
Kim ¹⁷⁵	2016	Altro	Anca	Rivaroxaban EBPM	350 351
Huang et al. ¹²⁵	2016	Osservazionale Retrospectivo	Articolazione Totale	ASA Warfarin	796 6723
Deirmegian ¹²⁴	2016	Osservazionale Retrospectivo	Anca	ASA Warfarin	534 2463
Yhim et al. ¹¹⁵	2017	Osservazionale Retrospectivo	Anca	ASA Rivaroxaban EBPM Inibitori della Trombina	3654 4843 13653 997
Yhim et al. ¹¹⁵	2017	Osservazionale Retrospectivo	Ginocchio	ASA Rivaroxaban EBPM Inibitori della Trombina	24612 64859 55181 7721
Kindquist et al. ¹⁷⁶	2018	Osservazionale Retrospectivo	Articolazione Totale	ASA (325 mg) Rivaroxaban EBPM	366 438 440
Senay et al. ¹⁷⁷	2018	Osservazionale Prospettico	Articolazione Totale	Inibitore del Fattore Xa EBPM	904 1468
Tan et al. ¹⁷⁸	2019	Osservazionale Retrospectivo	Articolazione Totale	ASA EBPM Warfarin	13610 17554 29303
<i>continua</i>					

Tabella I. (segue)					
Cognome dell'autore	Anno di pubblicazione	Disegno di Studio	Tipo di intervento chirurgico	Principio attivo	Dimensione campionaria
Ghosh et al. ¹⁷⁹	2019	Osservazionale Prospettico	Articolazione Totale	ASA Clopidogrel Inibitore del Fattore Xa EBPM Warfarin	6078 56 40 995 105
Kasin et al. ¹⁸⁰	2019	Osservazionale Prospettico	Anca	Rivaroxaban EBPM	5752 26881
Gage et al. ¹⁸²	2019	RCT classico	Articolazione Totale	Warfarin (Basso) Warfarin	804 793
Cheallaigh et al. ¹⁸²	2020	Osservazionale Retrospektivo	Articolazione Totale	ASA Rivaroxaban EBPM	3460 1212 961
Matharu et al. ¹⁸³	2020	Osservazionale Retrospektivo	Anca	ASA Inibitore del Fattore Xa Inibitori delle Trombina	35904 29522 3864
Matharu et al. ¹⁸³	2020	Osservazionale Retrospektivo	Ginocchio	ASA Inibitore del Fattore Xa Inibitori delle Trombina	42590 30697 41323
Rahman et al. ¹⁸⁴	2020	Altro	Anca	Rivaroxaban EBPM	80 80
Ren et al. ¹⁸⁵	2021	Osservazionale Retrospektivo	Anca	ASA (100 mg) Rivaroxaban	34 36
Borton et al. ¹⁸⁶	2021	Osservazionale Retrospektivo	Anca	ASA EBPM Warfarin	2560 1049 193
Uvodich et al. ¹¹¹	2021	Osservazionale Retrospektivo	Articolazione Totale	ASA (81 mg) ASA	961 2551
Hovik ¹¹⁰	2021	Osservazionale Prospettico	Articolazione Totale	ASA (81 mg) EBPM	1084 5010
RCT=studio controllato randomizzato; EBPM=eparina a basso peso molecolare; mg=milligrammi; ASA=acido acetilsalicilico					

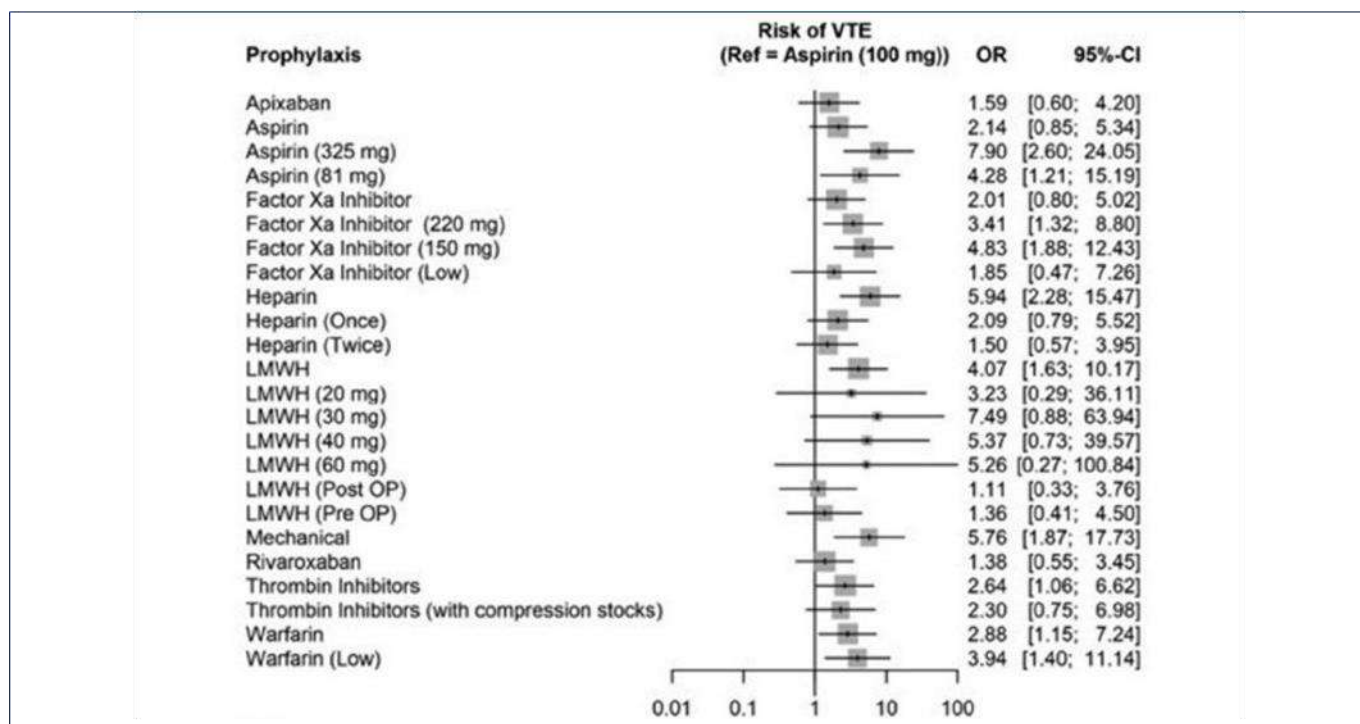


Figura 1. Studi di Livello I-IV

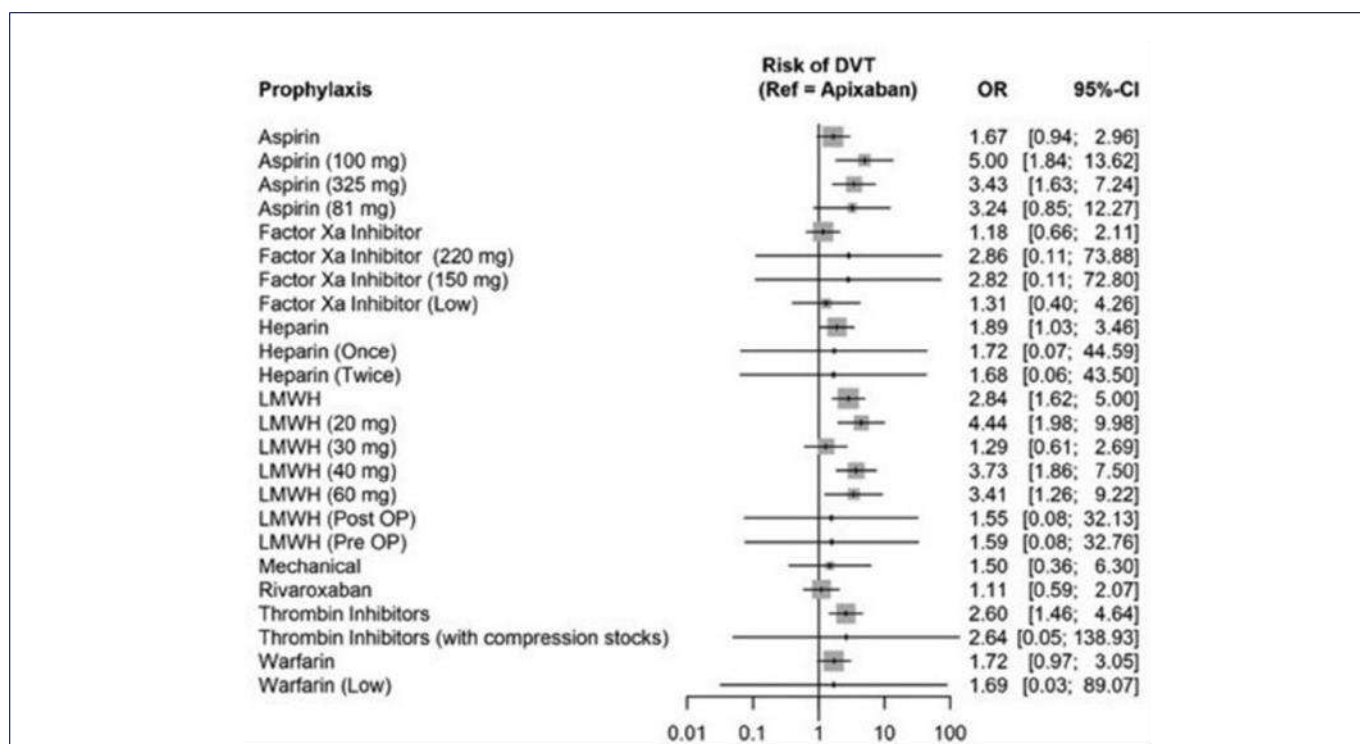


Figura 2. Studi di Livello I-IV

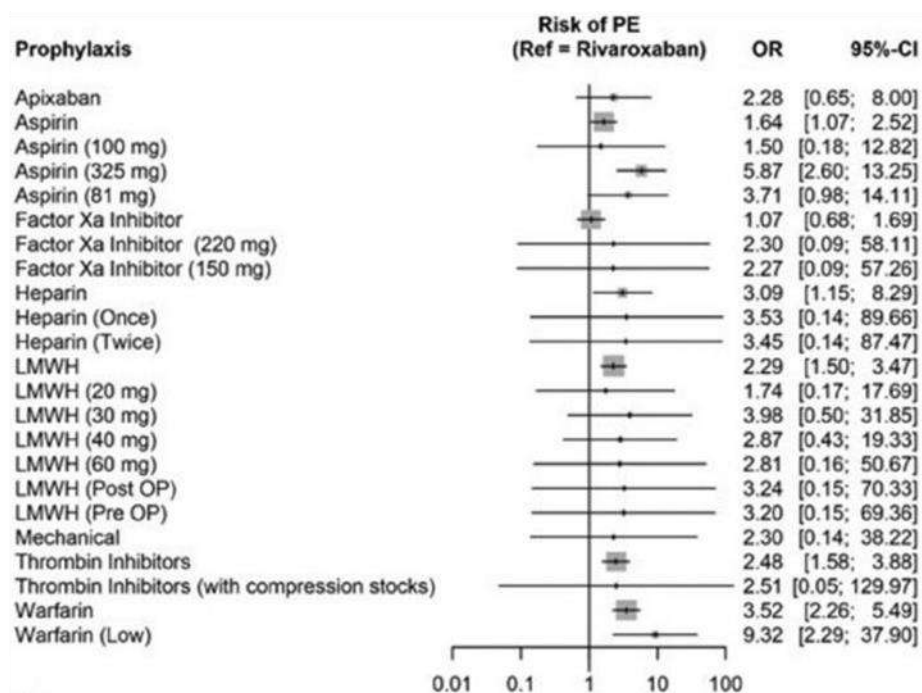


Figura 3. Studi di Livello I-IV

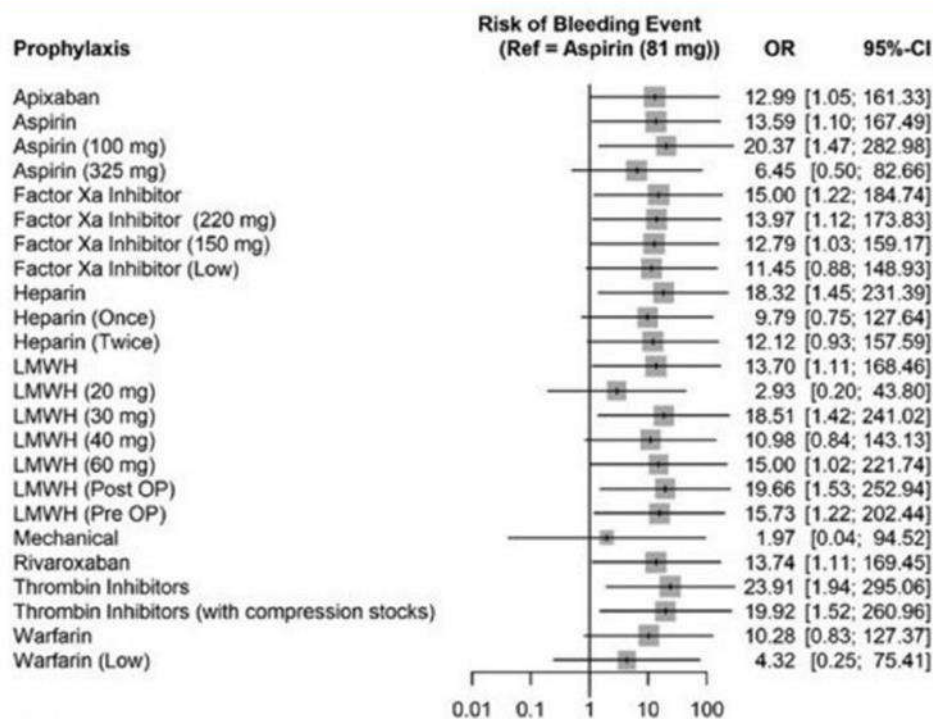


Figura 4. Studi di Livello I-IV

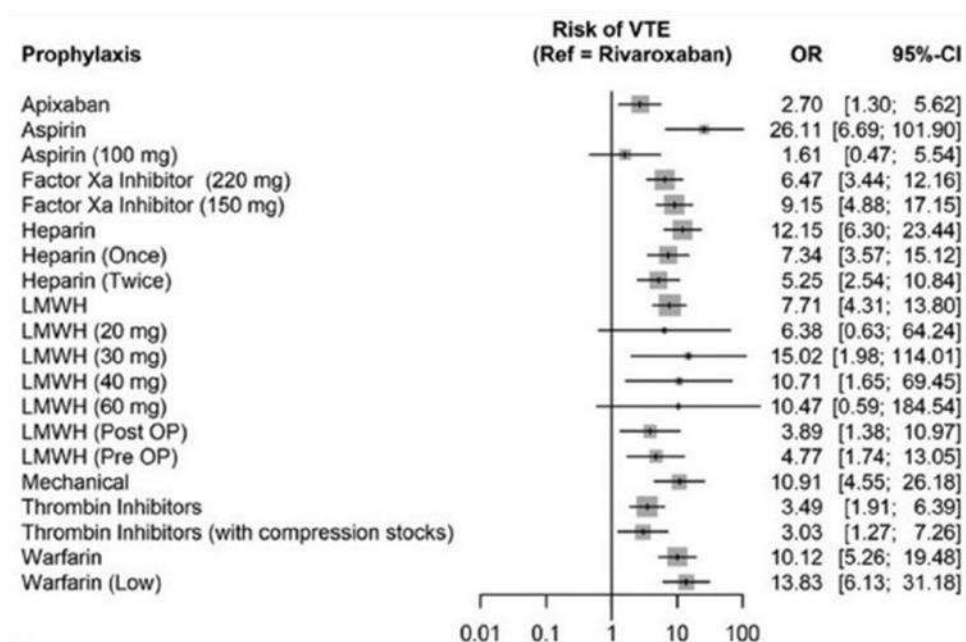


Figura 5. Studi di Livello I-IV

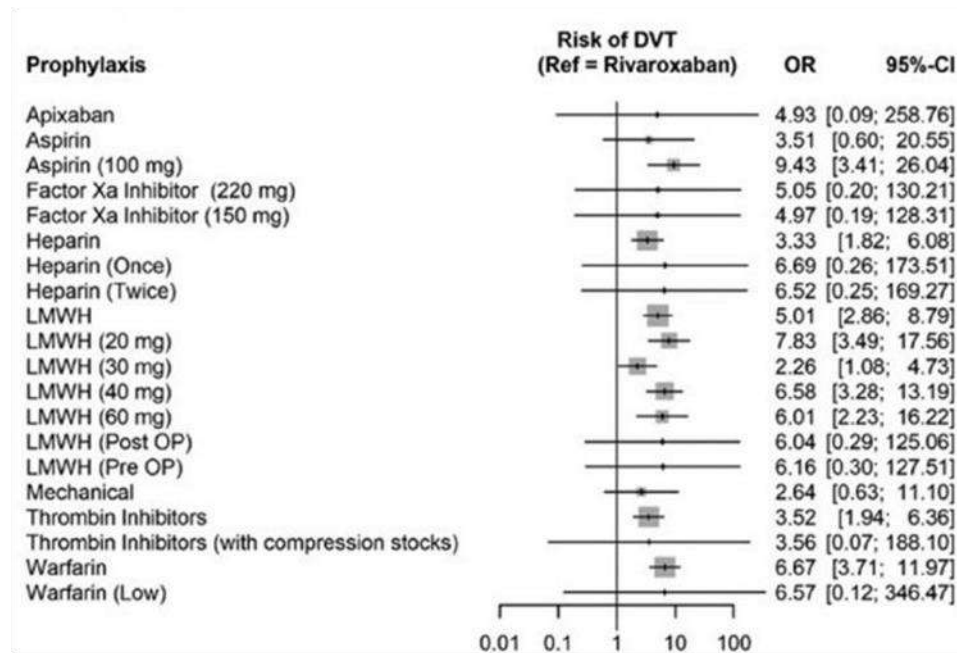


Figura 6. Studi di Livello I-IV

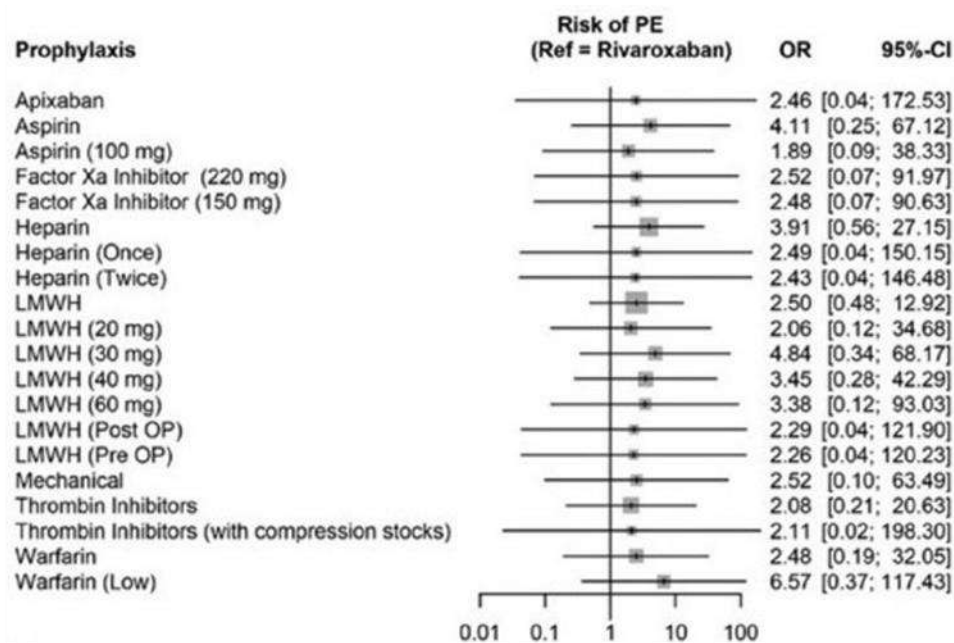


Figura 7. Studi di Livello I-IV

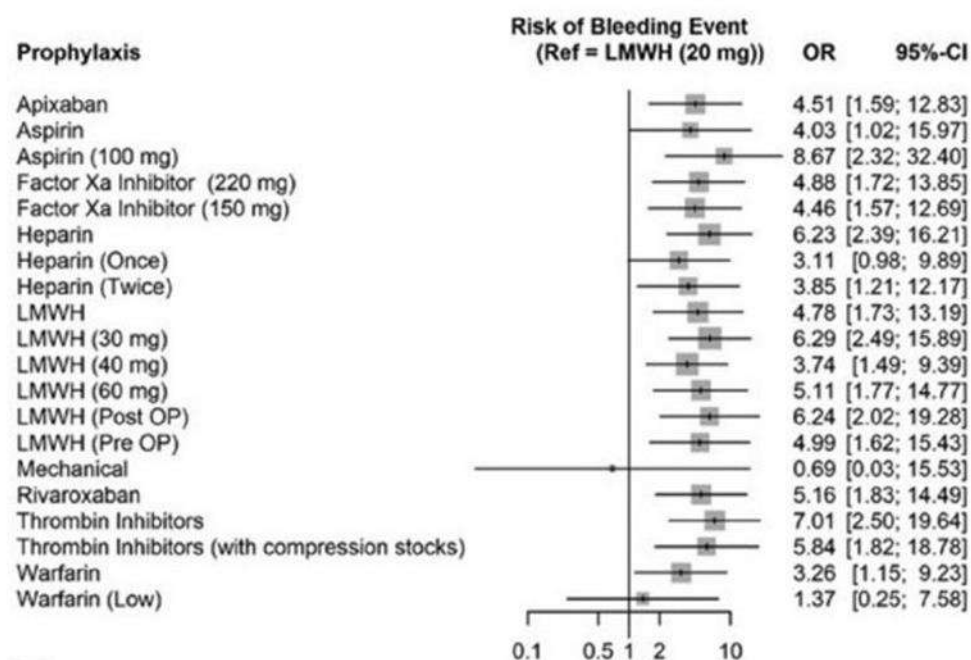


Figura 8. Studi di Livello I-IV

Bibliografia

95. Parvizi J, Ceylan HH, Kucukdurmaz F, Merli G, Tuncay I, Beverland D. Venous Thromboembolism Following Hip and Knee Arthroplasty: The Role of Aspirin. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Jun 7;99(11):961-72.
96. Flevas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev*. 2018 Apr 27;3(4):136-48.
97. Westrich GH, Haas SB, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 Aug;82(6): 795-800.
98. Gesell MW, González Della Valle A, Bartolomé García S, Memtsoudis SG, Ma Y, Haas SB, Salvati EA. Safety and efficacy of multimodal thromboprophylaxis following total knee arthroplasty: a comparative study of preferential aspirin vs. routine coumadin chemoprophylaxis. *J Arthroplasty*. 2013 Apr;28(4):575-9.
99. González Della Valle A, Serota A, Go G, Sorriaux G, Sculco TP, Sharrock NE, Salvati EA. Venous thromboembolism is rare with a multimodal prophylaxis protocol after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Mar;444(444): 146-53.
100. Kurtz S, Mowat F, Ong K, Chan N, Lau E, Halpern M. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Jul;87(7):1487-97.
101. Markel DC, York S, Liston MJ Jr, Flynn JC, Barnes CL, Davis CM 3rd; AAHKS Research Committee. Venous thromboembolism: management by American Association of Hip and Knee Surgeons. *J Arthroplasty*. 2010 Jan;25(1):3-9.e1: 2.
102. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.
103. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
104. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, Stringer TA, Tornetta P 3rd, Haralson RH 3rd, Watters WC 3rd. American academy of orthopaedic surgeons clinical practice guideline

- on. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Jul;91(7):1756-7.
105. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):15-31.
 106. 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 Mar;466(3):714-21.
 107. Gelfer Y, Tavor H, Oron A, Peer A, Halperin N, Robinson D. Deep vein thrombosis prevention in joint arthroplasties: continuous enhanced circulation therapy vs low molecular weight heparin. *J Arthroplasty*. 2006 Feb;21(2):206-14.
 108. Colwell CW Jr, Froimson MI, Mont MA, Ritter MA, Trousdale RT, Buehler KC, Spitzer A, Donaldson TK, Padgett DE. Thrombosis prevention after total hip arthroplasty: a prospective, randomized trial comparing a mobile compression device with low-molecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Mar;92(3): 527-35.
 109. Tian H, Song F, Zhang K, Liu Y. [Efficacy and safety of aspirin in prevention of venous thromboembolism after total joint arthroplasty]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007 Dec 18;87(47):3349-52. Chinese.
 110. Hovik O, Amlie EJ, Jenssen KK. No Increased Risk of Venous Thromboembolism in High-Risk Patients Continuing Their Dose of 75 mg Aspirin Compared to Healthier Patients Given Low-Molecular-Weight Heparin. *J Arthroplasty*. 2021 Oct;36(10):3589-92.
 111. Uvodich ME, Siljander MP, Taunton MJ, Mabry TM, Perry KI, Abdel MP. LowDose vs Regular-Dose Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Primary Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2021 Jul;36(7):2359-63.
 112. Laguardia AM, Caroli GC. Prevention of deep vein thrombosis in orthopaedic surgery. Comparison of two different treatment protocols with low molecular weight heparin ('Fluxum'). *Curr Med Res Opin*. 1992;12(9):584-93.
 113. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R; North American Fragmin Trial Investigators. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24; 160(14):2208-15.

114. Shoda N, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S, Kadono Y, Tanaka S. Prophylactic effect of fondaparinux and enoxaparin for preventing pulmonary embolism after total hip or knee arthroplasty: A retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Mod Rheumatol*. 2015 Jul;25(4):625-9.
115. Yhim HY, Lee J, Lee JY, Lee JO, Bang SM. Pharmacological thromboprophylaxis and its impact on venous thromboembolism following total knee and hip arthroplasty in Korea: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017 May 24;12(5):e0178214.
116. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, Mouret P, Rosencher N, Bosch P, Baur M, Ekman S, Bach D, Lindbratt S, Close P. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med*. 1997 Nov 6;337(19):1329-35.
117. Borghi B, Casati A; Rizzoli Study Group on Orthopaedic Anesthesia. Thromboembolic complications after total hip replacement. *Int Orthop*. 2002;26(1):44-7.
118. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR; PENTATHALON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1721-6
119. Jameson SS, Charman SC, Gregg PJ, Reed MR, van der Meulen JH. The effect of aspirin and low-molecular-weight heparin on venous thromboembolism after hip replacement: a non-randomised comparison from information in the National Joint Registry. *J Bone Joint Surg Br*. 2011 Nov;93(11):1465-70.
120. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Leclerc J, Powers PJ, Jay RM, Neame J. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med*. 1991 Apr 1;114(7):545-51.
121. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators. 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 Jul 5;372(9632):31-9.
122. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358(26):2765-75.

123. Josefsson G, Dahlqvist A, Bodfors B. Prevention of thromboembolism in total hip replacement. Aspirin versus dihydroergotamine-heparin. *Acta Orthop Scand*. 1987 Dec;58(6):626-9.
124. Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2237-40.
125. Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin Is as Effective as and Safer Than Warfarin for Patients at Higher Risk of Venous Thromboembolism Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):83-6.
126. Vulcano E, Gesell M, Esposito A, Ma Y, Memtsoudis SG, Gonzalez Della Valle A. Aspirin for elective hip and knee arthroplasty: a multimodal thromboprophylaxis protocol. *Int Orthop*. 2012 Oct;36(10):1995-2002.
127. Committee IJRCW; Intermountain Joint Replacement Center Writing Committee. A prospective comparison of warfarin to aspirin for thromboprophylaxis in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012 Jan;27(1):1-9.e2.
128. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 1;180(3):376-84.
129. Rondon AJ, Shohat N, Tan TL, Goswami K, Huang RC, Parvizi J. The Use of Aspirin for Prophylaxis Against Venous Thromboembolism Decreases Mortality Following Primary Total Joint Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Mar 20; 101(6):504-13.
130. Huang R, Buckley PS, Scott B, Parvizi J, Purtill JJ. Administration of Aspirin as a Prophylaxis Agent Against Venous Thromboembolism Results in Lower Incidence of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2015 Sep;30(9)(Suppl):39-41.
131. Hart RG, Harrison MJG. Aspirin wars: the optimal dose of aspirin prevent stroke. *Stroke*. 1996 Apr;27(4):585-7.
132. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e89S-119S. Erratum in: *Chest*. 2015 Dec;148(6):1529.

133. Group PEP. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000 Apr 15; 355(9212):1295-302.
134. Parvizi J, Huang R, Restrepo C, Chen AF, Austin MS, Hozack WJ, Lonner JH. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Jan 18;99(2):91-8.
135. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005 May 15;95(10):1218-22.
136. The German Hip Arthroplasty Trial (GHAT) Group. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement. A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1992;111(2): 110-20.
137. Leyvraz P, Bachmann F, Bohnet J, Breyer HG, Estoppey D, Haas S, Hochreiter J, Jakubek H, Mair J, Sorensen R, et al Thromboembolic prophylaxis in total hip replacement: a comparison between the low molecular weight heparinoid Lomoparan and heparin-dihydroergotamine. *Br J Surg*. 1992 Sep;79(9):911-4.
138. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, Büller HR, Postel M, Samama M, Vandenbroek MD. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ*. 1991 Sep 7;303(6802):543-8.
139. Freick H, Haas S. Prevention of deep vein thrombosis by low-molecular-weight heparin and dihydroergotamine in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res*. 1991 Jul 1;63(1):133-43.
140. Planès A, Vochelle N, Fagola M, Feret J, Bellaud M. Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. The effect of low-molecular-weight heparin with spinal and general anaesthesia. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 May;73(3):418-22.
141. Eriksson BI, Kalebo P, Anthymyr BA, Wadenvik H, Tengborn L, Risberg B. Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. *J Bone Joint Surg Am*. 1991 Apr;73(4):484-93.
142. Planes A, Vochelle N, Mazas F, Mansat C, Zucman J, Landais A, Pascariello JC, Weill D, Butel J. 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 Dec 22;60(3):407-10.

143. Planes A, Vochelle N, Ferru J, Przyrowski D, Clerc J, Fagola M, Planes M. Enoxaparine low molecular weight heparin: its use in the prevention of deep venous thrombosis following total hip replacement. *Haemostasis.* 1986;16(2):152-8.

144. RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Aug;76(8):1174-85.

145. Menzin J, Richner R, Huse D, Colditz GA, Oster G. Prevention of deep-vein thrombosis following total hip replacement surgery with enoxaparin versus unfractionated heparin: a pharmacoeconomic evaluation. *Ann Pharmacother.* 1994 Feb;28(2):271-5.

146. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Morris BA, Kwaan HC, Blaha JD, Comerota AJ, Skoutakis VA; Enoxaparin Clinical Trial Group. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Jan;76(1):3-14.

147. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, Anquist K, Smith F, Hughes G, Green D, et al A comparison of subcutaneous low-molecularweight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med.* 1993 Nov 4;329(19):1370-6.

148. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Feldstein W, Rosenbloom D, Gafni A, Green D, Feinglass J, Trowbridge AA, Elliott CG. Subcutaneous low-molecular-weight heparin vs warfarin for prophylaxis of deep vein thrombosis after hip or knee implantation. An economic perspective. *Arch Intern Med.* 1997 Feb 10;157(3):298-303.

149. Francis CW, Pellegrini VD Jr, Totterman S, Boyd AD Jr, Marder VJ, Liebert KM, Stulberg BN, Ayers DC, Rosenberg A, Kessler C, Johanson NA. Prevention of deepvein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am.* 1997 Sep;79(9):1365-72.

150. 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 Aug;80(8):1158-66.

151. Colwell CW Jr, Collis DK, Paulson R, McCutchen JW, Bigler GT, Lutz S, Hardwick ME. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am*. 1999 Jul; 81(7):932-40.
152. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation EBPM (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost*. 2000 Apr;83(4):523-9.
153. Eriksson BI, Bergqvist D, Kälebo P, Dahl OE, Lindbratt S, Bylock A, Frison L, Eriksson UG, Welin L, Gustafsson D; Melagatran for Thrombin inhibition in Orthopaedic surgery. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet*. 2002 Nov 9; 360(9344):1441-7.
154. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Mouret P, Rosencher N, Eskilson C, Nylander I, Frison L, Ogren M; METHRO III Study Group. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost*. 2003 Feb;89(2):288-96.
155. Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL, et al Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. A randomized, double-blind study. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2003;1(10).
156. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deepvein thrombosis after total hip replacement a randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Jul;86(5):639-42.
157. Enyart JJ, Jones RJ. Low-dose warfarin for prevention of symptomatic thromboembolism after orthopedic surgery. *Ann Pharmacother*. 2005 Jun;39(6): 1002-7.
158. Senaran H, Acaroglu E, Ozdemir HM, Atilla B. Enoxaparin and heparin comparison of deep vein thrombosis prophylaxis in total hip replacement patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2006 Jan;126(1):1-5.
159. 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 Jul;89(7):887-92.
160. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for

prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007 Sep 15;370(9591):949-56.

161. Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, Puskas D, Shi M, Bocanegra T, Weitz JI. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement. A randomised double-blind dose-response study. *Thromb Haemost*. 2010 Sep;104(3):642-9.

162. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2487-98.

163. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, Schnee JM, Friedman RJ; RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost*. 2011 Apr;105(4): 721-9.

164. Kwong LM. Therapeutic potential of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism following hip and knee replacement surgery: a review of clinical trial data. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:461-6.

165. Khatod M, Inacio MCS, Bini SA, Paxton EW. Prophylaxis against pulmonary embolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Oct 5;93(19):1767-72.

166. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, Chen D, Ramirez LM, Wright RT, Lassen MR. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Feb;94(2): 257-64.

167. Nieto JA, Espada NG, Merino RG, González TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res*. 2012 Aug;130(2):183-91.

168. Fuji T, Nakamura M, Takeuchi M. Daxaban for the prevention of venous thromboembolism in Asian patients undergoing orthopedic surgery: results from 2 randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014 Mar;20(2):199-211.

169. Beyer-Westendorf J, Lützner J, Donath L, Tittl L, Knoth H, Radke OC, Kuhlisch E, Stange T, Hartmann A, Günther KP, Weiss N, Werth S. Efficacy and safety of thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin or rivaroxaban in hip and knee replacement surgery: findings from the ORTHO-TEP registry. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):154-63.
170. Charters MA, Frisch NB, Wessell NM, Dobson C, Les CM, Silverton CD. Rivaroxaban Versus Enoxaparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis after Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015 Jul;30(7):1277-80.
171. Bonarelli S, Bacchin MR, Frugiuele I, Feoli MA, Facchini F, Altimari V. Dabigatran etexilate and EBPM for the prevention of venous thromboembolism in 532 patients undergoing hip surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(5):897-903.
172. Heckmann M, Thermann H, Heckmann F. Rivaroxaban versus high dose nadroparin for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty. *Hamostaseologie.* 2015;35(4):358-63.
173. Ozler T, Ulucay C, Onal A, Altıntaş, F. Comparison of switch-therapy modalities (enoxaparin to rivaroxaban/dabigatran) and enoxaparin monotherapy after hip and knee replacement. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2015;49(3):255-9.
174. Rickett AL, Stewart DW, Wood RC, Cornett L, Odle B, Cluck D, Freshour J, El-Bazouni H. Comparison of Postoperative Bleeding in Total Hip and Knee Arthroplasty Patients Receiving Rivaroxaban or Enoxaparin. *Ann Pharmacother.* 2016 Apr;50(4):270-5.
175. Kim SM, Moon YW, Lim SJ, Kim DW, Park YS. Effect of oral factor Xa inhibitor and low-molecular-weight heparin on surgical complications following total hip arthroplasty. *Thromb Haemost.* 2016 Mar;115(3):600-7.
176. Lindquist DE, Stewart DW, Brewster A, Waldroup C, Odle BL, Burchette JE, ElBazouni H. Comparison of Postoperative Bleeding in Total Hip and Knee Arthroplasty Patients Receiving Rivaroxaban, Enoxaparin, or Aspirin for Thromboprophylaxis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Nov;24(8):1315-21.
177. Senay A, Trottier M, Delisle J, Banica A, Benoit B, Laflamme GY, Malo M, Nguyen H, Ranger P, Fernandes JC. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in 2372 knee and hip replacement patients after discharge: data from a thromboprophylaxis registry in Montreal, Canada. *Vasc Health Risk Manag.* 2018 May 8;14:81-9.

178. Tan TL, Foltz C, Huang R, Chen AF, Higuera C, Siqueira M, Hansen EN, Sing DC, Parvizi J. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Apr 3;101(7):589-99.
179. Ghosh A, Best AJ, Rudge SJ, Chatterji U. Clinical Effectiveness of Aspirin as Multimodal Thromboprophylaxis in Primary Total Hip and Knee Arthroplasty: A Review of 6078 Cases. *J Arthroplasty*. 2019 Jul;34(7):1359-63.
180. Kasina P, Wall A, Lapidus LJ, Rolfson O, Kärrholm J, Nemes S, Eriksson BI, Mohaddes M. Postoperative Thromboprophylaxis With New Oral Anticoagulants is Superior to EBPM in Hip Arthroplasty Surgery: Findings from the Swedish Registry. *Clin Orthop Relat Res*. 2019 Jun;477(6):1335-43.
181. Gage BF, Bass AR, Lin H, Woller SC, Stevens SM, Al-Hammadi N, Anderson JL, Li J, Rodriguez T Jr, Miller JP, McMillin GA, Pendleton RC, Jaffer AK, King CR, Whipple B, Porche-Sorbet R, Napoli L, Merritt K, Thompson AM, Hyun G, Hollomon W, Barrack RL, Nunley RM, Moskowitz G, D'Avila-Roman V, Eby CS. Effect of Low-Intensity vs Standard-Intensity Warfarin Prophylaxis on Venous Thromboembolism or Death Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Sep 3;322(9):834-42.
182. Ni Cheallaigh S, Fleming A, Dahly D, Kehoe E, O'Byrne JM, McGrath B, O'Connell C, Sahm LJ. Aspirin compared to enoxaparin or rivaroxaban for thromboprophylaxis following hip and knee replacement. *Int J Clin Pharm*. 2020 Jun; 42(3):853-60.
183. Matharu GS, Garriga C, Whitehouse MR, Rangan A, Judge A. Is Aspirin as Effective as the Newer Direct Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Arthroplasty? An Analysis From the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland, and the Isle of Man. *J Arthroplasty*. 2020 Sep;35(9):2631-2639.e6.
184. Rahman WA, Habsa GH, Al-Mohrej OA, Hammad M, Selim NM, Hammad A. Incidence of silent venous thromboembolism after total hip arthroplasty: A comparison of rivaroxaban and enoxaparin. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020; JanApr;28(2):2309499020938865.
185. Ren Y, Cao SL, Li Z, Luo T, Feng B, Weng XS. Comparable efficacy of 100 mg aspirin twice daily and rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis following primary total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Jan 5;134(2):164-72.

186. Borton ZM, Bhangoo NS, Quah CS, Stephen AB, Howard PW. Aspirin monotherapy is a suitable standard thromboprophylactic agent following total hip arthroplasty. *Hip Int.* 2021. Feb 18;1120700021990544.

Q4 - Qual è l'agente farmacologico di scelta per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi di ginocchio bilaterale simultanea?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi di ginocchio bilaterale simultanea (PTGBS) hanno un rischio maggiore di TEV rispetto ai pazienti sottoposti a intervento di PTG monolaterale. Per questi pazienti deve essere presa in considerazione la profilassi farmacologica.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.83%, in disaccordo 1.72%, astenuto 3.45% (forte consenso).

Razionale. L'intervento di PTGBS è un'opzione chirurgica efficace per i pazienti con artrosi bilaterale del ginocchio, in quanto comporta numerosi vantaggi tra cui una riduzione del tempo operatorio cumulativo e un onere economico minore ¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Sebbene l'intervento di PTGBS offra numerosi vantaggi per il paziente, è associato a un tasso più elevato di complicanze come il TEV.

Una cospicua mole di letteratura ha riportato un aumento del rischio di TEV dopo intervento di PRGBS rispetto all'intervento di PTG monolaterale ¹⁹⁰⁻¹⁹⁷. Questo aumento del rischio può essere il risultato di un aumento del tempo operatorio e della perdita ematica e un periodo di recupero più lungo associati all'intervento. Le attuali linee guida per la profilassi del TEV presentate dall'AAOS e dall'ACCP non forniscono indicazioni sull'agente profilattico più appropriato da prescrivere ai pazienti sottoposti a PTGBS ^{198,199}. Di conseguenza, è pratica comune tra i chirurghi prescrivere anticoagulanti più aggressivi per questi pazienti a più alto rischio.

Sebbene l'ASA abbia dimostrato di essere efficace quanto altri farmaci profilattici mostrando un profilo di sicurezza più favorevole nei pazienti sottoposti a intervento di PTG ²⁰⁰⁻²⁰⁷, gli studi esistenti hanno esaminato coorti eterogenee che includevano interventi monolaterali e bilaterali ²⁰⁸⁻²¹⁰. Inoltre altri studi hanno confrontato l'ASA con anticoagulanti potenti solo dopo che i pazienti erano stati stratificati in base al rischio di TEV, prescrivendo ASA solo nei casi di PTG monolaterale "a basso rischio" e anticoagulanti potenti negli interventi di PTG bilaterale "ad alto rischio" ^{211,212}. Di conseguenza la letteratura attuale manca ancora di consenso sull'agente di tromboprofilassi più appropriato per i pazienti sottoposti a intervento di PTGBS. Due studi retrospettivi hanno confrontato l'efficacia di vari agenti farmacologici per la prevenzione del TEV

conseguente a intervento di PTGBS ^{213,214}. Goel et al. hanno valutato l'incidenza di TEV in pazienti sottoposti a intervento di PTGBS confrontando l'efficacia dell'ASA e del warfarin ²¹³. Utilizzando un calcolatore del rischio di TEV validato per controllare i fattori di rischio confondenti, lo studio ha riscontrato che l'ASA era protettiva quanto il warfarin per questi pazienti ad alto rischio. Analogamente, Nam et al. hanno confrontato l'efficacia di un regime multimodale (dispositivo di compressione mobile con ASA) e del warfarin in pazienti sottoposti a intervento di PTGBS, non riportando eventi di TEV sintomatico nel gruppo che assumeva ASA rispetto a quello trattato con warfarin ²¹⁴.

Sebbene sia ampiamente riconosciuto che l'intervento di PTGBS è associato a un aumentato rischio di TEV, nella letteratura attuale mancano dati robusti che valutino l'agente profilattico ottimale per questi pazienti a più alto rischio. In assenza di tali dati, si raccomanda che la profilassi farmacologica, che comprende l'ASA, sia presa in considerazione per i pazienti sottoposti a intervento di PTGBS.

Bibliografia

187. Kim YH, Choi YW, Kim JS. Simultaneous bilateral sequential total knee replacement is as safe as unilateral total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Jan;91(1):64-8.
188. Memtsoudis SG, Hargett M, Russell LA, Parvizi J, CatsBaril WL, Stundner O, Sculco TP; Consensus Conference on Bilateral Total Knee Arthroplasty Group. Consensus statement from the consensus conference on bilateral total knee arthroplasty group. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Aug; 471(8):2649-57.
189. March LM, Cross M, Tribe KL, Lapsley HM, Courtenay BG, Cross MJ, Brooks PM, Cass C, Coolican M, Neil M, Pinczewski L, Quain S, Robertson F, Ruff S, Walter W, Zicat B; Arthritis C.O.S.T. Study Project Group. Two knees or not two knees? Patient costs and outcomes following bilateral and unilateral total knee joint replacement surgery for OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004 May;12(5):400-8.
190. Masrouha KZ, Hoballah JJ, Tamim HM, Sagherian BH. Comparing the 30-Day Risk of Venous Thromboembolism and Bleeding in Simultaneous Bilateral vs Unilateral Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2018 Oct;33(10):3273-3280.e1.
191. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Feb 10;16:24.

192. Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL. Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology*. 2002 May;96(5):1140-6.
193. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
194. Memtsoudis SG, Ma Y, González Della Valle A, Mazumdar M, Gaber-Baylis LK, MacKenzie CR, Sculco TP. Perioperative outcomes after unilateral and bilateral total knee arthroplasty. *Anesthesiology*. 2009 Dec;111(6):1206-16.
195. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, Mota F, Caprini JA. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619838052.
196. Berend ME, Ritter MA, Harty LD, Davis KE, Keating EM, Meding JB, Thong AE. Simultaneous bilateral versus unilateral total hip arthroplasty an outcomes analysis. *J Arthroplasty*. 2005 Jun;20(4):421-6.
197. Trojani C, d'Ollonne T, Saragaglia D, Vielpeau C, Carles M, Prudhon JL; French Society for Hip and Knee (SFHG). One-stage bilateral total hip arthroplasty: functional outcomes and complications in 112 patients. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012 Oct; 98(6)(Suppl):S120-3.
198. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
199. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
200. Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2237-40.

201. Azboy I, Groff H, Goswami K, Vahedian M, Parvizi J. Low-Dose Aspirin Is Adequate for Venous Thromboembolism Prevention Following Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2020 Mar;35(3):886-92.
202. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 1;180(3):376-84.
203. Faour M, Piuze NS, Brigati DP, Klika AK, Mont MA, Barsoum WK, Higuera CA. Low-Dose Aspirin Is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prophylaxis Following Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Jul;33(7S):S131-5.
204. Raphael IJ, Tischler EH, Huang R, Rothman RH, Hozack WJ, Parvizi J. Aspirin: an alternative for pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Feb;472(2):482-8.
205. Bala A, Huddleston JI 3rd, Goodman SB, Maloney WJ, Amanatullah DF. Venous Thromboembolism Prophylaxis After TKA: Aspirin, Warfarin, Enoxaparin, or Factor Xa Inhibitors? *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Sep;475(9):2205-13.
206. Huang R, Buckley PS, Scott B, Parvizi J, Purtill JJ. Administration of Aspirin as a Prophylaxis Agent Against Venous Thromboembolism Results in Lower Incidence of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2015 Sep;30(9)(Suppl): 39-41.
207. An VVG, Phan K, Levy YD, Bruce WJM. Aspirin as Thromboprophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2016 Nov;31(11):2608-16.
208. Odeh K, Doran J, Yu S, Bolz N, Bosco J, Iorio R. Risk-Stratified Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Joint Arthroplasty: Aspirin and Sequential Pneumatic Compression Devices vs Aggressive Chemoprophylaxis. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):78-82.
209. Lachiewicz PF, Soileau ES. Mechanical calf compression and aspirin prophylaxis for total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Nov;464(464):61-4.
210. Intermountain Joint Replacement Center Writing Committee. A prospective comparison of warfarin to aspirin for thromboprophylaxis in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012 Jan;27(1):1-9.e2.

211. Vulcano E, Gesell M, Esposito A, Ma Y, Memtsoudis SG, Gonzalez Della Valle A. Aspirin for elective hip and knee arthroplasty: a multimodal thromboprophylaxis protocol. *Int Orthop*. 2012 Oct;36(10):1995-2002.
212. Callaghan JJ, Warth LC, Hoballah JJ, Liu SS, Wells CW. Evaluation of deep venous thrombosis prophylaxis in low-risk patients undergoing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2008 Sep;23(6)(Suppl 1):20-4.
213. Goel R, Fleischman AN, Tan T, Sterbis E, Huang R, Higuera C, Parvizi J, Rothman RH. Venous thromboembolic prophylaxis after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: aspirin versus warfarin. *Bone Joint J*. 2018 Jan;100-B(1)(Supple A):68-75.
214. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Barrack RL. Mobile compression devices and aspirin for VTE prophylaxis following simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Mar;30(3):447-50.

Q5 - Qual è l'agente farmacologico di scelta per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca bilaterale simultanea?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca bilaterale simultanea (PTABS) hanno un rischio maggiore di TEV rispetto ai pazienti sottoposti a intervento di PTA monolaterale. Per questi pazienti deve essere presa in considerazione la profilassi farmacologica, sebbene l'agente ottimale rimanga incerto.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.07%, in disaccordo 1.69%, astenuto 4.24% (forte consenso).

Razionale. L'intervento di PTABS ha dimostrato numerosi vantaggi in pazienti accuratamente selezionati, tra cui la necessità di una sola anestesia, una durata ridotta della degenza e costi perioperatori minori ²¹⁵⁻²¹⁷. Sebbene una recente metanalisi nel confronto tra interventi bilaterali simultanei e programmati in due fasi abbia riportato tassi inferiori di complicanze sistemiche maggiori e TVP nell'intervento di PTABS ²¹⁸ e tassi paragonabili di EP e mortalità, numerose prove suggeriscono che l'intervento di PTA bilaterale in un'unica fase sia associato a un maggior rischio di TEV a causa dell'aumento del volume di procoagulanti forzati nella circolazione venosa dal canale endomidollare, nonché del prolungato tempo operatorio che causa stasi venosa

^{219,220}. Una mole corposa di letteratura ha riportato un aumento del rischio di TEV a seguito di intervento di PTABS rispetto all'intervento monolaterale ²²¹⁻²²⁷.

Le linee guida più recenti dell'AAOS, dell'ACCP e del *National Institute o Health and Clinical Excellence* (NICE) non specificano l'agente di tromboprofilassi ottimale per i pazienti sottoposti a intervento di PTABS ²²⁸⁻²³⁰. Sebbene l'ASA sia stata riconosciuta come un'efficace opzione di profilassi farmacologica con un profilo di sicurezza favorevole rispetto ad anticoagulanti più aggressivi ²³¹, rimane incerto se la scelta della tromboprofilassi debba essere personalizzata in base al profilo di rischio del paziente. In tal senso, le linee guida dell'AAOS hanno sottolineato l'importanza della stratificazione del rischio ma non sono state in grado di fornire indicazioni su tale stratificazione ²²⁹.

La letteratura attuale manca di consenso sull'agente di tromboprofilassi più appropriato per i pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi bilaterale simultanea. Precedenti studi che confrontavano agenti diversi hanno esaminato coorti eterogenee che includevano interventi di PTA monolaterali e bilaterali ²³²⁻²³⁴. Per di più, un altro studio ha confrontato l'efficacia dell'ASA con quella di altri anticoagulanti solo dopo aver stratificato i casi monolaterali in un gruppo "a basso rischio" che ha ricevuto ASA e quelli bilaterali in un gruppo "ad alto rischio" che ha ricevuto anticoagulanti potenti, rendendo così difficile fare un confronto valido ²³⁵. Mentre alcuni studi retrospettivi hanno esaminato l'efficacia profilattica di diversi agenti farmacologici a seguito di intervento di artroprotesi bilaterale simultanea di ginocchio ^{236,237}, nella letteratura sulla PTA risulta essere stato condotto un solo studio ²³⁸. Beksac et al. hanno analizzato retrospettivamente 644 pazienti sottoposti a intervento di PTABS seguito da un protocollo di profilassi multimodale. È importante il fatto che gli autori non abbiano riscontrato differenze significative tra i pazienti trattati con warfarin ($n = 292$) e quelli trattati con ASA ($n = 352$) nei tassi di TEV sintomatico (6.2% vs 5.7%), EP (1.4% vs 1.1%) e TVP (7.0% vs 5.7%). Si sono verificati due decessi in ciascun gruppo, nessuno dei quali correlato al TEV ²³⁸. Sebbene sia ampiamente riconosciuto che la sostituzione protesica articolare bilaterale simultanea sia associata a un rischio maggiore di TEV, vi è scarsità di prove sull'agente profilattico ottimale a seguito di questi interventi. Pertanto, si raccomanda di prendere in considerazione la profilassi farmacologica di routine, che include ASA così come anticoagulanti più potenti, per tutti i pazienti sottoposti a intervento di PTABS. Sono necessari ulteriori studi comparativi per rispondere a questo quesito.

Bibliografia

215. Reuben JD, Meyers SJ, Cox DD, Elliott M, Watson M, Shim SD. Cost comparison between bilateral simultaneous, staged, and unilateral total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1998 Feb;13(2):172-9.
216. Parvizi J, Tarity TD, Sheikh E, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Bilateral total hip arthroplasty: one-stage versus two-stage procedures. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Dec;453(453):137-41.
217. Kim YH, Kwon OR, Kim JS. Is one-stage bilateral sequential total hip replacement as safe as unilateral total hip replacement? *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Mar;91(3):316-20.
218. Shao H, Chen CL, Maltenfort MG, Restrepo C, Rothman RH, Chen AF. Bilateral Total Hip Arthroplasty: 1-Stage or 2-Stage? A Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2017 Feb;32(2):689-95.
219. Berend ME, Ritter MA, Harty LD, Davis KE, Keating EM, Meding JB, Thong AE. Simultaneous bilateral versus unilateral total hip arthroplasty an outcomes analysis. *J Arthroplasty*. 2005 Jun;20(4):421-6.
220. Ritter MA, Stringer EA. Bilateral total hip arthroplasty: a single procedure. *Clin Orthop Relat Res*. 1980 Jun;(149):185-90.
221. Zhang ZH, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. Risk factors for venous thromboembolism of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review of evidences in ten years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16:24.
222. Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):180-6.
223. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, Mota F, Caprini JA. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619838052.
224. Trojani C, d'Ollonne T, Saragaglia D, Vielpeau C, Carles M, Prudhon JL; French Society for Hip and Knee (SFHG). One-stage bilateral total hip arthroplasty: functional outcomes and complications in 112 patients. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012 Oct; 98(6)(Suppl):S120-3.
225. Virtanen L, Salmela B, Leinonen J, Lemponen M, Huhtala J, Joutsi-Korhonen L, Lassila R. Laboratory-monitored fondaparinux and coagulation activity in association with total hip replacement. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Sep;25(6):597-603.

226. Yeager AM, Ruel AV, Westrich GH. Are bilateral total joint arthroplasty patients at a higher risk of developing pulmonary embolism following total hip and knee surgery? *J Arthroplasty*. 2014 May;29(5):900-2.
227. Won MH, Lee GW, Lee TJ, Moon KH. Prevalence and risk factors of thromboembolism after joint arthroplasty without chemical thromboprophylaxis in an Asian population. *J Arthroplasty*. 2011 Oct;26(7):1106-11.
228. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
229. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
230. National Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolism in over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018. Accessed August 23, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493720/>
231. Parvizi J, Ceylan HH, Kucukdurmaz F, Merli G, Tuncay I, Beverland D. Venous Thromboembolism Following Hip and Knee Arthroplasty: The Role of Aspirin. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Jun 7;99(11):961-72.
232. Odeh K, Doran J, Yu S, Bolz N, Bosco J, Iorio R. Risk-Stratified Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Joint Arthroplasty: Aspirin and Sequential Pneumatic Compression Devices vs Aggressive Chemoprophylaxis. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):78-82.
233. Intermountain Joint Replacement Center Writing Committee. A prospective comparison of warfarin to aspirin for thromboprophylaxis in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012 Jan;27(1):1-9.e2.
234. Yu X, Wu Y, Ning R. The deep vein thrombosis of lower limb after total hip arthroplasty: what should we care. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Jun 15;22(1):547.
235. Vulcano E, Gesell M, Esposito A, Ma Y, Memtsoudis SG, Gonzalez Della Valle A. Aspirin for elective hip and knee arthroplasty: a multimodal thromboprophylaxis protocol. *Int Orthop*. 2012 Oct;36(10):1995-2002.

236. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Barrack RL. Mobile compression devices and aspirin for VTE prophylaxis following simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Mar;30(3):447-50.
237. Goel R, Fleischman AN, Tan T, Sterbis E, Huang R, Higuera C, Parvizi J, Rothman RH. Venous thromboembolic prophylaxis after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: aspirin versus warfarin. *Bone Joint J*. 2018 Jan;100-B(1)(Supple A):68-75.
238. Beksac, B, González Della Valle A, Anderson J, Sharrock NE, Sculco TP, Salvato EA. Symptomatic thromboembolism after one-stage bilateral THA with a multimodal prophylaxis protocol. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Oct;463(463): 114-9.

Q6 - Quale agente tromboprolattico utilizzato nei pazienti sottoposti a intervento di PTA/PTG ha il più alto tasso di sanguinamento?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti sottoposti a intervento di PTA/PTG che hanno ricevuto tromboprolattici sono ad aumentato rischio emorragico. Sono stati rilevati tassi di sanguinamento più elevati per l'EBPM rispetto all'ASA e per il rivaroxaban rispetto all'EBPM e ad altri nuovi DOAC, mentre i tassi di sanguinamento più bassi nei pazienti trattati con DOAC sono stati osservati per l'apixaban. Dosaggio del farmaco e caratteristiche del paziente (età, insufficienza renale) possono confondere i dati sul rischio emorragico, così come i cambiamenti nella pratica clinica (in particolare l'ampio uso che attualmente si fa di acido tranexamico [TXA]).

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.73%, in disaccordo 1.71%, astenuto 2.56% (forte consenso).

Razionale. La tromboprolattici attuata adottando strategie diverse si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di TEV ²³⁹ associato agli interventi di PTA e PTG. Il TEV può presentarsi come TVP distale o prossimale e, occasionalmente, come EP. L'uso della tromboprolattici rappresenta un compromesso tra la diminuzione del rischio di TEV e il potenziale aumento del sanguinamento.

Il sanguinamento come complicanza dell'intervento di PTA/PTG sotto tromboprolattici farmacologica è un problema di sicurezza generalmente registrato negli studi clinici, anche se la definizione e il giudizio in merito agli esiti emorragici possono essere disomogenei e quindi non conclusiva ²⁴⁰. Il sanguinamento maggiore può rappresentare fino al 8.9% dei decessi perioperatori totali ²⁴¹ dopo l'intervento di TJR e quindi è una

complicanza preoccupante. Mentre il sanguinamento maggiore e l'emorragia vengono solitamente rilevati e riportati negli studi, il sanguinamento minore rimane soggettivo mentre la perdita di sangue occulto può essere sottodiagnosticata. Due ampi studi di fase 4 hanno riportato un rischio di sanguinamento maggiore pari a 0.1% dopo TJR con l'uso di rivaroxaban per la tromboprofilassi ^{242,243}. L'eterogeneità aumenta quando vengono studiate complicanze emorragiche specifiche, come il sanguinamento gastrointestinale ²⁴⁴. Inoltre, una metanalisi con analisi sequenziale degli studi per testare la robustezza dei risultati relativi a rivaroxaban ²⁴⁵ conclude che il sanguinamento maggiore (non incluso come *endpoint* primario) non ha raggiunto la dimensione di informazione richiesta e pertanto possono essere necessarie ulteriori prove per verificare tale rischio. Tuttavia, quando il sanguinamento del sito chirurgico è incorporato in un'analisi rischio-beneficio dei DOAC, il beneficio clinico netto non è così chiaro nella PTA mentre si mantiene nella PTG ²⁴⁶. Nonostante queste incongruenze, efficacia e sicurezza sono universalmente confermate e accettate per tutti gli agenti di tromboprofilassi attualmente in uso alla luce di studi clinici e metanalisi.

È disponibile un'importante mole di letteratura sui risultati di studi clinici iniziali e fondamentali per tutti gli agenti farmacologici in commercio. Gli studi individuali possono presentare criteri di segnalazione diversi per gli eventi emorragici e, pertanto, si dovrebbero preferire gli studi comparativi e la metanalisi per definire tassi e rischi di sanguinamento, anche se talvolta si riscontra una forza limitata delle raccomandazioni a causa di prove limitate o contrastanti. Le revisioni sistematiche e, in particolare, la metanalisi di questi studi forniscono le migliori prove per trarre conclusioni su alcuni confronti, ma anch'esse possono essere contrastanti per eterogeneità nella segnalazione del sanguinamento e nei fattori di confondimento chirurgici o inerenti al paziente. Una recente metanalisi con analisi aggregata degli eventi emorragici negli studi sul rivaroxaban ²⁴⁷ ha mostrato che il tasso complessivo di eventi emorragici maggiori, eventi emorragici conclamati associati a calo dell'emoglobina (Hb) > 2 g/dl, eventi emorragici clinicamente conclamati che portano a trasfusione di > 2 unità di sangue, eventi emorragici clinicamente conclamati che portano a ulteriori interventi chirurgici ed eventi emorragici non maggiori sono stati rispettivamente < 1%, < 1%, < 1%, < 1% e 3%. Possono incidere molti fattori procedurali: differenze nella pratica clinica, come l'uso di TXA e le indicazioni alla trasfusione, comportano che sia difficile trarre conclusioni.

In letteratura sono stati identificati tre studi principali di confronto sulla sicurezza: EBPM vs ASA ²⁴⁸, DOAC diversi dagli antagonisti della vitamina K, che comprendono gli inibitori diretti del fattore Xa e altri (come

rivaroxaban, dabigatran, apixaban, ximelagatran, ecc.) vs EBPM ²⁴⁹⁻²⁶² o ASA ²⁶³⁻²⁶⁵ e DOAC di tipi diversi confrontati tra loro ^{252,266}. I tassi di sanguinamento non sempre sono riportati e i rischi di sanguinamento possono essere utilizzati come surrogato. Di rado sono state pubblicate metanalisi incentrate sul rischio di sanguinamento del sito chirurgico ²⁶⁷, che hanno riportato rischi relativi più elevati per EBPM e rivaroxaban e più bassi per apixaban. Una *network meta-analysis* di confronto tra tutte le opzioni ²⁶⁸ sembra confermare una diminuzione del rischio emorragico con gli inibitori orali anti-Xa rispetto all'EBPM, rischio che è anche inferiore per entrambi, inibitori anti-Xa ed EBPM, rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK) titolati con un INR tra 2 e 3.

Confrontando ASA ed EBPM in una metanalisi (4 studi, 1507 pazienti) ²⁴⁸, non si è rilevata alcuna differenza significativa nel rischio emorragico (emorragia maggiore, rischio relativo [RR] = 0.84; emorragia minore, RR = 0.77).

I confronti tra i DOAC riportano tassi di sanguinamento leggermente diversi per ciascun agente rispetto all'EBPM (di solito enoxaparina) e tra di loro. In sintesi: emorragia maggiore nel 1.4% (220 mg) o 1.1% (150 mg) rispetto a 1.4% (nel confronto dabigatran vs enoxaparina, 3 studi e 8135 pazienti) ²⁵¹; RR di emorragia clinicamente rilevante, maggiore o non maggiore, vs enoxaparina pari a 1.52 (rivaroxaban), 0.34 (betrixaban), 0.8 (apixaban), 0.85 (darexaban), 1.30 (edoxaban) ²⁵⁰; migliori effetti preventivi sull'emorragia con apixaban ²⁵²; RR di emorragia maggiore degli inibitori orali diretti del fattore Xa vs enoxaparina pari a 1.27 (5 studi, 12184 pazienti con PTA) e 0.94 (5 studi, 13169 pazienti con PTG), che non sono significativamente diversi dall'enoxaparina ²⁵³; minor sanguinamento (e minore efficacia) di enoxaparina vs ximegalatran nell'immediato postoperatorio con OR = 0.30 nell'anca e OR = 0.71 nel ginocchio (6 studi, 10051 pazienti con PTA o PTG) ²⁵⁴. In una metanalisi di 16 studi e 38747 pazienti con PTA o PTG ²⁵⁶, il rischio di sanguinamento clinicamente significativo rispetto all'enoxaparina era maggiore con rivaroxaban (RR = 1.25), simile con dabigatran (RR = 1.12) e inferiore con apixaban (RR = 0.82). In una metanalisi di 6 studi e 18405 pazienti con PTA o PTG ²⁵⁷, rispetto a dabigatran l'enoxaparina è risultata simile in termini di efficacia e rischio di sanguinamento (OR = 0.90), mentre rispetto a rivaroxaban l'enoxaparina è risultata meno efficace ma a minor rischio di sanguinamento (OR = 0.79). In una *network meta-analysis* di 19 studi e 43838 pazienti con PTA o PTG ²⁵⁸, gli OR sono stati calcolati rispetto a enoxaparina 30 mg bid o 40 mg al giorno e il sanguinamento (maggiore/non maggiore clinicamente rilevante) è stato significativamente aumentato per fondaparinux (vs 40 mg al giorno,

OR = 0.67) e rivaroxaban (vs 40 mg al giorno, OR = 0.77), mentre utilizzando apixaban come farmaco di confronto (2.5 mg bid) si è evidenziato un aumento del sanguinamento con enoxaparina 30 mg bid (OR = 0.75), dabigatran (OR = 0.73), fondaparinux (OR = 0.56) e rivaroxaban (OR = 0.65). Una metanalisi di 21 RCT ²⁵⁹ ha fornito tassi di emorragia maggiore di 1.32% con enoxaparina, 1.25% con dabigatran, 2.02% con rivaroxaban, 0.70% con apixaban, 0.93% con ximegalatran. Un'analisi aggregata di 2 RCT con 8464 pazienti con PTA o PTG che confrontavano apixaban ed enoxaparina ha mostrato tassi di emorragia maggiore rispettivamente di 0.7% e 0.8%, ma una volta sommati i sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti, i tassi sono stati 4.4% per apixaban e 4.9% per enoxaparina ²⁶⁰. Riassumendo, sono stati riportati tassi di emorragia maggiore da 0.8 a 1.3% per enoxaparina, da 1.1 a 1.4% per dabigatran, intorno a 0.7 per apixaban e intorno a 2% per rivaroxaban. Altri sanguinamenti clinicamente rilevanti possono rappresentare circa il 4%, mentre i tassi di sanguinamento minore sono difficili da stabilire. Confrontando ASA e DOAC, l'ASA ha rivelato un rischio minore di trasfusione di sangue rispetto a rivaroxaban (RR = 0.94) ²⁶⁴. Un ampio studio (3424 pazienti) non ha riscontrato differenze significative tra ASA e rivaroxaban nel sanguinamento clinicamente importante (1.29% vs 0.99%) o nell'emorragia maggiore (0.47% vs 0.29%) ²⁶³ e una recente metanalisi ²⁶⁹ non è riuscita a rilevare alcuna differenza significativa tra ASA e qualsiasi altro farmaco di confronto in qualsiasi tipo di sanguinamento, emorragia maggiore, emorragia minore, sanguinamento del tratto gastrointestinale o ematoma della ferita.

I rischi associati al dosaggio sono stati studiati tra agenti anti-Xa ed EBPM ^{255,270}. Con EBPM come confronto, enoxaparina 30 mg bid può ridurre il rischio di TEV ma può aumentare l'emorragia clinicamente significativa (in modo significativo in ²⁷⁰, in modo non significativo in ²⁵⁵). È degno di nota il fatto che molti studi clinici sui DOAC hanno utilizzato enoxaparina 40 mg una volta al giorno, che costituiva lo standard in molti centri al momento degli studi. Lo studio sul dosaggio di ASA nella tromboprofilassi (81 mg bid vs 325 mg bid) ha mostrato tassi di sanguinamento simili, con un tasso complessivo di 0.9%, sebbene 325 mg abbiano provocato più sintomi gastrointestinali ²⁷¹. La somministrazione prolungata di tromboprofilassi con EBPM non è stata associata a cambiamenti nelle emorragie maggiori, ma si è verificato un aumento dei sanguinamenti minori (3.7% nella somministrazione a lungo termine vs 2.5% nella profilassi a breve termine) ²⁷², sebbene uno studio di registro ²⁷³ non abbia associato alcun aumento del rischio di sanguinamento. Anche in questo caso, la definizione e la rendicontazione possono essere diverse. C'è poca letteratura contemporanea con il warfarin

come comparatore e la maggior parte degli studi confronta dosi diverse ^{274,275}. I primi studi con warfarin ed EBPM ²⁷⁶ sembravano evidenziare maggiori rischi emorragici con EBPM rispetto al warfarin aggiustato (2.8% contro 1,2% di incidenza di eventi emorragici maggiori).

I rischi possono aumentare in caso di insufficienza renale ²⁷⁷ e anche i farmaci concomitanti o l'età possono influenzare il sanguinamento. I farmaci antinfiammatori non steroidei ^{278,279} non hanno aumentato il rischio di sanguinamento per dabigatran ²⁷⁸ e l'età superiore a 75 anni ²⁸⁰ ha mostrato un rischio emorragico inferiore con i farmaci anti-Xa rispetto all'EBPM (OR = 0.71).

La fibrinolisi e gli agenti antifibrinolitici (come il TXA) possono avere un impatto sul sanguinamento ²⁸¹⁻²⁸⁴ e vale la pena considerare che molte delle metanalisi sopra menzionate erano basate su studi condotti senza l'uso perioperatorio di TXA. Lo standard di cura odierno che prevede il TXA potrebbe aver prodotto tassi di sanguinamento diversi. La perdita di sangue occulto dopo TXA nei pazienti che ricevevano enoxaparina, rivaroxaban o nadroparina non è risultata statisticamente significativa in uno studio con 150 pazienti ²⁸¹, ma questo aspetto necessita di ulteriori ricerche. Sebbene tutti gli agenti di tromboprofilassi studiati abbiano un profilo di sicurezza ragionevole, gli eventi emorragici sono motivo di preoccupazione per tutti i chirurghi. Può esserci variabilità nei pazienti e negli interventi, ma è necessaria particolare attenzione per controbilanciare rischi e benefici, personalizzare il regime di tromboprofilassi e rilevare precocemente le complicanze emorragiche associate. Tutto ciò può migliorare lo standard delle misure invasive di assistenza sanitaria come la prescrizione di anticoagulanti nel periodo perioperatorio della sostituzione protesica articolare totale, specialmente quando non è disponibile un antidoto specifico per la maggior parte dei DOAC ²⁸⁵ e il sovratrattamento con anticoagulanti costituisce un grave rischio di sanguinamento nei pazienti chirurgici.

Bibliografia

239. Balk EM, Ellis AG, Di M, Adam GP, Trikalinos TA. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery: Systematic Review Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Accessed August 28, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476632/>
240. Harenberg J, Marx S, Dahl OE, Marder VJ, Schulze A, Wehling M, Weiss C. Interpretation of endpoints in a network meta-analysis of new oral anticoagulants following total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost.* 2012 Nov; 108(5):903-12.

241. Poultsides LA, Gonzalez Della Valle A, Memtsoudis SG, Ma Y, Roberts T, Sharrock N, Salvati E. Metanalysis of cause of death following total joint replacement using different thromboprophylaxis regimens. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Jan;94(1):113-21.
242. Gomez D, Razmjou H, Donovan A, Bansal VB, Gollish JD, Murnaghan JJ. A Phase IV Study of Thromboembolic and Bleeding Events Following Hip and Knee Arthroplasty Using Oral Factor Xa Inhibitor. *J Arthroplasty.* 2017 Mar;32(3):958-64.
243. Turpie AGG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Pattanayak CW, Holberg G, Jamal W, Schmidt A, van Eickels M, Lassen MR. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. *Thromb Haemost.* 2014 Jan;111(1):94-102.
244. Klasan A, Putnis SE, Heyse TJ, Madzarac G, Gotterbarm T, Neri T. Ileus, Gastrointestinal Bleeding and Clostridium difficile Colitis after Hip and Knee Replacement - a Systematic Review. *Surg Technol Int.* 2020 Nov 28;37:377-84
245. Ning GZ, Kan SL, Chen LX, Shangguan L, Feng SQ, Zhou Y. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2016 Mar 29;6:23726.
246. Levitan B, Yuan Z, Turpie AGG, Friedman RJ, Homering M, Berlin JA, Berkowitz SD, Weinstein RB, DiBattiste PM. Benefit-risk assessment of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 Mar 26;10:157-67.
247. Liu J, Zhao J, Yan Y, Su J. Effectiveness and safety of rivaroxaban for the prevention of thrombosis following total hip or knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar;98(9):e14539.
248. Farey JE, An VVG, Sidhu V, Karunaratne S, Harris IA. Aspirin versus enoxaparin for the initial prevention of venous thromboembolism following elective arthroplasty of the hip or knee: A systematic review and metanalysis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2021 Feb;107(1):102606.
249. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, Schnee JM, Friedman RJ; RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip

- arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011 Apr;105(4): 721-9.
250. Feng W, Wu K, Liu Z, Kong G, Deng Z, Chen S, Wu Y, Chen M, Liu S, Wang H. Oral direct factor Xa inhibitor versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: Systemic review, traditional meta-analysis, dose-response metaanalysis and network meta-analysis. *Thromb Res.* 2015 Dec;136(6):1133-44.
251. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, Clemens A, Hantel S, Schnee JM, Eriksson BI; RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE Steering Committees. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res.* 2010 Sep;126(3):175-82.
252. Gao JH, Chu XC, Wang LL, Ning B, Zhao CX. Effects of different anticoagulant drugs on the prevention of complications in patients after arthroplasty: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(40):e8059.
253. As-Sultany M, Pagkalos J, Yeganeh S, Craigs CL, Korres N, West RM, Tsiridis E. Use of oral direct factor Xa inhibiting anticoagulants in elective hip and knee arthroplasty: a meta-analysis of efficacy and safety profiles compared with those of low-molecular-weight heparins. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013 May;11(3):366-75.
254. Cohen AT, Hirst C, Sherrill B, Holmes P, Fidan D. Meta-analysis of trials comparing ximelagatran with low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery. *Br J Surg.* 2005 Nov;92(11): 1335-44.
255. Kwok CS, Pradhan S, Yeong JKY, Loke YK. Relative effects of two different enoxaparin regimens as comparators against newer oral anticoagulants: metaanalysis and adjusted indirect comparison. *Chest.* 2013 Aug;144(2):593-600.
256. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ.* 2012 Jun 14;344:e3675.
257. Huisman MV, Quinlan DJ, Dahl OE, Schulman S. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: Results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010 Nov;3(6):652-60.

258. Hur M, Park SK, Koo CH, Jung ED, Kang P, Kim WH, Kim JT, Jung CW, Bahk JH. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2017 Dec;88(6): 634-41.
259. Lu X, Lin J. Low molecular weight heparin versus other anti-thrombotic agents for prevention of venous thromboembolic events after total hip or total knee replacement surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Sep 8;19(1):322.
260. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, Chen D, Ramirez LM, Wright RT, Lassen MR. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Feb;94(2): 257-64.
261. Russell RD, Huo MH. Apixaban and rivaroxaban decrease deep venous thrombosis but not other complications after total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013 Oct;28(9):1477-81.
262. Sun G, Wu J, Wang Q, Liang Q, Jia J, Cheng K, Sun G, Wang Z. Factor Xa Inhibitors and Direct Thrombin Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Total Hip or Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2019 Apr;34(4):789-800.e6.
263. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, Pelet S, Fisher W, Belzile E, Dolan S, Crowther M, Bohm E, MacDonald SJ, Gofton W, Kim P, Zukor D, Pleasance S, Andreou P, Doucette S, Theriault C, Abianui A, Carrier M, Kovacs MJ, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Vendittoli PA. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8): 699-707.
264. Le G, Yang C, Zhang M, Xi L, Luo H, Tang J, Zhao J. Efficacy and safety of aspirin and rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee arthroplasty: A protocol for meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 4; 99(49):e23055.
265. Xu J, Kanagaratnam A, Cao JY, Chaggar GS, Bruce W. A comparison of aspirin against rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(1): 2309499019896024.
266. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012 Sep; 17(3):266-76.

267. Suen K, Westh RN, Churilov L, Hardidge AJ. Low-Molecular-Weight Heparin and the Relative Risk of Surgical Site Bleeding Complications: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Venous Thromboprophylaxis in Patients After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9):2911-2919.e6.
268. Kapoor A, Ellis A, Shaffer N, Gurwitz J, Chandramohan A, Saulino J, Ishak A, Okubanjo T, Michota F, Hylek E, Trikalinos TA. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017 Feb;15(2):284-94.
269. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 1;180(3):376-84.
270. Laporte S, Chapelle C, Bertoletti L, Lega JC, Cucherat M, Zufferey PJ, Darmon JY, Mismetti P; META-EMBOL Group. Indirect comparison meta-analysis of two enoxaparin regimens in patients undergoing major orthopaedic surgery. Impact on the interpretation of thromboprophylactic effects of new anticoagulant drugs. *Thromb Haemost*. 2014 Sep 2;112(3):503-10.
271. Feldstein MJ, Low SL, Chen AF, Woodward LA, Hozack WJ. A Comparison of Two Dosing Regimens of ASA Following Total Hip and Knee Arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9S):S157-61.
272. Pedersen AB, Andersen IT, Overgaard S, Fenstad AM, Lie SA, Gjertsen JE, Furnes O. Optimal duration of anticoagulant thromboprophylaxis in total hip arthroplasty: new evidence in 55,540 patients with osteoarthritis from the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA) group. *Acta Orthop*. 2019 Aug;90(4): 298-305.
273. 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 Jul 7;358(9275): 9-15.
274. Gage BF, Bass AR, Lin H, Woller SC, Stevens SM, Al-Hammadi N, Li J, Rodríguez T Jr, Miller JP, McMillin GA, Pendleton RC, Jaffer AK, King CR, Whipple BD, Porche-Sorbet R, Napoli L, Merritt K, Thompson AM, Hyun G, Anderson JL, Hollomon W, Barrack RL, Nunley RM, Moskowitz G, D'ávila-Rom'an V, Eby CS. Effect of Genotype-Guided Warfarin Dosing on Clinical Events and Anticoagulation Control

- Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The GIFT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 26;318(12):1115-24.
275. Gage BF, Bass AR, Lin H, Woller SC, Stevens SM, Al-Hammadi N, Anderson JL, Li J, Rodriguez T Jr, Miller JP, McMillin GA, Pendleton RC, Jaffer AK, King CR, Whipple B, Porche-Sorbet R, Napoli L, Merritt K, Thompson AM, Hyun G, Hollomon W, Barrack RL, Nunley RM, Moskowitz G, Dávila-Román V, Eby CS. Effect of Low-Intensity vs Standard-Intensity Warfarin Prophylaxis on Venous Thromboembolism or Death Among Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Sep 3;322(9):834-42.
276. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, Anquist K, Smith F, Hughes G, Green D, et al A comparison of subcutaneous low-molecularweight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med*. 1993 Nov 4;329(19): 1370-6.
277. Willett KC, Morrill AM. Use of direct oral anticoagulants for the prevention and treatment of thromboembolic disease in patients with reduced renal function: a short review of the clinical evidence. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Apr 6;13: 447-54.
278. Friedman RJ, Kurth A, Clemens A, Noack H, Eriksson BI, Caprini JA. Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: no increased risk of bleeding. *Thromb Haemost*. 2012 Jul;108(1):183-90.
279. Kreutz R, Haas S, Holberg G, Lassen MR, Mantovani LG, Schmidt A, Turpie AG. Rivaroxaban compared with standard thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery: co-medication interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Apr; 81(4):724-34.
280. Pathak R, Giri S, Karmacharya P, Aryal MR, Poudel DR, Ghimire S, Jehangir A, Shaikh B, Rettew A, Donato AA. Meta-analysis on efficacy and safety of new oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in elderly elective postarthroplasty patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Dec;26(8):934-9.
281. Deng ZF, Zhang ZJ, Sheng PY, Fu M, Xu DL, He AS, Liao WM, Kang Y. Effect of 3 different anticoagulants on hidden blood loss during total hip arthroplasty after tranexamic acid. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 4;99(36):e22028.

282. Burleson A, Guler N, Banos A, Syed D, Wanderling C, Hoppensteadt D, Rees H, Fareed J, Hopkinson W. Perioperative Factors and Their Effect on the Fibrinolytic System in Arthroplasty Patients. Clin Appl Thromb Hemost. 2016 Apr;22(3):274-9.
283. Guler N, Burleson A, Syed D, Banos A, Hopkinson W, Hoppensteadt D, Rees H, Fareed J. Fibrinolytic Dysregulation in Total Joint Arthroplasty Patients: Potential Clinical Implications. Clin Appl Thromb Hemost. 2016 May;22(4):372-6.
284. Yoshida K, Wada H, Hasegawa M, Wakabayashi H, Matsumoto T, Shimokariya Y, Noma K, Yamada N, Uchida A, Nobori T, Sudo A. Increased fibrinolysis increases bleeding in orthopedic patients receiving prophylactic fondaparinux. Int J Hematol. 2012 Feb;95(2):160-6.
285. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, Jung HS, Washam JB, Welch BG, Zazulia AR, Collins SP; American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017 Mar 7;135(10):e604-33.

Q7 - Qual è l'incidenza di riospedalizzazione e reintervento per ematomi secondari alla somministrazione di profilassi farmacologica per il TEV in pazienti sottoposti a intervento di sostituzione protesica articolare totale?

Risposta/Raccomandazione. L'incidenza di riospedalizzazione e reintervento per ematomi secondari alla profilassi farmacologica per TEV nei pazienti sottoposti a intervento di TJR è bassa e non è esplicitamente correlata alla scelta dell'anticoagulante. L'incidenza di ematomi che richiedono un reintervento tende ad essere maggiore nei pazienti in trattamento con enoxaparina rispetto al warfarin o agli inibitori del fattore Xa. I tassi di riospedalizzazione a 30 giorni per tutti gli agenti farmacologici (EBPM, DOAC, warfarin), sono più alti rispetto all'ASA. Tuttavia, negli studi esistenti le pratiche di stratificazione del rischio che portano i pazienti a rischio più elevato con comorbilità complesse a ricevere preferibilmente questi agenti più potenti non sono state eliminate come variabile confondente.

La stratificazione del rischio può essere fatta secondo le linee guida dell'AAOS e dell'ACCP e mediante le ulteriori informazioni contenute nella risposta al quesito 24 della sezione Generale del presente documento di consenso.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.16%, in disaccordo 3.42%, astenuti 3.42% (forte consenso).

Razionale. È stata riportata un'incidenza di riospedalizzazione non programmata a seguito di TJR tra 2.4 e 8.5% entro 30 giorni e tra 5.3 e 11.9% a 90 giorni ²⁸⁶⁻²⁸⁹.

È stato altresì riportato che l'ematoma è tra il 3° e il 7° motivo più comune di riospedalizzazione dopo TJR primaria ^{290,291}, rappresenta fino al 6.7% delle riospedalizzazioni dopo intervento di PTA ²⁹¹ e l'8.5% delle riospedalizzazioni dopo intervento di artroprotesi del ginocchio (PTG) ²⁸⁷. Per la prevenzione del TEV dopo TJR si utilizza una varietà di agenti farmacologici quali ASA a basse e alte dosi (81 mg o 325 mg rispettivamente), EBPM, warfarin e i più recenti DOAC come gli inibitori del fattore Xa e della trombina che comprendono rivaroxaban, apixaban, dabigatran. Non esiste un consenso universale sulla strategia ottimale per la stratificazione del rischio e la scelta dell'agente per la prevenzione del TEV dopo TJR primaria. Sebbene sia stato dimostrato che i DOAC sono più efficaci e convenienti per i pazienti rispetto ai farmaci iniettabili ²⁹², permangono preoccupazioni sull'aumento del rischio di complicanze legate al sanguinamento, come problemi di guarigione della ferita ed ematomi, che possono portare a riospedalizzazioni e reinterventi non programmati. Numerosi RCT hanno dimostrato che mentre l'enoxaparina e il warfarin hanno una buona efficacia per la prevenzione del TEV nella TJR, l'enoxaparina è associata a una tendenza di aumento del rischio di emorragia maggiore e minore. Questo risultato è stato costantemente un *trend*, ma non sempre statisticamente significativo ^{293,294}.

È stata eseguita una metanalisi di confronto tra DOAC e EBPM per la prevenzione della TVP nella TJR utilizzando un modello dose-risposta per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'anticoagulazione per la tromboprofilassi nell'intervento di PTA e PTG ²⁹⁵. Per confrontare la sicurezza e l'efficacia di una varietà di agenti farmacologici è stato usato l'indice terapeutico, definito come rapporto sanguinamento/efficacia utilizzando l'emorragia maggiore (definita dall'*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) come punto di riferimento per il sanguinamento e il TEV come punto di riferimento per l'efficacia. L'indice terapeutico è risultato superiore per gli inibitori del fattore Xa (apixaban 5 mg/die, rivaroxaban 10 mg/die ed

edoxaban 30 mg/die) rispetto all'EBPM sia a basso che ad alto dosaggio (enoxaparina 40 mg al giorno o 30 mg bid rispettivamente), mentre il Dabigatran non è risultato superiore all' enoxaparina per rischio emorragico o efficacia. Si è riscontrata una differenza nel profilo di efficacia e sicurezza in base alle variazioni regionali di posologia per l' enoxaparina: la dose di 30 mg bid (posologia nordamericana) era associata ad aumentato rischio di emorragia maggiore o di sanguinamento clinicamente rilevante rispetto alla dose di 40 mg una volta al giorno (posologia europea) ²⁹⁵.

Per contro, in un' analisi retrospettiva di un database prospettico ²⁹⁶ l'uso di inibitori del fattore Xa nei pazienti sottoposti a interventi primari di PTA e PTG era associato a un tasso significativamente più alto di sanguinamento e complicanze della ferita rispetto all' ASA a dose alta (18.7% vs 0%, $p < 0,03$). Comunque nell'ambito dei pazienti con sanguinamento e complicanze della ferita, solo uno ha sviluppato un ematoma e due sono stati riospedalizzati. Un altro studio osservazionale ha valutato l'incidenza di complicanze postoperatorie in pazienti che ricevevano tromboprolissi con rivaroxaban o enoxaparina per interventi di PTA e PTG. Non si sono osservate differenze significative nei tassi di riospedalizzazione tra i pazienti trattati con rivaroxaban vs enoxaparina, né nell'incidenza di emorragie minori (2.0% vs 0%) e delle complicanze emorragiche della ferita (5.0% vs 1.8%) ²⁹⁷.

In un' ampia coorte di un singolo centro costituita da 17784 pazienti sottoposti a intervento di PTG l'incidenza di ematomi che hanno richiesto un reintervento entro 30 giorni dall' intervento chirurgico è stata 0.24%. I pazienti che avevano ematomi sono stati confrontati con quelli che non ne avevano (controlli). Una storia di disturbo emorragico (malattia di von Willebrand, o emofilia A o B) è risultata associata ad un aumentato rischio di ematomi che richiedono riospedalizzazione e reintervento; l' anticoagulazione preoperatoria e il tipo di anticoagulante postoperatorio (cioè nessuna profilassi farmacologica, ASA, EBPM, warfarin) non sono risultati fattori di rischio per la formazione di ematomi ^{298,299}, sebbene alcuni studi abbiano rivelato un tasso maggiore di complicanze emorragiche e reinterventi conseguenti a intervento di PTG con l'uso preoperatorio a lungo termine di warfarin ³⁰⁰ e la dalteparina nell' immediato preoperatorio ³⁰¹.

In una serie caso-controllo di confronto tra pazienti con TJR che hanno sviluppato un' infezione articolare periprotetica (PJI) e controlli che non l' hanno sviluppata ³⁰², gli autori hanno scoperto che i pazienti che avevano un INR > 1.5 in profilassi con warfarin avevano un rischio aumentato di PJI dopo TJR e che i pazienti

che avevano sviluppato una PJI avevano tassi più elevati di reintervento per ematomi rispetto a quelli che non avevano infezione, la maggior parte dei quali aveva un INR < 1.5.

In una revisione retrospettiva di 21864 interventi di PTA e PTG si è riscontrato che i tassi di riospedalizzazione a 30 giorni dopo PTA primaria sono aumentati quando per la tromboprofilassi è stato scelto qualsiasi agente diverso dall'ASA. Tuttavia, uno dei limiti principali di questo studio è che la scelta dell'anticoagulante è stata prevalentemente a discrezione del chirurgo ²⁹⁰.

Per quanto riguarda la TJR di revisione, si ritiene che possa esporre i pazienti a maggiori rischi di TEV e di sviluppare complicanze emorragiche e infettive. In una revisione retrospettiva di un database che includeva 3178 pazienti sottoposti a TJR di revisione ³⁰³, la somministrazione di ASA a pazienti a basso rischio è stata più efficace del warfarin nel ridurre gli eventi tromboembolici e l'incidenza di reinterventi per l'evacuazione di ematomi postoperatori. In uno studio di coorte retrospettivo su 1048 TJR ³⁰⁴, durante la somministrazione di DOAC (rivaroxaban) rispetto a EBPM (tinzaparina), si è riscontrato un maggior numero di riospedalizzazioni (22 vs 9, p = 0.046) e di reinterventi (9 vs 0, p = 0.032).

Il ricorso a un approccio multimodale in cui il regime di trattamento è scelto in base ai fattori di rischio del paziente può essere la strategia migliore ³⁰⁵. In una revisione retrospettiva di 1179 interventi di TJR consecutivi ³⁰³, i reinterventi e le riospedalizzazioni a causa di ematomi della ferita si sono verificati solo nei pazienti trattati con warfarin o EBPM (p = 0.0001), sia per la profilassi (fattori di alto rischio) sia per il trattamento di TEV/embolia polmonare (EP), rispetto ai pazienti sottoposti a profilassi farmacologica con antiaggreganti piastrinici.

Bibliografia

286. Workman KK, Angerett N, Lippe R, Shin A, King S. Thirty-Day Unplanned Readmission after Total Knee Arthroplasty at a Teaching Community Hospital: Rates, Reasons, and Risk Factors. *J Knee Surg.* 2020 Feb;33(2):206-12.
287. Saku SA, Madanat R, M'akinen TJ. Reasons and risk factors for ninety day readmission following primary total knee arthroplasty in a high-volume centre. *Int Orthop.* 2018 Jan;42(1):95-9.
288. Zmistowski B, Restrepo C, Hess J, Adibi D, Cangoz S, Parvizi J. Unplanned readmission after total joint arthroplasty: rates, reasons, and risk factors. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Oct 16;95(20):1869-76.

289. Cram P, Lu X, Kaboli PJ, Vaughan-Sarrazin MS, Cai X, Wolf BR, Li Y. Clinical characteristics and outcomes of Medicare patients undergoing total hip arthroplasty, 1991-2008. *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1560-7.
290. Ricciardi BF, Oi KK, Daines SB, Lee YY, Joseph AD, Westrich GH. Patient and Perioperative Variables Affecting 30-Day Readmission for Surgical Complications After Hip and Knee Arthroplasties: A Matched Cohort Study. *J Arthroplasty*. 2017 Apr; 32(4):1074-9.
291. Clement RC, Derman PB, Graham DS, Speck RM, Flynn DN, Levin LS, Fleisher LA. Risk factors, causes, and the economic implications of unplanned readmissions following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013 Sep; 28(8)(Suppl):7-10.
292. Haykal T, Adam S, Bala A, Zayed Y, Deliwala S, Kerbage J, Ponnappalli A, Malladi S, Samji V, Ortel TL. Thromboprophylaxis for orthopedic surgery; An updated meta-analysis. *Thromb Res*. 2021 Mar;199:43-53.
293. Fitzgerald RH Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Gardiner GA Jr, Whitsett TL, O'Connell MB, Ohar JA, Young TR; Enoxaparin Clinical Trial Group. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *J Bone Joint Surg Am*. 2001 Jun;83(6):900-6.
294. Colwell CW Jr, Collis DK, Paulson R, McCutchen JW, Bigler GT, Lutz S, Hardwick ME. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am*. 1999 Jul; 81(7):932-40.
295. Boyd RA, DiCarlo L, Mandema JW. Direct Oral Anticoagulants Vs. Enoxaparin for Prevention of Venous Thromboembolism Following Orthopedic Surgery: A DoseResponse Meta-analysis. *Clin Transl Sci*. 2017 Jul;10(4):260-70.
296. Garfinkel JH, Gladnick BP, Roland N, Romness DW. Increased Incidence of Bleeding and Wound Complications With Factor-Xa Inhibitors After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Feb;33(2):533-6.
297. Galat DD, McGovern SC, Hanssen AD, Larson DR, Harrington JR, Clarke HD. Early return to surgery for evacuation of a postoperative hematoma after primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Nov;90(11):2331-6.
298. Bern MM, Hazel D, Deeran E, Richmond JR, Ward DM, Spitz DJ, Mattingly DA, Bono JV, Berezin RH, Hou L, Miley GB, Bierbaum BE. Low dose compared to variable dose Warfarin and to Fondaparinux as

prophylaxis for thromboembolism after elective hip or knee replacement surgery; a randomized, prospective study. *Thromb J*. 2015 Oct 7;13(1):32.

299. Jameson SS, Rymaszewska M, Hui AC, James P, Serrano-Pedraza I, Muller SD. Wound complications following rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Sep 5;94(17):1554-8.

300. Gibon E, Barut N, Anract P, Courpied JP, Hamadouche M. Ninety-day morbidity in patients undergoing primary TKA with discontinuation of warfarin and bridging with EBPM. *J Arthroplasty*. 2014 Jun;29(6):1185-8.

301. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R; The North American Fragmin Trial Investigators. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24;160(14): 2199-207.

302. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty*. 2007 Sep;22(6)(Suppl 2):24-8.

303. Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2237-40.

304. Jensen CD, Steval A, Partington PF, Reed MR, Muller SD. Return to theatre following total hip and knee replacement, before and after the introduction of rivaroxaban: a retrospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br*. 2011 Jan;93(1): 91-5.

305. Dorr LD, Gendelman V, Maheshwari AV, Boutary M, Wan Z, Long WT. Multimodal thromboprophylaxis for total hip and knee arthroplasty based on risk assessment. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Dec;89(12):2648-57.

Q8 - Il tipo di profilassi per il TEV influenza il rischio di successiva infezione del sito chirurgico (SSI) nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. L'uso di warfarin è associato a tassi significativamente più elevati di infezione del sito chirurgico (SSI) e PJI quando utilizzato per la profilassi del TEV, specialmente nei pazienti sottoposti a intervento di TJR. Prove limitate indicano tassi inferiori o simili di SSI utilizzando come profilassi l'ASA rispetto ad anticoagulanti più potenti.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.91%, in disaccordo 2.61%, astenuti 3.48% (forte consenso).

Razionale. L'agente farmacologico più idoneo per la profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a interventi ortopedici deve ancora essere identificato, considerata la necessità di bilanciare l'efficacia clinica e il rischio intrinseco di sanguinamento ³⁰⁶⁻³⁰⁸. Diversi studi hanno dimostrato che l'aumento dei tassi di drenaggio della ferita e di SSI è associato all'uso di tromboprofilassi farmacologica, specialmente quando si preferiscono gli agenti più potenti ³⁰⁹⁻³¹⁴.

Warfarin. È uno dei primi agenti di tromboprofilassi descritti, ma il suo utilizzo in ambito ortopedico perioperatorio resta ad oggi controverso ³¹⁵⁻³¹⁸. Un vasto gruppo di studi di livello I, coorti prospettiche e relativi studi retrospettivi hanno mostrato tassi statisticamente più elevati di SSI associati all'uso di warfarin rispetto ad ASA ^{306,312,315,319-322}, EBPM ^{315,319,323} e rivaroxaban ^{315,317}. Utilizzando un database sanitario nazionale negli Stati Uniti, Agaba et al. hanno analizzato 25966 pazienti con PTA senza una precedente storia di TEV ³¹⁵ e hanno confrontato l'uso di ASA, enoxaparina, warfarin, apixaban, fondaparinux e rivaroxaban. L'uso di warfarin è risultato associato al più alto numero di complicanze a 30 e 90 giorni, compresa la SSI ³¹⁵. Dopo uno studio retrospettivo e analisi di regressione logistica Huang et al. hanno descritto l'uso profilattico di warfarin come un fattore di rischio indipendente per la PJI dopo TJR ³²⁴.

EBPM. Ci sono prove contrastanti circa il tasso di complicanze infettive conseguenti all'uso di EBPM. Esaminando il *Global Orthopaedic Registry*, Wang et al. hanno valutato i tassi di complicanze postoperatorie a 90 giorni in 3755 pazienti sottoposti negli Stati Uniti a intervento primario di PTA e PTG utilizzando EBPM o warfarin ³²³. I pazienti trattati con EBPM avevano un rischio significativamente più elevato di SSI e reintervento. Turpie et al. hanno eseguito una metanalisi di quattro RCT che confrontavano fondaparinux ed enoxaparina in 7344 pazienti sottoposti a intervento chirurgico di PTA, di PTG o di osteosintesi per 11 giorni dopo l'intervento ³²⁴. Un aumento del rischio emorragico è stato associato all'uso di fondaparinux, ma non sono state identificate differenze nei tassi di infezione ³²⁴.

Inibitori del fattore Xa e inibitori diretti della trombina. Le prove relative agli effetti degli inibitori del fattore Xa e degli inibitori diretti della trombina sulle complicanze della ferita sono incoerenti. Dopo l'autorizzazione del rivaroxaban diversi studi osservazionali hanno riscontrato un aumento dei tassi di complicanze della ferita rispetto all'EBPM ³²⁵⁻³²⁷. Jensen et al. hanno valutato i tassi di infezione e reintervento in 559 pazienti

consecutivi sottoposti a intervento di PTG o PTA che usavano rivaroxaban, rispetto a 489 pazienti consecutivi trattati con tinzaparina ³²⁵. Si è stato riscontrato un aumento significativo delle complicanze della ferita e dei tassi di reintervento associato a rivaroxaban, specialmente nei pazienti sottoposti a intervento di PTG, ma non sono state rilevate differenze significative nei tassi di infezione. Jameson et al. hanno ottenuto risultati simili in uno studio multicentrico che ha valutato 2762 pazienti che assumevano rivaroxaban rispetto a una coorte retrospettiva di 10361 pazienti che avevano utilizzato EBPM dopo la TJR ³²⁶. Per valutare ulteriormente questi problemi è stata eseguita una metanalisi sui 12383 pazienti dei quattro studi *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes* (RECORD), esaminandone i tassi di sanguinamento e infezione ³²⁸. Si è riscontrato un tasso di complicanze complessivamente simile tra i pazienti che usavano enoxaparina e rivaroxaban, tuttavia, specificamente nei pazienti con PTG, tassi di infezione più elevati sono stati associati all'uso di enoxaparina e tassi di sanguinamento più elevati sono stati associati all'uso di rivaroxaban. Altri studi hanno ottenuto risultati simili ^{308,322,329-334}. Se confrontato direttamente col warfarin, il rivaroxaban sembra avere tassi di SSI inferiori ^{315,317}. Glassber et al. hanno esaminato retrospettivamente i pazienti sottoposti a intervento di PTA elettiva da un database amministrativo statunitense tra il 2010 e il 2015 ³¹⁷. Hanno incluso 20292 pazienti che ricevevano warfarin e 15631 pazienti trattati con rivaroxaban, riscontrando tassi significativamente più elevati di PJI associati all'uso di warfarin. Diversi studi osservazionali hanno espresso preoccupazione per problemi di secrezione della ferita con l'uso di dabigatran ³³⁵⁻³³⁸. Tuttavia, l'analisi aggregata dei due studi su dabigatran orale rispetto a enoxaparina dopo intervento primario di PTA (RE-NOVATE), che includevano 4374 pazienti, non ha rilevato differenze nelle complicanze della ferita o nelle infezioni tra dabigatran ed enoxaparina ³³⁹.

ASA. Gli ultimi due decenni hanno visto un rinnovato interesse per l'uso di ASA come agente farmacologico di tromboprolifassi, soprattutto per i minori tassi di complicanze della ferita chirurgica. Tan et al. hanno pubblicato uno studio multicentrico retrospettivo su 60467 interventi di PTA e PTG primari e di revisione eseguiti tra il 2000 e il 2015 ³²¹. Hanno confrontato l'uso di ASA, EBPM e warfarin nei 90 giorni postoperatori, rilevando un tasso significativamente più basso di PJI nei pazienti che avevano ricevuto ASA rispetto a quelli trattati con warfarin o EBPM. Questo risultato era coerente in tutti i gruppi di rischio di TEV. Tuttavia, Bozic et al. non hanno riscontrato tali differenze: analizzando retrospettivamente 93840 pazienti sottoposti a intervento di PTG primaria tra il 2003 e il 2005³⁰⁷ e confrontando l'uso di ASA, warfarin e farmaci iniettabili

come enoxaparina e fondaparinux, non hanno osservato differenze nei tassi di infezione o nella mortalità. Risultati simili sono stati rilevati in una metanalisi condotta da Matharu et al. che ha studiato 13 RCT e 6060 pazienti con PTA e PTG ³⁴⁰. In un'analisi aggregata, gli autori non hanno riscontrato differenze nei tassi di infezione tra ASA e altri agenti di tromboprofilassi, ma non hanno chiarito ulteriormente con un'analisi per sottogruppi.

Rispetto all'ASA, l'uso profilattico di warfarin ha dimostrato un aumento del rischio di SSI e PJI ^{306,312,315,319-322,341}. Huang et al. hanno studiato 3156 pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG ³⁴². Come detto precedentemente, dopo analisi di regressione logistica l'uso del warfarin è stato identificato come fattore di rischio indipendente per la PJI ³⁴². Huang et al. hanno condotto uno studio retrospettivo su 30270 pazienti con PTA e PTG che per quattro settimane avevano ricevuto ASA 81 mg o 325 mg bid o warfarin con un obiettivo INR di 1.8-2.0 ³²⁰. Confrontando i pazienti considerati ad alto rischio di TEV con quelli considerati a basso rischio, i pazienti ad alto rischio che avevano ricevuto warfarin avevano un rischio più elevato di PJI e di mortalità rispetto ai pazienti trattati con ASA. Comunque altri studi non hanno riscontrato differenze nei tassi di SSI ^{306,343,344}.

Quando si confronta l'ASA con l'EBPM, i dati sono meno chiari ³⁴⁵⁻³⁴⁸. Kulshrestha e Kumar hanno randomizzato i pazienti sottoposti a intervento di PTG per ricevere una terapia anticoagulante di routine, costituita da enoxaparina 40 mg per due settimane dopo l'intervento seguita da ASA per le due settimane successive, oppure una strategia di tromboprofilassi stratificata per il rischio ³⁴⁵. I pazienti del gruppo di studio stratificato per il rischio erano definiti "ad alto rischio", quindi destinati a ricevere enoxaparina e ASA come sopra, oppure "a rischio standard", quindi destinati a ricevere solo ASA 325 mg per quattro settimane. Non è stata individuata alcuna differenza nei tassi di infezione tra i due gruppi, ma i pazienti avevano una probabilità quasi otto volte maggiore di sperimentare una complicanza della ferita durante il trattamento con EBPM rispetto all'ASA. Haac et al. hanno recentemente condotto un RCT in aperto su pazienti adulti ricoverati in un centro traumatologico accademico con fratture da operare agli arti o una frattura del femore o dell'acetabolo, confrontando ASA con EBPM ³⁴⁷. Sono state rilevate infezioni profonde nel 4.3% dei pazienti che assumevano ASA e nel 5.5% di quelli trattati con EBPM. Data la significativa eterogeneità di posologia, durata e tempistica dell'inizio della tromboprofilassi farmacologica nei diversi studi, Farey et al. hanno eseguito una metanalisi sull'uso della tromboprofilassi postoperatoria precoce con ASA rispetto a enoxaparina nei pazienti sottoposti

a TJR ³⁴⁸. Gli autori hanno incluso quattro studi con un totale di 1507 pazienti e non hanno riscontrato differenze nei tassi di eventi avversi, tuttavia hanno messo in guardia sull'alto rischio di *bias* e sulla bassa qualità delle prove disponibili.

Numerosi studi si sono concentrati sul confronto tra l'ASA e i DOAC. Una recente metanalisi ha incluso otto studi con 97677 pazienti con PTA o PTG, tre dei quali erano RCT, che confrontavano l'uso di rivaroxaban e ASA ³⁴⁹, ma non è stata identificata alcuna differenza nel tasso di complicanze della ferita. Utilizzando i dati del *National Joint Registry* di Inghilterra, Galles, Irlanda del Nord e Isola di Man, Matharu et al. hanno studiato 218650 pazienti sottoposti a TJR tra il 2003 e il 2017 ³⁵⁰. Riesaminando i pazienti trattati con ASA e confrontandoli con i pazienti che avevano ricevuto inibitori diretti della trombina o inibitori del fattore Xa, non sono state riscontrate differenze nelle SSI o nei reinterventi.

Diversi problemi limitano le prove disponibili riguardo alla profilassi del TEV e alle SSI negli interventi ortopedici. La chirurgia ortopedica comprende interventi che abbracciano l'intero spettro di invasività e durata di un intervento in un'ampia varietà di sedi anatomiche, sia in ambito elettivo che di emergenza. L'uso di routine della tromboprofilassi farmacologica non è stato universalmente adottato in tutte le sottospecialità ortopediche, poiché molti ambiti continuano a essere controversi. La maggior parte degli studi che valutano l'associazione tra rischio di infezione e modalità di tromboprofilassi hanno un disegno retrospettivo e la loro eterogeneità riflette la varietà persistente nelle pratiche di tromboprofilassi ³⁵¹. Oltretutto, la gestione perioperatoria è nettamente progredita nell'ultimo decennio, con una tendenza verso programmi di recupero potenziati, mobilitazione precoce, riabilitazione ambulatoriale e interventi ambulatoriali in giornata. Di conseguenza molti dei cambiamenti temporali simultanei nella tecnica chirurgica e nell'assistenza perioperatoria nell'ultimo decennio possono confondere i risultati. Inoltre, i protocolli di tromboprofilassi variano nei dosaggi e nella durata, rendendo difficili i confronti. Il rischio di infezione è spesso riportato come risultato secondario negli studi che valutano i tassi di TEV, perciò qualsiasi tentativo di sottoanalisi è spesso sottodimensionato. Per di più, le definizioni di SSI mostrano varietà tra gli studi in letteratura, compromettendo ulteriormente i confronti dei risultati aggregati. Infine, la maggior parte delle pubblicazioni ha studiato la profilassi del TEV all'interno di un sottogruppo specifico della popolazione ortopedica: i pazienti sottoposti a intervento di TJR ³⁴⁷. Considerando che la maggior parte delle prove pertinenti attualmente pubblicate dimostra

eterogeneità e un alto rischio di *bias*, sono necessari ulteriori studi di livello I per valutare realmente le associazioni tra profilassi del TEV e SSI in tutte le sottospecialità della chirurgia ortopedica ³⁵⁰.

Bibliografia

306. Raphael IJ, Tischler EH, Huang R, Rothman RH, Hozack WJ, Parvizi J. Aspirin: an alternative for pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty? Clin Orthop Relat Res. 2014 Feb;472(2):482-8.
307. Bozic KJ, Vail TP, Pekow PS, Maselli JH, Lindenauer PK, Auerbach AD. Does aspirin have a role in venous thromboembolism prophylaxis in total knee arthroplasty patients? J Arthroplasty. 2010 Oct;25(7):1053-60.
308. Chahal GS, Saithna A, Brewster M, Gilbody J, Lever S, Khan WS, Foguet P. A comparison of complications requiring return to theatre in hip and knee arthroplasty patients taking enoxaparin versus rivaroxaban for thromboprophylaxis. Ortop Traumatol Rehabil. 2013 Mar-Apr;15(2):125-9.
309. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good? A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2003 Jun; 18(4):389-95.
310. Sanchez-Ballester J, Smith M, Hassan K, Kershaw S, Elsworth CS, Jacobs L. Wound infection in the management of hip fractures: a comparison between lowmolecular weight heparin and mechanical prophylaxis. Acta Orthop Belg. 2005 Feb; 71(1):55-9.
311. Kim SM, Moon YW, Lim SJ, Kim DW, Park YS. Effect of oral factor Xa inhibitor and low-molecular-weight heparin on surgical complications following total hip arthroplasty. Thromb Haemost. 2016 Mar;115(3):600-7.
312. Runner RP, Gottschalk MB, Staley CA, Pour AE, Roberson JR. Utilization Patterns, Efficacy, and Complications of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies in Primary Hip and Knee Arthroplasty as Reported by American Board of Orthopedic Surgery Part II Candidates. J Arthroplasty. 2019 Apr;34(4):729-34.
313. Kaiser CL, Freehan MK, Driscoll DA, Schwab JH, Bernstein KA, LozanoCalderon SA. Predictors of venous thromboembolism in patients with primary sarcoma of bone. Surg Oncol. 2017 Dec;26(4):506-10.
314. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000 Apr 15; 355(9212):1295-302.

315. Agaba P, Kildow BJ, Dhotar H, Seyler TM, Bolognesi M. Comparison of postoperative complications after total hip arthroplasty among patients receiving aspirin, enoxaparin, warfarin, and factor Xa inhibitors. *J Orthop*. 2017 Aug 14;14(4): 537-43.
316. Almustafa MA, Ewen AM, Deakin AH, Picard F, Clarke JV, Mahmood FF. Risk Factors for Surgical Site Infection Following Lower Limb Arthroplasty: A Retrospective Cohort Analysis of 3932 Lower Limb Arthroplasty Procedures in a High Volume Arthroplasty Unit. *J Arthroplasty*. 2018 Jun;33(6):1861-7.
317. Glassberg MB, Lachiewicz PF. Changing Patterns of Anticoagulation After Total Hip Arthroplasty in the United States: Frequency of Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism, and Complications With Rivaroxaban and Warfarin. *J Arthroplasty*. 2019 Aug;34(8):1793-801.
318. Cafri G, Paxton EW, Chen Y, Cheetham CT, Gould MK, Sluggett J, Bini SA, Khatod M. Comparative Effectiveness and Safety of Drug Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Nov;32(11):3524-3528.e1.
319. Hughes LD, Lum J, Mahfoud Z, Malik RA, Anand A, Charalambous CP. Comparison of Surgical Site Infection Risk Between Warfarin, EBPM, and Aspirin for Venous Thromboprophylaxis in TKA or THA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS Rev*. 2020 Dec 18;8(12):00021.
320. Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin Is as Effective as and Safer Than Warfarin for Patients at Higher Risk of Venous Thromboembolism Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):83-6.
321. Tan TL, Foltz C, Huang R, Chen AF, Higuera C, Siqueira M, Hansen EN, Sing DC, Parvizi J. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Apr 3;101(7):589-99.
322. Ning GZ, Kan SL, Chen LX, Shangguan L, Feng SQ, Zhou Y. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2016 Mar 29;6:23726.
323. Wang Z, Anderson FAJ Jr, Ward M, Bhattacharyya T. Surgical site infections and other postoperative complications following prophylactic anticoagulation in total joint arthroplasty. *PLoS One*. 2014 Apr 9;9(4):e91755.

324. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a metaanalysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med.* 2002 Sep 9; 162(16):1833-40.
325. Jensen CD, Steval A, Partington PF, Reed MR, Muller SD. Return to theatre following total hip and knee replacement, before and after the introduction of rivaroxaban: a retrospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Jan;93(1): 91-5.
326. Jameson SS, Rymaszewska M, Hui ACW, James P, Serrano-Pedraza I, Muller SD. Wound complications following rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Sep 5;94(17):1554-8.
327. Brimmo O, Glenn M, Klika AK, Murray TG, Molloy RM, Higuera CA. Rivaroxaban Use for Thrombosis Prophylaxis Is Associated With Early Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2016 Jun;31(6):1295-8.
328. Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, Eriksson BI, Homering M, Berkowitz SD, Turpie AG. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Nov;94(11):1573-8.
329. Russell RD, Huo MH. Apixaban and rivaroxaban decrease deep venous thrombosis but not other complications after total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013 Oct;28(9):1477-81.
330. Sindali K, Rose B, Soueid H, Jeer P, Saran D, Shrivastava R. Elective hip and knee arthroplasty and the effect of rivaroxaban and enoxaparin thromboprophylaxis on wound healing. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013 May;23(4):481-6.
331. Rogers BA, Phillips S, Foote J, Drabu KJ. Is there adequate provision of venous thromboembolism prophylaxis following hip arthroplasty? An audit and international survey. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010 Nov;92(8):668-72.
332. Charters MA, Frisch NB, Wessell NM, Dobson C, Les CM, Silverton CD. Rivaroxaban Versus Enoxaparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis after Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015 Jul;30(7):1277-80.
333. Chen D, Jia S, Xue Y. Efficacy and safety of rivaroxaban in preventing deep venous thromboembolism after major orthopedic operations. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(2):4077-82.

334. Lassen MR, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Holberg G, Turpie AGG. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after fracture-related orthopedic surgery in routine clinical practice. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016 Mar;22(2):138-46.
335. Gill SK, Theodorides A, Smith N, Maguire E, Whitehouse SL, Rigby MC, Ivory JP. Wound problems following hip arthroplasty before and after the introduction of a direct thrombin inhibitor for thromboprophylaxis. *Hip Int*. 2011 Nov-Dec;21(6): 678-83.
336. Aquilina AL, Brunton LR, Whitehouse MR, Sullivan N, Blom AW. Direct thrombin inhibitor (DTI) vs. aspirin in primary total hip and knee replacement using wound ooze as the primary outcome measure. A prospective cohort study. *Hip Int*. 2012 Jan-Feb; 22(1):22-7.
337. Bloch BV, Patel V, Best AJ. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement. *Bone Joint J*. 2014 Jan;96-B(1):122-6.
338. Mayer A, Schuster P, Fink B. A comparison of apixaban and dabigatran etexilate for thromboprophylaxis following hip and knee replacement surgery. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017 Jun;137(6):797-803.
339. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencranch N, Clemens A, Hantel S, Feuring M, Kreuzer J, Huo M, Friedman RJ. Oral dabigatran etexilate versus enoxaparin for venous thromboembolism prevention after total hip arthroplasty: pooled analysis of two phase 3 randomized trials. *Thromb J*. 2015 Nov 17;13:36.
340. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar 1;180(3):376-84.
341. Ng C, Zavala S, Davis ES, Adams W, Pinzur MS. Evaluation of a Simplified Risk Stratification Twice-Daily Aspirin Protocol for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Joint Replacement. *J Pharm Pract*. 2020 Aug;33(4):443-8.
342. Huang R, Buckley PS, Scott B, Parvizi J, Purtill JJ. Administration of Aspirin as a Prophylaxis Agent Against Venous Thromboembolism Results in Lower Incidence of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2015 Sep;30(9)(Suppl):39-41.
343. Singh V, Shahi A, Saleh U, Tarabichi S, Oliashirazi A. Persistent Wound Drainage among Total Joint Arthroplasty Patients Receiving Aspirin vs Coumadin. *J Arthroplasty*. 2020 Dec;35(12):3743-6.

344. Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10):2237-40.
345. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach - a randomized study. *J Arthroplasty*. 2013 Dec;28(10): 1868-73.
346. Arsoy D, Giori NJ, Woolson ST. Mobile Compression Reduces Bleeding-related Readmissions and Wound Complications After THA and TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Feb;476(2):381-7.
347. Haac BE, O'Hara NN, Manson TT, Slobogean GP, Castillo RC, O'Toole RV, Stein DM; ADAPT Investigators. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedic trauma patients: A patient-centered randomized controlled trial. *PLoS One*. 2020 Aug 3;15(8):e0235628.
348. Farey JE, An VVG, Sidhu V, Karunaratne S, Harris IA. Aspirin versus enoxaparin for the initial prevention of venous thromboembolism following elective arthroplasty of the hip or knee: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2021 Feb;107(1):102606.
349. Le G, Yang C, Zhang M, Xi L, Luo H, Tang J, Zhao J. Efficacy and safety of aspirin and rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee arthroplasty: A protocol for meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 4; 99(49):e23055.
350. Matharu GS, Garriga C, Whitehouse MR, Rangan A, Judge A. Is Aspirin as Effective as the Newer Direct Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Arthroplasty? An Analysis From the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland, and the Isle of Man. *J Arthroplasty*. 2020 Sep;35(9):2631-2639.e6.
351. Hovik O, Amlie EJ, Jenssen KK. No Increased Risk of Venous Thromboembolism in High-Risk Patients Continuing Their Dose of 75 mg Aspirin Compared to Healthier Patients Given Low-Molecular-Weight Heparin. *J Arthroplasty*. 2021 Oct;36(10):3589-92.

Q9 - Il tipo di profilassi del TEV influenza il rischio di successiva infezione articolare periprotetica nei pazienti sottoposti a intervento di sostituzione protesica articolare totale?

Risposta/Raccomandazione. Sì, il tipo di profilassi per il TEV influenza il rischio di successiva PJI. L'associazione più forte si osserva per i VKA rispetto all'ASA.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 91.30%, in disaccordo 5.22%, astenuto 3.48% (forte consenso).

Razionale. Un'emostasi insufficiente e il sanguinamento in una ferita da intervento di artroprotesi, con conseguente formazione di ematoma e drenaggio persistente della ferita, potrebbero favorire la crescita batterica e il successivo sviluppo di PJI. Pertanto, è ragionevole presumere che il rischio di sviluppare una PJI sia influenzato dal tipo di tromboprolifassi utilizzata. È stata condotta una ricerca bibliografica in PubMed ed Embase secondo la strategia di ricerca definita in appendice. Dal totale di 107 articoli, 23 articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione ed esclusione predefiniti e i relativi dettagli sono riassunti nella Tabella II. La maggior parte degli studi inclusi ha confrontato il rischio di infezione tra EBPM e DOAC ³⁵²⁻³⁶¹. L'analisi più ampia è stata eseguita da Jameson et al., un'analisi osservazionale multicentrica retrospettiva in cui gli autori hanno confrontato l'incidenza di diverse complicanze della ferita dopo intervento di PTA e PTG in 12 ospedali nel Regno Unito prima e dopo la modifica del protocollo di tromboprolifassi da EBPM a rivaroxaban ³⁵⁴. Uno degli *endpoint* primari dello studio era l'infezione profonda che ha reso necessario un reintervento precoce. In un totale di 13123 pazienti inclusi nello studio, il tasso di infezione è stato 0.53% nel gruppo EBPM e 0.62% nel gruppo rivaroxaban (nessuna differenza significativa). Uno dei limiti principali di questo studio era il fatto che non fosse possibile discriminare tra irrigazione della ferita chirurgica per infezione o ematoma. Sono stati inoltre eseguiti due studi randomizzati che hanno confrontato EBPM e DOAC. In uno dei due studi la dimensione campionaria era piccola per rilevare eventuali complicanze di natura infettiva ³⁵⁶, mentre l'altro, condotto da Lassen et al. in pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG (programma RECORD), ha rilevato un tasso di infezione postoperatoria della ferita di 0.27% nel gruppo EBPM rispetto a 0.16% nel gruppo rivaroxaban (nessuna differenza significativa) ³⁵⁷. Non sono state osservate differenze tra PTA e PTG e, ancora una volta, non è stata fornita una definizione chiara di infezione postoperatoria della ferita. La figura 9A illustra un *forest plot* di tutti gli studi che confrontano EBPM con DOAC relativamente al rischio di sviluppare

un'infezione. Sono inclusi solo gli studi in cui gli autori hanno riportato i numeri assoluti. Gli studi analizzati hanno mostrato una bassa eterogeneità e non sono state osservate differenze tra i due tipi di tromboprofilassi. Il secondo confronto fatto più comunemente è stato tra ASA e VKA ³⁶⁰⁻³⁶⁵ e tutti gli studi sono retrospettivi. Lo studio condotto da Huang et al. è stato l'unico a definire la PJI secondo i criteri della *Musculoskeletal Infection Society* ³⁶³. Nello studio gli autori hanno diviso i pazienti in soggetti ad alto rischio di TEV (n = 4898) rispetto a basso rischio di TEV (n = 22751) e hanno costantemente dimostrato un'incidenza di PJI significativamente più bassa nei gruppi che assumevano ASA rispetto ai gruppi trattati con VKA (Tab. II), con un'incidenza di PJI nella coorte totale rispettivamente di 0.18 vs 1.26%. Gli studi di Cafri et al. e Singh et al. hanno mostrato un chiaro *trend* di tasso di infezione più basso nel gruppo ASA, ma questa differenza non era significativa ^{361,364}. Anche Tan et al. hanno riportato un rischio inferiore di PJI quando si è utilizzata l'ASA, ma in questo studio non sono stati forniti numeri assoluti ³⁶⁵. Nello studio di Agaba et al., che ha analizzato diversi agenti di tromboprofilassi ³⁶⁰, il warfarin (VKA) era l'unico significativamente associato al più alto rischio di PJI, in particolare nel primo periodo postoperatorio, con un OR di 1.44. Un INR maggiore di 1.5 è risultato più prevalente nei pazienti con complicanze postoperatorie della ferita e successiva PJI ³⁶⁶. La Figura 9B mostra il *forest plot* dei tre studi che hanno confrontato ASA con VKA e include solo gli studi in cui gli autori hanno riportato i numeri assoluti. Con un'elevata eterogeneità tra gli studi, nell'analisi aggregata si è osservata una differenza significativa nel tasso di infezione tra il gruppo ASA e il gruppo VKA. La dose di ASA (80 mg vs 325 mg) non sembra avere alcuna influenza sul tasso di infezione, né per la PTA né per la PTG se analizzate separatamente ³⁶⁷⁻³⁷⁰.

Sfortunatamente, solo pochi studi hanno confrontato direttamente i tassi di infezione tra EBPM e ASA. In un'analisi retrospettiva, Agaba et al. hanno valutato diversi tipi di tromboprofilassi in 72670 pazienti sottoposti a intervento di PTA ³⁶⁰. Rivaroxaban (DOAC), enoxaparina (EBPM), fondaparinux e ASA hanno avuto un effetto protettivo significativo sullo sviluppo di PJI entro 90 giorni dall'intervento chirurgico, con OR rispettivamente di 0.27, 0.34, 0.40 e 0.47, mentre per un altro DOAC, l'apixaban, l'effetto protettivo non è stato riscontrato. Con intervalli di confidenza sovrapposti, il rischio di PJI per l'EBPM rispetto all'ASA non è risultato significativamente diverso. L'analisi più ampia in cui l'EBPM è stata confrontata direttamente con l'ASA è lo studio di Tan et al. ³⁶⁵, in cui sono stati valutati retrospettivamente 60467 interventi di artroprotesi primaria e di revisione. L'uso di ASA è risultato associato a un rischio significativamente inferiore di sviluppo

di PJI rispetto a EBPM e VKA (entrambi $p < 0.001$). Nel confronto EBPM vs VKA, il tasso di PJI è risultato inferiore solo per il gruppo di pazienti ad alto rischio di TEV ($p < 0.001$). Sfortunatamente, in questo studio non sono stati forniti numeri assoluti assieme ai tassi di PJI per tipo di tromboprofilassi. In conclusione, in base della revisione della letteratura l'uso di VKA sembra essere associato al rischio di PJI più alto e l'ASA (almeno se confrontata con VKA) al rischio di PJI più basso. Per l'EBPM e i DOAC non è stata identificata alcuna differenza significativa nel rischio di PJI. Limiti importanti degli articoli riesaminati sono stati la mancanza di una definizione chiara e adeguata di infezione (profonda) e/o di PJI. Inoltre, pochi studi hanno eseguito analisi multivariate, per cui non è chiaro se il tipo di tromboprofilassi sia un fattore predittivo indipendente di PJI.

Tabella II. Studi esaminati									
Autore	Anno	Articolazione	Profilassi TEV	Dose	Durata	Outcome	Infezione Tasso/ Probabilità	p-value	Disegno di Studio
Agaba et al. ³⁶⁰	2017	anca	ASA (n=551) enoxaparina (n=6791) warfarin (n=12008) rivaroxaban (n=5403) fondaparinux (n=876) apixaban (n=337)	NR	≤ 30 gg	PJI < 30 gg	OR 0.86 (0.54, 1.38) OR 0.53 (0.44, 0.65) OR 1.44 (1.26, 1.64) OR 0.40 (0.24, 0.67) OR 1.58 (0.83, 3.01)	NR	Di coorte retrospettivo
			ASA (n=551) enoxaparina (n=6791) warfarin (n=12008) rivaroxaban (n=5403) fondaparinux (n=876) apixaban (n=337)	NR	≤ 30 gg	PJI < 90 gg	OR 0.47 (0.25, 0.88) OR 0.34 (0.27, 0.44) OR 1.17 (1.01, 1.34) OR 0.27 (0.20, 0.35) OR 0.40 (0.24, 0.67) OR 0.77 (0.31, 1.87)	NR	Di coorte retrospettivo
Brimmo et al. ³⁷¹	2015	anca, ginocchio	rivaroxaban (n=159) altro (n=480)	10-20 mg qd	≥ 2 sett.	SSI profonda (≥ 2 colture)	2.5% 0.2%	<0.015	Di coorte retrospettivo
Cafri et al. ³⁶¹	2017	ginocchio	ASA (n=5124) enoxaparina n=13318) fondaparinux (n=3225) warfarin (n=8832)	325 mg qd 40-60 mg qd 2.5 mg qd INR goal 1.8-2.0	NR	SSI: infezione profonda o intervento di revisione per ragioni correlate all'infezione <90 gg dall'intervento in studio	0.39% / 1.00 0.39% / 0.90 (0.48, 1.67) 0.41% / 0.84 (0.36, 1.92) 0.46% / 0.80 (0.42, 1.53) (OR: vs ASA)	0.732 / 0.148 0.674/ 0.172 0.500/ 0.089 (superiorità /non- inferiorità)	Di coorte retrospettivo
continua									

Tabella II. (segue)									
Autore	Anno	Articolazione	Profilassi TEV	Dose	Durata	Outcome	Infezione Tasso/ Probabilità	p-value	Disegno di Studio
Chahal et al. ³⁵²	2013	anca, ginocchio	enoxaparina (n=227)	40 mg qd	6 sett. o stop a dimissione e continuazione con ASA	Infezione definita come ritorno in sala operatoria <12 mesi ragioni	0.88%	NR	Confronto con coorte retrospettiva dopo cambio nel protocollo
			rivaroxaban (n=160)	10 mg qd	10 gg per ginocchio, 30 gg per anca		1.88%		
Charters et al. ³⁵³	2015	anca, ginocchio	enoxaparina (n=1113)	30 mg bid per ginocchio 40 mg qd per anca	14 gg 21 gg	Infezione profonda che richiede DAIR	0.9%	0.99	Confronto con coorte retrospettiva dopo cambio nel protocollo
			rivaroxaban (n=649)	10 mg qd per ginocchio 10 md qd per anca	12 gg 35 gg		0.9%		
Di Benedetto et al. ³⁷²	2017	anca	rivaroxaban (n=145)	NR	35 gg	PJI < 4 sett.	0%	1.00	Di coorte retrospettivo
			altro (n=60)				0%		
Feldstein et al. ³⁶⁷	2017	anca, ginocchio	ASA 325 mg bid (n=282) ASA 81 mg bid (n=361)	325 mg bid 81 mg bid	1 mese	PJI < 1 mese	0% 0%	1.00	Di coorte retrospettivo
Glassberg et al. ³⁷³	2019	anca	Comunità di assicurati						Di coorte retrospettivo
			warfarin (n=12876)	NR	no info	PJI < 90 gg	0.88% 0.62%	0.02	
			rivaroxaban (n=10892)	NR			OR1.57 (1.16, 2.13)		
			Medicare						
			warfarin (n=7416)	NR	no info	PJI < 90 gg	0.85% 0.49%	0.02	
			rivaroxaban (n=4739)	NR			OR 1.79 (1.14, 2.81)		
continua									

Tabella II. (segue)									
Autore	Anno	Articolazione	Profilassi TEV	Dose	Durata	Outcome	Infezione Tasso/ Probabilità	p-value	Disegno di Studio
Huang et al. ³⁶³	2016	tutte le articolazioni	ASA – basso rischio (n=4102) warfarin – basso rischio (n=18649) ASA – alto rischio (n=796) warfarin – alto rischio (n=6723) warfarin – alto rischio (n=6723)	81 o 325 mg bid INR goal 1.8-2.0 81 o 325 mg bid INR goal 1.8-2.0 INR goal 1.8-2.0	4 sett. postop 4 sett. postop 4 sett. postop 4 sett. postop 4 sett. postop	PJI < 90 gg	0.2% 1.1% 1.1% 1.7% OR 13.7 (1.9, 98.5)	<0.001 0.001	Retrospettivo
Huang et al. ³⁶²	2015	tutte le articolazioni	ASA (n=1456) warfarin (n=1700) warfarin (n=1700)	325 mg bid INR goal 1.8-2.0 INR goal 1.8-2.0	6 sett. postop	PJI < 90 gg	0.4% 1.5% OR 2.77 (1.19, 6.45)	<0.001	Confronto con coorte retrospettiva dopo cambio nel protocollo
Jameson et al. ³⁵⁴	2012	anca, ginocchio	EBPM (n=10361) rivaroxaban (n=2762)	NR	14 gg per ginocchio 21 gg per anca	SSI e PJI che richiedono reintervento < 30 gg	0.53% 0.62%	0.59	confronto con coorte retrospettiva dopo cambio nel protocollo
Jensen et al. ³⁵⁵	211	anca, ginocchio	EBPM (n=489) rivaroxaban (n=559)	4500 UI 10 mg qd	28 gg 14 gg per ginocchio 21 gg per anca	Infezione profonda che richiede DAIR < 30 gg	1.0% 2.5%	0.10	confronto con coorte retrospettiva dopo cambio nel protocollo
Kim et al. ³⁵⁶	2015	anca	rivaroxaban (n=350) enoxaparina (n=351) placebo	10 mg qd 40 mg qd	7-12 gg postop	PJI	0% 0% 0%	1.00	randomizzato
<i>continua</i>									

Tabella II. (segue)									
Autore	Anno	Articolazione	Profilassi TEV	Dose	Durata	Outcome	Infezione Tasso/ Probabilità	p-value	Disegno di Studio
Kulshrestha et al. ³⁷⁴	2013	ginocchio	EBPM di routine (n=450) Stratificazione del rischio (ASA±EBPM) (n=450)	40 mg qd 325 mg± 40 mg qd	2 sett. postop 4 sett- postop± 2 sett. postop	PJI	0.9% 0.2%		Randomizzato
Lassen et al. ³⁵⁷	2012	anca, ginocchio	rivaroxaban (n=6183) enoxaparina (n=6200)	10 mg qd 40 mg qd o 30 mg bid	10 – 40 gg	Infezione della ferita < 30 gg	0.16% 0.27%		Randomizzato
Matharu et al. ³⁷⁵	2020	anca ginocchio	ASA±EBPM (n=28049) Inibitore diretto trombina±EBPM (n=28049) ASA±EBPM (n=19021) Inibitore fattore Xa±EBPM (n=19021) ASA±EBPM (n=34161) Inibitore diretto trombina±EBPM (n=34161) ASA±EBPM (n=25114) Inibitore fattore Xa±EBPM (n=25114)	NR	NR	SSI < 90 gg	OR 1.04 (0.84, 1.28) OR 0.91 (0.70, 1.17) OR 1.09 (0.70, 1.17) OR 0.91 (0.75, 1.11)		Retrospectivo (registro nazionale delle articolazioni)
Parvizi et al. ³⁶⁸	2017	anca, ginocchio	ASA 81 mg bid (n=1459) ASA 325 mg bid (n=3192)	81 mg bid 325 mg bid	4 sett.	PJI < 90 gg	0.2% 0.5%	0.28	Crossover prospettico
Singh et al. ³⁶⁴	2020	anca, ginocchio	ASA 325 mg bid (n=2183) warfarin (n=3333)	325 mg bid	6 sett.	PJI < 6 mesi	1.4% 1.8%	0.23	Retrospectivo
Tan et al. ³⁶⁵	2019	tutte le articolazioni	EBPM (n=17554) Warfarin (n=29303) ASA (n=13610)	NR INR goal 1.8-2.0 325 mg bid	4-6 sett.	PJI < 90 gg	Non sono riportati numeri assoluti né %		Retrospectivo
<i>continua</i>									

Tabella II. (segue)									
Autore	Anno	Articolazione	Profilassi TEV	Dose	Durata	Outcome	Infezione Tasso/ Probabilità	p-value	Disegno di Studio
Tang et al. ³⁶⁹	2020	ginocchio	ASA (n=435) ASA (n=1003)	81 mg bid 325 mg bid	1 mese	PJI < 90 gg	0.2% 0.6%	0.36	Retrospettivo
Tang et al. ³⁷⁰	2020	anca	ASA (n=388) ASA (n=973)	81 mg bid 325 mg bid	1 mese	PJI < 90 gg	0.77% 1.2%	0.46	Retrospettivo
Yen et al. ³⁵⁸	2014	ginocchio	rivaroxaban (n=61) enoxaparina (n=52)	10 mg qd 20 mg bid	2 sett.	necessità di I&S < 90 gg	0% 0%	1	Retrospettivo
Zou et al. ³⁵⁹	2014	ginocchio	rivaroxaban (n=102) EBPM (n=112) ASA 100 mg (n=110)	10 mg qd 0.4 mg qd 100 mg qd	 14 gg	 complicanze della ferita < 4 sett.	4.9% 2.7% 1.8%	0.027 0.014	Controllato randomizzato prospettico
ASA= acido acetilsalilico; bid= due volte al giorno; DAIR= sbrigliamento, antibiotico e ritenzione dell'impianto; EBPM= eparina a basso peso molecolare; INR= rapporto internazionale normalizzato; I&S= irrigazione e sbrigliamento; NR= non riportato; PJI= infezione articolare periprotetica; qd= una volta al giorno; SSI= infezione del sito chirurgico									

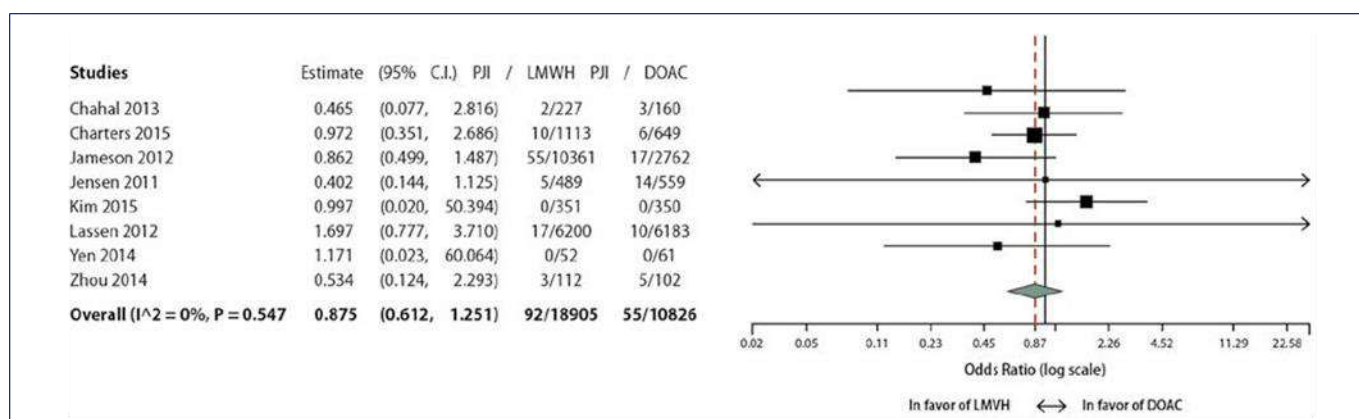


Figura 9A. Forest plot che rappresenta gli studi di confronto tra EBPM e DOAC.
CI = intervallo di confidenza; PJI = infezione articolare periprotetica.

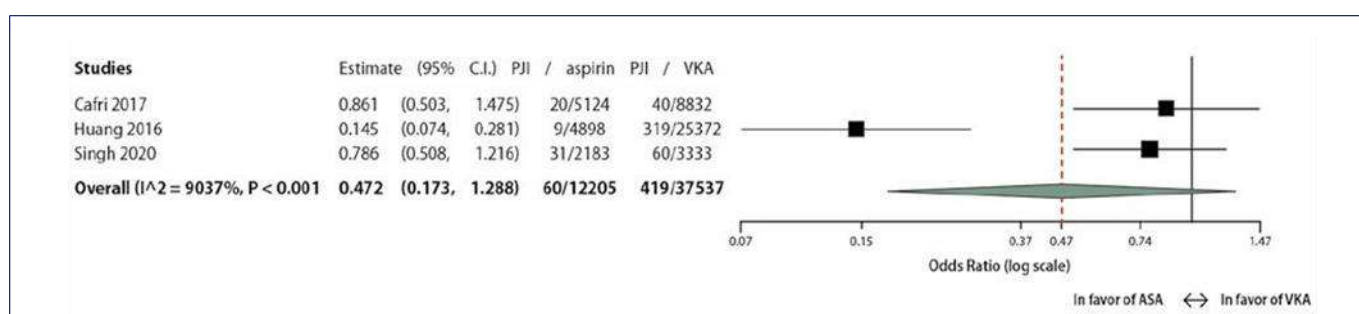


Figura 9B. Forest plot che rappresenta gli studi di confronto tra ASA e VKA.
ASA = acido acetilsalicilico; VKA = antagonista della vitamina K; CI = intervallo di confidenza; PJI = infezione articolare periprotetica.

Bibliografia

352. Chahal GS, Saithna A, Brewster M, Gilbody J, Lever S, Khan WS, Foguet P. A comparison of complications requiring return to theatre in hip and knee arthroplasty patients taking enoxaparin versus rivaroxaban for thromboprophylaxis. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2013 Mar-Apr;15(2):125-9.
353. Charters MA, Frisch NB, Wessell NM, Dobson C, Les CM, Silverton CD. Rivaroxaban Versus Enoxaparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis after Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015 Jul;30(7):1277-80.
354. Jameson SS, Rymaszewska M, Hui AC, James P, Serrano-Pedraza I, Muller SD. Wound complications following rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Sep 5;94(17):1554-8.

355. Jensen CD, Steval A, Partington PF, Reed MR, Muller SD. Return to theatre following total hip and knee replacement, before and after the introduction of rivaroxaban: a retrospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Jan;93(1): 91-5.
356. Kim SM, Moon YW, Lim SJ, Kim DW, Park YS. Effect of oral factor Xa inhibitor and low-molecular-weight heparin on surgical complications following total hip arthroplasty. *Thromb Haemost.* 2016 Mar;115(3):600-7.
357. Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, Eriksson BI, Homering M, Berkowitz SD, Turpie AG. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Nov;94(11):1573-8.
358. Yen SH, Lin PC, Kuo FC, Wang JW. Thromboprophylaxis after minimally invasive total knee arthroplasty: a comparison of rivaroxaban and enoxaparin. *Biomed J.* 2014 Jul-Aug;37(4):199-204.
359. Zou Y, Tian S, Wang Y, Sun K. Administering aspirin, rivaroxaban and lowmolecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014 Oct;25(7):660-4.
360. Agaba P, Kildow BJ, Dhotar H, Seyler TM, Bolognesi M. Comparison of postoperative complications after total hip arthroplasty among patients receiving aspirin, enoxaparin, warfarin, and factor Xa inhibitors. *J Orthop.* 2017 Aug 14;14(4): 537-43.
361. Cafri G, Paxton EW, Chen Y, Cheetham CT, Gould MK, Sluggett J, Bini SA, Khatod M. Comparative Effectiveness and Safety of Drug Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017 Nov;32(11):3524-3528.e1.
362. Huang R, Buckley PS, Scott B, Parvizi J, Purtill JJ. Administration of Aspirin as a Prophylaxis Agent Against Venous Thromboembolism Results in Lower Incidence of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2015 Sep; 30(9)(Suppl):39-41.
363. Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin Is as Effective as and Safer Than Warfarin for Patients at Higher Risk of Venous Thromboembolism Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9)(Suppl):83-6.
364. Singh V, Shahi A, Saleh U, Tarabichi S, Oliashirazi A. Persistent Wound Drainage among Total Joint Arthroplasty Patients Receiving Aspirin vs Coumadin. *J Arthroplasty.* 2020 Dec;35(12):3743-6.

365. Tan TL, Foltz C, Huang R, Chen AF, Higuera C, Siqueira M, Hansen EN, Sing DC, Parvizi J. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Apr 3;101(7):589-99.
366. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty*. 2007 Sep;22(6)(Suppl 2):24-8.
367. Feldstein MJ, Low SL, Chen AF, Woodward LA, Hozack WJ. A Comparison of Two Dosing Regimens of ASA Following Total Hip and Knee Arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2017 Sep;32(9S):S157-61.
368. Parvizi J, Huang R, Restrepo C, Chen AF, Austin MS, Hozack WJ, Lonner JH. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Jan 18;99(2):91-8.
369. Tang A, Zak SG, Waren D, Iorio R, Slover JD, Bosco JA, Schwarzkopf R. LowDose Aspirin is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prevention in Patients Undergoing Revision Total Knee Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *J Knee Surg*. 2020 Sep 8.
370. Tang A, Zak S, Iorio R, Slover J, Bosco J, Schwarzkopf R. LowDose Aspirin Is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prevention in Patients Undergoing Revision Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *J Arthroplasty*. 2020 Aug;35(8):2182-7.
371. Brimmo O, Glenn M, Klika AK, Murray TG, Molloy RM, Higuera CA. Rivaroxaban Use for Thrombosis Prophylaxis Is Associated With Early Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1295-8.
372. Di Benedetto P, Zangari A, De Franceschi D, Di Benedetto ED, Cainero V, Beltrame A, Gisonni R, Causero A. Rivaroxaban and early periprosthetic joint infection: our experience. *Acta Biomed*. 2017 Oct 18;88(4S):38-42.
373. Glassberg MB, Lachiewicz PF. Changing Patterns of Anticoagulation After Total Hip Arthroplasty in the United States: Frequency of Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism, and Complications With Rivaroxaban and Warfarin. *J Arthroplasty*. 2019 Aug;34(8):1793-801.
374. Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach - a randomized study. *J Arthroplasty*. 2013 Dec;28(10): 1868-73.
375. Matharu GS, Garriga C, Whitehouse MR, Rangan A, Judge A. Is Aspirin as Effective as the Newer Direct Oral Anticoagulants for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Arthroplasty? An

Analysis From the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland, and the Isle of Man. J Arthroplasty. 2020 Sep;35(9):2631-2639.e6.

Q10 - Il metodo di profilassi del TEV deve essere modificato nei pazienti sottoposti a revisione per infezione?

Risposta/Raccomandazione. Sebbene sia noto che l'infezione aumenta il rischio di TEV, non ci sono prove a sostegno di un cambiamento nell'approccio a questa categoria di pazienti. Generalmente l'ASA è sicura ed efficace nella chirurgia di revisione; tuttavia, si dovrebbero prendere in considerazione strategie anticoagulanti più potenti nei casi ad alto rischio dopo stratificazione, come stabilito dalle linee guida dell'AAOS e dell'ACCP e da ulteriori informazioni reperibili nella risposta al quesito 24 della Parte Generale del presente documento di consenso.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 94.83%, in disaccordo 2.59%, astenuto 2.59% (forte consenso).

Razionale. I pazienti sottoposti a intervento di revisione di un'artroprotesi hanno dimostrato tassi più elevati di TEV rispetto all'intervento di artroprotesi primaria ³⁷⁶, comunque la sola revisione non è considerata un fattore di rischio indipendente per il TEV ³⁷⁷⁻³⁷⁹. È stato dimostrato che variabili come infezione, tempo operatorio prolungato e ridotta mobilitazione postoperatoria aumentano il rischio di TEV. L'intervento di revisione di artroprotesi dovuto a PJI è complesso e difficile da gestire e molto è stato fatto per ridurre al minimo le complicanze ad esso associate.

La PJI è una complicanza rara, ma devastante, della TJR, che comporta un onere significativo sia per i pazienti che per i sistemi sanitari. L'incidenza della PJI varia da 1 a 2% nella TJR primaria ³⁸⁰. I dati raccolti dai registri articolari mostrano una media ponderata complessiva di 0.97% per l'PTA e 1.03% per l'PTG. Il tasso di revisione dovuta a PJI è aumentato di due volte per la PTA primaria e di tre volte per l'intervento di revisione di PTA ³⁸¹. È stato dimostrato che l'infezione è un fattore di rischio indipendente per il TEV ³⁸². Uno studio recente ha dimostrato che le probabilità di sviluppare TEV erano più del doppio per le revisioni settiche di PTG rispetto alle revisioni asettiche ³⁸³. Questi risultati suggeriscono che l'indicazione all'intervento di revisione di artroprotesi settica dovrebbe essere considerata nella scelta della tromboprofilassi postoperatoria.

Al momento non esistono linee guida specifiche per la tromboprofilassi per l'intervento di revisione di artroprotesi e le attuali raccomandazioni sono estrapolate dagli interventi di artroprotesi primaria. Oltretutto, molti studi clinici hanno escluso le revisioni di artroprotesi nel valutare l'efficacia e la sicurezza delle modalità di anticoagulazione. La preoccupazione clinica dell'aumento dei tassi di TEV nell'intervento di revisione deriva da un'esposizione chirurgica più estesa e complessa, tempi operatori più lunghi, risposta infiammatoria sistemica più ampia e ridotta mobilitazione postoperatoria. D'altronde, l'utilizzo di un regime di tromboprofilassi più aggressivo dopo un intervento di revisione di artroprotesi potrebbe portare a risultati peggiori, poiché tale intervento è stato associato a un aumento dei tassi di sanguinamento e delle complicanze³⁸⁴. Pertanto, la decisione sull'anticoagulazione postoperatoria deve soppesare il rischio di sanguinamento postoperatorio con quello di TEV.

Tradizionalmente gli anticoagulanti più potenti, come gli AVK (warfarin), l'EBPM o i DOAC, sono stati riservati ai pazienti a rischio più elevato con fattori di rischio accertati, che comprendono obesità o precedente storia di TEV³⁸⁵⁻³⁸⁸. Nell'ambito della PJI, i pazienti sottoposti a intervento di revisione di artroprotesi sono trattati con antibiotici che, come dimostrato, alterano il microbiota gastrointestinale³⁸⁹. Tali antibiotici possono nuocere alla flora intestinale che produce vitamina K, facendo sì che agenti come il warfarin siano associati a INR sovraterapeutici e ad aumentato sanguinamento. Inoltre, l'EBPM e i DOAC hanno elevata potenza e basso tempo di latenza, ma sono stati associati a tassi più elevati di drenaggio postoperatorio della ferita³⁹⁰.

Negli ultimi anni l'attenzione si è rivolta all'uso di agenti antitrombotici meno potenti, come l'ASA, negli interventi di artroprotesi primaria e di revisione. In un ampio studio retrospettivo su 2997 pazienti, Deirmengian et al. hanno valutato se l'ASA fosse efficace quanto il warfarin per la profilassi del TEV nell'intervento di revisione di artroprotesi, riscontrando un'incidenza significativamente maggiore di TEV sintomatico nel gruppo di pazienti trattati con warfarin (1.75%) rispetto al gruppo che aveva assunto ASA (0.56%). Tutti gli altri tassi di complicanze erano simili ad eccezione del tasso di eventi emorragici, anch'esso più alto con la somministrazione di warfarin. Un'analisi dei fattori confondenti inclusa nello studio ha rivelato che i pazienti nel gruppo warfarin avevano tassi più elevati di revisione dovuta a PJI, punteggi più alti dell'indice di comorbidità di Charlson e tempi operatori più lunghi, il che costituisce un limite dello studio³⁴⁴. Un altro recente studio retrospettivo di Manista et al. ha analizzato vari regimi di tromboprofilassi in 1917 pazienti a basso rischio sottoposti a intervento di revisione di artroprotesi³⁷⁷. Si è riscontrato che l'agente

profilattico più comunemente usato era il rivaroxaban (40.6%), seguito da warfarin (28.5%) e ASA (27.6%). Non sono state osservate differenze statisticamente significative nel TEV postoperatorio o nelle complicanze. Gli autori hanno concluso che l'ASA era efficace quanto gli altri agenti senza aumentare il rischio emorragico nei pazienti a basso rischio.

Si è osservata anche una tendenza verso l'utilizzo di una dose più bassa di ASA per la profilassi del TEV nell'intervento di revisione di artroprotesi rispetto alle tradizionali dosi più elevate utilizzate nei regimi precedenti. Negli ultimi due anni tre studi retrospettivi hanno citato ASA a basso dosaggio come agente farmacologico di tromboprofilassi adatto nella chirurgia di revisione di artroprotesi ³⁹¹⁻³⁹³. Tang et al. hanno confrontato un protocollo di profilassi con 81 mg di ASA bid rispetto a 325 mg di ASA bid in 1361 pazienti sottoposti a revisione di PTA e non hanno riscontrato differenze tra i due gruppi quanto a TEV totale, sanguinamento o qualsiasi altra complicanza ³⁹¹. Uno studio retrospettivo simile è stato condotto per i pazienti sottoposti a revisione di PTA e non ha osservato differenze significative tra ASA a basse e alte dosi per TEV totale, sanguinamento o qualsiasi altra complicanza ³⁹². Infine, Tang et al. hanno esaminato l'efficacia e la sicurezza di ASA a basso dosaggio nei pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia di revisione di TJR ³⁹³. Giacché studi precedenti avevano suggerito che l'obesità può essere associata ad aumentato rischio di TEV, complicanze della ferita e infezioni, questi pazienti sono classificati di routine come ad alto rischio, perciò tradizionalmente viene loro prescritta una dose più alta di ASA per la profilassi. Tuttavia, nel loro studio Tang et al. non hanno riscontrato differenze nei tassi di TEV o altre complicanze utilizzando ASA a basse dosi, osservando tassi di complicanze simili a quelli di pazienti non obesi.

La gestione dell'intervento di revisione di artroprotesi nel contesto di una PJI è variabile e impegnativa per la sua natura complessa. I pazienti con PJI rappresentano un gruppo ad elevato rischio di TEV dopo l'intervento di revisione dell'artroprotesi e ciò va considerato quando si personalizza la profilassi del TEV ma, a causa dell'attuale mancanza di prove, è difficile raccomandare una specifica profilassi per il TEV o qualsiasi modifica ai regimi esistenti. Sebbene esistano dati a sostegno dell'ASA come tromboprofilassi idonea per la maggior parte dei pazienti, quelli a rischio molto più elevato di TEV possono richiedere un agente più potente. Comunque, letteratura recente suggerisce che l'ASA a basso dosaggio può essere sicura per i pazienti ad alto rischio sottoposti a intervento di revisione di artroprotesi settica e non è inferiore nel mantenere bassi i tassi di TEV. Sono necessarie ulteriori ricerche per identificare i pazienti a più alto rischio, stratificare i fattori di

rischio e determinare se siano necessarie delle modifiche alla profilassi del TEV. Studi prospettici futuri dovranno affrontare la questione dell'approccio ottimale alla tromboprofilassi in questa categoria di pazienti ad alto rischio.

Bibliografia

376. Santana DC, Emara AK, Orr MN, Klika AK, Higuera CA, Krebs VE, Molloy RM, Piuze NS. An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Medicina* (Kaunas). 2020 Aug 19;56(9):416. 377.
377. Manista GC, Batko BD, Sexton AC, Edmiston TA, Courtney PM, Hannon CP, Levine BR. Anticoagulation in Revision Total Joint Arthroplasty: A Retrospective Review of 1917 Cases. *Orthopedics*. 2019 Nov 1;42(6):323-9.
378. Courtney PM, Boniello AJ, Levine BR, Sheth NP, Paprosky WG. Are Revision Hip Arthroplasty Patients at Higher Risk for Venous Thromboembolic Events Than Primary Hip Arthroplasty Patients? *J Arthroplasty*. 2017 Dec; 32(12):3752-6.
379. Wakabayashi H, Hasegawa M, Niimi R, Sudo A. Clinical analysis of preoperative deep vein thrombosis risk factors in patients undergoing total hip arthroplasty. *Thromb Res*. 2015 Nov;136(5):855-8.
380. Ahmed SS, Haddad FS. Prosthetic joint infection. *Bone Joint Res*. 2019 Dec 3; 8(11):570-2.
381. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Jones SA, Porter ML, Blom AW. Revision for prosthetic joint infection following hip arthroplasty: Evidence from the National Joint Registry. *Bone Joint Res*. 2017 Jun;6(6):391-8.
382. Cohoon KP, Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA. Is Infection an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A PopulationBased, Case-Control Study. *Am J Med*. 2018 Mar;131(3):307-316.e2.
383. Bass AR, Zhang Y, Mehta B, Do HT, Russell LA, Sculco PK, Goodman SM. Periprosthetic Joint Infection Is Associated with an Increased Risk of Venous Thromboembolism Following Revision Total Knee Replacement: An Analysis of Administrative Discharge Data. *J Bone Joint Surg Am*. 2021 Jul 21;103(14):1312-8.

384. Kester BS, Merkow RP, Ju MH, Peabody TD, Bentrem DJ, Ko CY, Bilimoria KY. Effect of post-discharge venous thromboembolism on hospital quality comparisons following hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Sep 3;96(17): 1476-84.
385. Allen D, Sale G. Lower limb joint replacement in patients with a history of venous thromboembolism. *Bone Joint J.* 2014 Nov;96-B(11):1515-9.
386. Brown GA. Venous thromboembolism prophylaxis after major orthopaedic surgery: a pooled analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty.* 2009 Sep; 24(6)(Suppl):77-83.
387. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL. The Effectiveness of a Risk Stratification Protocol for Thromboembolism Prophylaxis After Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Jun;31(6):1299-306.
388. Kapoor A, Ellis A, Shaffer N, Gurwitz J, Chandramohan A, Saulino J, Ishak A, Okubanjo T, Michota F, Hylek E, Trikalinos TA. Comparative effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis options for the patient undergoing total hip and knee replacement: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017 Feb;15(2):284-94.
389. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med.* 2012 Feb;125(2):183-9.
390. Turpie AGG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Pattanayak CW, Holberg G, Jamal W, Schmidt A, van Eickels M, Lassen MR. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. *Thromb Haemost.* 2014 Jan;111(1):94-102.
391. Tang A, Zak S, Iorio R, Slover J, Bosco J, Schwarzkopf R. LowDose Aspirin Is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prevention in Patients Undergoing Revision Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *J Arthroplasty.* 2020 Aug;35(8):2182-7.
392. Tang A, Zak SG, Waren D, Iorio R, Slover JD, Bosco JA, Schwarzkopf R. LowDose Aspirin is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prevention in Patients Undergoing Revision Total Knee Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *J Knee Surg.* 2020 Sep 8.

393. Tang A, Sicat CS, Singh V, Rozell JC, Schwarzkopf R, Long WJ. Aspirin Use for Venous Thromboembolism Prevention Is Safe and Effective in Overweight and Obese Patients Undergoing Revision Total Hip and Knee Arthroplasty. J Arthroplasty. 2021 Jul;36(7S):S337-44.

Q11 - Qual è la scelta ottimale per la profilassi del TEV dopo un intervento di revisione in due fasi o un'artroplastica di resezione per il trattamento di un'infezione articolare periprotetica dell'anca e del ginocchio?

Risposta/Raccomandazione. Dopo l'espianto o il reimpianto di componenti nell'ambito di un intervento in due fasi o di un'artroplastica di resezione definitiva per infezione articolare periprotetica dell'anca o del ginocchio (PJI), i pazienti devono essere stratificati in base al rischio di eventi di TEV rispetto al rischio di complicanze postoperatorie associate alla terapia anticoagulante. L'anticoagulante può essere selezionato da linee guida consolidate per l'intervento di PTA e PTG.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.97%, in disaccordo 2.59%, astenuto 3.45% (forte consenso).

Razionale. Gli studi clinici incentrati direttamente su rischio e incidenza del TEV durante il trattamento della PJI sono pochissimi. Una serie di studi retrospettivi confronta l'incidenza di eventi di TEV tra interventi di artroprotesi primaria e interventi di revisione cercando di identificare i fattori di rischio indipendenti associati. Rispetto all'intervento di artroprotesi primaria, la chirurgia di revisione desta una maggiore preoccupazione clinica per gli eventi di TEV data l'aumentata esposizione chirurgica, la durata dell'intervento e, nel postoperatorio, la limitazione del carico e della mobilizzazione. Tuttavia, l'evidenza clinica disponibile indica che la chirurgia di revisione non è un fattore di rischio indipendente per il TEV, che l'anticoagulazione può essere associata a complicanze postoperatorie e che l'ASA può essere non inferiore ad altre classi di anticoagulanti quando i pazienti sono opportunamente selezionati. Combinate, le limitate prove disponibili suggeriscono che i pazienti dovrebbero essere stratificati in base al rischio di eventi tromboembolici rispetto al rischio di complicanze postoperatorie associate all'anticoagulazione; l'anticoagulazione può quindi essere selezionata dalle linee guida stabilite per l'intervento di PTA e PTG primaria nei pazienti che vengono trattati mediante intervento di revisione in due tempi o artroplastica di resezione.

Fattori predittivi di eventi di TEV nella chirurgia di revisione di artroprotesi del ginocchio e dell'anca.

Numerosi studi hanno confrontato l'incidenza di TEV negli interventi di PTA e PTG primari e di revisione. Confrontando i tassi di TEV tra interventi di revisione e interventi di artroprotesi primaria, alcuni studi non hanno osservato differenze nei tassi di TEV ³⁹⁴⁻³⁹⁷, alcuni hanno osservato una diminuzione dell'incidenza ³⁹⁴ e altri hanno osservato un aumento dell'incidenza ³⁹⁸⁻⁴⁰⁰. Negli studi che hanno osservato una maggiore incidenza di TEV nella chirurgia di revisione rispetto all'intervento primario, dopo aggiustamento dei tassi per i fattori di rischio e le comorbidità, la chirurgia di revisione non era associata a un rischio più elevato di TEV ³⁹⁸ o presentava una differenza minore in base alla stratificazione del rischio ⁴⁰¹. Solo uno di questi studi, dopo aggiustamento per il rischio, ha ancora rilevato la chirurgia di revisione come fattore indipendente per l'aumento del TEV. L'insieme delle prove indica che la chirurgia di revisione di artroprotesi non è un fattore di rischio indipendente per TEV.

Gli studi hanno valutato anche i fattori di rischio indipendenti di TEV nella chirurgia di revisione. In uno studio del registro NSQIP, sono risultati fattori di rischio indipendenti per la TVP: età > 70 anni, malnutrizione, infezione, tempo operatorio > 3 ore, punteggio dell'American Society of Anesthesiologist > 4, malattia renale e la razza, mentre sono risultati fattori di rischio indipendenti per l'EP: età > 70 anni, tempo operatorio > 3 ore e razza ³⁹⁸. Questo è l'unico studio in letteratura che ha identificato l'infezione chirurgica come fattore di rischio indipendente di TEV con un OR di 4.1 ³⁹⁸. Un altro studio istituzionale retrospettivo ha identificato come fattori indipendenti di rischio di TEV: IMC > 25 kg/m², l'intervento al ginocchio, indice di comorbidità di Charlson > 2, broncopneumopatia cronica ostruttiva, anemia, TVP, fibrillazione atriale e depressione ³⁹⁵. Uno studio retrospettivo multicentrico, in un gruppo di pazienti ad alto rischio di TEV, ha identificato i fattori predittivi indipendenti di TEV, che comprendono una precedente storia di TEV, cancro metastatico, malattia mieloproliferativa, trasfusione, malattia vascolare periferica ed età ³⁹⁴. Va sottolineato che si tratta di studi e non di linee guida.

La restrizione del carico e la mobilità limitata restano fattori di rischio per eventi di TEV dopo la chirurgia di revisione rispetto all'intervento primario di PTA e PTG. La mobilitazione precoce, se clinicamente appropriata, resta un fattore chiave per prevenire eventi di TEV nella cura delle fratture ortopediche e nell'intervento di artroprotesi. In gran parte per questioni etiche nella conduzione di studi clinici, c'è una letteratura minima in grado di valutare direttamente se le restrizioni del carico siano un fattore predittivo

indipendente di TEV nella cura e gestione delle fratture. Cionondimeno, nella chirurgia ortopedica c'è forte consenso sul fatto che la mobilizzazione precoce e il carico siano importanti per limitare gli eventi tromboembolici. Nelle fratture trattate conservativamente la letteratura della medicina d'urgenza suggerisce che l'immobilizzazione combinata con il mancato carico siano un fattore di rischio per eventi di TEV, ma la qualità delle prove è bassa ^{402,403}. Nella traumatologia ortopedica, prove limitate suggeriscono che lo stato di carico non è un fattore predittivo di eventi di TEV con la sintesi della frattura ^{404,405}.

Profilassi del TEV nella revisione di PTA e PTG. L'uso di anticoagulanti aggressivi nella prevenzione del TEV è associato a eventi avversi e non ha un profilo di sicurezza favorevole. L'incidenza del TEV nell'intervento di artroprotesi è ben nota, ma l'aumento del sanguinamento è associato alle sue stesse complicanze postoperatorie ⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸. Gli interventi chirurgici di revisione sono associati a un aumento delle complicanze emorragiche postoperatorie ³⁹⁷, che potenzialmente portano a risultati peggiori giacché l'artroprotesi di revisione è associata a tassi più elevati di complicanze, specialmente di infezione ³⁹⁶. Una serie di studi fornisce prove convincenti che la riduzione delle complicanze associate al sanguinamento riduce i tassi di PJI ^{394,409,410}. Quando ai pazienti è stata somministrata una terapia anticoagulante più aggressiva indipendentemente dal rischio tromboembolico o emorragico, l'incidenza delle complicanze postoperatorie della ferita è aumentata senza alcun cambiamento nei tassi complessivi di TEV rispetto a quando veniva utilizzato un approccio più sfumato che stratificava i pazienti in base al rischio ⁴¹¹.

L'ASA ha un profilo di sicurezza migliore e le prove disponibili indicano che non è inferiore ad altri anticoagulanti più aggressivi. Nella chirurgia di revisione di artroprotesi, l'uso di ASA non ha comportato differenze nei tassi di TEV rispetto ad altri anticoagulanti ⁴¹². In un registro istituzionale che ha confrontato warfarin e ASA, non è stata osservata alcuna differenza nei tassi di TEV e il warfarin è risultato fattore predittivo indipendente di mortalità e PJI ⁴¹³.

In base a quanto detto, l'AAOS raccomanda la stratificazione del rischio di TEV bilanciato con i rischi associati alle complicanze emorragiche dovute all'anticoagulazione ⁴¹⁴. Le linee guida AAOS di pratica clinica (CPG) sulla profilassi del TEV raccomandano la mobilizzazione precoce, come raccomandazione di consenso, per i pazienti ad alto rischio di TEV e per i pazienti con una storia di TEV e inoltre contengono una raccomandazione consensuale di considerare sia il trattamento meccanico sia quello farmacologico dopo l'intervento chirurgico. In confronto, le precedenti linee guida dell'ACCP raccomandano una profilassi più aggressiva con EBPM o

DOAC ⁴¹⁵. Come discusso in precedenza, esistono prove pubblicate che le linee guida ACCP relative in particolare al warfarin portano a tassi di complicanze più elevati ⁴¹¹. Più recentemente, le linee guida ACCP hanno incluso l'ASA a basso dosaggio sulla base di studi clinici di non inferiorità rispetto ad altri anticoagulanti in pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi primaria ⁴¹⁶. I chirurghi devono prendere in considerazione le linee guida per la profilassi dopo intervento di artroprotesi dell'anca e del ginocchio come raccomandato dall'AAOS ⁴¹⁴ e dall'ACCP ⁴¹⁵, nonché le informazioni sulla stratificazione del rischio discusse nella risposta al quesito n° 24 nella Sezione Generale del presente documento di consenso.

In assenza di prove dirette in letteratura circa la strategia ottimale di tromboprofilassi per questa categoria di pazienti, si dovrebbe tener presente che la chirurgia di revisione non è un fattore di rischio indipendente per il TEV, che l'anticoagulazione aggressiva ha potenziali eventi avversi e che l'ASA a basse dosi non è inferiore nella categoria di pazienti appropriata. Si dovrebbe altresì considerare la necessità di stratificare i fattori di rischio tromboembolico ed emorragico nella scelta degli agenti anticoagulanti per la revisione in due tempi e per l'artroplastica di resezione, come da linee guida AAOS ⁴¹⁴ e ACCP ⁴¹⁵ con le ulteriori informazioni sulla stratificazione del rischio fornite in risposta al quesito n° 24 nella Sezione Generale del presente documento di consenso.

Bibliografia

394. Tan TL, Foltz C, Huang R, Chen AF, Higuera C, Siqueira M, Hansen EN, Sing DC, Parvizi J. Potent Anticoagulation Does Not Reduce Venous Thromboembolism in High-Risk Patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Apr 3;101(7):589-99.
395. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Mar;472(3):903-12.
396. Bohl DD, Samuel AM, Basques BA, Della Valle CJ, Levine BR, Grauer JN. How Much Do Adverse Event Rates Differ Between Primary and Revision Total Joint Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2016 Mar;31(3):596-602.
397. Bautista M, Muskus M, Tafur D, Bonilla G, Llin'as A, Monsalvo D. Thromboprophylaxis for Hip Revision Arthroplasty: Can We Use the Recommendations for Primary Hip Surgery? A Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029618820167.

398. Courtney PM, Boniello AJ, Levine BR, Sheth NP, Paprosky WG. Are Revision Hip Arthroplasty Patients at Higher Risk for Venous Thromboembolic Events Than Primary Hip Arthroplasty Patients? *J Arthroplasty*. 2017 Dec; 32(12):3752-6.
399. Shahi A, Chen AF, Tan TL, Maltenfort MG, Kucukdurmaz F, Parvizi J. The Incidence and Economic Burden of In-Hospital Venous Thromboembolism in the United States. *J Arthroplasty*. 2017 Apr;32(4):1063-6.
400. Ramjeesingh M, Gaarn A, Rothstein A. The locations of the three cysteine residues in the primary structure of the intrinsic segments of band 3 protein, and implications concerning the arrangement of band 3 protein in the bilayer. *Biochim Biophys Acta*. 1983 Mar 23;729(1):150-60.
401. Boylan MR, Perfetti DC, Kapadia BH, Delanois RE, Paulino CB, Mont MA. Venous Thromboembolic Disease in Revision vs Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Jun;32(6):1996-9.
402. Riou B, Rothmann C, Lecoules N, Bouvat E, Bosson JL, Ravaut P, Samama CM, Hamadouche M. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with nonsurgical isolated lower limb injuries. *Am J Emerg Med*. 2007 Jun; 25(5):502-8.
403. Horner D. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Evidence exists to guide thromboembolic prophylaxis in ambulatory patients with temporary lower limb immobilisation. *Emerg Med J*. 2011 Aug;28(8):718-20.
404. Vollans S, Chaturvedi A, Sivasankaran K, Madhu T, Hadland Y, Allgar V, Sharma HK. Symptomatic venous thromboembolism following circular frame treatment for tibial fractures. *Injury*. 2015;46(6):1108-11.
405. Tu DP, Liu Z, Yu YK, Xu C, Shi XL. Internal Fixation versus Hemiarthroplasty in the Treatment of Unstable Intertrochanteric Fractures in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Orthop Surg*. 2020 Aug;12(4):1053-64.
406. Sachs RA, Smith JH, Kuney M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good?: A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2003 Jun; 18(4):389-95.
407. Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Jan;89(1):33-8.

408. Drain NP, Gobao VC, Bertolini DM, Smith C, Shah NB, Rothenberger SD, Dombrowski ME, O'Malley MJ, Klatt BA, Hamlin BR, Urish KL. Administration of Tranexamic Acid Improves LongTerm Outcomes in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2020 Jun;35(6S):S201-6.
409. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty*. 2007 Sep;22(6)(Suppl 2):24-8.
410. Hughes LD, Lum J, Mahfoud Z, Malik RA, Anand A, Charalambous CP. Comparison of Surgical Site Infection Risk Between Warfarin, EBPM, and Aspirin for Venous Thromboprophylaxis in TKA or THA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS Rev*. 2020; Dec 18;8(12):00021.
411. Novicoff WM, Brown TE, Cui Q, Mihalko WM, Slone HS, Saleh KJ. Mandated venous thromboembolism prophylaxis: possible adverse outcomes. *J Arthroplasty*. 2008 Sep;23(6)(Suppl 1):15-9.
412. Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10): 2237-40.
413. Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin Is as Effective as and Safer Than Warfarin for Patients at Higher Risk of Venous Thromboembolism Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep; 31(9)(Suppl):83-6.
414. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
415. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
416. Tang A, Zak SG, Waren D, Iorio R, Slover JD, Bosco JA, Schwarzkopf R. LowDose Aspirin is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prevention in Patients Undergoing Revision Total Knee Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study. *J Knee Surg*. 2020 Sep 8.

Q12 - L'uso del tourniquet per gli arti inferiori deve essere evitato nei pazienti ad alto rischio di TEV?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono prove sufficienti a collegare l'uso del tourniquet e il TEV postoperatorio (vedi Q18 Sezione Generale). In caso di utilizzo, nei pazienti ad alto rischio di TEV si suggerisce di ridurre la durata dell'applicazione e la pressione del manicotto.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 91.30%, in disaccordo 7.83%, astenuti 0.87% (forte consenso).

Razionale. Il tourniquet è comunemente utilizzato durante l'intervento di PTG per ridurre al minimo la perdita ematica e migliorare la visualizzazione durante l'intervento chirurgico ⁴¹⁷. Tuttavia, c'è ancora controversia in merito all'impatto del tourniquet su dolore postoperatorio, esiti funzionali e tassi di complicanze dopo l'intervento ⁴¹⁷⁻⁴²². Nello specifico, si teme che l'uso del tourniquet possa essere associato a un aumento del rischio di TEV postoperatorio ⁴¹⁷⁻⁴¹⁹.

Varie metanalisi che hanno esaminato l'associazione tra l'uso del tourniquet e l'incidenza di TEV nel postoperatorio hanno prodotto risultati contrastanti ^{417-419,423-426}. In una metanalisi di 14 RCT Xie et al. hanno riportato che l'uso del tourniquet raddoppiava il rischio di TEV postoperatorio rispetto al suo mancato utilizzo ⁴¹⁸. Analogamente, Migliorini et al. nella loro metanalisi, che includeva studi sia randomizzati sia non randomizzati, hanno rilevato che l'uso del tourniquet aumentava di quattro volte il rischio di TEV postoperatorio, ma questo aumento aveva una significatività statistica *borderline* ⁴²⁶. Anche altre due metanalisi hanno riportato un aumento del rischio di TEV postoperatorio con l'uso del tourniquet ^{417,423}.

Per contro, diverse metanalisi non hanno riportato differenze nei tassi di TEV tra i pazienti per i quali era stato utilizzato il tourniquet e pazienti in cui non era stato usato durante l'intervento di PTG ^{424,426}. Cai et al. hanno incluso 541 PTG da 11 RCT e non hanno riscontrato differenze nei tassi di TEV tra i pazienti che avevano avuto il tourniquet e pazienti che non lo avevano avuto ⁴²⁴. Ad ogni modo, uno dei limiti delle metanalisi ad oggi pubblicate è che la maggior parte di loro ha incluso un singolo studio con un alto tasso di TVP postoperatoria che era incoerente con altri studi. Si trattava dello studio di Mori et al. su 103 pazienti che non avevano ricevuto profilassi farmacologica nel postoperatorio ed erano stati sottoposti a *screening* per TEV asintomatico. Gli autori hanno osservato che il 53% dei pazienti con un tourniquet (n = 27) aveva avuto un TEV postoperatorio rispetto al 23% dei pazienti senza tourniquet (n = 12) ⁴²⁷. Includere questo studio in una metanalisi gonfia artificialmente il tasso di TEV, giacché nella pratica contemporanea la maggior parte dei

chirurghi prevede la profilassi farmacologica dopo l'intervento e non esegue di routine lo *screening* del TEV in pazienti asintomatici. Una recente revisione sistematica di Ahmed et al. ha escluso questo studio in una metanalisi di 17 RCT ⁴¹⁹, rilevando un aumento del rischio di TEV con l'uso del tourniquet rispetto al mancato uso, sebbene questo risultato si avvicinasse soltanto alla significatività statistica (RR 1.95, intervallo di confidenza al 95% [IC] da 0.99 a 3.82).

Un ulteriore limite della letteratura è l'eterogeneità nel modo di utilizzo del tourniquet che può influenzare il tasso di TEV postoperatorio. Alcuni chirurghi usano il tourniquet dall'incisione alla chiusura, altri lo utilizzano solo per la cementazione e i restanti lo usano fino a quando il cemento non è asciutto e lo rilasciano prima della chiusura della ferita. Zhang et al. hanno studiato la tempistica del rilascio del tourniquet e il suo impatto sul dolore postoperatorio e sulle complicanze in una metanalisi di 11 RCT ⁴¹⁷. Nelle 670 PTG incluse hanno riscontrato che il rilascio anticipato del tourniquet prima della chiusura della ferita era associato a un minor numero di eventi tromboembolici dopo l'intervento rispetto al rilascio tardivo dopo la chiusura della ferita ⁴¹⁷. Oltre alla variazione della durata di applicazione del tourniquet, anche la pressione del manicotto scelta può variare tra i diversi chirurghi e non è noto come le diverse pressioni del manicotto influenzino il tasso di TEV postoperatorio.

Con dati eterogenei in merito all'influenza dell'uso di tourniquet sull'incidenza di TEV postoperatorio, si raccomanda che i chirurghi utilizzino il tourniquet con cautela nei pazienti ad alto rischio di TEV o di eventi correlati all'ischemia nel postoperatorio. Gli esempi includono pazienti con evidenza radiografica di calcificazione dell'arteria femorale superficiale poplitea o distale, basso indice caviglia-braccio, storia di TEV, malattia vascolare o arteriosa periferica o pulsazioni alle gambe assenti o asimmetriche. In questi pazienti, si dovrebbe considerare di evitare il tourniquet. Tuttavia, qualora venga utilizzato, ridurre al minimo la durata dell'applicazione e la pressione del manicotto potrebbe aiutare a ridurre al minimo le complicanze nel postoperatorio.

Bibliografia

417. Zhang W, Li N, Chen S, Tan Y, Al-Aidaros M, Chen L. The effects of a tourniquet used in total knee arthroplasty: a meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2014 Mar 6; 9(1):13.

418. Xie J, Yu H, Wang F, Jing J, Li J. A comparison of thrombosis in total knee arthroplasty with and without a tourniquet: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Orthop Surg Res. 2021 Jun 25;16(1):408.

419. Ahmed I, Chawla A, Underwood M, Price AJ, Metcalfe A, Hutchinson CE, Warwick J, Seers K, Parsons H, Wall PDH. Time to reconsider the routine use of tourniquets in total knee arthroplasty surgery. *Bone Joint J*. 2021 May;103-B(5): 830-9.
420. Goel R, Rondon AJ, Sydnor K, Blevins K, O'Malley M, Purtill JJ, Austin MS. Tourniquet Use Does Not Affect Functional Outcomes or Pain After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Double-Blinded, Randomized Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Oct 16;101(20):1821-8.
421. Rantasalo M, Palanne R, Vakkuri A, Olkkola KT, Madanat R, Skants N. Use of a Tourniquet and Spinal Anesthesia Increases Satisfactory Outcomes After Total Knee Arthroplasty: A Randomized Study. *J Bone Joint Surg Am*. 2021 Oct 20;103(20): 1890-9.
422. Weber KL, Jevsevar DS, McGrory BJ. AAOS Clinical Practice Guideline: Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-based Guideline. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016 Aug;24(8):e94-6.
423. Liu Y, Si H, Zeng Y, Li M, Xie H, Shen B. More pain and slower functional recovery when a tourniquet is used during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Jun;28(6):1842-60.
424. Cai DF, Fan QH, Zhong HH, Peng S, Song H. The effects of tourniquet use on blood loss in primary total knee arthroplasty for patients with osteoarthritis: a metaanalysis. *J Orthop Surg Res*. 2019 Nov 8;14(1):348.
425. Yi S, Tan J, Chen C, Chen H, Huang W. The use of pneumatic tourniquet in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014 Oct;134(10): 1469-76.
426. Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, Knobe M, Tingart M, Betsch M. Tourniquet use during knee arthroplasty: A Bayesian network meta-analysis on pain, function, and thromboembolism. *Surgeon*. 2021 May 6:S1479-666X(21)00069-X.
427. Mori N, Kimura S, Onodera T, Iwasaki N, Nakagawa I, Masuda T. Use of a pneumatic tourniquet in total knee arthroplasty increases the risk of distal deep vein thrombosis: A prospective, randomized study. *Knee*. 2016 Oct;23(5):887-9.

Q13 - Considerata la tendenza alla chirurgia protesica ambulatoriale dell'anca e del ginocchio, l'uso dei dispositivi di compressione pneumatica ha un ruolo?

Risposta/Raccomandazione. È dimostrato che i dispositivi di compressione pneumatica sono efficaci nella profilassi contro il TEV dopo l'intervento di artroprotesi dell'anca/ginocchio se usati in concomitanza con la

profilassi farmacologica. Tuttavia, il loro impiego nell'attuale chirurgia protesica ambulatoriale dell'anca/ginocchio non è chiaramente supportato nella letteratura corrente.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 83.76%, in disaccordo 13.68%, astenuti 2.56% (forte consenso).

Razionale. Considerate le gravi conseguenze del TEV, i chirurghi che eseguono interventi di artroprotesi sono sensibili alla necessità di tromboprofilassi ⁴²⁸. Le linee guida di pratica clinica generalmente raccomandano la profilassi farmacologica e/o meccanica del TEV. Le opzioni farmacologiche includono agenti anticoagulanti come EBPM, warfarin, DOAC e ASA. Il problema della somministrazione di anticoagulanti è il rischio di sanguinamento associato ad alcuni degli agenti. Nella prevenzione del TEV dopo l'intervento di PTG e di PTA l'attenzione si sta spostando dall'uso di farmaci ad alto rischio verso l'ASA e la profilassi meccanica nel tentativo di ridurre al minimo il sanguinamento sintomatico e le complicanze legate alla ferita. Nonostante i vantaggi, l'efficacia dei dispositivi di compressione pneumatica nella prevenzione del TEV rimane controversa ⁴²⁹. I pazienti per i quali c'è il consenso più ampio all'uso della profilassi meccanica con dispositivi di compressione pneumatica intermittente (IPCD) sono quelli ad alto rischio di sanguinamento ⁴³⁰⁻⁴³², per la ben documentata diminuzione del rischio di emorragia maggiore e sanguinamento del sito chirurgico associata all'uso di IPCD ⁴³³⁻⁴³⁵.

Prove nell'intervento di PTG. Numerosi studi hanno supportato l'uso di dispositivi di compressione pneumatica (compresi i dispositivi ambulatoriali) dopo un intervento di PTA e di PTG ^{433,436-442}. Secondo l'AAOS ⁴⁴³ e l'ACCP, i dispositivi di compressione pneumatica sono efficaci contro il TEV dopo l'intervento di PTG come parte di un protocollo di tromboprofilassi multimodale ^{431,437}. Arsoy et al. non hanno riportato differenze nei tassi di TEV in una coorte di pazienti trattati con dispositivi mobili di compressione e ASA rispetto ai pazienti che ricevevano EBPM, ad eccezione del fatto che gli eventi emorragici e le relative complicanze erano significativamente di meno nel gruppo che usava il dispositivo di compressione ($p = 0.015$) ⁴⁴⁴.

Prove nell'intervento di PTA. Secondo l'AAOS e l'ACCP, ci sono meno prove dell'efficacia della profilassi meccanica dopo l'intervento di PTA. Tuttavia, in uno RCT multicentrico Colwell et al. ⁴³³ hanno confrontato l'IPCD con l'enoxaparina riscontrando che l'uso di IPCD è efficace quanto l'enoxaparina nel prevenire eventi di trombosi venosa profonda prossimale e distale e di EP, con un rischio emorragico significativamente

inferiore (1.3% IPCD vs 4.3% EBPM). In oltre 400 pazienti, gli autori hanno rilevato una diminuzione significativa degli eventi emorragici maggiori nel gruppo trattato con compressione mobile (0%) rispetto al gruppo EBPM (6%) dopo intervento di PTA ($p = 0.0004$). Utilizzando la sola compressione meccanica è stato riportato un tasso di TEV sintomatico di 0.92% in una serie di pazienti obesi sottoposti a intervento di PTA⁴⁴⁵. Inoltre, in un RCT l'uso ambulatoriale prolungato di dispositivi di compressione pneumatica ha ulteriormente ridotto l'incidenza di TEV rispetto al solo uso ospedaliero⁴⁴⁶.

Gli IPCD si sono peraltro dimostrati efficaci nella popolazione asiatica sottoposta a interventi di PTG e PTA^{439,442}. L'efficacia profilattica degli IPCD nei confronti del TEV, usati in combinazione con la profilassi farmacologica, è stata dimostrata in molti altri studi⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹.

In una revisione sistematica Pavon et al. hanno identificato 14 RCT (2633 soggetti) e 3 studi osservazionali (1724 soggetti) eleggibili. L'uso di IPCD è risultato paragonabile agli agenti anticoagulanti per i principali esiti clinici (TEV: RR, 1.39; intervallo di confidenza al 95%, 0.73-2.64). Dati limitati suggeriscono che l'uso concomitante di anticoagulante con IPCD può ridurre il rischio di TEV rispetto alla sola anticoagulazione e che la sola IPCD rispetto all'anticoagulazione può ridurre il rischio di emorragia maggiore⁴²⁹.

L'uso di IPCD da solo o con ASA dopo intervento di artroprotesi sugli arti inferiori ha mostrato tassi di TEV simili a una profilassi farmacologica più potente nei pazienti a rischio standard. L'uso di un protocollo di stratificazione del rischio, con ASA/EBPM e dispositivi di compressione pneumatica portatili come parte di un protocollo di tromboprofilassi multimodale, ha determinato un tasso molto basso di eventi di TEV sintomatico nei pazienti sottoposti a intervento ambulatoriale di PTG primaria⁴³⁸. Un rischio più elevato di TVP è stato osservato in "pazienti ad alto rischio" come quelli con una precedente storia di TEV, tumore in fase attiva o altri. Poiché gli IPCD continuano a evolversi, è importante considerare la profilassi più appropriata massimizzando al contempo la *compliance*. La durata proposta per l'uso dell'IPCD è > 18-20 ore al giorno, con periodi diversi di utilizzo postoperatorio - in ospedale, per 10 giorni e fino a 20 giorni. Diversi studi mostrano problemi di *compliance*, con molti pazienti che interrompono l'uso di questi dispositivi dopo la dimissione dall'ospedale^{438,450}.

Bibliografia

428. Budhiparama NC, Abdel MP, Ifran NN, Parratte S. Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis for Hip and Knee Arthroplasty: Changing Trends. Curr Rev Musculoskelet Med. 2014 Jun;7(2):108-16.

429. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Kosinski AS, Beadles CA, Ortel TL, Nagi A, Williams JW Jr. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2016 Feb; 31(2):524-32.
430. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
431. Pierce TP, Cherian JJ, Jauregui JJ, Elmallah RK, Lieberman JR, Mont MA. A Current Review of Mechanical Compression and Its Role in Venous Thromboembolic Prophylaxis in Total Knee and Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Dec; 30(12):2279-84.
432. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, Samama CM. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl): e227S-77S.
433. Colwell CW Jr, Froimson MI, Anseth SD, Giori NJ, Hamilton WG, Barrack RL, Buehler KC, Mont MA, Padgett DE, Pulido PA, Barnes CL. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Feb 5;96(3):177-83.
434. Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, Kuehle J. Mechanical prophylaxis of deepvein thrombosis after total hip replacement a randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Jul;86(5):639-42.
435. Warwick D, Harrison J, Whitehouse S, Mitchelmore A, Thorn-ton M. A randomised comparison of a foot pump and low-molecular-weight heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2002 Apr;84(3):344-50.
436. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, Fitzgerald RH, Lonner JH. A metaanalysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2001 Apr;16(3):293-300.
437. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr, Williams S, Lonner JH. A metaanalysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2000 Jul;82-A(7):929-38.

438. Crawford DA, Andrews RL, Morris MJ, Hurst JM, Lombardi AV Jr, Berend KR. Ambulatory Portable Pneumatic Compression Device as Part of a Multimodal AspirinBased Approach in Prevention of Venous Thromboembolism in Outpatient Total Knee Arthroplasty. *Arthroplast Today*. 2020 Jun 16;6(3):378-80.
439. Liew NC, Alemany GV, Angchaisuksiri P, Bang SM, Choi G, DE Silva DA, Hong JM, Lee L, Li YJ, Rajamoney GN, Suviraj J, Tan TC, Tse E, Teo LT, Visperas J, Wong RS, Lee LH. Asian venous thromboembolism guidelines: updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol*. 2017 Feb;36(1):1-20.
440. Zhao JM, He ML, Xiao ZM, Li TS, Wu H, Jiang H. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 22; (12):CD009543.
441. Macaulay W, Westrich G, Sharrock N, Sculco TP, Jhon PH, Peterson MG, Salvati EA. Effect of pneumatic compression on fibrinolysis after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Jun;(399):168-76.
442. Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2009 Apr;17(1):1-5.
443. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.
444. Arsoy D, Giori NJ, Woolson ST. Mobile Compression Reduces Bleeding-related Readmissions and Wound Complications After THA and TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Feb;476(2):381-7.
445. Haynes J, Nam D, Barrack RL. Obesity in total hip arthroplasty: does it make a difference? *Bone Joint J*. 2017 Jan;99-B(1) (Supple A):31-6.
446. Snyder MA, Simpson AN, Scheuerman CM, Gregg JL, Hussain LR. Efficacy in Deep Vein Thrombosis Prevention With Extended Mechanical Compression Device Therapy and Prophylactic Aspirin Following Total Knee Arthroplasty: A Randomized Control Trial. *J Arthroplasty*. 2017 May;32(5):1478-82.
447. Kwong LM, Luu A. DVT prophylaxis strategies following total joint arthroplasty. *Semin Arthroplasty*. 2016;27(1):15-20.

448. Kwak HS, Cho JH, Kim JT, Yoo JJ, Kim HJ. Intermittent Pneumatic Compression for the Prevention of Venous Thromboembolism after Total Hip Arthroplasty. Clin Orthop Surg. 2017 Mar;9(1):37-42.
449. Westrich GH, Menezes A, Sharrock N, Sculco TP. Thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty using intraoperative heparin and postoperative pneumatic foot compression. J Arthroplasty. 1999 Sep;14(6):651-6.
450. Dietz MJ, Ray JJ, Witten BG, Frye BM, Klein AE, Lindsey BA. Portable compression devices in total joint arthroplasty: poor outpatient compliance. Arthroplast Today. 2020 Mar 6;6(1):118-22.

Q14 - I dispositivi di compressione meccanica devono essere utilizzati di routine nei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca o artroprotesi di ginocchio?

Risposta/Raccomandazione. I dispositivi di compressione meccanica possono essere utilizzati di routine nei pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG come profilassi per il TEV.

Forza della Raccomandazione. Alta.

Voto dei delegati. D'accordo 92.37%, in disaccordo 7.36%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. La prevenzione del TEV dopo un intervento di TJR resta una priorità per i chirurghi ortopedici che, attualmente, hanno a disposizione molte opzioni. Il principale vantaggio dei dispositivi meccanici compressivi è che il loro uso, a differenza della profilassi farmacologica, non è associato ad un aumento del sanguinamento dopo l'intervento chirurgico. Le Linee guida per la prevenzione del TEV dell'AAOS ⁴⁵¹ sostengono l'uso di dispositivi di compressione meccanica per la prevenzione del TEV nei pazienti sottoposti a TJR elettiva e in quelli che, indipendentemente dall'intervento chirurgico, non sono a maggior rischio di TEV. Nella raccomandazione di consenso, gli autori hanno sottolineato il vantaggio dei dispositivi di compressione meccanica specificamente per i soggetti a più alto rischio di sanguinamento, come i pazienti con emofilia, malattie del fegato e altri disturbi emorragici. Le linee guida AAOS sostengono anche l'uso di dispositivi di compressione meccanica per i pazienti con una storia pregressa di TEV sottoposti a intervento di PTA o PTG ⁴⁵¹. Va sottolineato che le raccomandazioni dell'AAOS sono in accordo con quelle dell'ACCP quanto al fatto che i dispositivi di compressione meccanica possono essere utilizzati da soli, senza profilassi farmacologica, per la prevenzione del TEV soprattutto nei pazienti a basso rischio ⁴⁵². Le linee guida ACCP suggeriscono

inoltre che i dispositivi di compressione meccanica possono essere utilizzati da soli nei pazienti sottoposti TJR che sono ad aumentato rischio emorragico ⁴⁵².

Dalla pubblicazione delle linee guida AAOS e ACCP sulla prevenzione del TEV, si sono rese disponibili ulteriori pubblicazioni su questo argomento. Dalla revisione della letteratura sono stati individuati 21 studi in tutto, di cui 9 erano riassunti/revisioni narrative e 12 erano studi originali. Lo studio di Dietz et al. ha evidenziato la bassa *compliance* del paziente (35%) con questi dispositivi ⁴⁵³. Altri studi hanno descritto l'efficacia e la sicurezza dell'ASA, dell'EBPM o dei DOAC in combinazione con la profilassi meccanica ⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁷. In commercio esistono molti tipi diversi di dispositivi di compressione, alcuni dei quali sono portatili. Lo studio di Dietz et al. ha descritto l'efficacia di una pompa di compressione pneumatica portatile, mentre Arsoy et al. hanno descritto l'efficacia di un dispositivo di compressione mobile ^{453,458}. Una metanalisi di Pour et al. ha esaminato la questione dell'applicazione distale dei dispositivi di compressione, in particolare le pompe plantari, e ha rilevato che la letteratura attuale supporta l'efficacia di questi dispositivi distali ⁴⁵⁹. Un altro studio di Zhao et al., con disegno controllato quasi randomizzato, ha confrontato l'efficacia dei dispositivi di compressione plantare e dei dispositivi di compressione del polpaccio in 121 pazienti, concludendo che la compressione pneumatica polpaccio-coscia era più efficace della compressione plantare nel ridurre il gonfiore della coscia durante il primo periodo postoperatorio ^{459,460}. I restanti studi hanno sostenuto l'uso di dispositivi meccanici in pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG ⁴⁶¹⁻⁴⁷².

La relazione sinergica tra dispositivi di compressione e profilassi farmacologica è stata analizzata in alcuni studi. Kakkos et al. hanno studiato l'efficacia dell'insieme di compressione meccanica e profilassi farmacologica per la prevenzione del TEV in pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG, eseguendo una revisione sistematica con metanalisi che ha incluso un totale di 22 studi (15 RCT) e 9137 pazienti ⁴⁵⁷. I tipi di intervento studiati erano dispositivi di compressione pneumatica intermittente delle gambe, che includevano manicotti per polpacci e pompe plantari, e agenti profilattici farmacologici come eparina non frazionata e EBPM. Gli autori hanno fornito dati specifici per il valore additivo della compressione meccanica in combinazione con la profilassi farmacologica e hanno riportato una diminuzione dell'incidenza di EP sintomatica da 2.92% a 1.20% confrontando la sola profilassi farmacologica con la combinazione di compressione meccanica e profilassi farmacologica (CI al 95%, da 0.23 a 0.64). Sebbene anche Harrison-Brown et al., An et al. e Torrejon et al. abbiano sostenuto il ruolo sinergico della profilassi farmacologica in

combinazione con la compressione meccanica, i loro *report* non hanno dimostrato alcun valore additivo dell'insieme di compressione meccanica e profilassi farmacologica ⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁶.

Un'altra questione relativa ai dispositivi meccanici di compressione è la durata dell'uso. Come detto in precedenza, le linee guida dell'AAOS non forniscono raccomandazioni sulla durata dell'uso dei dispositivi di compressione meccanica ⁴⁵¹ e raccomandano solo che i pazienti ne discutano con il proprio medico curante. D'altro canto L'AACP raccomanda l'uso di dispositivi di compressione meccanica durante tutta la degenza ospedaliera e per un minimo di 10-14 giorni ⁴⁵². Dalla pubblicazione di queste due linee guida, sono stati pubblicati 12 studi originali che hanno valutato vari dispositivi di compressione utilizzati dopo l'intervento per un periodo che va da un giorno a tre mesi. A causa dell'ampio intervallo, non sembrano esserci prove convincenti che suggeriscano una durata ottimale della compressione meccanica nell'era attuale dei ricoveri di breve durata ^{453,458}.

È stata eseguita un'altra ricerca bibliografica in merito alla profilassi del TEV per gli interventi chirurgici ambulatoriali dell'anca e del ginocchio. Sebbene siano stati trovati diversi studi, la maggior parte ha preso in esame solo la profilassi farmacologica e nessuno ha fornito dati convincenti sulla durata della compressione meccanica ⁴⁷³⁻⁴⁷⁸. Sono quindi necessari ulteriori studi per colmare questa carenza di informazioni.

Riassumendo, i dispositivi meccanici possono essere utilizzati come profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a interventi di PTA e PTG. Studi recenti supportano le linee guida stabilite in precedenza che raccomandano l'uso di dispositivi di compressione meccanica. Ulteriori ricerche dovrebbero prefiggersi di far chiarezza sui dispositivi più appropriati, la durata dell'uso, nonché il rapporto sinergico con gli agenti farmacologici.

Bibliografia

451. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.

452. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.

453. Dietz MJ, Ray JJ, Witten BG, Frye BM, Klein AE, Lindsey BA. Portable compression devices in total joint arthroplasty: poor outpatient compliance. *Arthroplast Today*. 2020 Mar 6;6(1):118-22.
454. Harrison-Brown M, Scholes C, Douglas SL, Farah SB, Kerr D, Kohan L. Multimodal thromboprophylaxis in low-risk patients undergoing lower limb arthroplasty: A retrospective observational cohort analysis of 1400 patients with ultrasound screening. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(2): 2309499020926790.
455. An VVG, Levy YD, Walker PM, Bruce WJM. Thrombosis rates using aspirin and a compression device as multimodal prophylaxis for lower limb arthroplasty in a screened population. *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Mar;11(Suppl 2):S187-91.
456. Torrejon Torres R, Saunders R, Ho KM. A comparative cost-effectiveness analysis of mechanical and pharmacological VTE prophylaxis after lower limb arthroplasty in Australia. *J Orthop Surg Res*. 2019 Apr 2;14(1):93.
457. 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 Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD005258.
458. Arsoy D, Giori NJ, Woolson ST. Mobile Compression Reduces Bleeding-related Readmissions and Wound Complications After THA and TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Feb;476(2):381-7.
459. Pour AE, Keshavarzi NR, Purtill JJ, Sharkey PF, Parvizi J. Is venous foot pump effective in prevention of thromboembolic disease after joint arthroplasty: a metaanalysis. *J Arthroplasty*. 2013 Mar;28(3):410-7.
460. Zhao JM, He ML, Xiao ZM, Li TS, Wu H, Jiang H. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 22; (12):CD009543.
461. Kapadia BH, Pivec R, Issa K, Mont MA; American College of Chest Physicians; American Academy of Orthopedic Surgeons. Prevention and management of venous thromboembolic disease following lower extremity total joint arthroplasty. *Surg Technol Int*. 2012 Dec;22:251-9.
462. Jauregui JJ, Kapadia BH, Banerjee S, Cherian JJ, Mont MA, Chakravarty R. Prevention and management of venous thromboembolic disease following lower extremity total joint arthroplasty. *Surg Technol Int*. 2014 Mar;24:283-7.

463. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Oct 2;95(19):1801-11.
464. Kakkos SK, Warwick D, Nicolaides AN, Stansby GP, Tsolakis IA. Combined (mechanical and pharmacological) modalities for the prevention of venous thromboembolism in joint replacement surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Jun; 94(6):729-34.
465. Pierce TP, Cherian JJ, Jauregui JJ, Elmallah RK, Lieberman JR, Mont MA. A Current Review of Mechanical Compression and Its Role in Venous Thromboembolic Prophylaxis in Total Knee and Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Dec; 30(12):2279-84.
466. Pierce TP, Elmallah RK, Jauregui JJ, Cherian JJ, Mont MA. What's New in Venous Thromboembolic Prophylaxis Following Total Knee and Total Hip Arthroplasty? An Update. *Surg Technol Int*. 2015 May;26:234-7.
467. Chughtai M, Newman JM, Solow M, Davidson IU, Sodhi N, Gaal B, Khlopas A, Sultan AA, Mont MA. Mechanical Prophylaxis after Lower Extremity Total Joint Arthroplasty: A Review. *Surg Technol Int*. 2017 Dec 22;31:253-62.
468. Segon YS, Summey RD, Slawski B, Kaatz S. Surgical venous thromboembolism prophylaxis: clinical practice update. *Hosp Pract (1995)*. 2020 Dec;48(5):248-57.
469. Giuliano KK, Pozzar R, Hatch C. Thromboprophylaxis After Hospitalization for Joint Replacement Surgery. *J Healthc Qual*. 2019 Nov/Dec;41(6):384-91.
470. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisey JC, Barrack RL. The Effectiveness of a Risk Stratification Protocol for Thromboembolism Prophylaxis After Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Jun;31(6):1299-306.
471. Bito S, Miyata S, Migita K, Nakamura M, Shinohara K, Sato T, Tonai T, Shimizu M, Shibata Y, Kishi K, Kubota C, Nakahara S, Mori T, Ikeda K, Ota S, Minamizaki T, Yamada S, Shiota N, Kamei M, Motokawa S. Mechanical prophylaxis is a heparin-independent risk for anti-platelet factor 4/heparin antibody formation after orthopedic surgery. *Blood*. 2016 Feb 25;127(8):1036-43.
472. Westrich GH, Dlott JS, Cushner FD, Johanson NA, Ruel AV. Prophylaxis for thromboembolic disease and evaluation for thrombophilia. *Instr Course Lect*. 2014; 63:409-19.

473. Barco S, Bingisser R, Colucci G, Frenk A, Gerber B, Held U, Mach F, Mazzolai L, Righini M, Rosemann T, Sebastian T, Spescha R, Stortecky S, Windecker S, Kucher N. Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with coronavirus disease-2019 (the OVID study): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Sep 9;21(1):770.
474. Lombardi AV Jr, Barrington JW, Berend KR, Berend ME, Dorr LD, Hamilton W, Hurst JM, Morris MJ, Scuderi GR. Outpatient Arthroplasty is Here Now. *Instr Course Lect*. 2016;65:531-46.
475. Colwell CW Jr, Froimson MI, Anseth SD, Giori NJ, Hamilton WG, Barrack RL, Buehler KC, Mont MA, Padgett DE, Pulido PA, Barnes CL. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Feb 5;96(3):177-83.
476. Nutescu EA, Bautista A, Gao W, Galanter WL, Schumock GT, Mody SH, Bookhart BK, Lambert BL. Warfarin anticoagulation after total hip or total knee replacement: clinical and resource-utilization outcomes in a university-based antithrombosis clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Mar 1;70(5):423-30.
477. Müller S, Wilke T, Pfannkuche M, Meber I, Kurth A, Merk H, Steinfeldt F, Ganzer D, Perka C. [Patient pathways in thrombosis prophylaxis after hip and knee replacement surgery: results of a survey]. *Orthopade*. 2011 Jul;40(7):585-90. German.
478. Bonutti PM, Sodhi N, Patel YH, Sultan AA, Khlopas A, Chughtai M, Kolisek FR, Williams N, Mont MA. Novel venous thromboembolic disease (VTED) prophylaxis for total knee arthroplasty-aspirin and fish oil. *Ann Transl Med*. 2017 Dec;5(Suppl 3): S30.

Q15 - I dispositivi di compressione automatica intermittente (IPCD) devono essere utilizzati di routine in combinazione all'ASA per la profilassi del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Sembra che l'uso combinato di ASA e dispositivi di compressione automatica intermittente (IPCD) possa essere più efficace della sola ASA nella prevenzione del TEV dopo una TJR.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 82.76%, in disaccordo 12.93%, astenuti 4.31% (forte consenso).

Motivazione. Molti studi in letteratura hanno analizzato l'uso concomitante di ASA e IPCD nella prevenzione del TEV ⁴⁷⁹⁻⁴⁹⁵. Due studi hanno valutato in modo specifico il quesito in oggetto ^{489,496}.

Lo studio controllato randomizzato (livello II) di Snyder et al. ha valutato la differenza nel tasso di TVP conseguente all'intervento di PTG utilizzando la profilassi basata su ASA con o senza l'uso prolungato del trattamento meccanico con IPCD. Cento pazienti sottoposti a intervento di PTG, sono stati posti in trattamento con ASA per tre settimane e randomizzati per l'uso di IPCD solo durante il ricovero o prolungato a casa fino a sei settimane dopo l'intervento. L'eco-colorDoppler degli arti inferiori è stato utilizzato per diagnosticare la TVP a diversi intervalli di tempo. Il tasso di TVP è risultato significativamente inferiore nei pazienti che facevano uso prolungato di IPCD, pari a 0%, rispetto al 23.1% nei pazienti che ne facevano uso solo in ospedale ($p < 0.001$)⁴⁸⁹.

Il secondo studio, di Daniel et al., è stata una revisione retrospettiva (livello III) delle cartelle cliniche di 463 pazienti consecutivi sottoposti a intervento di PTA primaria (487 interventi) con l'obiettivo di determinare l'incidenza di TVP. In 258 interventi (244 pazienti) non è stato utilizzato IPCD, mentre in 229 interventi (219 pazienti) si è fatto uso di IPCD bilaterale. In tutti i pazienti è stato eseguito uno *screening* ecografico Doppler per TVP tra il quarto e il sesto giorno postoperatorio. Non si è verificata alcuna TVP sintomatica al polpaccio o al di sopra del ginocchio, mentre è stata rilevata una TVP asintomatica in 25 pazienti (10.2%) nella coorte che non utilizzava IPCD e in 10 pazienti (4.6%) che ne facevano uso ($p = 0.03$)⁴⁹⁶.

Un altro studio (Livello II), di Colwell Jr. et al., ha valutato l'efficacia di un IPCD mobile con o senza ASA rispetto ai vigenti protocolli farmacologici per la tromboprofilassi in pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi primaria monolaterale elettiva. Tra i 3060 pazienti dell'intera coorte, in 28 pazienti (0.92%) si è manifestato un TEV, che in 23 casi (0,72%) era una TVP e in cinque (0,16%) un'EP. Il tasso di TEV sintomatico nei pazienti che facevano uso di IPCD mobile è risultato simile a quello dei pazienti che ricevevano la profilassi farmacologica⁴⁸⁴.

In una revisione sistematica (livello III) per determinare l'incidenza di mortalità per tutte le cause ed EP nei pazienti sottoposti a TJR, Sharrock et al. hanno riscontrato che l'incidenza di mortalità per tutte le cause e di EP non fatale era maggiore nei pazienti che ricevevano EBPM, (Gruppo A) rispetto a quelli che ricevevano ASA e IPCD (Gruppo B), con incidenze per il Gruppo A rispetto al Gruppo B di (0.41 vs 0.19%) e (0.60 vs 0,35%) rispettivamente. Questo studio supporta ulteriormente l'uso di IPCD e ASA come profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a TJR⁴⁸⁸.

Crawford et al. hanno esaminato retrospettivamente l'incidenza di TEV sintomatico in 1131 pazienti sottoposti a intervento ambulatoriale di PTG primaria che avevano poi utilizzato un IPCD portatile come parte del protocollo di prevenzione del TEV. Nei pazienti a rischio standard di TEV era stata somministrata una tromboprofilassi basata su ASA, mentre i pazienti ad alto rischio avevano ricevuto una profilassi farmacologica più forte per due settimane seguita da ASA per quattro settimane. Gli IPCD erano stati indossati per 23 ore/giorno per 14 giorni. Gli autori hanno concluso che l'uso dell'IPCD portatile come parte di un protocollo di tromboprofilassi multimodale ha portato a un tasso molto basso di eventi di TEV sintomatico nei pazienti sottoposti a intervento ambulatoriale di PTG primaria ⁴⁸³. Khatod et al. hanno condotto uno studio di livello III per capire se esiste un miglior agente profilattico per la prevenzione dell'EP postoperatoria e se il tipo di anestesia influisce sui tassi di EP. I pazienti hanno ricevuto solo profilassi meccanica (n = 1533) o profilassi farmacologica [ASA (n = 934), warfarin (n = 6063), EBPM (n = 7202)] con o senza profilassi meccanica. Non sono state rilevate differenze cliniche nel tasso di TEV tra i diversi tipi di profilassi o i tipi di anestesia. In particolare, nel gruppo ASA 874 pazienti hanno usato IPCD e 60 pazienti non l'hanno usato: in questa coorte di piccola dimensione non si è osservata alcuna differenza nel tasso di EP o mortalità tra i due gruppi ⁴⁸⁰. Sulla base della letteratura disponibile, sembra che la cosomministrazione di IPCD e ASA possa ulteriormente ridurre il tasso di TEV nei pazienti sottoposti a TJR.

Bibliografia

479. Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Oct;31(10): 2237-40.
480. Khatod M, Inacio MCS, Bini SA, Paxton EW. Prophylaxis against pulmonary embolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Oct 5;93(19):1767-72.
481. Kwak HS, Cho JH, Kim JT, Yoo JJ, Kim HJ. Intermittent Pneumatic Compression for the Prevention of Venous Thromboembolism after Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Surg*. 2017 Mar;9(1):37-42.
482. Lachiewicz PF, Soileau ES. Mechanical calf compression and aspirin prophylaxis for total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Nov;464(464): 61-4.

483. Crawford DA, Andrews RL, Morris MJ, Hurst JM, Lombardi AV Jr, Berend KR. Ambulatory Portable Pneumatic Compression Device as Part of a Multimodal Aspirin-Based Approach in Prevention of Venous Thromboembolism in Outpatient Total Knee Arthroplasty. *Arthroplast Today*. 2020 Jun 16;6(3):378-80.
484. Colwell CW Jr, Froimson MI, Anseth SD, Giori NJ, Hamilton WG, Barrack RL, Buehler KC, Mont MA, Padgett DE, Pulido PA, Barnes CL. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Feb 5;96(3):177-83.
485. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Barrack RL. Mobile compression devices and aspirin for VTE prophylaxis following simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015 Mar;30(3):447-50.
486. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL. Thromboembolism Prophylaxis in Hip Arthroplasty: Routine and High Risk Patients. *J Arthroplasty*. 2015 Dec;30(12):2299-303.
487. Odeh K, Doran J, Yu S, Bolz N, Bosco J, Iorio R. Risk-Stratified Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Joint Arthroplasty: Aspirin and Sequential Pneumatic Compression Devices vs Aggressive Chemoprophylaxis. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9)(Suppl):78-82.
488. 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 Mar;466(3):714-21.
489. Snyder MA, Sympton AN, Scheuerman CM, Gregg JL, Hussain LR. Efficacy in Deep Vein Thrombosis Prevention With Extended Mechanical Compression Device Therapy and Prophylactic Aspirin Following Total Knee Arthroplasty: A Randomized Control Trial. *J Arthroplasty*. 2017 May;32(5):1478-82.
490. Patel AR, Crist MK, Nemitz J, Mayerson JL. Aspirin and compression devices versus low-molecular-weight heparin and PCD for VTE prophylaxis in orthopedic oncology patients. *J Surg Oncol*. 2010 Sep 1;102(3):276-81.
491. Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, Laskin RS, Haas SB, Sculco TP. VenaFlow plus Lovenox vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006 Sep;21(6)(Suppl 2):139-43.
492. Gonzalez Della Valle A, Shanaghan KA, Nguyen J, Liu J, Memtsoudis S, Sharrock NE, Salvati EA. Multimodal prophylaxis in patients with a history of venous thromboembolism undergoing primary elective hip arthroplasty. *Bone Joint J*. 2020 Jul;102-B(7_Supple_B)(Supple_B):71-7.

493. Vulcano E, Gesell M, Esposito A, Ma Y, Memtsoudis SG, Gonzalez Della Valle A. Aspirin for elective hip and knee arthroplasty: a multimodal thromboprophylaxis protocol [SICOT]. *Int Orthop*. 2012 Oct;36(10):1995-2002.
494. Polkowski GG, Duncan ST, Bloemke AD, Schoenecker PL, Clohisy JC. Screening for deep vein thrombosis after periacetabular osteotomy in adult patients: is it necessary? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Aug;472(8):2500-5.
495. Arsoy D, Giori NJ, Woolson ST. Mobile Compression Reduces Bleeding-related Readmissions and Wound Complications After THA and TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Feb;476(2):381-7.
496. Daniel J, Pradhan A, Pradhan C, Ziaee H, Moss M, Freeman J, McMinn DJ. Multimodal thromboprophylaxis following primary hip arthroplasty: the role of adjuvant intermittent pneumatic calf compression. *J Bone Joint Surg Br*. 2008 May; 90(5):562-9.

Q16 - L'uso della mobilizzazione passiva continua (CPM) riduce il rischio di TEV dopo un intervento chirurgico al ginocchio?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono prove conclusive che la mobilizzazione passiva continua (CPM) riduca il rischio di TEV dopo un intervento chirurgico al ginocchio. Tre studi di qualità moderata dimostrano l'assenza di differenze nel rischio di TEV nella chirurgia del ginocchio con l'uso della CPM, mentre cinque studi di bassa qualità mostrano un rischio di TEV potenzialmente ridotto.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.69%, in disaccordo 3.45%, astenuti 0.86% (forte consenso).

Razionale. il TEV è una complicanza ben definita della chirurgia degli arti inferiori, il che è attribuibile alla natura della chirurgia sull'arto inferiore, che favorisce la triade di Virchow di stasi venosa, danno endoteliale e ipercoagulabilità.

Sin dalla sua invenzione nel 1978, la CPM è stata utilizzata nell'intervento di PTG, nell'artrite settica, nelle riparazioni dei tendini e nella ricostruzione dei legamenti per migliorare l'escursione articolare e stimolare la guarigione⁴⁹⁷. Gli studi hanno dimostrato che l'uso della CPM aumenta il flusso venoso e linfatico, riducendo così la stasi venosa e il rischio di sviluppare TEV^{497,498}.

Due RCT di qualità moderata (Goll et al. ⁴⁹⁹ e Lynch et al. ⁵⁰⁰) non hanno riportato differenze statisticamente significative nell'incidenza di TEV dopo intervento di PTG con l'uso di CPM in concomitanza con ASA, rispetto alla sola ASA.

Goll et al. ⁴⁹⁹ hanno valutato l'incidenza di TEV ed EP in 102 pazienti con PTG mediante flebografia il 12° giorno dopo l'intervento e scansione di perfusione ventilatoria (VQ) il 13° giorno. I dati hanno dimostrato che il 76% dei flebogrammi era positivo per TEV nel gruppo di controllo e il 75% lo era nel gruppo che usava CPM. Riguardo all'EP, 10 dei 50 pazienti nel gruppo di controllo e 8 dei 45 nel gruppo CPM avevano scansioni VQ positive. Sebbene non sia stato riportato alcun *p-value*, gli autori hanno affermato che non vi erano differenze statisticamente significative negli esiti di TEV tra i gruppi.

Lynch et al. ⁵⁰⁰ hanno randomizzato in modo seriale 150 pazienti con PTG trattati con ASA, eseguendo una flebografia il 7° giorno dopo l'intervento. Sono stati rilevati flebogrammi positivi in 28 dei 75 pazienti nel gruppo di controllo e in 34 dei 75 pazienti nel gruppo che usava CPM, il che non rappresentava una differenza statisticamente significativa (sebbene non sia stato riportato alcun *p-value*). Uno studio di coorte costituito da 103 pazienti, di Ververeli et al. ⁵⁰¹, ha riportato l'incidenza di EP entro il 7° giorno postoperatorio come esito secondario nei pazienti con PTG in trattamento con warfarin. La scansione VQ ha identificato un'EP in due dei 52 pazienti di controllo e in uno dei 51 pazienti che usavano CPM. Per quanto concerne i risultati riportati per il TEV gli autori non li hanno commentati esplicitamente, ma si tratta di prove di bassa qualità che sembra non suggeriscano alcuna differenza statisticamente significativa.

Contraddicendo i risultati degli studi descritti, Fuchs et al. ⁵⁰² hanno condotto uno RCT su 227 pazienti con trauma degli arti inferiori trattati con sola eparina (controllo) oppure eparina con un sistema di CPM della caviglia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a *screening* settimanale con ecografia e pletismografia. Se tali esami erano indicativi di TEV, i pazienti venivano poi sottoposti a flebografia per la diagnosi definitiva. I dati dello studio hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di TEV nei pazienti che ricevevano il trattamento aggiuntivo con CPM, registrando il 29% di flebogrammi positivi nel gruppo di controllo, rispetto al 3.6% nel gruppo trattato con CPM ($p < 0.001$). Per quanto riguarda in particolare i dati sulla chirurgia del ginocchio (sei pazienti in tutto), uno dei tre pazienti nel gruppo di controllo ha sviluppato una TVP, ma non ne è stata segnalata nessuna nel gruppo trattato con CPM. Nonostante lo studio sia di alta qualità con un campione relativamente ampio di pazienti con trauma, il numero esiguo di pazienti sottoposti a

chirurgia del ginocchio limita la capacità di trarre conclusioni specifiche sugli esiti di TEV in questo sottogruppo di pazienti. In uno studio di coorte su 40 pazienti con PTG che ricevevano ASA, Lynch et al.⁴⁹⁸ hanno eseguito la flebografia e la scansione VQ al quinto giorno postoperatorio. Nel gruppo di controllo, il 50% aveva flebogrammi positivi e il 30% aveva scansioni VQ positive, mentre nel gruppo trattato con CPM, il 5% aveva flebogrammi positivi e nessuno aveva una scansione VQ positiva. Questo rappresentava una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di TEV tra i gruppi, con $p < 0.0007$ per il TEV e $p < 0.0057$ per l'EP, in questo studio di bassa qualità che copre 12 anni. Gli autori avevano precedentemente pubblicato uno studio molto simile⁵⁰³ con numeri di pazienti quasi identici, il che è probabile rappresenti una duplicazione dei dati.

Vince et al.⁵⁰⁴ hanno analizzato 62 pazienti con PTG mediante flebografia e scansioni VQ rispettivamente al 4° e al 5° giorno postoperatorio. In merito al TEV, il 75% dei pazienti di controllo ha avuto flebogrammi positivi rispetto al 45% dei pazienti trattati con CPM. Non è stata diagnosticata alcuna EP in nessuno dei due gruppi. Comunque in questo studio, di bassa qualità, non è specificato se questa differenza fosse statisticamente significativa, né se i pazienti abbiano ricevuto una qualche forma di profilassi farmacologica per il TEV.

Uno studio di coorte di Maloney et al.⁵⁰⁵ su 111 pazienti con PTG che ricevevano ASA ha riportato quattro scansioni VQ positive nel gruppo di controllo (73 pazienti), rispetto a nessuna scansione positiva nel gruppo trattato con CPM (38 pazienti). I pazienti sono stati scansionati solo se esisteva un sospetto clinico di EP, il che rappresenta un alto rischio di *bias* di selezione. Inoltre, gli autori non hanno specificato se i dati riportati fossero statisticamente significativi.

In uno studio di coorte di bassa qualità condotto da Wasilweski et al.⁵⁰⁶ 74 pazienti (91 PTG) in trattamento con ASA sono stati sottoposti a *screening* per il TEV sono stati sottoposti a *screening* per il TEV mediante venografia in 3a, 6a, 8a e 12a giornata post-operatoria. L'EP è stata controllata utilizzando il sospetto clinico e diagnosticata con la scansione VQ. Sono stati riportati cinque TEV e un'EP nel gruppo di controllo (44 PTG), rispetto a nessun TEV e un'EP fatale nel gruppo CPM (47 PTG). Sebbene suggestiva, non è stato riportato se questa differenza fosse statisticamente significativa, per di più sono presenti delle discrepanze nel numero di pazienti nello studio e dati confondenti perché gli autori hanno incluso entrambe le ginocchia nei pazienti con PTG bilaterale. Per questi motivi, lo studio è di bassa qualità.

La maggior parte degli articoli pubblicati sulla CPM identificati nella ricerca bibliografica include il TEV come esito secondario e di questi articoli solo una piccola parte ⁵⁰⁷⁻⁵¹⁰ riporta effettivamente dati grezzi (spesso raggruppati all'interno di "complicanze"). Di conseguenza, c'è un alto rischio di *bias* nel riportare selettivamente il TEV e la maggior parte dei disegni di studio preclude le analisi statistiche, rendendo così le prove di bassa qualità rispetto agli esiti di TEV.

Concludendo, l'eterogeneità delle prove di qualità da bassa a moderata suggerisce che non ci sono prove che la CPM riduca l'incidenza di TEV nella chirurgia del ginocchio. La forza della raccomandazione è limitata, giacché la letteratura attuale varia enormemente in termini di tromboprolifassi farmacologica utilizzata, metodi di *screening* del TEV e prescrizione della CPM (ore al giorno ed *endpoint*); pertanto, si raccomanda di condurre ulteriori ricerche per fornire prove di qualità superiore. Per rispondere al quesito in oggetto sono necessari ulteriori RCT con potenza adeguata attraverso dimensioni campionarie maggiori, standardizzazione della tromboprolifassi farmacologica e delle prescrizioni di CPM, nonché protocolli di *screening* del TEV nel pre- e post-operatorio.

Bibliografia

497. Salter RB. The biologic concept of continuous passive motion of synovial joints. The first 18 years of basic research and its clinical application. Clin Orthop Relat Res. 1989 May;(242):12-25.
498. Lynch JA, Baker PL, Polly RE, Lipse PS, Wallace BE, Roudybush D, Sund K, Lynch NM. Mechanical measures in the prophylaxis of postoperative thromboembolism in total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 1990 Nov;(260): 24-9.
499. Goll SR, Lotke PA, Ecker ML. Failure of continuous passive motion for prophylaxis for deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. In: Rand J., Dorr L.D., editors. Total Arthroplasty of the Knee: Proceedings of the Knee Society. Aspen; 1986. p 299-316.
500. Lynch AF, Bourne RB, Rorabeck CH, Rankin RN, Donald A. Deep-vein thrombosis and continuous passive motion after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 1988 Jan;70(1):11-4.
501. Ververeli PA, Sutton DC, Hearn SL, Booth RE Jr, Hozack WJ, Rothman RR. Continuous passive motion after total knee arthroplasty. Analysis of cost and benefits. Clin Orthop Relat Res. 1995 Dec;(321):208-15.

502. Fuchs S, Heyse T, Rudofsky G, Gosheger G, Chylarecki C. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomised comparison in trauma patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Aug;87(8):1117-22.
503. Lynch JA, Baker PL, Polly RE, McCoy MT, Sund K, Roudybush D. Continuous passive motion: A prophylaxis for deep venous thrombosis following total knee replacement. *Orthopaedic Transactions.* 1984;8:400.
504. Vince KG, Kelly MA, Beck J, Insall JN. Continuous passive motion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1987;2(4):281-4.
505. Maloney WJ, Schurman DJ, Hangen D, Goodman SB, Edworthy S, Bloch DA. The influence of continuous passive motion on outcome in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 Jul;(256):162-8.
506. Wasilewski SA, Woods LC, Torgerson WR Jr, Healy WL. Value of continuous passive motion in total knee arthroplasty. *Orthopedics.* 1990 Mar;13(3):291-5.
507. Schnebel B, Evans JP, Flinn D. The use of a passive motion machine. *Am J Knee Surg.* 1989;2:131-136.
508. Denis M, Moffet H, Caron F, Ouellet D, Paquet J, Nolet L. Effectiveness of continuous passive motion and conventional physical therapy after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Phys Ther.* 2006 Feb;86(2): 174-85.
509. Alkire MR, Swank ML. Use of inpatient continuous passive motion versus no CPM in computer-assisted total knee arthroplasty. *Orthop Nurs.* 2010 Jan-Feb; 29(1):36-40.
510. McInnes J, Larson MG, Daltroy LH, Brown T, Fossel AH, Eaton HM, ShulmanKirwan B, Steindorf S, Poss R, Liang MH. A controlled evaluation of continuous passive motion in patients undergoing total knee arthroplasty. *JAMA.* 1992 Sep 16; 268(11):1423-8.

Q17 - Il concetto di *enhanced recovery*, che comprende la deambulazione precoce, riduce il rischio di TEV nei pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi primaria dell'anca o del ginocchio?

Risposta/Raccomandazione. È probabile che il concetto di *enhanced recovery* (recupero potenziato), che comprende la mobilitazione precoce, riduca il rischio di TEV nei pazienti sottoposti a intervento di PTA o PTG. Tuttavia, in letteratura mancano studi con un alto livello di evidenza su questo argomento.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.58%, in disaccordo 1.71%, astenuto 1.71% (forte consenso).

Razionale. I dati del database del NSQIP dell'ACS dimostrano un rischio di TEV entro 30 giorni dall'intervento di 0.6% nei pazienti sottoposti a intervento di PTA e di 1.4% nei pazienti sottoposti a intervento di PTG ⁵¹¹. Santana et al. riportano tassi simili, sottolineando che a causa del numero totale di PTA e PTG eseguite in tutto il mondo, un gran numero di pazienti soffre di TEV, che può essere associato a morbidità e mortalità rilevanti ⁵¹². In questi pazienti è quindi estremamente importante ridurre al minimo le complicanze.

Il concetto di *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) è stato sviluppato come approccio multidisciplinare e multimodale con l'obiettivo di migliorare i risultati clinici e massimizzare l'efficienza nell'uso delle risorse sanitarie. L'implementazione del concetto ERAS è stata efficace nel ridurre la durata del ricovero e le complicanze ⁵¹³, tuttavia nessuna revisione precedente ha determinato l'effetto del concetto ERAS sull'incidenza di TEV. Nel 2019 la società ERAS ha emesso un documento di consenso per l'assistenza perioperatoria nell'intervento di PTA e PTG, formulando raccomandazioni basate su prove in 17 aree tematiche ⁵¹⁴. Per quanto concerne il trattamento di profilassi antitrombotica, la società ERAS ha raccomandato che i pazienti vengano mobilitati il prima possibile dopo l'intervento chirurgico e ricevano la profilassi del TEV in conformità con le politiche locali.

In quest'analisi sono stati inclusi gli studi che confrontavano l'incidenza di TEV in pazienti sottoposti a intervento chirurgico utilizzando un protocollo ERAS con un gruppo di controllo. Sono stati inoltre inclusi studi comparativi sulla mobilitazione precoce. Solo 12 studi pubblicati hanno soddisfatto i criteri di inclusione e la maggior parte aveva un disegno retrospettivo ⁵¹⁵⁻⁵²⁶.

È stato individuato uno RCT che non ha mostrato una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di TVP tra il gruppo ERAS e il gruppo di controllo in pazienti sottoposti a intervento di PTA per osteonecrosi ⁵¹⁸. Tuttavia, la qualità di queste prove è stata definita bassa per la mancanza di un processo di randomizzazione definito e mascheramento dell'assegnazione, nonché per le modalità nell'identificazione e diagnosi di TVP, che non erano effettuate in cieco. Inoltre, l'esito primario dello studio era la funzione postoperatoria ed è improbabile che lo studio avesse una potenza sufficiente a rilevare una differenza nell'incidenza di TVP sintomatica. Due studi di coorte prospettici non randomizzati hanno riportato una frequenza inferiore di TVP con l'uso di un protocollo ERAS sia nei pazienti con PTA che nei pazienti con PTG, e una minore frequenza di TVP e di EP nei pazienti con PTG ^{516,519}, ma nessuna di queste differenze era statisticamente significativa.

Venditoli et al. hanno anche osservato una diminuzione statisticamente non significativa dell'incidenza di TVP in una coorte prospettica di pazienti con PTA e PTG che seguivano un protocollo ERAS, rispetto a un controllo storico ⁵²⁰.

Nella maggior parte dei restanti studi retrospettivi, il TEV è risultato meno frequente nel gruppo in cui era stato applicato il concetto ERAS, ma solo due studi hanno identificato una differenza statisticamente significativa ^{515,522}. Dopo piena implementazione di un percorso ERAS in un'ampia coorte di pazienti sottoposti a intervento di PTG e PTA, Glassou et al. hanno osservato una riduzione dell'incidenza di TVP da 0.8 a 0.5% ⁵²². Dopo l'introduzione di un percorso ERAS, Millar et al. hanno osservato una riduzione della TVP da 1.5 a 0.7% e da 3.6 a 1.6% rispettivamente nella PTA e nella PTG ⁵¹⁵. Va però segnalato che le misure ERAS adottate non erano chiaramente definite nello studio e sono state introdotte insieme a un focus specifico sulla profilassi del TEV, in aggiunta al concetto ERAS.

Nella ricerca sistematica non sono stati identificati studi comparativi che utilizzassero la “mobilizzazione precoce” come intervento specifico. Tuttavia, ai fini della presente discussione, sono stati presi in considerazione ulteriori studi osservazionali nella letteratura più ampia. L'immobilità è un fattore di rischio riconosciuto per lo sviluppo di TEV ^{527,528}, comunque Chindamo e Marques ritengono che in letteratura non ci siano prove sufficienti del fatto che la mobilitazione precoce da sola riduca il rischio di TEV ⁵²⁹. Nel contesto della chirurgia articolare protesica, Lei et al. hanno riscontrato un'incidenza di TVP di 0.71% nei pazienti mobilizzati entro 24 ore dopo l'intervento di PTG, rispetto a 1.41% nei pazienti che iniziavano la mobilizzazione oltre questo punto temporale ⁵³⁰. Lo studio era puramente osservazionale e non esisteva alcuna differenza nel protocollo di mobilizzazione tra i due gruppi. Perciò, sebbene alla valutazione basale i dati demografici dei due gruppi fossero paragonabili, è possibile che il gruppo mobilizzato precocemente rappresentasse pazienti con mobilità preoperatoria e performance status più elevati, il che potrebbe averli predisposti a un minor rischio di TEV. Chandrasekaran et al. hanno riferito che la mobilizzazione nelle prime 24 ore dopo intervento di PTG è un modo efficace per ridurre l'incidenza della TVP ⁵³¹, tuttavia il follow-up è stato al massimo di sette giorni dopo l'intervento. Husted et al. hanno altresì analizzato l'importanza della mobilizzazione precoce all'interno del concetto ERAS per l'intervento di PTG e PTA, evidenziando che l'incidenza di TEV era inferiore nei pazienti mobilizzati da 2 a 4 ore dopo l'intervento chirurgico rispetto ai

pazienti mobilizzati dopo 6-8 ore ⁵³². Pertanto, dovrebbe essere ulteriormente studiato se la mobilizzazione precoce di per sé o l'inclusione in un protocollo ERAS riduca il rischio di TEV nei pazienti con PTA e PTG. I limiti di questa revisione comprendono l'eterogeneità degli studi inclusi, con importanti variazioni nella mobilizzazione e nei protocolli ERAS, il che complica la stima di qualsiasi effetto dell'intervento. Per di più, giacché la maggior parte degli studi sono retrospettivi, riferiscono su più esiti del concetto ERAS e non si concentrano specificamente sul TEV, è probabile che molti siano sottodimensionati per rilevare eventuali differenze significative nei tassi di TVP ed EP.

Riassumendo, in letteratura i dati sul TEV nel contesto dell'ERAS sono limitati. Due studi retrospettivi con un elevato numero di pazienti hanno identificato un'associazione tra l'applicazione del concetto ERAS e una minore incidenza di TVP sia nella PTG che nella PTA. Nessuno studio ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nel tasso di EP in pazienti sottoposti a intervento di PTA e PTG in un'impostazione ERAS. Studi sperimentali futuri che utilizzino protocolli ERAS ben definiti potranno fornire una conoscenza più approfondita dell'effetto del concetto ERAS, che include la mobilizzazione precoce, sull'incidenza di TVP ed EP.

Bibliografia

511. Warren JA, Sundaram K, Anis HK, Kamath AF, Higuera CA, Piuze NS. Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020 Jan;35(1):259-64.
512. Santana DC, Emara AK, Orr MN, Klika AK, Higuera CA, Krebs VE, Molloy RM, Piuze NS. An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 19;56(9):416.
513. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2017 Mar 1;152(3):292-8.
514. Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, Middleton RG, Reed M, Sahota O, Yates P, Ljungqvist O. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *Acta Orthop*. 2020 Feb;91(1):3-19.
515. Millar JS, Lawes CM, Farrington B, Andrew P, Misur P, Merriman E, Walker M. Incidence of venous thromboembolism after total hip, total knee and hip fracture surgery at Waitemata District Health Board following a peer-reviewed audit. *N Z Med J*. 2020 Mar 13;133(1511):52-60.

516. Ripollés-Melchor J, Abad-Motos A, Díez-Remesal Y, Aseguinolaza-Pagola M, Padin-Barreiro L, Sánchez-Martín R, LogroñoEgea M, Catalá-Bauset JC, García Orallo S, Bisbe E, Martín N, Suárez-de-la-Rica A, Cuéllar-Martínez AB, Gil-Trujillo S, Estupiñán-Jiménez JC, Villanova-Baraza M, Gil-Lapetra C, Pérez-Sánchez P, Rodríguez-García N, Ramiro-Ruiz A, Farré-Tebar C, Martínez-García A, Arauzo-Pérez P, García-Pérez C, Abad-Gurumeta A, Miñambres-Villar MA, Sánchez-Campos A, Jiménez-López I, Tena-Guerrero JM, Marín-Peña O, Sánchez-Merchante M, Vicente Gutiérrez U, Cassinello-Ogea MC, Ferrando-Ortolá C, Berges-Gutiérrez H, Fernanz Antón J, Gómez-Ríos MA, Bordonaba-Bosque D, Ramírez-Rodríguez JM, García-Erce JA, Aldecoa C. Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol in Elective Total Hip and Knee Arthroplasty (POWER2) Study Investigators Group for the Spanish Perioperative Audit and Research Network (REDGERM). Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Total Hip and Knee Arthroplasty in the Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol in Elective Total Hip and Knee Arthroplasty Study (POWER2). *JAMA Surg.* 2020 Apr 1;155(4):e196024.
517. Sang W, Liu Y, Jiang Y, Xue S, Zhu L, Ma J. Direct anterior approach with enhanced recovery protocols in outpatient total hip replacement. *Int J Clin Exp Med.* 2020;13(5):3608-15.
518. Zhang C, Xiao J. Application of fast-track surgery combined with a clinical nursing pathway in the rehabilitation of patients undergoing total hip arthroplasty. *J Int Med Res.* 2020 Jan;48(1):300060519889718.
519. Jiang HH, Jian XF, Shangguan YF, Qing J, Chen LB. Effects of Enhanced Recovery After Surgery in Total Knee Arthroplasty for Patients Older Than 65 Years. *Orthop Surg.* 2019 Apr;11(2):229-35.
520. Vendittoli PA, Pellei K, Desmeules F, Mass V, Loubert C, Lavigne M, Fafard J, Fortier LP. Enhanced recovery short-stay hip and knee joint replacement program improves patients outcomes while reducing hospital costs. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019 Nov;105(7):1237-43.
521. Berg U, BüLow E, Sundberg M, Rolfson O. No increase in readmissions or adverse events after implementation of fasttrack program in total hip and knee replacement at 8 Swedish hospitals: An observational before-and-after study of 14,148 total joint replacements 2011-2015. *Acta Orthop.* 2018 Oct;89(5):522-7.

522. Glassou EN, Pedersen AB, Hansen TB. Risk of re-admission, reoperation, and mortality within 90 days of total hip and knee arthroplasty in fast-track departments in Denmark from 2005 to 2011. *Acta Orthop*. 2014 Sep;85(5):493-500.
523. Khan SK, Malviya A, Muller SD, Carluke I, Partington PF, Emmerson KP, Reed MR. Reduced short-term complications and mortality following Enhanced Recovery primary hip and knee arthroplasty: results from 6,000 consecutive procedures. *Acta Orthop*. 2014 Feb;85(1):26-31.
524. Duncan CM, Moeschler SM, Horlocker TT, Hanssen AD, Hebl JR. A self-paired comparison of perioperative outcomes before and after implementation of a clinical pathway in patients undergoing total knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2013 Nov-Dec;38(6):533-8.
525. Malviya A, Martin K, Harper I, Muller SD, Emmerson KP, Partington PF, Reed MR. Enhanced recovery program for hip and knee replacement reduces death rate. *Acta Orthop*. 2011 Oct;82(5):577-81.
526. McDonald DA, Siegmeth R, Deakin AH, Kinninmonth AW, Scott NB. An enhanced recovery programme for primary total knee arthroplasty in the United Kingdom—follow up at one year. *Knee*. 2012 Oct;19(5):525-9.
527. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, Vicaut E, Turpie AG, Yusen RD; EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010 Jul 6;153(1): 8-18.
528. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000 Dec 11-25;160(22): 3415-20.
529. Chindamo MC, Marques MA. Role of ambulation to prevent venous thromboembolism in medical patients: where do we stand? *J Vasc Bras*. 2019 Jun 25;18:e20180107.
530. Lei YT, Xie JW, Huang Q, Huang W, Pei FX. Benefits of early ambulation within 24h after total knee arthroplasty: a multicenter retrospective cohort study in China. *Mil Med Res*. 2021 Mar 5;8(1):17.
531. Chandrasekaran S, Ariaretnam SK, Tsung J, Dickison D. Early mobilization after total knee replacement reduces the incidence of deep venous thrombosis. *ANZ J Surg*. 2009 Jul;79(7-8):526-9.
532. Husted H, Otte KS, Kristensen BB, Ørsnes T, Wong C, Kehlet H. Low risk of thromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2010 Oct;81(5):599-605.

Q18 - I pazienti sottoposti a osteotomia di bacino e/o femorale elettiva richiedono una profilassi di routine del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Dato l'esiguo tasso di TEV nei pazienti sottoposti a osteotomia di bacino e/o femorale elettiva, nonché l'assenza di dati robusti nella letteratura attuale, in questa categoria di pazienti si raccomanda di utilizzare ASA e/o profilassi meccanica per la prevenzione TEV. Solo ai pazienti ad alto rischio di TEV deve essere somministrata una profilassi farmacologica più potente o aggiuntiva.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 86.32%, in disaccordo 10.26%, astenuti 3.42% (forte consenso).

Razionale. L'osteotomia periacetabolare (PAO) e/o l'osteotomia femorale sono opzioni chirurgiche per il trattamento di pazienti giovani con displasia evolutiva dell'anca o altre patologie dell'anca⁵³³⁻⁵³⁸. Mentre l'osteotomia femorale isolata viene eseguita nella popolazione di pazienti pediatrici, negli adulti è spesso combinata con un'osteotomia di bacino. I pazienti sottoposti a questi interventi chirurgici sono solitamente giovani e sani^{536,537,539}. Tuttavia, per la natura dell'intervento è spesso necessario che questi pazienti limitino il carico nel postoperatorio⁵⁴⁰, il che potrebbe aumentare il rischio di TEV. Va peraltro considerato che questi pazienti sono anche a maggior rischio emorragico poiché l'intervento chirurgico prevede tagli multipli attraverso le ossa pelviche e/o la diafisi femorale, perciò l'uso di un agente anticoagulante deve essere attentamente valutato, tenendo conto del rischio potenziale di sanguinamento e di TEV.

Il problema del TEV dopo osteotomia di bacino e/o femorale è stato valutato in passato. Nei pazienti sottoposti a PAO è stata riportata un'incidenza di TEV molto bassa, da 0% a 5%⁵⁴¹⁻⁵⁴⁶. Sebbene l'incidenza di TEV dopo l'osteotomia sembri essere inferiore a quella conseguente all'intervento di artroprotesi in assenza di profilassi, questi valori non sono trascurabili e la tromboprofilassi dovrebbe essere considerata comunque. Ciononostante, non esistono raccomandazioni specifiche riguardo al metodo più appropriato di profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a osteotomia di bacino e/o femorale.

In uno studio di Thawrani et al. su 76 pazienti sottoposti a PAO (83 anche) con un'età media di 15.6 anni, non è stato rilevato alcun evento di TEV in assenza di tromboprofilassi⁵⁴⁷. Ito et al. hanno riesaminato retrospettivamente i risultati a lungo termine della PAO in pazienti di età inferiore a 40 anni (n = 103; età media 27.1 anni) e in pazienti più anziani (n = 36; età media 47.2 anni)⁵⁴⁸. Solo ai pazienti ad alto rischio con una storia pregressa di TEV è stata somministrata ASA per 2 settimane come profilassi del TEV, ma la dose di ASA

non è stata specificata. Un paziente nel gruppo più anziano, che non stava ricevendo ASA, è deceduto per embolia polmonare al 4° giorno ⁵⁴⁸. In un altro studio retrospettivo, Sugano et al. hanno valutato il ruolo della profilassi meccanica per il TEV in 70 pazienti con un'età media di 32.5 anni sottoposti a osteotomia di bacino e femorale ⁵⁴⁹. Sono state utilizzate anestesia epidurale, compressione perioperatoria del polpaccio, mobilizzazione precoce e compressione pneumatica intermittente e non è stato osservato TEV in nessun paziente al follow-up a 6 mesi ⁵⁴⁹.

In un altro studio di Wassilew et al. l'EBPM sottocutanea aggiustata per il peso è stata utilizzata in 48 pazienti con un'età media di 31.7 anni sottoposti a PAO. L'EBPM è stata somministrata finché al paziente non è stato consentito di sostenere completamente il carico a circa 12 settimane dall'intervento e nessun paziente ha sviluppato TEV ⁵⁵⁰.

Polkowski et al. hanno studiato 134 pazienti (149 anche) sottoposti a PAO a un'età media di 30 anni. I pazienti hanno ricevuto 325 mg di ASA bid e calze compressive per 6 settimane, dopodiché è stata rilevata una TVP prossimale in 2 pazienti (1.3%) ⁵⁵¹. Wingerter et al. hanno valutato 100 pazienti sottoposti a PAO con TXA (50 anche) e senza TXA (50 anche), analizzando le coorti per la comparsa di TEV e altre complicanze. In questo studio non è stata somministrata alcuna tromboprofilassi ai pazienti di età inferiore a 18 anni, mentre nei pazienti più anziani è stato utilizzato un dispositivo di compressione meccanica mobile controlaterale durante l'intervento e un dispositivo di compressione meccanica bilaterale per 10 giorni dopo l'intervento. Tutti i pazienti di età superiore ai 18 anni hanno ricevuto 325 mg di ASA bid per 6 settimane e nessuno dei pazienti nei due gruppi ha sviluppato TEV ⁵⁵². La questione del TXA e della sua influenza sul TEV è stata studiata anche da Bryan et al. su 150 pazienti sottoposti a PAO ⁵⁵³. Di questi 150 pazienti, 75 pazienti hanno ricevuto TXA per via endovenosa e 75 pazienti non lo hanno ricevuto. A tutti i pazienti è stata somministrata profilassi meccanica in ospedale e 325 mg di ASA bid per 6 settimane. Gli autori hanno riportato due eventi di TEV (2.7%) nei pazienti trattati con TXA e 1 (1.3%) nel gruppo che non aveva ricevuto TXA ⁵⁵³. Yamanaka et al. hanno esaminato l'incidenza di TEV in pazienti sottoposti a un totale di 820 interventi chirurgici maggiori all'anca, che comprendevano 144 PAO ⁵⁵⁴. L'età media di questi pazienti era di 32.2 anni. Profilassi meccanica ed EBPM sono state utilizzate in combinazione in 79 pazienti, mentre in 65 pazienti è stata utilizzata solo la profilassi meccanica. Il tasso di TEV è stato di 1.3% nei pazienti che avevano ricevuto profilassi meccanica e

farmacologica insieme e pari a 3.1% nei pazienti in cui era stata utilizzata la sola profilassi meccanica ($p = 0.43$)⁵⁵⁴.

Un altro studio ha indagato l'incidenza di TEV dopo PAO in 1067 pazienti con un'età media di 24 anni (range 13 - 56) che avevano subito l'intervento chirurgico in sei centri nordamericani⁵⁴⁵. Sono stati impiegati più tipi di tromboprofilassi (metodi meccanici, farmacologici e combinati meccanici e farmacologici). Si è osservata EP in quattro pazienti e TVP in sette pazienti ed è stata riportata un'incidenza di TEV clinicamente sintomatico dello 0.94% (9.4/1.000). Due dei sei ospedali partecipanti hanno utilizzato sia la profilassi farmacologica sia la profilassi meccanica per il TEV e l'incidenza grezza di TEV per 1000 pazienti dopo PAO è stata rispettivamente di 6.73 (2/297) e 8.73 (2/297). In altri due ospedali è stata utilizzata solo la profilassi farmacologica o solo la profilassi meccanica e l'incidenza di TEV è stata rispettivamente di 9.37 (3/32) e 12.05 (3/249). Questi risultati hanno suggerito che la combinazione dei metodi di profilassi farmacologica e meccanica sia utile nella prevenzione del TEV dopo PAO. Per contro, due degli ospedali partecipanti che avevano in cura pazienti più giovani hanno riscontrato una minore incidenza di TEV rispetto agli altri, anche se non avevano adottato alcuna profilassi farmacologica o meccanica oppure ne avevano utilizzata solo una. Ciò ha suggerito che il rischio di TEV postoperatorio dopo PAO può essere inferiore nei bambini rispetto agli adolescenti. Tuttavia, Allahabadi et al.⁵⁵⁵ hanno rilevato che 9 pazienti su 1480 articolazioni operate in una coorte di età compresa tra 10 e 18 anni hanno sviluppato TEV entro 90 giorni, concludendo che la profilassi farmacologica non ha avuto alcun effetto sull'incidenza di TEV. La prevenzione del TEV dopo l'osteotomia nei bambini rimane controversa e sono necessarie ulteriori ricerche per colmare questa carenza di informazioni. Sebbene il rischio di TEV dopo PAO negli adolescenti rimanga dibattuto, secondo lo studio di Salih et al.⁵⁵⁶ l'incidenza di complicanze di grado IV secondo il sistema di classificazione Dindo-Clavien modificato (che include l'EP) è maggiore nei pazienti di età pari o superiore a 40 anni OR 3.126, $p = 0.012$), con IMC > 30 kg/m² (OR 2.506, $p = 0.031$) e lassità articolare (punteggio di Beighton ≥ 6). Gli autori tuttavia non si sono focalizzati solo sul TEV, ma anche su altre complicanze dopo PAO e di fatto si è verificato un solo caso di EP (0.45%) su 223 pazienti trattati con profilassi meccanica e farmacologica mediante EBPM e ASA in regime ambulatoriale. Quanto all'efficacia della profilassi farmacologica, Azboy et al.⁵⁵⁷ hanno descritto l'utilità dell'ASA (325 mg bid) in un gruppo di 87 pazienti sottoposti a PAO, tra i quali solo un paziente ha sviluppato una TVP senza incidenti.

L'ACCP e l'AAOS riconoscono entrambi l'ASA come agente profilattico sicuro ed efficace per la sostituzione protesica totale dell'articolazione ^{558,559}. L'ASA è stata anche impiegata come profilassi del TEV in pazienti sottoposti a interventi conservativi delle articolazioni ⁵⁵⁷. Un recente studio retrospettivo ha esaminato i metodi di profilassi del TEV in pazienti sottoposti a PAO in un totale di 80 pazienti (87 anche; età media 31.3 anni). Sono stati utilizzati tre diversi metodi di profilassi farmacologica: ASA 325 mg bid (33 pazienti), ASA 81 mg bid (31 pazienti) e warfarin (23 pazienti). Un solo paziente che assumeva ASA 325 mg ha sviluppato un'EP senza incidenti e non si osservava alcuna differenza significativa nell'incidenza di TEV tra le tre coorti ($p = 0.516$) ⁵⁵⁷. Una sintesi degli studi analizzati è mostrata in Tabella III.

La ricerca in letteratura non ha rivelato studi di alta qualità relativi al rischio di TEV dopo osteotomia di bacino e/o femorale. In assenza di dati robusti e di indicazioni da parte dell'ACCP e/o dell'AAOS, si segnala che la profilassi meccanica e/o l'ASA possono essere sufficienti per ridurre al minimo il rischio di TEV nei pazienti adulti sottoposti a osteotomia di bacino e/o femorale. Adolescenti e bambini sembrano essere a rischio estremamente basso di TEV dopo l'osteotomia; se a questi pazienti si debba somministrare una profilassi del TEV è questione discussa nella sezione Pediatrica del presente documento di consenso sul TEV.

Tabella III. Dati estratti dalla letteratura

Autore	Anno	Dimensione campionaria	Metodo di profilassi: farmacologica, meccanica o combinata	Età media (anni)	Dosaggio	Durata	Emorragia maggiore	Tasso di TEV
Sugano et al. ⁵⁴⁹	2009	70	Meccanica + ASA*	30.2	Non specificato	2 settimane	No	0
Thawrani et al. ⁵⁴⁷	2010	83	Assenza di Profilassi	15.6	Non specificato	Non specificato	No	0
Ito et al. ⁵⁴⁸	2011	158	ASA**	32	Non specificato	2 settimane	No	0.6%
Zaltz et al. ⁵⁴⁵	2011	1067		24	Non specificato	Non specificato	No	0.94%
Polkowski et al. ⁵⁵¹	2014	134	Meccanica + ASA	30	2x325 mg/giorno	6 settimane	No	1.3%
Wassilew et al. ⁵⁵⁰	2015	48	EBPM	31.7	Non specificato	Non specificato	No	0
Wingerter et al. ⁵⁵²	2015	50	Meccanica + ASA	28	2x325 mg/giorno	6 settimane	No	0
Bryan et al. ⁵⁵³	2016	75	Meccanica + ASA	28	2x325 mg/giorno	6 settimane	No	1.33%
Yamanaka et al. ⁵⁵⁴	2016	144	Meccanica ±EBPM (Enoxaparina/ Edoxabam)	32.2	Non specificato	Non specificato	No	2.1%
Azboy et al. ⁵⁵⁷	2018	87	ASA (alto dosaggio) / ASA (basso dosaggio) / Warfarin	31.3	2x325 mg/giorno ASA (Alto dosaggio) 2x81 mg/giorno ASA (Basso dosaggio) Non specificato	4 settimane	No	1.1%

TEV = tromboembolismo venoso; ASA = acido acetilsalicilico; mg = milligrammi; EBPM = eparina a basso peso molecolare; *solo pochi pazienti hanno assunto la profilassi farmacologica; **sommministrata ai pazienti ad alto rischio.

Bibliografia

533. Albers CE, Steppacher SD, Ganz R, Tannast M, Siebenrock KA. Impingement adversely affects 10-year survivorship after periacetabular osteotomy for DDH. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 May;471(5):1602-14.
534. Dahl LB, Dengsø K, Bang-Christiansen K, Petersen MM, Sturup J. Clinical and radiological outcome after periacetabular osteotomy: a cross-sectional study of 127 hips operated on from 1999-2008. *Hip Int*. 2014 Jul-Aug;24(4):369-80.
535. Grammatopoulos G, Wales J, Kothari A, Gill HS, Wainwright A, Theologis T. What Is the Early/Mid-term Survivorship and Functional Outcome After Bernese Periacetabular Osteotomy in a Pediatric Surgeon Practice? *Clin Orthop Relat Res*. 2016 May;474(5):1216-23.
536. Matheney T, Kim YJ, Zurakowski D, Matero C, Millis M. Intermediate to longterm results following the Bernese periacetabular osteotomy and predictors of clinical outcome. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Sep;91(9):2113-23.
537. Troelsen A, Elmengaard B, Søballe K. Medium-term outcome of periacetabular osteotomy and predictors of conversion to total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Sep;91(9):2169-79.
538. Lerch TD, Steppacher SD, Liechti EF, Tannast M, Siebenrock KA. One-third of Hips After Periacetabular Osteotomy Survive 30 Years With Good Clinical Results, No Progression of Arthritis, or Conversion to THA. *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Apr; 475(4):1154-68.
539. Steppacher SD, Tannast M, Ganz R, Siebenrock KA. Mean 20-year followup of Bernese periacetabular osteotomy. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 Jul;466(7): 1633-44.
540. Adler KL, Cook PC, Geisler PR, Yen YM, Giordano BD. Current Concepts in Hip Preservation Surgery: Part II—Rehabilitation. *Sports Health*. 2016 Jan-Feb;8(1):57-64.
541. Clohisy JC, Schutz AL, St John L, Schoenecker PL, Wright RW. Periacetabular osteotomy: a systematic literature review. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Aug;467(8): 2041-52.
542. Davey JP, Santore RF. Complications of periacetabular osteotomy. *Clin Orthop Relat Res*. 1999 Jun;(363):33-7.
543. Siebenrock KA, Leunig M, Ganz R. Periacetabular osteotomy: the Bernese experience. *Instr Course Lect*. 2001;50:239-45.

544. Trousdale RT, Cabanela ME. Lessons learned after more than 250 periacetabular osteotomies. *Acta Orthop Scand*. 2003 Apr;74(2):119-26.
545. Zaltz I, Beaul'e P, Clohisy J, Schoenecker P, Sucato D, Podeszwa D, Sierra R, Trousdale R, Kim YJ, Millis MB. Incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolus following periacetabular osteotomy. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 May; 93(Suppl 2):62-5.
546. Pogliacomi F, Stark A, Wallensten R. Periacetabular osteotomy. Good pain relief in symptomatic hip dysplasia, 32 patients followed for 4 years. *Acta Orthop*. 2005 Feb;76(1):67-74.
547. Thawrani D, Sucato DJ, Podeszwa DA, DeLaRocha A. Complications associated with the Bernese periacetabular osteotomy for hip dysplasia in adolescents. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Jul 21;92(8):1707-14.
548. Ito H, Tanino H, Yamanaka Y, Minami A, Matsuno T. Intermediate to long-term results of periacetabular osteotomy in patients younger and older than forty years of age. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Jul 20;93(14):1347-54.
549. Sugano N, Miki H, Nakamura N, Aihara M, Yamamoto K, Ohzono K. Clinical efficacy of mechanical thromboprophylaxis without anticoagulant drugs for elective hip surgery in an Asian population. *J Arthroplasty*. 2009 Dec;24(8):1254-7.
550. Wassilew GI, Perka C, Janz V, Krämer M, Renner L. Tranexamic acid reduces the blood loss and blood transfusion requirements following peri-acetabular osteotomy. *Bone Joint J*. 2015 Dec;97-B(12):1604-7.
551. Polkowski GG, Duncan ST, Bloemke AD, Schoenecker PL, Clohisy JC. Screening for deep vein thrombosis after periacetabular osteotomy in adult patients: is it necessary? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Aug;472(8):2500-5.
552. Wingerter SA, Keith AD, Schoenecker PL, Baca GR, Clohisy JC. Does Tranexamic Acid Reduce Blood Loss and Transfusion Requirements Associated With the Periacetabular Osteotomy? *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Aug;473(8):2639-43.
553. Bryan AJ, Sanders TL, Trousdale RT, Sierra RJ. Intravenous Tranexamic Acid Decreases Allogeneic Transfusion Requirements in Periacetabular Osteotomy. *Orthopedics*. 2016 Jan-Feb;39(1):44-8.
554. Yamanaka Y, Ito H. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Major Hip Surgeries at a Single Institution: A Prospective Study. *Open Orthop J*. 2016 Jul 15;10:252-7.

555. Allahabadi S, Faust M, Swarup I. Venous Thromboembolism After Pelvic Osteotomy in Adolescent Patients: A Database Study Characterizing Rates and Current Practices. *J Pediatr Orthop*. 2021 May-Jun 1;41(5):306-11.
556. Salih S, Groen F, Hossein F, Witt J. Hypermobility, age 40 years or older and BMI >30 kg m⁻² increase the risk of complications following peri-acetabular osteotomy. *J Hip Preserv Surg*. 2020 Nov 5;7(3):511-7.
557. Azboy I, M Kheir M, Huang R, Parvizi J. Aspirin provides adequate VTE prophylaxis for patients undergoing hip preservation surgery, including periacetabular osteotomy. *J Hip Preserv Surg*. 2018 Apr 5;5(2):125-30
558. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
559. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768-76.

Q19 - Quali sono le indicazioni per richiedere l'ecodoppler dell'arto inferiore per confermare o escludere una TVP?

Risposta/Raccomandazione. In assenza di una guida specifica dalla letteratura, si suggerisce di richiedere un'indagine ecodoppler in ogni paziente che si trovi nelle 6 settimane successive a un intervento chirurgico agli arti inferiori quando:

- a. C'è un gonfiore degli arti inferiori che non risponde all'elevazione o dopo una notte di riposo a letto.
- b. Il gonfiore degli arti inferiori peggiora dopo una notte trascorsa in posizione sdraiata.
- c. C'è un alto indice di sospetto di TVP in pazienti con tumore in fase attiva e/o storia di pregresso TEV.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 89.57%, in disaccordo 6.09%, astenuto 4.35% (forte consenso).

Razionale. Gli strumenti attualmente disponibili in letteratura, come il punteggio di Wells ⁵⁶⁰, si basano prevalentemente sulla valutazione delle indicazioni per l'ecodoppler nel contesto di una TVP spontanea. Quando si utilizzano tali punteggi, la maggior parte dei pazienti che hanno subito un intervento di TJR soddisfa nel postoperatorio i criteri per un'indagine ecodoppler e quindi tali punteggi non sono adatti a questa categoria di pazienti.

Non ci sono studi che valutino specificamente le indicazioni per l'ecodoppler nel determinare la presenza di una TVP dopo TJR. Inoltre, non ci sono studi che abbiano determinato il valore predittivo positivo o negativo dei criteri clinici utilizzati per attivare l'uso di ecodoppler al fine di determinare se si sia sviluppata una TVP conseguente a TJR.

La TVP che si verifica dopo TJR dell'arto inferiore sembra seguire un iter diverso e più favorevole rispetto alla TVP spontanea ^{561,562}, per la quale sono state riportate morbidità e mortalità significative. La TVP postoperatoria è in gran parte asintomatica, con un'incidenza riportata di circa 10% quando ogni paziente con TJR è sottoposto nel postoperatorio a ecodoppler ⁵⁶³. Non è stato dimostrato che la presenza di TVP sia correlata con età, sesso, razza, presenza di diabete mellito, storia di tumore, fumo, tipo di fissazione, tipo di intervento chirurgico (primario vs revisione) o tempo operatorio ⁵⁶⁴. Sebbene una TVP sintomatica possa verificarsi in ospedale, la valutazione e la diagnosi sono più spesso un problema per i pazienti che sono stati dimessi e poi si presentano al pronto soccorso con dolore e/o gonfiore agli arti inferiori.

Per sottolineare l'attuale incertezza sulle indicazioni per un esame ecodoppler dopo TJR, uno studio ha esaminato oltre 10000 TJR eseguite dal 2016 utilizzando i dati dell'ospedale Musgrave Park di Belfast, nell'Irlanda del Nord. Lo studio, non ancora pubblicato, ha rilevato che oltre l'8% dei pazienti ha avuto almeno un esame ecodoppler dopo la TJR e che meno del 5% aveva una TVP prossimale. Secondo le linee guida del NICE ⁵⁶⁵, se un'ecodoppler non può essere eseguita entro 4 ore dalla richiesta, il paziente dovrebbe ricevere un anticoagulante terapeutico. Di conseguenza, molti dei pazienti con un esame negativo avevano ricevuto un anticoagulante terapeutico. Inoltre, se l'esame è negativo, NICE consiglia un ulteriore esame nei successivi 6-8 giorni ⁵⁶⁵. Di conseguenza, molti pazienti hanno avuto un secondo ecodoppler.

Le due principali preoccupazioni del non rilevare una TVP sono la propagazione al polmone con una successiva EP e il rischio di morte e sindrome post-trombotica. Per quanto riguarda la prima preoccupazione, non risultano esserci studi che abbiano dimostrato la propagazione di una TVP al polmone a seguito di TJR.

Quanto alla sindrome posttrombotica, si tratta chiaramente di un problema clinico importante con un'incidenza riportata tra 20% e 50% a seguito di TVP ⁵⁶⁶, ma ancora una volta ciò sembra essere conseguente a TVP spontanea senza prove pubblicate sulla TVP come conseguenza di TJR. Generalmente si ritiene che un coagulo venoso si ricanalizzi entro 3 mesi e che questo processo non sia aiutato dall'anticoagulazione, che previene soltanto l'estensione a livello locale o al polmone.

La ratio del focalizzare l'attenzione sul gonfiore postoperatorio che non risponde all'elevazione sta nel fatto che si tratta dei pazienti forse a più alto rischio di sviluppare una sindrome post-trombotica e che possono quindi trarre beneficio dall'anticoagulazione per ridurre il rischio di estensione locale.

Nella popolazione generale è stato dimostrato che in presenza di edema alle gambe o dolorabilità al polpaccio, l'incidenza di TVP acuta era significativamente maggiore ($p < 0.0001$) ⁵⁶⁷. Sebbene questi possano essere sintomi comuni dopo la TJR, non è irragionevole ritenere che un gonfiore unilaterale aumentato o improvviso dopo l'elevazione o di prima mattina dopo il risveglio possa indicare la necessità di un'ecodoppler ⁵⁶⁸. Si raccomanda che una volta richiesto l'esame, il paziente non venga di norma anticoagulato prima di un esito positivo dell'esame, a meno che l'ecodoppler non possa essere eseguito per più di 24 ore. Se il paziente è in profilassi di routine per il TEV, la si dovrebbe continuare come prescritto. Se è presente una TVP distale o del polpaccio, il paziente non ha bisogno di essere anticoagulato e non è necessario ripetere l'esame prima di una settimana, a meno che non si verifichi un ulteriore cambiamento nei sintomi. Se l'esame è negativo, non è necessario ripeterlo di routine a meno che non vi sia un ulteriore cambiamento nei sintomi. Se il paziente ha una TVP prossimale, deve essere anticoagulato secondo i protocolli locali. Nel corso di questo processo e indipendentemente dalla diagnosi, il paziente deve continuare con il suo normale programma di riabilitazione. Se le indagini non sono state disposte dal team chirurgico, quest'ultimo dovrebbe essere informato

Bibliografia

560. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1227-35.

561. Lutsey PL, Virnig BA, Durham SB, Steffen LM, Hirsch AT, Jacobs DR Jr, Folsom AR. Correlates and consequences of venous thromboembolism: The Iowa Women's Health Study. *Am J Public Health*. 2010 Aug;100(8):1506-13.

562. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3-14.
563. Song K, Xu Z, Rong Z, Yang X, Yao Y, Shen Y, Shi D, Chen D, Zheng M, Jiang Q. The incidence of venous thromboembolism following total knee arthroplasty: a prospective study by using computed tomographic pulmonary angiography in combination with bilateral lower limb venography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Apr;27(3):266-9.
564. Wong KL, Daguman R, Lim K, Shen L, Lingaraj K. Incidence of deep vein thrombosis following total hip arthroplasty: a Doppler ultrasonographic study. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2011 Apr;19(1):50-3.
565. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Mar 26.
566. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):413-8.
567. Fowl RJ, Strothman GB, Blebea J, Rosenthal GJ, Kempczinski RF. Inappropriate use of venous duplex scans: an analysis of indications and results. *J Vasc Surg*. 1996 May;23(5):881-5, discussion :885-6.
568. Glover JL, Bendick PJ. Appropriate indications for venous duplex ultrasonographic examinations. *Surgery*. 1996 Oct;120(4):725-30, discussion :730-1.

Q20 - La presenza di una TVP distale in un arto impone di ripetere l'imaging delle vene prossimali?

Risposta/Raccomandazione. Sulla base della letteratura corrente e delle raccomandazioni degli organismi ufficiali, i pazienti con una TVP distale isolata (nei quali non sia stata rilevata una componente prossimale all'esame iniziale) possono essere gestiti senza anticoagulanti, ma devono essere sottoposti a controllo ecografico (US) delle vene prossimali dopo 1 settimana per escludere l'estensione della TVP. È ragionevole trattare empiricamente il paziente con anticoagulanti, specialmente in situazioni in cui un'US non sia possibile.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 89.57%, in disaccordo 6.09%, astenuti 4,35% (forte consenso).

Razionale. La TVP distale isolata comprende le trombosi delle vene del polpaccio sotto il ginocchio, senza che la vena poplitea sia coinvolta. La maggior parte delle TVP delle vene del polpaccio si trova nelle vene tibiali e peroneali posteriori ⁵⁶⁹⁻⁵⁷³. Il tasso di estensione alle vene prossimali e il tasso di EP sono molto

variabili. Gli studi hanno dimostrato che il 9% - 21.4% delle TVP distali isolate può propagarsi prossimalmente^{570,572,574}.

L'ecografia a compressione venosa è il test di *imaging* standard per i pazienti con sospetta TVP degli arti inferiori. I protocolli raccomandati dall'ACCP⁵⁷⁵, dall'*American Institute of Ultrasound in Medicine/American College of Radiology/Society of Radiologists in Ultrasound*⁵⁷⁶ e dall'*Intersocietal Accreditation Commission Vascular Technology*⁵⁷⁷ sono incoerenti per quanto riguarda gli elementi necessari dell'ecografia. Sebbene l'esame delle vene prossimali sia condiviso da tutte le società, la necessità di esaminare di routine le vene distali del polpaccio rimane controversa^{570,578,579}.

Se si esegue l'*imaging* delle vene distali e viene diagnosticata una TVP distale isolata, le due strategie di trattamento prevedono il trattamento del paziente con anticoagulante oppure l'interruzione dell'anticoagulante e il follow-up con un esame ecografico ripetuto. Studi di sorveglianza dalla letteratura non ortopedica indicano che la TVP prossimale viene diagnosticata alla seconda US nel 1.9% - 12.8% dei pazienti^{572,580,581}.

La maggior parte della letteratura ortopedica che ha esaminato il tasso di propagazione della TVP distale riguarda studi condotti nel contesto della sostituzione protesica totale dell'articolazione e, principalmente, nell'intervento di PTG. Barrellier et al. hanno condotto uno studio prospettico randomizzato⁵⁸² confrontando la profilassi del TEV breve rispetto a quella prolungata. Sebbene non costituiscano i risultati principali dello studio, gli autori hanno rilevato che la TVP distale è progredita verso le vene prossimali in 27 dei 141 pazienti (19.1%) che avevano ricevuto la profilassi a breve termine. In quelli che avevano ricevuto la profilassi prolungata, il tasso era significativamente più basso ma interessava ancora 9 su 144 pazienti (6.3%), suggerendo la necessità di una sorveglianza di routine delle vene prossimali indipendentemente dalla modalità di profilassi. Diversi studi retrospettivi supportano questi risultati, sebbene siano stati riportati tassi di propagazione inferiori; Oishi et al.⁵⁸³ hanno esaminato il decorso clinico della TVP isolata diagnosticata con ecografia di routine al 4° giorno dopo l'intervento. Dei 41 pazienti asintomatici a cui è stata diagnosticata una TVP isolata e che sono stati sottoposti a sorveglianza ecografica seriale, sette (17%) hanno sviluppato una TVP prossimale nell'arto omolaterale entro il quattordicesimo giorno postoperatorio. Tateiwa et al.⁵⁸⁴ hanno seguito retrospettivamente 42 pazienti con una TVP isolata mediante US consecutiva, riportando un aggravamento della TVP in cinque pazienti (11.9%), tre dei quali hanno mostrato ulteriore formazione di trombi. I restanti due pazienti hanno manifestato un allungamento del trombo o una sua propagazione dalle vene distali a quelle

prossimali. Più recentemente Omari et al.⁵⁸⁵ hanno riesaminato retrospettivamente 445 pazienti a cui era stata diagnosticata una TVP isolata in seguito a intervento di PTG. Gli autori hanno riportato una propagazione alla vena poplitea in 10 su 459 pazienti (2.2%). Contrariamente a questi studi, Yun et al.⁵⁸⁶ non hanno riscontrato propagazione nel controllo a 6 mesi mediante tomografia computerizzata (TC) di 39 pazienti con PTG che avevano una TVP isolata. Va segnalato che la metodologia di questo studio presenta gravi difetti poiché metà della coorte (37 su 78 pazienti) a cui era stata diagnosticata una TVP isolata al 7° giorno non è stata ulteriormente valutata e i relativi risultati non sono disponibili.

Sebbene non siano destinati specificamente a un uso ortopedico, i protocolli sviluppati da diversi organismi ufficiali per il follow-up della TVP distale supportano tutti la sorveglianza continua mediante ecografia seriale delle vene prossimali nei casi di TVP distale che vengono gestiti in attesa^{573,574,587}. Le raccomandazioni attuali prevedono la ripetizione dell'ecografia a 1 settimana e poi a 2 settimane se la TVP distale persiste ma non si estende⁵⁷⁰. Non è necessario ulteriore *imaging* se la TVP distale si risolve a 1 settimana o non si estende in modo significativo a 2 settimane. L'ecografia seriale non è indicata se il paziente riceve terapia anticoagulante a meno che non vi sia un cambiamento nelle condizioni cliniche che giustifichi una modifica del trattamento⁵⁸⁸.

Riconoscendo la limitatezza dei dati disponibili sull'argomento, specialmente in campo ortopedico, la revisione della letteratura suggerisce che fino al 19% delle TVP distali possa successivamente estendersi nelle vene prossimali. Si raccomanda pertanto di somministrare immediatamente anticoagulanti o di eseguire US seriali come sorveglianza per rilevare l'estensione del trombo⁵⁸⁹⁻⁵⁹². Devono essere seguiti i summenzionati protocolli per la sorveglianza dei pazienti con TVP isolata. Va sottolineato, comunque, che la *compliance* con l'ecografia ripetuta è incostante⁵⁹³, quindi, qualora non sia possibile eseguire un controllo ecografico ripetuto, potrebbe essere meglio trattare quel paziente con anticoagulanti.

Bibliografia

569. Kabashneh S, Singh V, Alkassis S. A Comprehensive Literature Review on the Management of Distal Deep Vein Thrombosis. *Cureus*. 2020 May 10;12(5): e8048.

570. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makdissi R, Guyatt GH. 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.

571. Schellong SM. Distal DVT: worth diagnosing? Yes. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5(Suppl 1):51-4.
572. Kirkilesis G, Kakkos SK, Bicknell C, Salim S, Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 9;4: CD013422.
573. Palareti G, Agnelli G, Imberti D, Moia M, Ageno W, Pistelli R, Rossi R, Verso M; MASTER investigators. A commentary: to screen for calf DVT or not to screen? The highly variable practice among Italian centers highlights this important and still unresolved clinical option. Results from the Italian MASTER registry. *Thromb Haemost*. 2008 Jan;99(1):241-4.
574. Garry J, Duke A, Labropoulos N. Systematic review of the complications following isolated calf deep vein thrombosis. *Br J Surg*. 2016 Jun;103(7):789-96.
575. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.
576. The American College of Radiology, with More than .Pdf.” Accessed December 27, 2021. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/PracticeParameters/unsealedsources.pdf?la=en>
577. Intersocietal Accreditation Commission. Vascular Testing. Download the 2020 IAC Standards. Accessed August 17, 2021. https://www.intersocietal.org/vascular/seeking/vascular_standards.htm
578. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. 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-96S.
579. Righini M, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008 Sep;14(5):408-13.
580. Bernardi E, Camporese G, B'uller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, Ghirarduzzi A, Verlato F, Anastasio R, Prati C, Piccioli A, Pesavento R, Bova C, Maltempi P, Zanatta N, Cogo A, Cappelli R, Bucherini E, Cuppini S, Noventa F, Prandoni P; Erasmus Study Group. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Oct 8;300(14):1653-9.

581. Righini M. Is it worth diagnosing and treating distal deep vein thrombosis? No. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5(Suppl 1):55-9.
582. Barrellier MT, Lebel B, Parienti JJ, Mismetti P, Dutheil JJ, Vielpeau C; PROTHEGE study group; GETHCAM study group. Short versus extended thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: a randomized comparison. *Thromb Res*. 2010 Oct;126(4):e298-304.
583. Oishi CS, Grady-Benson JC, Otis SM, Colwell CW Jr, Walker RH. The clinical course of distal deep venous thrombosis after total hip and total knee arthroplasty, as determined with duplex ultrasonography. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Nov;76(11):1658-63.
584. Tateiwa T, Ishida T, Masaoka T, Shishido T, Takahashi Y, Onozuka A, Nishida J, Yamamoto K. Clinical course of asymptomatic deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in Japanese patients. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2019 May-Aug;27(2): 2309499019848095.
585. Omari AM, Parcells BW, Levine HB, Seidenstein A, Parvizi J, Klein GR. 2021 John N. Insall Award: Aspirin is effective in preventing propagation of infrapopliteal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2021 Jun; 103-B(6)(Supple A):18-22.
586. Yun WS, Lee KK, Cho J, Kim HK, Kyung HS, Huh S. Early treatment outcome of isolated calf vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Korean Surg Soc*. 2012 Jun;82(6):374-9.
587. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, DeJong MR, Streiff MB, Meissner MH. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation*. 2018 Apr 3;137(14):1505-15.
588. Choosing Wisely. Society for Vascular Medicine. Published February 24, 2015. Accessed August 17, 2021. <https://www.choosingwisely.org/societies/society-forvascular-medicine/>
589. Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Geling O, He Q. The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012 Feb;55(2):550-61.
590. Hughes MJ, Stein PD, Matta F. Silent pulmonary embolism in patients with distal deep venous thrombosis: systematic review. *Thromb Res*. 2014 Dec;134(6): 1182-5.

591. Spencer FA, Kroll A, Lessard D, Emery C, Glushchenko AV, Pacifico L, Reed G, Gore JM, Goldberg RJ. Isolated calf deep vein thrombosis in the community setting: the Worcester Venous Thromboembolism study. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Apr; 33(3):211-7.
592. De Martino RR, Wallaert JB, Rossi AP, Zbehlik AJ, Suckow B, Walsh DB. A meta-analysis of anticoagulation for calf deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012 Jul;56(1):228-37.e1, discussion :236-7.
593. McIlrath ST, Blaivas M, Lyon M. Patient follow-up after negative lower extremity bedside ultrasound for deep venous thrombosis in the ED. *Am J Emerg Med*. 2006 May;24(3):325-8.

Q21 - I pazienti sottoposti a sostituzione protesica monocompartimentale del ginocchio, inclusa la protesizzazione femoro-rotulea, hanno un profilo di rischio di TEV diverso rispetto all'intervento di PTG?

Risposta/Raccomandazione. L'incidenza di TEV sintomatico è bassa sia nei pazienti sottoposti a sostituzione protesica monocompartimentale del ginocchio (PMG) sia in quelli sottoposti ad intervento di PTG. La TVP e l'EP si verificano, rispettivamente, in un massimo del 1.6% e dello 0.13% dei pazienti con PMG. La maggior parte degli studi ha mostrato una tendenza alla diminuzione del rischio di TEV conseguente a PMG rispetto alla PTG ma erano sottodimensionati; solo gli studi di registro erano sufficientemente potenti e hanno mostrato un RR di TEV di 0.9 (0.27- 0.57). I dati sulla protesizzazione femoro-rotulea (PFR) e sul relativo rischio di TEV sono scarsi.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.49%, in disaccordo 0.88%, astenuto 2.63% (forte consenso).

Razionale. La PMG è un'opzione alternativa alla PTG per la gestione chirurgica dell'artrosi sintomatica e rappresenta il 2.7% di tutte le PTG primarie riportate nell'*American Joint Replacement Registry*⁵⁹⁴, il 5.6% nel Registro australiano⁵⁹⁵, l'8% nel Registro svedese⁵⁹⁶ e il 9.1% nel registro britannico⁵⁹⁷.

Un'ampia mole di letteratura ha riportato per la PMG risultati clinici paragonabili o migliori rispetto alla PTG⁵⁹⁸⁻⁶⁰⁰, con meno complicanze postoperatorie precoci^{599,601-605}, meno reinterventi precoci^{601,603-605} e mortalità diminuita^{599,601,606} ma con un tasso di revisione maggiore rispetto alla PTG^{594,595,597,601,606}. Il TEV correlato alla PMG è riportato meno frequentemente e il TEV sintomatico si verifica nello 0.41-1.6%^{607,608} dei pazienti, includendo la TVP sintomatica nello 0.28-1.6%⁶⁰⁷⁻⁶¹⁰ e l'EP nello 0.13%⁶⁰⁷ dei casi. Diverse grandi serie

consecutive indicano assenza di TEV ⁶¹⁰ sintomatico o TEV asintomatico dopo intervento di PMG ⁶¹¹. Per contro, Koh et al. hanno riportato una serie consecutiva di 70 pazienti senza sintomi di TEV dopo intervento di PMG; mediante TC multidetettore nel 26% dei pazienti è stato rilevato un TEV, che si è risolto in tutti i casi senza tromboprofilassi né trombolisi ⁶¹².

Non ci sono RCT con potenza adeguata a esaminare eventi sentinella non comuni come TEV e mortalità dopo l'intervento di PMG in confronto alla PTG, ma ogni studio ha riportato tassi di complicanze, incidenza di TEV e mortalità simili o migliorati nei pazienti con PMG rispetto ai pazienti con PTG. Le revisioni sistematiche con metanalisi restano sottodimensionate per misurare questi eventi. Wilson et al. hanno utilizzato una revisione sistematica di RCT con più di 50 pazienti, database nazionali, registri articolari e ampi studi di coorte per confrontare la PMG con la PTG ⁵⁹⁹. In tale revisione e metanalisi, il RR PMG/PTG per il TEV era 0.39 (0.27-0.57, $p < 0.001$) derivato dal *British Registry* ⁶⁰¹ e da quattro database nazionali americani ^{603,606,609,613} che includono 32711 PMG e 228499 PTG. Wilson et al. hanno identificato due RCT con 614 pazienti e quattro ampi studi di coorte con 574 pazienti che erano sottodimensionati per confrontare l'incidenza di TEV nella PMG e nella PTG ⁵⁹⁹. Inoltre Beard et al. ⁶⁰⁰ hanno condotto un RCT multicentrico di 528 pazienti con 2 eventi di TEV in entrambe le coorti, Schmidt-Braekling et al. ⁶¹⁰ hanno aggiunto alla letteratura un RCT con 112 pazienti e Brown et al. ⁶¹⁴ hanno esaminato 605 PMG e 22235 PTG in un database istituzionale con una tendenza verso minore TEV in relazione alla PMG.

Liddle et al. ⁶⁰¹ hanno utilizzato pazienti con PMG e PTG abbinati per propensione all'interno del *National Joint Registry for England and Wales* dal 2003 al 2012 e hanno incluso 25334 PMG e 75996 PTG. Il RR per il TEV è risultato 0.42 (0.34-0.52, $p < 0.001$) e il rischio di mortalità è stato significativamente ridotto per i pazienti con PMG a 30 giorni (0.23 (0.11-0.50) e a 90 giorni (0.47 (0.31- 0.69)). La mortalità è multifattoriale e può essere correlata all'embolia polmonare fatale e ad altri fattori come l'infarto del miocardio e l'ictus, entrambi diminuiti nel gruppo con PMG, con OR rispettivamente di 0.53 (0.31-0.90) e 0.37 (0.16-0.86).

Di Martino et al. ⁶⁰⁴ hanno riferito su 6453 PMG e 54012 PTG dal database del Registro Implantologia Protesica Ortopedica (RIPO) italiano dal 2000 al 2017: la TVP è stata riportata nello 0.03% dei pazienti con PMG e nello 0.2% dei pazienti con PTG.

L'*American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* (ACS NSQIP) è stato interrogato in tre periodi di tempo diversi. Duchman et al. ⁶⁰⁹ hanno utilizzato pazienti con PMG e PTG abbinati

per propensione nel database ACS NSQIP dal 2005 al 2011, includendo 1588 PMG e 1588 PTG: il RR per il TEV è risultato 0.32 (0.16-0.66, $p < 0.02$). Drager et al.⁶⁰³ hanno esaminato 36274 pazienti con PTG e 1340 pazienti con PMG non corrispondenti nel database ACS NSQIP dal 2011 al 2012: il RR per il TEV era 0.33 (0.16-0.69). Courtney et al.⁶¹³ hanno analizzato 49136 pazienti con PTG e 1351 pazienti con PMG non corrispondenti nel database ACS NSQIP dal 2014 al 2015: il RR per il TEV era 0.44 (0.24- 0.82).

Bolognesi et al.⁶⁰⁶ hanno esaminato 65505 pazienti con PTG e 3098 pazienti con PMG dell'*American Medicare* dal 2000 al 2009; dopo aggiustamento multivariato, i pazienti con PMG non avevano una differenza significativa di rischio di TEV (Hazard Ratio [HR] aggiustato = 0.86; intervallo di confidenza 95% [IC] = 0.57-1.29) o mortalità (HR aggiustato = 0.75; IC 95% = 0.50-1.11). Hansen et al.⁶⁰⁵ hanno utilizzato pazienti con PMG e PTG abbinati per propensione nel database Medicare USA 2002-2011 e nel database MarketScan 2004-2012 e hanno riferito su 4414 pazienti con PMG abbinati del Medicare e 20721 pazienti del MarketScan. Il RR di TEV per i pazienti con PTG era 1.67 (1.16-2.38, $p = 0.006$) nella coorte Medicare e 1.69 (1.45-1.96, $p < 0.001$) nella coorte MarketScan e il RR di mortalità era 2.63 (1.35-5.00), $p = 0.004$) nella coorte Medicare e 2.08 (1.96-2.022, $p < 0.001$) nella coorte MarketScan.

L'ERAS dopo l'intervento di PTG ha il potenziale di ridurre il rischio di TEV, avvicinandolo potenzialmente a quello dei pazienti con PMG che in genere hanno un percorso di recupero più rapido. Dopo l'intervento di PMG i pazienti hanno marcatori sierici protrombotici simili⁶¹⁵ e l'aggiunta di mobilitazione rapida, uso ridotto del tourniquet e l'adozione di protocolli di analgesia multimodale potrebbero diminuire il potenziale protrombotico dei pazienti con PTG rispetto alla PMG. Petersen et al.⁶⁰⁷ hanno riportato un'incidenza di TEV di 0.41% dopo 3927 interventi di PMG, che era paragonabile allo 0.39% di incidenza nei pazienti sottoposti a intervento di PTG in modalità *fast-track*⁶¹⁶ nello stesso periodo di tempo.

Le PFR sono eseguite meno frequentemente, rappresentano dallo 0.36 al 1.2% degli interventi di protesica di ginocchio^{595,597} e l'incidenza di TEV ad esse correlata è descritta meno bene. Tarassoli et al.⁶¹⁷ hanno eseguito una revisione sistematica dei risultati delle PFR identificando un solo studio che riportava una TVP postoperatoria in 56 PFR (1.8%)⁶¹⁸. Non sono state identificate ulteriori segnalazioni di TEV a seguito di PFR.

Bibliografia

594. American Joint Replacement Registry. The AJRR 2021 Annual Report. Accessed September 21, 2021. <https://www.aaos.org/registries/publications/ajrrannual-report/>

595. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry (AOANJRR). Hip, Knee & Shoulder Arthroplasty: 2020 Annual Report. Accessed September 21, 2021. <https://aoanjrr.sahmri.com/documents/10180/689619/Hip%2C1Knee1%261Shoulder1Arthroplasty1New/6a07a3b8-8767-06cf-9069-d165dc9baca7>
596. Robertsson O, Lidgren L, Sundberg M, W-Dahl A. The Swedish Knee Arthroplasty Register Annual Report 2018. Accessed 2021 Dec 23. https://www.myknee.se/pdf/SVK_2018_Eng_1.0.pdf
597. National Joint Registry. 17th Annual Report 2020. Accessed September 21, 2021. <https://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/Reports-Publications-and-Minutes>
598. Fabre-Aubrespy M, Ollivier M, Pesenti S, Parratte S, Argenson JN. Unicompartmental Knee Arthroplasty in Patients Older Than 75 Results in Better Clinical Outcomes and Similar Survivorship Compared to Total Knee Arthroplasty. A Matched Controlled Study. *J Arthroplasty*. 2016 Dec;31(12):2668-71.
599. Wilson HA, Middleton R, Abram SGF, Smith S, Alvand A, Jackson WF, Bottomley N, Hopewell S, Price AJ. Patient relevant outcomes of unicompartmental versus total knee replacement: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019 Feb 21;364:l352.
600. Beard DJ, Davies LJ, Cook JA, MacLennan G, Price A, Kent S, Hudson J, Carr A, Leal J, Campbell H, Fitzpatrick R, Arden N, Murray D, Campbell MK; TOPKAT Study Group. The clinical and cost-effectiveness of total versus partial knee replacement in patients with medial compartment osteoarthritis (TOPKAT): 5-year outcomes of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):746-56.
601. Liddle AD, Judge A, Pandit H, Murray DW. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet*. 2014 Oct 18; 384(9952):1437-45.
602. Courtney PM, Froimson MI, Meneghini RM, Lee GC, Della Valle CJ. Should Medicare Remove Total Knee Arthroplasty From Its Inpatient Only List? A Total Knee Arthroplasty Is Not a Partial Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Jul;33(7S): S23-7.
603. Drager J, Hart A, Khalil JA, Zukor DJ, Bergeron SG, Antoniou J. Shorter Hospital Stay and Lower 30-Day Readmission After Unicompartmental Knee Arthroplasty Compared to Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Feb;31(2):356-61.

604. Di Martino A, Bordini B, Barile F, Ancarani C, Digennaro V, Faldini C. Unicompartmental knee arthroplasty has higher revisions than total knee arthroplasty at long term follow-up: a registry study on 6453 prostheses. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021 Oct;29(10):3323-9.
605. Hansen EN, Ong KL, Lau E, Kurtz SM, Lonner JH. Unicondylar Knee Arthroplasty Has Fewer Complications but Higher Revision Rates Than Total Knee Arthroplasty in a Study of Large United States Databases. *J Arthroplasty.* 2019 Aug;34(8):1617-25.
606. Bolognesi MP, Greiner MA, Attarian DE, Watters TS, Wellman SS, Curtis LH, Berend KR, Setoguchi S. Unicompartmental knee arthroplasty and total knee arthroplasty among Medicare beneficiaries, 2000 to 2009. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Nov 20;95(22):e174.
607. Petersen PB, Jørgensen CC, Gromov K, Kehlet H; Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee Replacement Collaborative Group. Venous thromboembolism after fast-track unicompartmental knee arthroplasty - A prospective multicentre cohort study of 3927 procedures. *Thromb Res.* 2020 Nov;195:81-6.
608. Willis-Owen CA, Sarraf KM, Martin AE, Martin DK. Are current thrombo-embolic prophylaxis guidelines applicable to unicompartmental knee replacement? *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Dec;93(12):1617-20.
609. Duchman KR, Gao Y, Pugely AJ, Martin CT, Callaghan JJ. Differences in short-term complications between unicompartmental and total knee arthroplasty: a propensity score matched analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Aug 20;96(16):1387-94.
610. Schmidt-Braekling T, Pearle AD, Mayman DJ, Westrich GH, Waldstein W, Boettner F. Deep Venous Thrombosis Prophylaxis After Unicompartmental Knee Arthroplasty: A Prospective Study on the Safety of Aspirin. *J Arthroplasty.* 2017 Mar;32(3):965-7.
611. Lombardi AV Jr, Berend KR, Tucker TL. The incidence and prevention of symptomatic thromboembolic disease following unicompartmental knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2007 May;30(5)(Suppl):46-8.
612. Koh IJ, Kim JH, Kim MS, Jang SW, Kim C, In Y. Is Routine Thromboprophylaxis Needed in Korean Patients Undergoing Unicompartmental Knee Arthroplasty? *J Korean Med Sci.* 2016 Mar;31(3):443-8.
613. Courtney PM, Froimson MI, Meneghini RM, Lee GC, Della Valle CJ. Can Total Knee Arthroplasty Be Performed Safely as an Outpatient in the Medicare Population? *J Arthroplasty.* 2018 Jul;33(7S):S28-31.

614. Brown NM, Sheth NP, Davis K, Berend ME, Lombardi AV, Berend KR, Della Valle CJ. Total knee arthroplasty has higher postoperative morbidity than unicompartmental knee arthroplasty: a multicenter analysis. *J Arthroplasty*. 2012 Sep;27(8)(Suppl):86-90.
615. Su EP, Mount LE, Nocon AA, Sculco TP, Go G, Sharrock NE. Changes in Markers of Thrombin Generation and Interleukin-6 During Unicondylar Knee and Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018 Mar;33(3):684-7.
616. Petersen PB, Lindberg-Larsen M, Jørgensen CC, Kehlet H; Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee Arthroplasty collaborating group. Venous thromboembolism after fast-track elective revision hip and knee arthroplasty - A multicentre cohort study of 2814 unselected consecutive procedures. *Thromb Res*. 2021 Mar;199:101-5.
617. Tarassoli P, Punwar S, Khan W, Johnstone D. Patellofemoral arthroplasty: a systematic review of the literature. *Open Orthop J*. 2012;6:340-7.
618. Kooijman HJ, Driessen APPM, van Horn JR. Long-term results of patellofemoral arthroplasty. A report of 56 arthroplasties with 17 years of follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Aug;85(6):836-40.

Oncologia

Q1 – Pazienti con metastasi ossee

A. Qual è il rischio complessivo di TEV e quali sono i fattori che lo aumentano in questa categoria di pazienti?

B. Qual è il protocollo ottimale di profilassi del TEV in questa categoria di pazienti anche tenendo conto del rischio emorragico?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti sottoposti a osteosintesi preventiva o a osteosintesi di una frattura patologica dovuta a tumore osseo metastatico hanno un rischio elevato di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV). I fattori di rischio includono caratteristiche del paziente, come l'età e le comorbidità, nonché l'entità dell'intervento chirurgico e la sua durata. In assenza di controindicazioni, ai pazienti sottoposti a intervento chirurgico o ai pazienti ospedalizzati deve essere somministrata tromboprofilassi farmacologica con o senza profilassi meccanica. Al momento non esistono prove sufficienti per formulare raccomandazioni specifiche sul tipo di tromboprofilassi.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 92.31%, in disaccordo 0.0%, astenuto 7.69% (forte consenso).

A. Qual è il rischio complessivo di TEV e quali sono i fattori che lo aumentano in questa categoria di pazienti?

Razionale. Il TEV, che comprende la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), è un grave problema di salute pubblica che colpisce ogni anno da 300000 a 600000 individui negli Stati Uniti ed è accompagnato da notevole morbidità e mortalità. Alcuni di questi casi sono correlati a tumori ossei e a metastasi ossee ¹.

I pazienti con metastasi alle ossa lunghe o vertebrali sottoposti a intervento chirurgico hanno un rischio elevato di sviluppare TEV, che è stato diagnosticato nel 6% dei casi dopo un intervento chirurgico sulle ossa lunghe ¹ e presenta un'incidenza complessiva del 16.9% nella chirurgia vertebrale ². L'età media dei pazienti con TEV nella chirurgia per metastasi alla colonna vertebrale è risultata 57 anni e il 62% erano maschi ². I fattori di rischio includono anche il tipo di operazione. Uno studio ha notato che è altamente improbabile che i pazienti con chiodi endomidollari sviluppino una TVP rispetto ai pazienti con protesi di ginocchio (odds ratio [OR] = 0.11, rischio relativo [RR] = 1.16) ³. Si è anche osservato che i pazienti sottoposti a osteosintesi preventiva

avevano un tasso di EP significativamente più alto rispetto ai pazienti con fratture patologiche (2.1% rispetto a 1.2%; $p = 0.008$), con un OR di circa 2.0 ⁴.

È noto che le trasfusioni di sangue aumentano il rischio di eventi di TEV nei pazienti oncologici in generale. Khorana et al. hanno riscontrato tassi di TEV del 7.2% (venoso) e del 5.2% (arterioso) in pazienti oncologici che avevano ricevuto trasfusioni di globuli rossi. Questi tassi erano significativamente più alti rispetto al gruppo di confronto che non aveva ricevuto trasfusioni. (3.8 e 3.1%) ⁵. Pertanto, si raccomanda un approccio cauto all'uso delle trasfusioni di sangue durante interventi chirurgici su tumore osseo metastatico ³.

Alcuni studi hanno esplorato l'associazione tra tempo operatorio e TEV postoperatorio. Tominaga et al. hanno rilevato che 20 su 80 pazienti hanno sviluppato TEV dopo un intervento chirurgico alla colonna vertebrale. Il tempo operatorio mediano per i pazienti con TEV e per quelli senza TEV è stato, rispettivamente, di 212.5 minuti e 177.5 minuti. Uno studio retrospettivo su larga scala in pazienti con metastasi vertebrali ha mostrato che un tempo operatorio più lungo era indipendentemente associato a un aumento del rischio di TEV sintomatico postoperatorio: il rischio aumentava del 15% per ogni ora aggiuntiva e un tempo operatorio ≥ 4 ore era un fattore predittivo indipendente di TEV dopo l'intervento di chirurgia vertebrale ⁶.

I pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per fratture patologiche dell'arto inferiore dovute a neoplasie maligne sono ad aumentato rischio di TVP o di morte per EP con gli attuali regimi di tromboprofilassi generale. Il rischio è maggiore nell'immediato postoperatorio (10 giorni) ed è aumentato dalla presenza di altre metastasi, dalla chirurgia protesica articolare e dalla terapia adiuvante perioperatoria (radioterapia, chemioterapia) ³.

B. Qual è il protocollo ottimale di profilassi del TEV in questa categoria di pazienti anche tenendo conto del rischio emorragico?

Razionale. Studi precedenti hanno dimostrato che il tasso di TEV nei pazienti sottoposti a tromboprofilassi era 9.1% nel gruppo che aveva ricevuto la profilassi anticipata (giorni 1-3 dopo l'intervento) e 35.7% nel gruppo sottoposto a profilassi in quarta giornata o dopo (riduzione del rischio assoluto del 26.6%; $p = 0.049$)

². I pazienti sottoposti a osteosintesi preventiva di una lesione femorale metastatica hanno manifestato un tasso di EP significativamente più alto rispetto a quelli con frattura patologica (2.1% rispetto a 1.2%; $p = 0.008$), con un OR di circa 2.04. Non si è osservata differenza negli eventi di TEV tra i tipi di anticoagulante utilizzati (OR = 0.21, RR = 0.98) ³. Esiste una letteratura limitata su quale sia la profilassi ottimale per l'oncologia

ortopedica e la chirurgia delle metastasi. Le linee guida per il trattamento dei pazienti oncologici in generale stabilite dall'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) sono suddivise in categorie di pazienti come pazienti ricoverati, pazienti ambulatoriali, pazienti sottoposti a intervento chirurgico e pazienti con TEV accertato ⁷. Nei pazienti ricoverati che presentano neoplasie maligne in fase attiva e malattie mediche acute o mobilità ridotta, deve essere somministrata tromboprofilassi farmacologica in assenza di emorragie o altre controindicazioni, ma tale profilassi non dovrebbe essere prescritta di routine in caso di interventi minori o infusione di chemioterapia ⁷. Non tutti i pazienti oncologici ambulatoriali richiedono la profilassi del TEV e la decisione di utilizzarla dipende dal tipo di tumore in trattamento e dal tipo di regime chemioterapico ⁷.

In tutti i pazienti con neoplasia maligna sottoposti a intervento chirurgico maggiore deve essere attuata una tromboprofilassi farmacologica a meno che non sia controindicata a causa di sanguinamento attivo, alto rischio emorragico o altre controindicazioni. La tromboprofilassi viene iniziata prima dell'intervento. La profilassi meccanica non dovrebbe essere l'unico metodo preventivo adottato e dovrebbe essere combinata con la tromboprofilassi farmacologica nei pazienti ad alto rischio ⁷.

Per quanto riguarda la scelta della profilassi del TEV, sono appropriati diversi tipi di agenti, tra cui l'eparina a basso peso molecolare (EBPM), l'antagonista della vitamina K (VKA), gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) e anche l'ASA. Uno studio ha riportato che l'ASA ha ridotto significativamente l'incidenza di EP acuta, ma il rischio di emorragia maggiore è risultato lo stesso tra i due gruppi esaminati ⁸. Una *network meta-analysis* ha riportato che l'OR per TEV ricorrente era 0.67 (IC 95%, 0.40-1.15, $p = 0.147$) nel gruppo che riceveva VKA e 0.96 (IC 95%, 0.52-1.75, $p = 0.886$) nel gruppo trattato con EBPM ⁹. Gli anticoagulanti come l'EBPM sono emersi con la più alta probabilità cumulativa per l'*endpoint* di efficacia, mentre i DOAC avevano la più alta probabilità cumulativa per l'*endpoint* di sicurezza ¹⁰. Altri studi hanno riportato che i DOAC hanno ridotto l'incidenza di TEV ricorrente a 6 mesi rispetto all'EBPM (RR 0.56, IC 95% 0.40-0.79; $p < 0.001$, eterogeneità stimata [I²] 59%) ¹¹ e che l'incidenza di emorragia maggiore non era significativamente diversa tra i pazienti trattati con DOAC e quelli trattati con EBPM (RR 1.56, IC 95% 0.9-2.47, $p =$ non significativo) ⁹. Tuttavia, un'altra metanalisi ha riscontrato che l'EBPM determinava una riduzione significativa degli eventi ricorrenti di TEV (RR 0.52; IC 95% 0.36-0.74) a differenza dei DOAC (RR 0.66; IC 95% 0.39-1.11) ¹².

L'uso di EBPM ha mostrato efficacia e sicurezza paragonabili all'uso dei DOAC in pazienti con tumore e TEV, con una tendenza non significativa verso una migliore efficacia dei DOAC mentre l'EBPM è risultata associata

a tassi di sanguinamento inferiori rispetto ai DOAC ¹³. Concludendo, sono necessari studi più ampi sulla profilassi ottimale del TEV per trarre conclusioni definitive su quale sia la tromboprofilassi più efficace e sicura nei pazienti con metastasi ossee.

Bibliografia

1. Groot OQ, Ogink PT, Janssen SJ, Paulino Pereira NR, Lozano-Calderon S, Raskin K, Hornicek F, Schwab JH. High Risk of Venous Thromboembolism After Surgery for Long Bone Metastases: A Retrospective Study of 682 Patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Oct;476(10):2052-61.
2. De la Garza Ramos R, Longo M, Gelfand Y, Echt M, Kinon MD, Yassari R. Timing of Prophylactic Anticoagulation and Its Effect on Thromboembolic Events After Surgery for Metastatic Tumors of the Spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019 Jun 1;44(11): E650-5.
3. Mioc ML, Prejbeanu R, Vermesan D, Haragus H, Niculescu M, Pop DL, Balanescu AD, Malita D, Deleanu B. Deep vein thrombosis following the treatment of lower limb pathologic bone fractures - a comparative study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Jul 11;19(1):213.
4. Aneja A, Jiang JJ, Cohen-Rosenblum A, Luu HL, Peabody TD, Attar S, Luo TD, Haydon RC. Thromboembolic Disease in Patients with Metastatic Femoral Lesions: A Comparison Between Prophylactic Fixation and Fracture Fixation. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Feb 15;99(4):315-23.
5. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 24;168(21):2377-81.
6. Zhang HR, Xu MY, Yang XG, Wang F, Zhang H, Yang L, Qiao RQ, Li JK, Zhao YL, Zhang JY, Hu YC. Nomogram for Predicting the Postoperative Venous Thromboembolism in Spinal Metastasis Tumor: A Multicenter Retrospective Study. *Front Oncol*. 2021 Jun 24;11:629823.
7. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496-520.
8. Li P, Ning Y, Li M, Cai P, Siddiqui AD, Liu EY, Hadley M, Wu F, Pan S, Dixon RAF, Liu Q. Aspirin Is Associated With Reduced Rates of Venous Thromboembolism in Older Patients With Cancer. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020 Sep;25(5): 456-65.

9. Brunetti ND, Tricarico L, Correale M, De Gennaro L, Santoro F, Ieva R, Di Biase M. Direct oral anticoagulants more effective than low-molecular-weight heparin for venous thrombo-embolism in cancer: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2):305-10.
10. Posch F, K"onigsbr "ugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015 Sep; 136(3):582-9.
11. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 May 21;4(4):550-61.
12. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AYY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014 Dec;134(6): 1214-9.
13. Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, Correale M, Caldarola P, Gaglione A, Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1;230: 214-21.

Q2 - Pazienti con tumori ossei primari/sarcoma

A. Qual è il rischio complessivo di TEV e quali sono i fattori che lo aumentano in questa categoria di pazienti?

B. Qual è il protocollo ottimale di profilassi del TEV in questa categoria di pazienti anche tenendo conto del rischio emorragico?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti sottoposti a chirurgia del sarcoma presentano un rischio elevato di TEV con molteplici fattori di rischio comuni relativi alla categoria di pazienti, all'intervento chirurgico e alle complicanze. In tali pazienti si deve attuare una profilassi farmacologica con EBPM o ASA, a meno che il rischio di sanguinamento non sia molto elevato, in combinazione con la compressione pneumatica.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 92.31%, in disaccordo 7.69%, astenuto 0.0% (forte consenso)

Razionale. Gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore e i pazienti oncologici hanno un aumentato rischio di TEV, con un'incidenza cumulativa media di TEV nei pazienti oncologici ortopedici del 10.7% (da 1.1% a 27.7 %). I fattori di rischio per l'aumento degli eventi di TEV includono sostituzioni protesiche, resezioni di femore e bacino, interventi chirurgici che richiedono più di 3 ore e chemioterapia ¹⁴, tutti comuni negli interventi chirurgici sui sarcomi. Una maggiore conta leucocitaria preoperatoria (OR 1.15, IC 95% 1.01-1.29) e complicanze postoperatorie della ferita (OR 5.01, IC 95% 1.93-13.55) sono risultate fattori di rischio indipendenti per il TEV ¹⁵. Si è rilevato un rischio di complicanze della ferita significativamente aumentato nei pazienti con sarcoma osseo primario sottoposti a profilassi farmacologica (OR 2.21, IC 95% 1.00-4.87) ¹⁵. Per quanto concerne in particolare l'EP, i tumori ossei maligni primari, le resezioni di tumori ossei e le ricostruzioni protesiche sono risultati avere un rischio significativamente più elevato rispetto ai tumori dei tessuti molli o alle relative resezioni ¹⁶.

Esistono prove eterogenee del fatto che la profilassi farmacologica diminuisce i tassi di TEV. Uno studio non ha identificato alcuna differenza significativa nell'incidenza di TEV con l'uso della tromboprofilassi farmacologica nei pazienti sottoposti a ricostruzione con megaprotesi dopo resezione del tumore ¹⁷. Tuttavia, è stato anche riscontrato che nei pazienti in cui era stata effettuata una profilassi costante e attenta fino al momento del carico, si è avuta una bassa insorgenza di eventi di TEV (1.1%) ¹⁸. Come affermato in precedenza, la profilassi farmacologica può aumentare le complicanze della ferita, che a loro volta possono aumentare la probabilità di eventi di TEV a causa dell'immobilizzazione prolungata o di ulteriori interventi chirurgici. Ciò suggerisce che all'interno di questa raccomandazione debba essere permesso di modificare il trattamento in base a fattori di rischio indipendenti del paziente.

La letteratura sulla profilassi ottimale è limitata. Nei pazienti che hanno subito una sostituzione protesica dell'anca per indicazioni oncologiche, si osserva un basso tasso di TVP quando i dispositivi di compressione pneumatica sono integrati con EBPM ¹⁹. Non si è rilevata alcuna differenza significativa nel tasso di TVP quando è stata utilizzata ASA rispetto a EBPM per integrare i dispositivi di compressione pneumatica ²⁰.

Dato che esistono molteplici fattori di rischio e un rischio complessivo elevato all'interno di questa categoria di pazienti, nonché prove eterogenee che suggeriscono sia assenza di miglioramento, sia miglioramento con una combinazione di profilassi meccanica e farmacologica, si raccomanda di somministrare la profilassi farmacologica a meno che fattori specifici del paziente, come un alto rischio emorragico, suggeriscano

altrimenti. Il tipo di profilassi farmacologica può essere la scelta del chirurgo, con ASA e EBPM come opzioni praticabili. La profilassi di routine fino alla concessione del carico completo può ridurre la possibilità di eventi di TEV in una categoria di pazienti ad alto rischio.

Bibliografia

14. Lex JR, Evans S, Cool P, Gregory J, Ashford RU, Rankin KS, Cosker T, Kumar A, Gerrand C, Stevenson J; British Orthopaedic Oncology Society VTE Committee. Venous thromboembolism in orthopaedic oncology. *Bone Joint J.* 2020 Dec;102-B(12):1743-51.
15. Kaiser CL, Freehan MK, Driscoll DA, Schwab JH, Bernstein KA, Lozano-Calderon SA. Predictors of venous thromboembolism in patients with primary sarcoma of bone. *Surg Oncol.* 2017 Dec;26(4):506-10.
16. Ogura K, Yasunaga H, Horiguchi H, Ohe K, Kawano H. Incidence and risk factors for pulmonary embolism after primary musculoskeletal tumor surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Oct;471(10):3310-6.
17. Ramo BA, Griffin AM, Gill CS, McDonald DJ, Wunder JS, Ferguson P, Bell RS, Phillips SE, Schwartz HS, Holt GE. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in oncologic patients undergoing lower-extremity endoprosthesis arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 May 4;93(9):847-54.
18. Ruggieri P, Montalti M, Pala E, Angelini A, Calabrò T, Errani C, Mercuri M. Clinically significant thromboembolic disease in orthopedic oncology: an analysis of 986 patients treated with low-molecular-weight heparin. *J Surg Oncol.* 2010 Oct 1; 102(5):375-9.
19. Nathan SS, Simmons KA, Lin PP, Hann LE, Morris CD, Athanasian EA, Boland PJ, Healey JH. Proximal deep vein thrombosis after hip replacement for oncologic indications. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 May;88(5):1066-70.
20. Patel AR, Crist MK, Nemitz J, Mayerson JL. Aspirin and compression devices versus low-molecular-weight heparin and PCD for VTE prophylaxis in orthopedic oncology patients. *J Surg Oncol.* 2010 Sep 1;102(3):276-81.

Q3 - Quali interventi ortopedici oncologici richiedono una profilassi di routine?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti sottoposti a interventi di resezione per metastasi ossee o interventi che comportano la ricostruzione protesica sono a più alto rischio di tromboembolismo venoso e richiedono una profilassi di routine.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.0%, in disaccordo 0.0%, astenuto 0.00% (consenso unanime).

Razionale. La maggior parte della letteratura attuale che ha valutato il rischio di TEV dopo interventi chirurgici di oncologia muscoloscheletrica riguarda tumori primari e metastatici che interessano gli arti inferiori ²¹⁻³⁴. Negli studi in cui è stata attuata solo profilassi meccanica o solo una bassa percentuale di pazienti ha ricevuto tromboprofilassi farmacologica, i tassi di TEV (2.7-23.4%) sono stati più alti rispetto agli studi in cui la profilassi farmacologica è stata somministrata alla maggior parte o a tutti i pazienti (1.1- 6.3%) ^{21-28,30-34}. Tuttavia, l'eterogeneità clinica tra gli studi (ad es. caratteristiche del tumore, come tumore primitivo o metastatico, tumore benigno o maligno, tumore dei tessuti molli o osseo, posizione del tumore, tipo di intervento chirurgico, farmaci per la tromboprofilassi, protocollo per la sorveglianza del TEV) rende difficile un confronto diretto dei tassi di TEV tra pazienti a cui è stata somministrata una tromboprofilassi farmacologica e i pazienti che non l'hanno ricevuta.

Vari studi hanno identificato alcune caratteristiche del tumore o certi tipi di intervento come fattori di rischio per eventi di TEV, come interventi di ricostruzione protesica ^{32,35}, tumori localizzati nel bacino ²⁵, nell'anca o nella coscia ³³ e metastasi ossee ^{21,29}. Tre ampie serie di casi retrospettive, in cui è stata somministrata tromboprofilassi farmacologica nella maggior parte dei pazienti (75.7-100%), hanno comprovato tassi di TEV relativamente bassi (1.1-4.6%) a seguito di ricostruzione protesica dopo resezione di tumori primitivi maligni e metastatici degli arti inferiori (per lo più vicino alle articolazioni dell'anca e del ginocchio), suggerendo che la tromboprofilassi farmacologica sia efficace per questi interventi complessi ²³⁻²⁵.

Tre ampie casistiche retrospettive hanno riportato i tassi di TEV in pazienti trattati chirurgicamente per metastasi ossee vertebrali ²² e non vertebrali ^{36,37}: nella maggior parte dei pazienti (79-86%) è stata attuata una tromboprofilassi farmacologica e i tassi complessivi di TEV sono stati elevati (6-11.4%) ³⁶⁻³⁸. Sono risultati fattori di rischio per il TEV la presenza di metastasi polmonari ³⁷, la desaturazione intraoperatoria ³⁷ e una maggiore durata dell'intervento chirurgico ³⁸, mentre per l'inchiodamento endomidollare come fattore di rischio di TEV i risultati non sono stati conclusivi ^{36,37}. Nonostante la necessità di tromboprofilassi nei pazienti ad alto rischio di TEV, è necessario effettuare una valutazione personalizzata e ponderare il potenziale rischio emorragico con i benefici della tromboprofilassi. Per i pazienti che non possono essere sottoposti a prevenzione

farmacologica per l'alto rischio emorragico, un'alternativa efficace potrebbe essere una combinazione di filtro cavale e dispositivo di compressione meccanica ^{32,39}.

Attualmente, mancano studi di alta qualità per concludere che una specifica categoria di pazienti, per quanto concerne le caratteristiche del tumore o il tipo di intervento, richieda la profilassi. Tuttavia, esistono alcune prove a sostegno del fatto che i pazienti sottoposti a interventi di resezione per metastasi ossee o che necessitano di una ricostruzione protesica richiedano la profilassi a causa di un rischio più elevato di TEV.

Bibliografia

21. Mioc ML, Prejbeanu R, Vermesan D, Haragus H, Niculescu M, Pop DL, Balanescu AD, Malita D, Deleanu B. Deep vein thrombosis following the treatment of lower limb pathologic bone fractures - a comparative study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Jul 11;19(1):213.
22. Kaiser CL, Freehan MK, Driscoll DA, Schwab JH, Bernstein KA, Lozano-Calderon SA. Predictors of venous thromboembolism in patients with primary sarcoma of bone. *Surg Oncol*. 2017 Dec;26(4):506-10.
23. Ramo BA, Griffin AM, Gill CS, McDonald DJ, Wunder JS, Ferguson P, Bell RS, Phillips SE, Schwartz HS, Holt GE. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in oncologic patients undergoing lower-extremity endoprosthetic arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 May 4;93(9): 847-54.
24. Ruggieri P, Montalti M, Pala E, Angelini A, Calabr`o T, Errani C, Mercuri M. Clinically significant thromboembolic disease in orthopedic oncology: an analysis of 986 patients treated with low-molecular-weight heparin. *J Surg Oncol*. 2010 Oct 1; 102(5):375-9.
25. Nathan SS, Simmons KA, Lin PP, Hann LE, Morris CD, Athanasian EA, Boland PJ, Healey JH. Proximal deep vein thrombosis after hip replacement for oncologic indications. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 May; 88(5):1066-70.
26. Patel AR, Crist MK, Nemitz J, Mayerson JL. Aspirin and compression devices versus low-molecular-weight heparin and PCD for VTE prophylaxis in orthopedic oncology patients. *J Surg Oncol*. 2010 Sep 1;102(3): 276-81.
27. Mendez GM, Patel YM, Ricketti DA, Gaughan JP, Lackman RD, Kim TWB. Aspirin for Prophylaxis Against Venous Thromboembolism After Orthopaedic Oncologic Surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Dec 6;99(23):2004-10.

28. Yamaguchi T, Matsumine A, Niimi R, Nakamura T, Matsubara T, Asanuma K, Hasegawa M, Sudo A. Deep-vein thrombosis after resection of musculoskeletal tumours of the lower limb. *Bone Joint J.* 2013 Sep;95-B(9):1280-4.
29. Kim SM, Park JM, Shin SH, Seo SW. Risk factors for post-operative venous thromboembolism in patients with a malignancy of the lower limb. *Bone Joint J.* 2013 Apr;95-B(4):558-62.
30. Damron TA, Wardak Z, Glodny B, Grant W. Risk of venous thromboembolism in bone and soft-tissue sarcoma patients undergoing surgical intervention: a report from prior to the initiation of SCIP measures. *J Surg Oncol.* 2011 Jun 1;103(7): 643-7.
31. Morii T, Mochizuki K, Tajima T, Aoyagi T, Satomi K. Venous thromboembolism in the management of patients with musculoskeletal tumor. *J Orthop Sci.* 2010 Nov; 15(6):810-5.
32. Tuy B, Bhate C, Beebe K, Patterson F, Benevenia J. IVC filters may prevent fatal pulmonary embolism in musculoskeletal tumor surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2009 Jan;467(1):239-45.
33. Mitchell SY, Lingard EA, Kesteven P, McCaskie AW, Gerrand CH. Venous thromboembolism in patients with primary bone or soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Nov;89(11):2433-9.
34. Lin PP, Graham D, Hann LE, Boland PJ, Healey JH. Deep venous thrombosis after orthopedic surgery in adult cancer patients. *J Surg Oncol.* 1998 May;68(1): 41-7.
35. Ogura K, Yasunaga H, Horiguchi H, Ohe K, Kawano H. Incidence and risk factors for pulmonary embolism after primary musculoskeletal tumor surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Oct;471(10):3310-6.
36. Groot OQ, Ogink PT, Janssen SJ, Paulino Pereira NR, Lozano-Calderon S, Raskin K, Hornicek F, Schwab JH. High Risk of Venous Thromboembolism After Surgery for Long Bone Metastases: A Retrospective Study of 682 Patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2018 Oct;476(10):2052-61.
37. Ratasvuori M, Lassila R, Laitinen M. Venous thromboembolism after surgical treatment of non-spinal skeletal metastases - An underdiagnosed complication. *Thromb Res.* 2016 May;141:124-8.
38. Groot OQ, Ogink PT, Paulino Pereira NR, Ferrone ML, Harris MB, LozanoCalderon SA, Schoenfeld AJ, Schwab JH. High Risk of Symptomatic Venous Thromboembolism After Surgery for Spine Metastatic Bone Lesions: A Retrospective Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Jul;477(7):1674-86.

39. Benevenia J, Bibbo C, Patel DV, Grossman MG, Bahramipour PF, Pappas PJ. Inferior vena cava filters prevent pulmonary emboli in patients with metastatic pathologic fractures of the lower extremity. Clin Orthop Relat Res. 2004 Sep;(426): 87-91.

Q4 - Come dovrebbero essere adeguati i protocolli di profilassi del TEV per l'osteosintesi di fratture patologiche o nella chirurgia ortopedica in un paziente con una storia di tumore maligno o un concomitante tumore maligno?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti sottoposti a osteosintesi di fratture patologiche e i pazienti con anamnesi positiva per tumore maligno (pregresso o attuale) sottoposti a chirurgia ortopedica sono ad alto rischio di TEV. Mentre le linee guida possono fornire alcune indicazioni in termini di scelta dell'agente farmacologico e della durata, l'insieme dei dati attuali è insufficiente per determinare le strategie ottimali di profilassi, soprattutto alla luce di fattori che possono influire ulteriormente sul rischio di TEV in questa tipologia di pazienti ad alto rischio, come il sito del tumore primario.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 92.86%, in disaccordo 7.14%, astenuto 0,0% (forte consenso).

Razionale. La chirurgia ortopedica maggiore, una storia di tumore maligno o un concomitante tumore maligno e lesioni gravi (comprese le fratture), rappresentano tutti fattori di rischio indipendenti per TEV ^{40,41}. Nella chirurgia ortopedica maggiore elettiva sono stati riportati tassi di TEV > 2% ^{42,43} mentre nei pazienti con un tumore maligno il tasso può arrivare fino al 15% o superarlo (a seconda di vari fattori come il trattamento concomitante, l'età e il tipo di tumore maligno) ⁴⁴, ed al 2-13% nei pazienti con una frattura patologica ⁴⁵⁻⁴⁸. Non è chiaro fino a che punto questi fattori di rischio indipendenti rappresentino un rischio combinato aggiuntivo di TEV nei pazienti sottoposti a osteosintesi di fratture patologiche o altri interventi chirurgici ortopedici con una storia di tumore maligno o tumori maligni concomitanti.

Data la coesistenza di diversi fattori di rischio individuali, è chiaro che questa categoria di pazienti dovrebbe essere considerata ad alto rischio di TEV ⁴⁹. Tuttavia, la linea guida più comunemente citata per la profilassi del TEV specifica per la chirurgia ortopedica, pubblicata dall'*American College of Chest Physicians* (ACCP) ⁴³, non fornisce una guida chiara sulle strategie profilattiche per questi pazienti. Quanto alla linea guida dell'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS), sebbene includa studi che riconoscono il cancro

come fattore di rischio per TEV, si concentra esclusivamente sulla chirurgia elettiva di sostituzione protesica dell'anca e del ginocchio ⁵⁰. Alcune indicazioni stratificate per il rischio esistono nella guida ACCP per la profilassi del TEV in pazienti chirurgici non ortopedici ⁵¹: si raccomanda la profilassi farmacologica con EBPM (Grado 1B) o eparina non frazionata a basse dosi (Grado 1B), rispetto all'assenza di profilassi, suggerendo l'aggiunta di profilassi meccanica con calze elastiche o compressione pneumatica intermittente (Grado 2C) per i pazienti ad alto rischio di TEV ma non ad alto rischio di complicanze emorragiche maggiori. Per i pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia addominale o pelvica per un tumore, si raccomanda una profilassi farmacologica postoperatoria di lunga durata (4 settimane) (Grado 1B).

La scelta di EBPM, durata prolungata della profilassi (fino a 35 giorni) e uso concomitante di compressione pneumatica intermittente trova riscontro nelle linee guida ACCP per la tromboprofilassi in chirurgia ortopedica, per i pazienti a più alto rischio di TEV ⁴³. Ciò trova ulteriore riscontro nelle linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Regno Unito che raccomandano una durata di un mese e l'aggiunta di fondaparinux come opzione per gli interventi chirurgici ortopedici a più alto rischio ⁵².

Complessivamente, le fratture patologiche delle ossa lunghe più comuni sono quelle del femore, della tibia e dell'omero ⁵³. La scarsa letteratura incentrata sul TEV e sulla profilassi in questa specifica popolazione di pazienti include solo un gruppo ristretto di studi osservazionali ^{45,46,54} tra i quali quasi nessuno include un confronto tra strategie di profilassi farmacologica. Ad esempio, Shallop et al. hanno esaminato retrospettivamente i tassi di TEV e la profilassi in 287 pazienti con fratture imminenti o patologiche delle ossa lunghe stabilizzate mediante inchiodamento endomidollare ⁵⁴. Hanno scoperto che gli agenti farmacologici più comunemente usati erano EBPM (60.4% dei casi) e warfarin (16.7% dei casi) e che i protocolli di tutti i centri inclusi prevedevano una profilassi farmacologica del TEV per due settimane dopo l'intervento. È importante sottolineare che il tipo di anticoagulante utilizzato non era associato allo sviluppo di TEV, il che fa pensare o a uno studio probabilmente sottodimensionato (dato il basso numero di eventi di TEV) oppure a un'utilità limitata delle strategie di profilassi adottate per incidere sul rischio di TEV in questa categoria di pazienti ad alto rischio ⁵⁴. Non si è osservata neanche una relazione tra la profilassi del TEV e le complicanze della ferita ⁵⁴. Un fattore che è risultato influire sul rischio di TEV è l'istologia primaria, con rischi di TEV più elevati osservati nei pazienti con un tumore primitivo del polmone ⁵⁴.

Analogamente, in una coorte di 85 fratture patologiche degli arti inferiori, Mioc et al. hanno rilevato che l'EBPM era l'agente di profilassi più comunemente usato e che non c'era alcuna associazione tra tipo di agente e TVP (l'EP non è stata considerata), suggerendo inoltre che in questi pazienti "dovrebbe essere utilizzato un protocollo di profilassi più aggressivo" ⁴⁵.

In conclusione, mentre è chiaro che i pazienti con un tumore maligno (o una storia di tumore maligno) sottoposti a chirurgia ortopedica o, specificamente, a osteosintesi di una frattura patologica sono ad alto rischio di TEV, l'attuale letteratura non supporta una chiara strategia di tromboprofilassi. Manca una guida basata sulle evidenze in merito al tipo di farmaco, alla durata della profilassi ed a come modificare le opzioni in base a fattori di rischio aggiuntivi come la sede del tumore primitivo. Esistono alcune indicazioni dalle attuali linee guida, ma sono necessari studi comparativi prospettici per perfezionare le raccomandazioni.

Bibliografia

40. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003 Sep;90(3):446-55.
41. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I9-16.
42. Farfan M, Bautista M, Bonilla G, Rojas J, Llin'as A, Navas J. Worldwide adherence to ACCP guidelines for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Thromb Res.* 2016 May;141:163-70.
43. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
44. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet.* 2021 Jul 3;398(10294):64-77.
45. Mioc ML, Prejbeanu R, Vermesan D, Haragus H, Niculescu M, Pop DL, Balanescu AD, Malita D, Deleanu B. Deep vein thrombosis following the treatment of lower limb pathologic bone fractures - a comparative study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Jul 11;19(1):213.

46. Aneja A, Jiang JJ, Cohen-Rosenblum A, Luu HL, Peabody TD, Attar S, Luo TD, Haydon RC. Thromboembolic Disease in Patients with Metastatic Femoral Lesions: A Comparison Between Prophylactic Fixation and Fracture Fixation. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Feb 15;99(4):315-23.
47. Janssen SJ, Kortlever JTP, Ready JE, Raskin KA, Ferrone ML, Hornicek FJ, Lozano-Calderon SA, Schwab JH. Complications After Surgical Management of Proximal Femoral Metastasis: A Retrospective Study of 417 Patients. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016 Jul;24(7):483-94.
48. Park KJ, Menendez ME, Mears SC, Barnes CL. Patients With Multiple Myeloma Have More Complications After Surgical Treatment of Hip Fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2016 Sep;7(3):158-62.
49. Bartlett MA, Mauck KF, Stephenson CR, Ganesh R, Daniels PR. Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis. *Mayo Clin Proc*. 2020 Dec;95(12):2775-98.
50. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
51. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e227S-77S.
52. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. 2019 Aug 13. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/resources/venous-thromboembolism-in-over-16s-reducing-the-risk-of-hospital-acquired-deep-vein-thrombosis-or-pulmonary-embolism-pdf1837703092165>
53. Hu YC, Lun DX, Wang H. Clinical features of neoplastic pathological fracture in long bones. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Sep;125(17):3127-32.
54. Shallop B, Starks A, Greenbaum S, Geller DS, Lee A, Ready J, Merli G, Maltenfort M, Abraham JA. Thromboembolism After Intramedullary Nailing for Metastatic Bone Lesions. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Sep 16;97(18):1503-11.

Ortopedia pediatrica

Q1 - I fattori di rischio per TEV a seguito di interventi ortopedici sono diversi tra bambini e adulti?

Risposta/Raccomandazione. Molti fattori di rischio per il tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti ortopedici pediatrici sono simili a quelli degli adulti, come l'età più avanzata (adolescenti), i traumi, i tumori maligni, alcune infezioni, i disturbi della coagulazione e una storia personale o familiare di TEV. Tuttavia, alcuni fattori di rischio di TEV riportati in letteratura per gli adulti (es. fumo) possono essere meno diffusi nei bambini e viceversa (es. trombofilia congenita).

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. Il TEV è una complicanza comune negli adulti sottoposti a chirurgia ortopedica e i fattori di rischio per questa patologia sono ben stabiliti. Al contrario, il TEV è estremamente raro nei pazienti ortopedici pediatrici ¹. È stata riportata un'incidenza di TEV dello 0.0515% nei pazienti pediatrici ricoverati a seguito di interventi ortopedici elettivi ²; l'incidenza sale a 0.10% quando si includono gli interventi non elettivi ³ e raggiunge un picco dello 0.68% nei pazienti traumatologici ^{4,5}. I dati epidemiologici hanno dimostrato che l'incidenza del TEV pediatrico è bimodale, con i tassi di incidenza più elevati nei neonati e negli adolescenti ⁶. Nei pazienti pediatrici il rischio di TEV aumenta in presenza di determinate patologie, come cardiopatia congenita, sindrome nefrosica, precedente splenectomia in pazienti con anemia emolitica, colectomia in pazienti con malattia infiammatoria intestinale, trombofilia congenita e altre malattie genetiche o metaboliche ⁷. La trombosi da catetere è la causa più comune di TEV pediatrico ⁸⁻¹⁰: i cateteri venosi centrali (CVC) possono danneggiare direttamente la parete del vaso, aumentare la turbolenza del flusso sanguigno, introdurre sostanze che danneggiano le cellule endoteliali e contenere materiali trombogeni.

A causa della complessa fisiopatologia dei pazienti pediatrici, i pazienti pediatrici ortopedici hanno fattori di rischio per TEV diversi rispetto alla controparte non ortopedica ^{11,12}. Attualmente, la letteratura suggerisce che i più comuni fattori di rischio per TEV nei pazienti ortopedici pediatrici sono l'età adolescenziale, i traumi, le infezioni, il cancro, i disturbi della coagulazione e una storia personale o familiare di TEV ^{9,11,13}.

I pazienti traumatologici pediatrici sono un sottogruppo identificabile a più alto rischio di TEV ¹⁴. Tuttavia, tale rischio non è uniforme tra i gruppi di età, con la maggior parte dei casi che si verificano nei bambini di età compresa tra 10 e 15 anni (0.1%). In uno studio Guzman et al. ⁴ hanno rilevato che i pazienti traumatologici

pediatriche più giovani (di età inferiore a 10 anni) avevano un rischio di TEV molto più basso rispetto agli adolescenti di età compresa tra 13 e 15 anni. Inoltre, i pazienti adolescenti più anziani (> 16 anni) assomigliavano fisiologicamente agli adulti e presentavano frequenze di TEV simili a quelle della popolazione adulta^{4,8,11,15-18}.

Un'altra specifica popolazione ortopedica pediatrica ad aumentato rischio di TEV sono i bambini con infezioni muscoloscheletriche come osteomielite o artrite settica, soprattutto se l'organismo infettante è lo *Staphylococcus aureus*^{9,19-23}. La gravità e la durata dell'aumento della proteina C-reattiva (PCR) possono predire lo sviluppo di TEV, con un aumento di 20 mg/l del picco di PCR associato a un aumento del 29% del rischio di trombosi²⁴.

In conclusione, sono disponibili pochi dati di alta qualità sui fattori di rischio per TEV nei pazienti ortopedici pediatrici, che sono in gran parte simili a quelli degli adulti quando si considerano le stesse condizioni di comorbidità. Sono necessari ulteriori studi per sviluppare protocolli di stratificazione del rischio specifici per i pazienti ortopedici pediatrici, con l'obiettivo di determinare quale sottogruppo di pazienti possa trarre beneficio dalla profilassi del TEV.

Bibliografia

1. Rohrer MJ, Cutler BS, MacDougall E, Herrmann JB, Anderson FA Jr, Wheeler HB. A prospective study of the incidence of deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Vasc Surg.* 1996 Jul;24(1):46-9, discussion :50.
2. Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, Siparsky G, Carry PM, Miller NH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Elective Pediatric Orthopaedic Patient. *J Pediatr Orthop.* 2016 Jan;36(1):101-9
3. Baker D, Sherrod B, McGwin G Jr, Ponce B, Gilbert S. Complications and 30-day Outcomes Associated With Venous Thromboembolism in the Pediatric Orthopaedic Surgical Population. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016 Mar;24(3):196-206.
4. Guzman D, Sabharwal S, Zhao C, Sabharwal S. Venous thromboembolism among pediatric orthopedic trauma patients: a database analysis. *J Pediatr Orthop B.* 2018 Mar;27(2):93-8.
5. Murphy RF, Naqvi M, Miller PE, Feldman L, Shore BJ. Pediatric orthopaedic lower extremity trauma and venous thromboembolism. *J Child Orthop.* 2015 Oct;9(5): 381-4.

6. Mahajerin A, Croteau SE. Epidemiology and Risk Assessment of Pediatric Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2017 Apr 10;5:68.
7. Gerotziafas GT. Risk factors for venous thromboembolism in children. *Int Angiol*. 2004 Sep;23(3):195-205.
8. Allen CJ, Murray CR, Meizoso JP, Ray JJ, Neville HL, Schulman CI, Namias N, Sola JE, Proctor KG. Risk factors for venous thromboembolism after pediatric trauma. *J Pediatr Surg*. 2016 Jan;51(1):168-71.
9. Kim SJ, Sabharwal S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: a systemic review and pooled analysis. *J Pediatr Orthop B*. 2014 Jul;23(4):389-93.
10. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost*. 2003 May;1(5):915-21.
11. Samineni AV, Sanborn R, Shea J, Cook D, May CJ, Heyworth BE, Shore BJ. Pediatric Venous Thromboembolism: Different Rates of Incidence, Anatomic Locations, and Risk Factors Between Orthopaedic and Nonorthopaedic Related Patients. *J Pediatr Orthop*. 2021 Jul 1;41(6):379-84.
12. Spentzouris G, Scriven RJ, Lee TK, Labropoulos N. Pediatric venous thromboembolism in relation to adults. *J Vasc Surg*. 2012 Jun;55(6):1785-93.
13. Shore BJ, Flaugh R, Shannon BA, Curran P, Hogue G. Preoperative Considerations for Teenagers Undergoing Orthopaedic Surgery: VTE Prevention, Mental Health Assessment, Vaping, and Drug Addiction. *J Pediatr Orthop*. 2021 Jul 1;41(Suppl 1):S64-9.
14. Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, Mackenzie E, Rivara FP. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. *J Trauma*. 2002 May; 52(5):922-7.
15. Vu LT, Nobuhara KK, Lee H, Farmer DL. Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Pediatr Surg*. 2008 Jun;43(6):1095-9.
16. Sabharwal S, Zhao C, Passanante M. Venous thromboembolism in children: details of 46 cases based on a follow-up survey of POSNA members. *J Pediatr Orthop*. 2013 Oct-Nov;33(7):768-74.
17. Dhaliwal J. Venous Thromboembolism after Trauma: When Do Children Become Adults? *J Emerg Med*. 2014;46(6):874-5.
18. Padhye K, El-Hawary R, Price V, Stevens S, Branchford B, Kulkarni K. Development of a perioperative venous thromboembolism prophylaxis algorithm for pediatric orthopedic surgical patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020 Mar;37(2): 109-18.

19. Letts M, Lalonde F, Davidson D, Hosking M, Halton J. Atrial and venous thrombosis secondary to septic arthritis of the sacroiliac joint in a child with hereditary protein C deficiency. *J Pediatr Orthop.* 1999 Mar-Apr;19(2):156-60.
20. Walsh S, Phillips F. Deep vein thrombosis associated with pediatric musculoskeletal sepsis. *J Pediatr Orthop.* 2002 May-Jun;22(3):329-32.
21. Crary SE, Buchanan GR, Drake CE, Journeycake JM. Venous thrombosis and thromboembolism in children with osteomyelitis. *J Pediatr.* 2006 Oct;149(4): 537-41.
22. Vander Have KL, Karmazyn B, Verma M, Caird MS, Hensinger RN, Farley FA, Lubicky JP. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute musculoskeletal infection in children: a game changer. *J Pediatr Orthop.* 2009 Dec;29(8):927-31.
23. Ligon JA, Journeycake JM, Josephs SC, Tareen NG, Lindsay EA, Copley LAB. Differentiation of Deep Venous Thrombosis Among Children With or Without Osteomyelitis. *J Pediatr Orthop.* 2018 Nov/Dec;38(10):e597-603.
24. Amaro E, Marvi TK, Posey SL, Benvenuti MA, An TJ, Dale KM, Lovejoy SA, Martus JE, Johnson ME, Mencia GA, Moore-Lotridge SN, Thomsen IP, Schoenecker JG. CReactive Protein Predicts Risk of Venous Thromboembolism in Pediatric Musculoskeletal Infection. *J Pediatr Orthop.* 2019 Jan;39(1):e62-7.

Q2 - Esistono metodi specifici di stratificazione del rischio di TEV nei pazienti pediatrici sottoposti a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. I fattori di rischio più comunemente riportati per il TEV nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia ortopedica sono l'adolescenza, il posizionamento di CVC, l'obesità, i traumi e l'uso di contraccettivi orali. Attualmente non esistono strumenti standardizzati sufficientemente sviluppati per cogliere tutti questi fattori. A causa della bassa incidenza di TEV nella popolazione pediatrica, la tromboprofilassi farmacologica non deve essere utilizzata di routine, se non in soggetti ad alto rischio che possono essere identificati con l'uso di semplici domande di *screening*.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. Numerosi studi hanno documentato l'aumento del rischio di TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica. È stato ampiamente riportato che l'incidenza di TEV è più bassa nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti ²⁵⁻³⁰. La letteratura esistente documenta varie caratteristiche del paziente, comorbidità e variabili perioperatorie che possono essere correlate con l'aumento del rischio di TEV tra i pazienti ortopedici pediatrici. Sulla base di questi studi sono stati proposti numerosi strumenti di *screening* e algoritmi di valutazione del rischio di TEV per guidare la stratificazione del rischio e fornire informazioni utili alla decisione clinica in merito all'uso di strategie di tromboprofilassi ³¹⁻³³. Comunque, rispetto alle linee guida sul TEV esistenti per i pazienti adulti, le attuali informazioni sui pazienti pediatrici sono state mal sintetizzate, senza un chiaro consenso sui fattori predittivi indipendenti di rischio di TEV. Studi precedenti sono stati limitati da un focus clinico ristretto (ad esempio, solo pazienti con trauma agli arti inferiori), troppo pochi eventi di TEV per identificare correlazioni significative, variabili confondenti non controllate e risultati contrastanti rispetto a studi pubblicati precedentemente. Ne consegue che le linee guida sulla profilassi del TEV si basano su metodi di stratificazione del rischio apparentemente discordanti. È stata condotta una revisione della letteratura attuale sui fattori di rischio per TEV tra i pazienti ortopedici pediatrici, nel tentativo di valutare l'affidabilità di studi recenti e di valutare i metodi di stratificazione del rischio più ampiamente adottati per questa categoria di pazienti.

Gli studi sulla popolazione pediatrica citano costantemente l'età più avanzata e l'adolescenza come i fattori di rischio più comuni per TEV ^{26-28,34-38}. Jain et al. ³⁵ hanno riferito che per ogni anno di età l'incidenza di TEV aumenta di 1.37 volte ($p < 0.01$) tra i pazienti di età ≤ 18 anni sottoposti ad artrodesi vertebrale. Samineni et al. ³⁷ hanno riscontrato che l'età media dei pazienti ortopedici con TEV era 15.2 anni, rispetto a 9.9 anni dei pazienti non ortopedici ($p < 0.0001$). Murphy et al. e Guzman et al. hanno riferito che l'età media dei bambini che avevano sviluppato TEV o che non lo avevano sviluppato erano, rispettivamente, 16.9 anni vs a 15.1 anni ($p = 0.01$) e 17 anni vs a 12 anni ^{34,39}. Van Arendonk et al. hanno suddiviso la loro popolazione di pazienti in studio e rilevato i seguenti profili di rischio per ogni sottogruppo di età: 0-12 anni (odds ratio [OR] 1), 13-15 anni (OR 1.96, $p < 0.001$), 16-21 anni (OR 3.77, $p < 0.001$). Solo uno studio ha affermato di non aver trovato un'associazione tra età e rischio di TEV, ma gli autori non sono stati in grado di identificare alcun fattore di rischio ⁴⁰. Complessivamente, gli studi hanno riportato che l'aumento dell'età (in genere oltre i 12 anni), aumenta il rischio di TEV.

Una variabile perioperatoria frequentemente riportata associata ad aumentato rischio di TEV è la presenza di un CVC o di un CVC ad inserzione periferica (PICC) ^{34,36,38,41,42}. Van Arendonk et al. hanno rilevato che la presenza di un PICC aumenta l'OR per la diagnosi di TEV a 1.33 ($p < 0.001$) ³⁸. Più recentemente, Baker et al. hanno suggerito che la fisiopatologia di questa relazione possa riguardare l'infezione del flusso sanguigno associata a CVC ($p < 0.001$) ⁴¹.

Un'altra comorbidità del paziente citata comunemente e nota per aumentare il rischio di TEV è l'obesità o una sindrome metabolica ^{26,27,34,38}. Van Arendonk et al. hanno riportato un OR di 3.03 per lo sviluppo di TEV tra pazienti obesi rispetto a pazienti con un indice di massa corporea (IMC) normale ($p < 0.001$) ³⁸. Anche la degenza ospedaliera prolungata è stata associata a un aumento del rischio di TEV. Tuttavia, può essere complesso desumere relazioni causali poiché i pazienti possono avere altre comorbidità mediche o fattori socioeconomici che possono influenzare questa variabile ^{26,34,38,41}.

Il focus clinico limitato della maggior parte degli articoli esaminati rende difficile analizzare la distribuzione di diversi tipi di lesioni tra i pazienti che sviluppano TEV in questo ambito. Nel complesso, si è riscontrato che i pazienti pediatrici con fratture multiple, o con politrauma, hanno maggiori probabilità di una diagnosi di TEV durante le cure ortopediche ^{26,28,34,38}. Inoltre, l'associazione tra *Injury Severity Score* (ISS) e diagnosi di TEV è stata ulteriormente convalidata da Van Arendonk et al., che hanno riscontrato una relazione diretta tra i due: lieve infortunio, ISS < 9 (OR: 1, riferimento); lesione moderata, ISS 9-15 (OR: 3.95, $p < 0.001$); lesione grave, ISS 16-24 (OR: 5.94, $p < 0.001$); lesione molto grave, ISS 25-75 (OR: 7.9, $p < 0.001$). Gli autori hanno anche riscontrato una relazione simile tra il rischio di TEV e un peggioramento del punteggio della scala del coma di Glasgow (GCS) ³⁸.

Alcune prove suggeriscono che i pazienti con malattie neuromuscolari o altre sindromi possono essere maggiormente a rischio di TEV ^{26,35}. Jain et al. hanno riportato che tra i pazienti pediatrici con patologie della colonna vertebrale, i bambini con scoliosi idiopatica hanno mostrato la più bassa incidenza di TEV dopo intervento chirurgico correttivo della colonna vertebrale (OR: 1, riferimento). In confronto, i bambini con scoliosi/cifoscoliosi congenita o secondaria ad altre patologie avevano un rischio molto più elevato (rispettivamente OR: 4.21, $p = 0.04$ e OR: 7.14, $p < 0.01$). Inoltre, i bambini con fratture toracolombari sottoposti a intervento di chirurgia vertebrale sono risultati avere la più alta incidenza di TEV (OR: 12.59, $p <$

0.01)³⁵. Allo stesso modo, Georgopoulos et al. (2016) hanno riferito che i disturbi neuromuscolari e neurologici erano significativamente associati al TEV ($p = 0.0042$)²⁶.

Nella presente revisione sono stati presi in considerazione numerosi altri fattori associati al TEV. Tuttavia, un consenso su queste variabili si basava su informazioni limitate. Due studi hanno suggerito che uno stato di intubazione del paziente fosse associato allo sviluppo di TEV nella popolazione ortopedica pediatrica^{38,41}. Inoltre, uno studio ha riportato il tempo di tourniquet prolungato negli adolescenti sottoposti a artroscopia del ginocchio²⁷. La maggior parte delle prove indica che maschi e femmine sono entrambi vulnerabili al TEV e che il sesso del paziente non è un fattore predittivo significativo del rischio di TEV^{27,35,38,40}.

Esiste un numero limitato di strumenti di *screening* per TEV utilizzati specificamente per i pazienti ortopedici pediatrici^{31-33,39}. I fattori di rischio comunemente evidenziati nella popolazione pediatrica includono l'età più elevata, l'obesità, l'uso di CVC e un'anamnesi familiare positiva o individuale pregressa di TEV. Padhye et al. hanno sviluppato uno strumento di *screening* che assegna un punto a ciascuno dei seguenti fattori di rischio: età > 14 anni, IMC > 30 kg/m², mobilità limitata o alterata > 48 ore, anomalie del flusso cardiovascolare, sindromi metaboliche, uso di CVC, intervento chirurgico prolungato > 120 minuti e intervento chirurgico ripetuto/complicato. Se i pazienti hanno un punteggio ≥ 4 , si consiglia la consulenza ematologica urgente; inoltre, i pazienti dovrebbero essere automaticamente considerati per la tromboprofilassi farmacologica e meccanica³³. In un altro studio, Ellis et al. hanno riferito dell'efficacia di uno strumento di *screening* che classifica i fattori di rischio come ad alto rischio (anamnesi familiare o pregressa di TEV), rischio maggiore (contraccettivi orali, CVC e cancro) e rischio minore (obesità e altre varie comorbilità). L'uso dello strumento di *screening* ha aumentato significativamente la sensibilità per l'identificazione di fattori di rischio come una storia familiare di trombi ($p < 0.001$), una storia di precedenti trombi ($p = 0.059$), aborti ricorrenti nella famiglia ($p = 0.010$) e l'esposizione al fumo ($p = 0.062$)³¹. Entrambi gli studi hanno raccomandato di iniziare la profilassi del TEV in base al numero e/o alla gravità dei fattori di rischio determinati dai rispettivi strumenti di *screening*^{31,33}.

Un recente studio di MacNevin et al. ha valutato l'efficacia di uno strumento di *screening* perioperatorio del TEV preesistente. Analogamente ai due precedenti strumenti di *screening*, i pazienti sono stati classificati per "livelli di rischio" in base ai relativi "punteggi di rischio": Livello 1 a basso rischio (punteggio di rischio da 0 a 2), Livello 2 a rischio moderato (punteggio di rischio 3) e Livello 3 ad alto rischio (punteggio di rischio ≥ 4).

Sebbene nello studio non siano stati riportati fattori di rischio specifici, si è riscontrata una riduzione significativa (4.09% vs 2.13%, $p = 0.046$) nell'uso della tromboprofilassi nel gruppo di pazienti chirurgici dopo l'implementazione dello strumento di *screening*. I pazienti a rischio moderato e ad alto rischio avevano anche maggiori probabilità di essere sottoposti a interventi chirurgici ortopedici, interventi chirurgici per la scoliosi e interventi all'anca ³².

Infine, in un recente sondaggio tra gli associati della *Pediatric Orthopaedic Society of North America* (POSNA), gli intervistati hanno riportato l'uso di pillole contraccettive orali (OCP) (81.2%), una storia familiare di trombosi (72.8%) e l'obesità (70.7%) come i principali fattori di rischio che utilizzavano per guidare l'attuazione della tromboprofilassi farmacologica e meccanica nei loro pazienti ³⁹. La più alta frequenza di utilizzo di tromboprofilassi si è registrata per gli interventi di traumatologia (65%), l'artrodesi vertebrale (64%) e la ricostruzione dell'anca (60%) mentre la frequenza è stata notevolmente inferiore per gli interventi chirurgici su pazienti con diagnosi neuromuscolare (34%, $p < 0.001$) ³⁶. Van Arendonk et al. hanno parimenti riportato un aumento dell'OR per TEV in pazienti traumatologici con un ISS elevato ³⁸.

In sintesi, l'età più elevata, l'inserimento di CVC, l'obesità, i traumi e l'uso di OCP sono i fattori di rischio per TEV più comunemente riportati nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia ortopedica. Al momento, non esistono strumenti standardizzati sufficientemente sviluppati per catturare tutti questi fattori. A causa della bassa incidenza di TEV nella popolazione pediatrica, la profilassi farmacologica per il TEV non dovrebbe essere attuata di routine tranne che in soggetti ad alto rischio che possono essere identificati con semplici domande di *screening*.

Bibliografia

25. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D, et al Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994 Mar 1;83(5): 1251-7.
26. Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, Siparsky G, Carry PM, Miller NH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Elective Pediatric Orthopaedic Patient. *J Pediatr Orthop*. 2016 Jan;36(1):101-9.
27. Murphy RF, Heyworth B, Kramer D, Naqvi M, Miller PE, Yen YM, Kocher MS, Shore BJ. Symptomatic Venous Thromboembolism After Adolescent Knee Arthroscopy. *J Pediatr Orthop*. 2019 Mar;39(3):125-9.

28. Murphy RF, Naqvi M, Miller PE, Feldman L, Shore BJ. Pediatric orthopaedic lower extremity trauma and venous thromboembolism. *J Child Orthop*. 2015 Oct;9(5): 381-4.
29. Sandoval JA, Sheehan MP, Stonerock CE, Shafique S, Rescorla FJ, Dalsing MC. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. *J Vasc Surg*. 2008 Apr;47(4): 837-43.
30. Victoria T, Mong A, Altes T, Jawad AF, Hernandez A, Gonzalez L, Raffini L, Kramer SS. Evaluation of pulmonary embolism in a pediatric population with high clinical suspicion. *Pediatr Radiol*. 2009 Jan;39(1):35-41.
31. Ellis HB Jr, Sabatino MJ, Clarke Z, Dennis G, Fletcher AL, Wyatt CW, Zia A, Wilson PL. The Importance of a Standardized Screening Tool to Identify Thromboembolic Risk Factors in Pediatric Lower Extremity Arthroscopy Patients. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 May 1;27(9):335-43.
32. MacNevin W, Padhye K, Alkhalife Y, Price V, El-Hawary R, Branchford BR, Stevens S, Kulkarni K. Optimizing pharmacologic thromboprophylaxis use in pediatric orthopedic surgical patients through implementation of a perioperative venous thromboembolism risk screening tool. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Feb; 68(2):e28803.
33. Padhye K, El-Hawary R, Price V, Stevens S, Branchford B, Kulkarni K. Development of a perioperative venous thromboembolism prophylaxis algorithm for pediatric orthopedic surgical patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020 Mar;37(2): 109-18.
34. Guzman D, Sabharwal S, Zhao C, Sabharwal S. Venous thromboembolism among pediatric orthopedic trauma patients: a database analysis. *J Pediatr Orthop B*. 2018 Mar;27(2):93-8.
35. Jain A, Karas DJ, Skolasky RL, Sponseller PD. Thromboembolic complications in children after spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Jul 15;39(16): 1325-9.
36. Sabharwal S, Zhao C, Passanante M. Venous thromboembolism in children: details of 46 cases based on a follow-up survey of POSNA members. *J Pediatr Orthop*. 2013 Oct-Nov;33(7):768-74.
37. Samineni AV, Sanborn R, Shea J, Cook D, May CJ, Heyworth BE, Shore BJ. Pediatric Venous Thromboembolism: Different Rates of Incidence, Anatomic Locations, and Risk Factors Between Orthopaedic and Nonorthopaedic Related Patients. *J Pediatr Orthop*. 2021 Jul 1;41(6):379-84.
38. Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, Colombani PM, Stewart FD, Haut ER. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? *JAMA Surg*. 2013 Dec;148(12):1123-30.

39. Murphy RF, Williams D, Hogue GD, Spence DD, Epps H, Chambers HG, Shore BJ. Prophylaxis for Pediatric Venous Thromboembolism: Current Status and Changes Across Pediatric Orthopaedic Society of North America From 2011. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020 May 1;28(9):388-94.
40. Allahabadi S, Faust M, Swarup I. Venous Thromboembolism After Pelvic Osteotomy in Adolescent Patients: A Database Study Characterizing Rates and Current Practices. *J Pediatr Orthop*. 2021 May-Jun 1;41(5):306-11.
41. Baker D, Sherrod B, McGwin G Jr, Ponce B, Gilbert S. Complications and 30- day Outcomes Associated With Venous Thromboembolism in the Pediatric Orthopaedic Surgical Population. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016 Mar;24(3): 196-206.
42. Shore BJ, Hall M, Matheney TH, Snyder B, Trenor CC 3rd, Berry JG. Incidence of Pediatric Venous Thromboembolism After Elective Spine and Lower-Extremity Surgery in Children With Neuromuscular Complex Chronic Conditions: Do we Need Prophylaxis? *J Pediatr Orthop*. 2020 May/Jun;40(5):e375-9.

Q3 - Nei pazienti pediatrici sottoposti a interventi ortopedici, la maturità scheletrica e il genere influenzano la scelta della profilassi del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Il genere non influenza la scelta della profilassi per il TEV. Comunque i pazienti pediatrici ad alto rischio di età ≥ 13 anni possono trarre beneficio dalla profilassi del TEV.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. Diverse linee guida di pratica clinica (CPG) hanno ripetutamente identificato l'adolescenza come un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di TEV. Per contro, il genere del paziente non è stato riconosciuto come fattore di rischio per lo sviluppo di TEV. La maggior parte degli studi si riferisce alla maturità scheletrica come età cronologica e alcuni autori usano anche termini come "pubertà" e "adolescenza"⁴³⁻⁴⁸. A differenza degli adulti, vi è scarsità di prove su rischi e benefici della tromboprofilassi nei bambini. Inoltre, la maggior parte degli studi esistenti è stata condotta su pazienti pediatrici che avevano subito lesioni traumatiche⁴⁹⁻⁵² e pochissimi studi hanno valutato pazienti sottoposti a interventi ortopedici elettivi⁵³⁻⁵⁶.

Le misure per prevenire il TEV comprendono la deambulazione postoperatoria precoce, la profilassi meccanica e la profilassi farmacologica. La soglia di rischio di TEV per la somministrazione della profilassi deve valutare

sia il danno di un evento TEV, sia i possibili effetti collaterali sfavorevoli causati dall'agente profilattico stesso⁵⁷⁻⁶⁶.

La maggior parte degli studi che valutano l'incidenza di TEV nei pazienti pediatrici non ha mostrato differenze di rischio rispetto al genere⁶⁷⁻⁷⁵. Alcuni studi isolati hanno identificato il genere femminile come fattore che contribuisce, ma il livello di contributo al rischio è risultato trascurabile rispetto ad altri fattori di rischio^{76,77}. L'età precisa in cui i pazienti pediatrici sono a più alto rischio di TEV rimane sconosciuta. Ad oggi le prove suggeriscono che nei pazienti pediatrici sottoposti a interventi ortopedici i bambini di età ≥ 13 anni sono a più alto rischio di sviluppare TEV^{78,79}.

A causa della bassa incidenza di TEV nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia ortopedica, e dei considerevoli rischi associati alla somministrazione di tromboprofilassi, non si può raccomandare la tromboprofilassi generalizzata⁷². L'età in cui un paziente pediatrico è considerato a rischio significativo di TEV rimane una questione controversa. I limiti di età per il rischio di TEV tendono a variare da 9 a 15 anni. L'ambivalenza nei confronti dell'età e del rischio si riflette al meglio in uno studio nazionale multidisciplinare di consenso sul TEV nei traumi pediatrici, che ha rilevato che il rischio di TEV sembra aumentare nella prima adolescenza e continua ad aumentare nella prima età adulta⁷². In un'indagine sulle pratiche di traumatologia pediatrica il 13% dei centri traumatologici ha descritto il proprio utilizzo della profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM) in pazienti di età compresa tra 11 e 15 anni come "spesso" o "sempre". Inoltre, l'incidenza è aumentata al 57% nei pazienti di età compresa tra 16 e 20 anni⁴⁶.

Nel 2017 la *Pediatric Trauma Society* (PTS), in collaborazione con l'*Eastern Association of Surgery for Trauma* (EAST), ha condotto una revisione sistematica e pubblicato CPG sulla profilassi del TEV nei traumi pediatrici⁸⁰, raccomandando di prendere in considerazione la tromboprofilassi farmacologica e/o meccanica in tutti i pazienti pediatrici con trauma di età ≥ 15 anni e a basso rischio di sanguinamento. Tuttavia, per l'inadeguatezza dei dati disponibili, il significato di queste CPG è limitato. Inoltre, non ci sono prove a sostegno di una sorveglianza di routine con *screening* ecografico per il TEV nei bambini che hanno subito un trauma⁸¹. In uno studio Hanson et al.⁷⁹ hanno concluso che nonostante la bassa incidenza di TEV, dati emergenti indicano che i pazienti adolescenti con lesioni gravi sono a rischio significativo di sviluppare TEV. Poiché il rischio emorragico con dosi profilattiche di EBPM è piuttosto basso, gli adolescenti che presentano lesioni traumatiche gravi sono una tipologia di pazienti che può trarre grande beneficio dall'implementazione

di un protocollo per la profilassi del TEV. In combinazione con la profilassi meccanica, l'EBPM è appropriata per molti pazienti adolescenti con traumi gravi che hanno un basso rischio emorragico. Le CPG sulla mobilizzazione postoperatoria precoce ed energica hanno contribuito a ridurre drasticamente l'insorgenza di TEV e devono continuare a far parte dello standard terapeutico.

In una recente metanalisi di studi sui fattori di rischio di TEV e sui modelli di valutazione del rischio di TEV, Mahajerin et al.⁸⁰ hanno riscontrato che tra i bambini a basso rischio di sanguinamento ricoverati in ospedale per una lesione traumatica, dovrebbe essere presa in considerazione la profilassi farmacologica per quelli di età > 15 anni e per i bambini più giovani in età postpuberale con punteggio di gravità della lesione (ISS) > 25. Inoltre, si sconsiglia l'uso della profilassi farmacologica di routine nei bambini in età prepuberale, anche in presenza di un ISS > 25. Allo stesso modo, le attuali linee guida EAST affermano che la profilassi farmacologica debba essere utilizzata solo nei bambini di età ≥ di 15 anni o nei bambini postpuberali di età < 15 anni con un ISS > 25. Tuttavia, queste linee guida non sono definitive per la mancanza di dati a supporto e per la qualità complessivamente bassa delle prove.

Nonostante la scarsità di prove a sostegno di algoritmi di trattamento affidabili, sono state stabilite delle CPG sulla gestione del TEV in pediatria. Tutte, in generale, hanno identificato l'adolescenza e l'età più avanzata come fattori di rischio indipendenti e hanno indicato specifici limiti di età per la somministrazione di determinati agenti di tromboprofilassi^{82,83}. Sebbene l'incidenza complessiva di TEV nei pazienti pediatrici si mantenga bassa, l'identificazione di un agente profilattico che sia sicuro ed efficace resta una sfida. Attualmente non esiste un algoritmo di trattamento affidabile per la gestione del TEV nei pazienti pediatrici e sono necessari ulteriori studi clinici per favorirne lo sviluppo.

Bibliografia

43. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TI, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics*. 2008 Feb; 121(Suppl 3):S172-91.
44. Ishola T, Kirk SE, Guffey D, Voigt K, Shah MD, Srivaths L. Risk factors and comorbidities in adolescent thromboembolism are different than those in younger children. *Thromb Res*. 2016 May;141:178-82.
45. Meier KA, Clark E, Tarango C, Chima RS, Shaughnessy E. Venous thromboembolism in hospitalized adolescents: an approach to risk assessment and prophylaxis. *Hosp Pediatr*. 2015 Jan;5(1):44-51.

46. O'Brien SH, Haley K, Kelleher KJ, Wang W, McKenna C, Gaines BA. Variation in DVT prophylaxis for adolescent trauma patients: a survey of the Society of Trauma Nurses. *J Trauma Nurs.* 2008 Apr-Jun;15(2):53-7.
47. Sherrod BA, McClugage SG 3rd, Mortellaro VE, Aban IB, Rocque BG. Venous thromboembolism following inpatient pediatric surgery: Analysis of 153,220 patients. *J Pediatr Surg.* 2019 Apr;54(4):631-9.
48. Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, Colombani PM, Stewart FD, Haut ER. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? *JAMA Surg.* 2013 Dec;148(12):1123-30.
49. Hanson SJ, Punzalan RC, Christensen MA, Ghanayem NS, Kuhn EM, Havens PL. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children with cardiac disease. *Pediatr Cardiol.* 2012 Jan;33(1): 103-8.
50. Harris DA, Lam S. Venous thromboembolism in the setting of pediatric traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Apr;13(4):448-55.
51. O'Brien SH, Candrilli SD; O'Brien SH. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med.* 2011 May;12(3):251-6.
52. Chima RS, Hanson SJ. Venous Thromboembolism in Critical Illness and Trauma: Pediatric Perspectives. *Front Pediatr.* 2017 Mar 13;5:47.
53. Murphy RF, Williams D, Hogue GD, Spence DD, Epps H, Chambers HG, Shore BJ. Prophylaxis for Pediatric Venous Thromboembolism: Current Status and Changes Across Pediatric Orthopaedic Society of North America From 2011. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020 May 1;28(9):388-94.
54. Jain A, Karas DJ, Skolasky RL, Sponseller PD. Thromboembolic complications in children after spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014 Jul 15;39(16): 1325-9.
55. Odent T, de Courtivron B, Gruel Y. Thrombotic risk in children undergoing orthopedic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020 Feb;106(1S): S109-14.
56. Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, Siparsky G, Carry PM, Miller NH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Elective Pediatric Orthopaedic Patient. *J Pediatr Orthop.* 2016 Jan;36(1):101-9.
57. Azu MC, McCormack JE, Scriven RJ, Brebbia JS, Shapiro MJ, Lee TK. Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients: is prophylaxis necessary? *J Trauma.* 2005 Dec;59(6):1345-9.

58. Badawy SM, Rychlik K, Sharathkumar AA. Current Practice of Pharmacological Thromboprophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Children: A Survey of Pediatric Hemostasis and Thrombosis Experts in North America. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 May; 38(4):301-7.
59. Bidlingmaier C, Kenet G, Kurnik K, Mathew P, Manner D, Mitchell L, Krümpel A, Nowak-Gottl U. Safety and efficacy of low molecular weight heparins in children: a systematic review of the literature and meta-analysis of single-arm studies. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Oct;37(7):814-25.
60. Culbert MH, Hamidi M, Zeeshan M, Hanna K, Romero A, Joseph B, O’Keeffe T. Retrospective Analysis of Low-Molecular-Weight Heparin and Unfractionated Heparin in Pediatric Trauma Patients: A Comparative Analysis. *J Surg Res*. 2020 May;249: 121-9.
61. Faustino EVS, Hanson S, Spinella PC, Tucci M, O’Brien SH, Nunez AR, Yung M, Truemper E, Qin L, Li S, Marohn K, Randolph AG; PROphylaxis against ThRombosis prACTice (PROTRACT) Study Investigators of the PALISI BloodNet. A multinational study of thromboprophylaxis practice in critically ill children. *Crit Care Med*. 2014 May;42(5):1232-40.
62. Faustino EVS, Patel S, Thiagarajan RR, Cook DJ, Northrup V, Randolph AG. Survey of pharmacologic thromboprophylaxis in critically ill children. *Crit Care Med*. 2011 Jul;39(7):1773-8.
63. Hofmann S, Knoefler R, Lorenz N, Siegert G, Wendisch J, Mueller D, Taut-Sack H, Dinger J, Kabus M. Clinical experiences with low-molecular weight heparins in pediatric patients. *Thromb Res*. 2001 Sep 1;103(5):345-53.
64. O’Brien SH, Klima J, Gaines BA, Betz S, Zenati MS. Utilization of low-molecularweight heparin prophylaxis in pediatric and adolescent trauma patients. *J Trauma Nurs*. 2012 Apr-Jun;19(2):117-21.
65. Raffini L, Trimarchi T, Beliveau J, Davis D. Thromboprophylaxis in a pediatric hospital: a patient-safety and quality-improvement initiative. *Pediatrics*. 2011 May; 127(5):e1326-32.
66. Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, Stroud MA, Streck CJ. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *J Pediatr Surg*. 2013 Jun;48(6):1413-21.
67. Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, Ayala I, Barrett L, Branchford BR, Streiff M, Takemoto C, Goldenberg NA. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. *J Pediatr*. 2014 Oct;165(4):793-8.

68. Faustino EVS. is It's Time to ROCKIT: Predicting Venous Thrombosis in Children After Trauma. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 May;17(5):458-9.
69. Guzman D, Sabharwal S, Zhao C, Sabharwal S. Venous thromboembolism among pediatric orthopedic trauma patients: a database analysis. *J Pediatr Orthop B*. 2018 Mar;27(2):93-8.
70. Mahajerin A, Branchford BR, Amankwah EK, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, Goldenberg NA. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models. *Haematologica*. 2015 Aug;100(8):1045-50.
71. Mahajerin A, Croteau SE. Epidemiology and Risk Assessment of Pediatric Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2017 Apr 10;5:68.
72. MacNevin W, Padhye K, Alkhalife Y, Price V, El-Hawary R, Branchford BR, Stevens S, Kulkarni K. Optimizing pharmacologic thromboprophylaxis use in pediatric orthopedic surgical patients through implementation of a perioperative venous thromboembolism risk screening tool. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Feb; 68(2):e28803.
73. Padhye K, El-Hawary R, Price V, Stevens S, Branchford B, Kulkarni K. Development of a perioperative venous thromboembolism prophylaxis algorithm for pediatric orthopedic surgical patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020 Mar;37(2): 109-18.
74. Sharathkumar AA, Biss T, Kulkarni K, Ahuja S, Regan M, Male C, Revel-Vilk S; SSC Subcommittee on Pediatrics and Neonatal T&H of the ISTH. Epidemiology and outcomes of clinically unsuspected venous thromboembolism in children: A systematic review. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1100-12.
75. Yen J, Van Arendonk KJ, Streiff MB, McNamara L, Stewart FD, Conner KG, Thompson RE, Haut ER, Takemoto CM. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Pediatric Trauma Patients and Validation of a Novel Scoring System: The Risk of Clots in Kids With Trauma Score. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 May;17(5):391-9.
76. Connelly CR, Laird A, Barton JS, Fischer PE, Krishnaswami S, Schreiber MA, Zonies DH, Watters JM. A Clinical Tool for the Prediction of Venous Thromboembolism in Pediatric Trauma Patients. *JAMA Surg*. 2016 Jan;151(1):50-7.
77. Carrillo LA, Kumar A, Harting MT, Pedroza C, Cox CSJ Jr. Venous thromboembolism risk factors in a pediatric trauma population. *Pediatr Surg Int*. 2019 Apr;35(4):487-93.

78. Petty JK. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma patient. *Semin Pediatr Surg.* 2017 Feb;26(1):14-20.
79. Hanson SJ, Faustino EVS, Mahajerin A, O'Brien SH, Streck CJ, Thompson AJ, Petrillo TM, Petty JK. Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in pediatric trauma patients: A national, multidisciplinary consensus study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016 May;80(5):695-701.
80. Mahajerin A, Petty JK, Hanson SJ, Thompson AJ, O'Brien SH, Streck CJ, Petrillo TM, Faustino EV. Prophylaxis against venous thromboembolism in pediatric trauma: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma and the Pediatric Trauma Society. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Mar; 82(3):627-36.
81. Landisch RM, Hanson SJ, Punzalan RC, Braun K, Cassidy LD, Gourlay DM. Efficacy of surveillance ultrasound for venous thromboembolism diagnosis in critically ill children after trauma. *J Pediatr Surg.* 2018 Nov;53(11):2195-201.
82. Braga AJ, Young AER. Preventing venous thrombosis in critically ill children: what is the right approach? *Paediatr Anaesth.* 2011 Apr;21(4):435-40.
83. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, Vesely SK. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e737S-801S. Erratum in: *Chest.* 2014 Dec;146(6):1694.

Q4 - Nei bambini con patologie neuromuscolari croniche la profilassi di routine del TEV è necessaria?

Risposta/Raccomandazione. Nei bambini con patologie neuromuscolari croniche il rischio complessivo di TEV è molto basso e la profilassi di routine del TEV non è necessaria, a meno che non siano identificati ulteriori fattori di rischio di TEV.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale: Rispetto agli adulti, l'incidenza di TEV nei bambini è significativamente più bassa⁸⁴⁻⁸⁶. Ampi studi multicentrici sul TEV pediatrico hanno riportato un'incidenza di 5.3 per 10000 ricoveri ospedalieri e 0.7 per 100000 bambini^{86,87}. Più dell'80% degli eventi di TEV pediatrico si verifica in bambini che hanno uno o più

fattori di rischio ⁸⁸. Inoltre, l'incidenza del TEV "idiopatico" è solo del 5% nei bambini, rispetto al 40% negli adulti ⁸⁹⁻⁹⁴. L'incidenza di TEV in età pediatrica ha una distribuzione bimodale, con le percentuali più alte riportate nei bambini di età compresa tra 1 e 23 mesi e nelle femmine adolescenti ^{90,95}. I picchi di incidenza negli adolescenti sono dovuti all'uso di contraccettivi, al fumo e all'obesità. Inoltre, la composizione del sistema emostatico negli adolescenti è contemporaneamente in transizione verso quella paragonabile del sistema dell'adulto ^{96,97}. Nonostante le differenze significative tra TEV pediatrico e dell'adulto quanto a epidemiologia e fisiopatologia, la maggior parte delle linee guida di gestione clinica per i pazienti pediatrici sono estrapolate dalla letteratura relativa agli adulti, in assenza di prove mirate ^{97,98}. Nel 2000 Feudtner et al. ⁹⁹ hanno sviluppato la definizione di bambini con malattie croniche complesse (CCC) nell'ambito della quale esistono 12 categorie. La definizione di malattie croniche complesse neuromuscolari (NCCC) abbraccia una serie di condizioni patologiche tra cui paralisi cerebrale, spina bifida, malformazioni cerebrali, distrofia muscolare ed epilessia ¹⁰⁰. Gli eventi di TEV si verificano molto meno frequentemente nei bambini disabili rispetto ai corrispettivi adulti ¹⁰¹. I bambini con NCCC spesso richiedono un intervento chirurgico all'anca e alla colonna vertebrale che è oneroso in termini di risorse ¹⁰². Inoltre, la chirurgia ortopedica della colonna vertebrale e degli arti inferiori può essere associata a un aumento sostanziale del rischio di TEV riconducibile all'immobilità e all'uso non costante di tromboprolifassi ¹⁰³. Tuttavia, nei bambini con NCCC, a causa dell'immobilità cronica, secondo il consenso generale il rischio di TEV è raro, ma esistono poche ricerche a sostegno di questa affermazione.

È stato dimostrato che gli adulti con malattia neuromuscolare sottoposti a intervento di sostituzione protesica articolare totale presentano un rischio maggiore di complicanze perioperatorie ¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. In particolare, le anomalie del tono muscolare associate alla paralisi cerebrale, tra le altre, sono associate ad un alto tasso di complicanze del sistema vascolare, in particolare trombosi venosa profonda (TVP) ¹⁰⁸. In uno studio su 28 pazienti adulti con disabilità motorie e intellettive gravi, gli autori hanno rilevato che il tasso di TVP asintomatica era alto; inoltre la trombosi era assente nelle vene soleali ma era presente nelle vene femorale e femorale comune ¹⁰⁸. Per contro, non sono stati osservati risultati simili nei bambini. Presso un istituto di riabilitazione sono state riesaminate le cartelle cliniche di un periodo di 4 anni relative a 532 bambini (di età < 18 anni) a 9 dei quali era stata diagnosticata una TVP. Gli autori hanno scoperto che la maggior parte dei bambini aveva subito una lesione del midollo spinale che aveva portato a un drastico cambiamento nella

mobilità ¹⁰¹; la maggior parte dei pazienti con diagnosi di TVP aveva più di 13 anni, il che ha portato gli autori a concludere che la profilassi farmacologica del TEV nella popolazione pediatrica con disabilità, in particolare nei pazienti in età prepuberale, dovrebbe essere messa in discussione.

Precedenti ricerche hanno dimostrato che i tassi complessivi di complicanze sono considerevolmente più elevati tra i pazienti sottoposti a correzione chirurgica di una scoliosi neuromuscolare, rispetto all'intervento di correzione per scoliosi idiopatica ¹⁰⁹⁻¹¹¹. Il TEV è una complicanza nota dopo l'artrodesi vertebrale pediatrica ¹¹², comunque una revisione dettagliata delle complicanze neuromuscolari dal database *Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality* (SRSM) ha mostrato che il tasso annuale di TEV riportato era basso e variava tra 0 e 0.31%.

Shore et al. ¹⁰⁰ hanno utilizzato il database *Pediatric Health Information System Plus* (PHIS+) per valutare l'incidenza di TEV dopo chirurgia elettiva dell'anca e della colonna vertebrale nei bambini con NCCC. Hanno riscontrato che di 4583 pazienti pediatrici sottoposti a intervento di chirurgia ortopedica, solo quattro avevano avuto un evento di TEV, tutti con una precedente diagnosi di paralisi cerebrale. Tuttavia, 2 dei 4 bambini avevano manifestato l'episodio di TEV prima dell'intervento chirurgico, portando a un tasso di TEV corretto pari a 0.04%. È anche importante notare che in entrambi i casi di TEV, nel preoperatorio ai pazienti era stato diagnosticato un disturbo della coagulazione; ciò ha portato gli autori a concludere che, in base ai risultati, non è necessaria alcuna profilassi nei bambini con NCCC sottoposti a chirurgia elettiva dell'anca e della colonna vertebrale, a meno che siano presenti anche altri fattori di rischio noti.

Il TEV nei pazienti ortopedici pediatrici è un evento raro. Oltretutto, attualmente sono disponibili dati limitati per guidare il processo decisionale e la gestione della pratica. È stato dimostrato che la presenza di una malattia neuromuscolare aumenta del 30% il rischio di TEV negli adulti sottoposti a sostituzione protesica ¹⁰⁷. Ciononostante, un'associazione simile non è stata dimostrata nella limitata letteratura sugli interventi ortopedici nei pazienti pediatrici. In sintesi, sulla base delle prove limitate ad oggi disponibili, la profilassi del TEV per i bambini con NCCC sottoposti a chirurgia ortopedica non è raccomandata, a meno che non esistano ulteriori fattori di rischio identificati per la trombosi.

Bibliografia

84. Carpenter SL, Richardson T, Hall M. Increasing rate of pulmonary embolism diagnosed in hospitalized children in the United States from 2001 to 2014. *Blood Adv.* 2018 Jun 26;2(12):1403-8.

85. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):575-88.
86. Andrew M, Mitchell L, Vegh P, Ofosu F. Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin. *Thromb Haemost*. 1994 Dec; 72(6):836-42.
87. Victoria T, Mong A, Altes T, Jawad AF, Hernandez A, Gonzalez L, Raffini L, Kramer SS. Evaluation of pulmonary embolism in a pediatric population with high clinical suspicion. *Pediatr Radiol*. 2009 Jan;39(1):35-41.
88. Morgan J, Checketts M, Arana A, Chalmers E, Maclean J, Powis M, Morton N; Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland Guidelines Working Group on Thromboprophylaxis in Children. Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: Guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APAGBI). *Paediatr Anaesth*. 2018 May;28(5):382-91.
89. Connelly CR, Laird A, Barton JS, Fischer PE, Krishnaswami S, Schreiber MA, Zonies DH, Watters JM. A Clinical Tool for the Prediction of Venous Thromboembolism in Pediatric Trauma Patients. *JAMA Surg*. 2016 Jan;151(1):50-7.
90. Prandoni P, Bernardi E. Upper extremity deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med*. 1999 Jul;5(4):222-6.
91. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1001-8.
92. Baker D, Sherrod B, McGwin G Jr, Ponce B, Gilbert S. Complications and 30-day Outcomes Associated With Venous Thromboembolism in the Pediatric Orthopaedic Surgical Population. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016 Mar;24(3):196-206.
93. Guzman D, Sabharwal S, Zhao C, Sabharwal S. Venous thromboembolism among pediatric orthopedic trauma patients: a database analysis. *J Pediatr Orthop B*. 2018 Mar;27(2):93-8.
94. Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, Siparsky G, Carry PM, Miller NH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Elective Pediatric Orthopaedic Patient. *J Pediatr Orthop*. 2016 Jan;36(1):101-9.
95. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, David M, Desai S, Scully MF, Halton J, Israels S, Jardine L, Leaker M, McCusker P, Silva M, Wu J, Anderson R, Andrew M, Massicotte MP. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000 Jun;47(6):763-6.

96. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Adams M, Abdolell M, de Veber G, Mitchell L. Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost.* 2004 Oct;92(4):722-8.
97. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood.* 1992 Oct 15;80(8):1998-2005.
98. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1990 Spring;12(1):95-104.
99. Feudtner C, Christakis DA, Connell FA. Pediatric deaths attributable to complex chronic conditions: a population-based study of Washington State, 1980-1997. *Pediatrics.* 2000 Jul;106(1 Pt 2):205-9.
100. Shore BJ, Hall M, Matheney TH, Snyder B, Trenor CC 3rd, Berry JG. Incidence of Pediatric Venous Thromboembolism After Elective Spine and Lower-Extremity Surgery in Children With Neuromuscular Complex Chronic Conditions: Do we Need Prophylaxis? *J Pediatr Orthop.* 2020 May/Jun;40(5):e375-9.
101. Radecki RT, Gaebler-Spira D. Deep vein thrombosis in the disabled pediatric population. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994 Mar;75(3):248-50.
102. Berry JG, Glotzbecker M, Rodean J, Leahy I, Cox J, Singer SJ, O'Neill M, Hall M, Ferrari L. Perioperative Spending on Spinal Fusion for Scoliosis for Children With Medical Complexity. *Pediatrics.* 2017 Oct;140(4):e20171233.
103. Murphy NA. Deep venous thrombosis as a result of hypotonia secondary to intrathecal baclofen therapy: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002 Sep;83(9):1311-2.
104. Tigani D, Fosco M, Amendola L, Boriani L. Total knee arthroplasty in patients with poliomyelitis. *Knee.* 2009 Dec;16(6):501-6.
105. Houdek MT, Watts CD, Wyles CC, Trousdale RT, Milbrandt TA, Taunton MJ. Total Hip Arthroplasty in Patients with Cerebral Palsy: A Cohort Study Matched to Patients with Osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Mar 15;99(6):488-93.
106. Houdek MT, Watts CD, Wyles CC, Trousdale RT, Milbrandt TJ, Taunton MJ. Total Knee Arthroplasty in Patients With Cerebral Palsy: A Matched Cohort Study to Patients With Osteoarthritis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017 May;25(5): 381-8.

107. Cichos KH, Lehtonen EJ, McGwin G Jr, Ponce BA, Ghanem ES. Inhospital Complications of Patients With Neuromuscular Disorders Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Jun 1;27(11):e535-43.
108. Ohmori H, Ochi F, Tanuma N, Ohnuki E, Yamasaki M, Takesue H, Kan M, Matsumoto N, Sumimoto R, Harada A. Deep vein thrombosis in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Ann Vasc Dis*. 2013;6(4):694-701.
109. Mohamad F, Parent S, Pawelek J, Marks M, Bastrom T, Faro F, Newton P. Perioperative complications after surgical correction in neuromuscular scoliosis. *J Pediatr Orthop*. 2007 Jun;27(4):392-7.
110. Sharma S, Wu C, Andersen T, Wang Y, Hansen ES, B"unger CE. Prevalence of complications in neuromuscular scoliosis surgery: a literature meta-analysis from the past 15 years. *Eur Spine J*. 2013 Jun;22(6):1230-49.
111. Fernandes CJ, Fernandes CJ, Chong DY. Intraoperative Pulmonary Embolism in an Adolescent Patient with Type III Spinal Muscular Atrophy: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 2020 Jul-Sep;10(3):e2000087.
112. De la Garza Ramos R, Goodwin CR, Abu-Bonsrah N, Jain A, Miller EK, Huang N, Kebaish KM, Sponseller PD, Sciubba DM. Patient and operative factors associated with complications following adolescent idiopathic scoliosis surgery: an analysis of 36,335 patients from the Nationwide Inpatient Sample. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Dec;25(6):730-6.

Q5 - I pazienti pediatrici immobilizzati in un gesso all'arto inferiore richiedono una profilassi di routine del TEV?

Risposta/Raccomandazione. La tromboprofilassi di routine non è raccomandata nei pazienti pediatrici con immobilizzazione in gesso. Inoltre, nei bambini la giovane età è protettiva nei confronti della trombosi venosa profonda (TVP). A differenza della popolazione adulta, l'associazione tra immobilizzazione gessata degli arti inferiori e rischio di TEV nei bambini non è stata accertata. Poiché lo sviluppo di TVP acuta è inconsueto nei bambini, la profilassi di routine non è raccomandata. Tuttavia, non ci sono neanche raccomandazioni chiare per i bambini con più di tre fattori di rischio per lo sviluppo di TEV.

Forza della Raccomandazione. Debole.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. La presenza di specifici fattori di rischio tromboembolico come l'età avanzata, insieme alla tipologia della lesione degli arti, sono i principali determinanti nel decidere se somministrare la tromboprofilassi in pazienti con trauma degli arti inferiori immobilizzati in gesso o in tutore ¹¹³⁻¹¹⁵.

Tra i pazienti traumatologici pediatrici ricoverati, quelli di età compresa tra 16 e 21 anni hanno dimostrato un aumento di 4 volte del rischio di sviluppare TEV rispetto ai pazienti di età pari o inferiore a 12 anni. Inoltre, è emerso che i pazienti di età compresa tra 16 e 21 anni hanno probabilità significativamente più elevate di sviluppare TEV rispetto ai pazienti di età compresa tra 13 e 15 anni. Non è stata identificata alcuna associazione significativa tra l'età dei pazienti e la gravità della lesione. Lo *screening* clinico per il rischio di TEV può essere applicato ai gruppi di età più avanzata (≥ 13 anni). Inoltre, nei pazienti di età > 16 anni deve essere attuato un protocollo di tromboprofilassi, poiché il rischio di TEV aumenta in modo più evidente a 16 anni, dopo un aumento minore a 13 anni ¹¹⁶.

L'associazione tra TEV e mobilità alterata è stata dimostrata nei pazienti adulti. Tuttavia, nei bambini esistono pochi dati sul TEV conseguente a immobilizzazione con apparecchio gessato. È noto che una ridotta mobilità, anche senza l'uso di un gesso, aumenta il rischio di TVP. Analogamente, l'immobilizzazione per più di 3 giorni ($p < 0.0001$) e l'ospedalizzazione per ≥ 7 giorni ($p < 0.0001$), sono potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di TEV nei pazienti pediatrici ricoverati (< 20 anni) ¹¹⁷. La definizione di "immobilizzazione" è difficile nei bambini poiché i più piccoli potrebbero non necessariamente essere in grado di camminare. Sono necessarie ulteriori prove basate su studi prospettici per convalidare questi risultati.

L'uso di contraccettivi orali (OCP) è un comune fattore di rischio per TEV nelle adolescenti. I lunghi viaggi, l'immobilizzazione, la tutela in apparecchio gessato e/o il trauma sono tutti fattori di rischio transitori che possono scatenare eventi di TEV nelle utilizzatrici di OCP ¹¹⁸.

I comuni fattori di rischio per TEV negli adulti con trombofilia ereditaria non sembrano aumentare il rischio trombotico nei bambini portatori del gene mutato dei genitori. Lo *screening* per la trombofilia in bambini altrimenti sani (< 15 anni) con una storia familiare di disturbi della coagulazione non sembra giustificato ¹¹⁹.

Il *Polish Consensus Statement* (PCS) del 2017 non raccomanda la tromboprofilassi di routine nei pazienti con trauma dell'arto inferiore immobilizzati in gesso (raccomandazione di classe C) ¹²⁰. Da allora i relativi risultati sono stati convalidati da vari studi ¹²¹⁻¹²⁴. D'altro canto, il PCS raccomanda la tromboprofilassi nei pazienti a rischio di TEV da moderato ad alto immobilizzati a seguito di un trauma agli arti inferiori, raccomandando

anche, in questa categoria di pazienti, la somministrazione di eparina a basso peso molecolare (EBPM) per la durata dell'immobilizzazione e per 5-7 giorni a seguire. Tutte queste raccomandazioni, comunque, si basano su studi condotti su pazienti adulti e, attualmente, nessuno studio suggerisce quanto sopra nella fascia di età pediatrica.

Testroote et al. hanno raccomandato che tutti i pazienti adulti trattati con immobilizzazione in gesso siano considerati per la somministrazione di tromboprolifassi ^{113,125-127}. Comunque, sulla base della limitata letteratura disponibile, l'incidenza di TEV nei pazienti sottoposti a immobilizzazione in gesso non è sufficientemente alta da giustificare la profilassi farmacologica in tutti questi pazienti, poiché devono essere considerati anche i costi aggiuntivi e il rischio emorragico associati alla terapia farmacologica (0.3% di emorragia maggiore) ¹²⁸.

Haque et al. hanno sviluppato un questionario per i pazienti basato sulle linee guida ospedaliere del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e sulle linee guida ambulatoriali del *College of Emergency Medicine* (CEM) del Regno Unito. I pazienti ambulatoriali gestiti con immobilizzazione in gesso per fratture del piede e della caviglia costituivano l'obiettivo principale del questionario. I fattori di rischio comprendevano: età > 65 anni, apparecchio gessato esteso fin sopra il ginocchio, lunghi viaggi con il gesso, terapia ormonale sostitutiva o contraccettivo contenente estrogeni, vene varicose, malattia in fase attiva (cardiaca, polmonare, intestinale o articolare), indice di massa corporea (IMC) > 30 kg/m², storia personale di trombi, storia familiare di primo grado di trombi, trombofilia nota, gravidanza o entro 6 settimane dal parto, ricovero ospedaliero nelle ultime sei settimane, cancro in fase attiva o in trattamento per il cancro (inclusi tamoxifene e raloxifene) e rottura del tendine d'Achille. I pazienti sono stati classificati come ad alto o basso rischio di TEV e, conformemente, è stata loro somministrata EBPM ¹²⁹. Il punteggio *Leiden-Thrombosis Risk Prediction* (L-TRiP) è stato progettato per pazienti adulti immobilizzati mediante gesso e ha un limite di 10 punti per stratificare gli individui in categorie ad alto e basso rischio ¹²⁸. Il punteggio è stato sviluppato con i dati dello studio *Multiple Environmental and Genetic Assessment* (MEGA) sui fattori di rischio per la trombosi venosa in pazienti di età compresa tra 18 e 70 anni. Sono necessari ulteriori studi per sviluppare modelli di previsione del rischio simili nei bambini. La differente fisiopatologia della coagulazione nei bambini, rispetto agli adulti, sembra conferire protezione dal TEV nei pazienti più giovani.

Considerati la bassa incidenza di TEV nella popolazione pediatrica, i rischi associati alla somministrazione di routine della tromboprofilassi e la mancanza di prove per raccomandare uno *screening* regolare, la tromboprofilassi di routine non può essere raccomandata nei pazienti pediatrici trattati con immobilizzazione mediante gesso. Come è stato fatto in passato per i pazienti adulti, gli sforzi di ricerca dovranno concentrarsi sullo sviluppo di modelli di stratificazione del rischio basati su prove che includano una raccomandazione per il tipo e la durata dell'agente di tromboprofilassi nei pazienti pediatrici sottoposti a immobilizzazione mediante apparecchio gessato.

Bibliografia

113. Decramer A, Lowyck H, Demuynck M. Parameters influencing thromboprophylaxis management of a lower leg trauma treated with a cast/splint. *Acta Orthop Belg.* 2008 Oct;74(5):672-7.
114. Horner D, Pandor A, Goodacre S, Clowes M, Hunt BJ. Individual risk factors predictive of venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization due to injury: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2019 Feb; 17(2):329-44.
115. Kocalkowski C, Bhosale A, Pillai A. Venous thromboembolism prophylaxis in patients immobilised in plaster casts. *Clin Res Foot Ankle.* 2016;4(3).
116. Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, Colombani PM, Stewart FD, Haut ER. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? *JAMA Surg.* 2013 Dec;148(12):1123-30.
117. Sharathkumar AA, Mahajerin A, Heidt L, Doerfer K, Heiny M, Vik T, Fallon R, Rademaker A. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *J Thromb Haemost.* 2012 Jul;10(7): 1326-34.
118. Dul'icek P, Mal'y J, Pecka M, Ber'aneek M, Cerm'akov'a E, Mal'y R. Venous thromboembolism in young female while on oral contraceptives: high frequency of inherited thrombophilia and analysis of thrombotic events in 400 czech women. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009 Oct;15(5):567-73.
119. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Franz F, Zerbinati P, Tognin G, Girolami A. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood.* 2002 Oct 1;100(7):2403-5.
120. Tomkowski W, Kuca P, Urabnek T, Chmielewski D, Krasi'nski Z, Pruszczyk P, Windyga J, Oszkinis G, Jawie'n A, Burakowski J, Dybowska M, Kesik J, Zubilewicz T. Venous thromboembolism —

recommendations on the prevention, diagnostic approach and management. The 2017 Polish Consensus Statement. *Acta Angiologica*. 2017;23:35-71.

121. Giannadakis K, Gehling H, Sitter H, Achenbach S, Hahne H, Gotzen L. [Is a general pharmacologic thromboembolism prophylaxis necessary in ambulatory treatment by plaster cast immobilization in lower limb injuries?]. *Unfallchirurg*. 2000 Jun;103(6):475-8. German.

122. Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, L'arfars G, Rosfors S, de Bri E. Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Acta Orthop*. 2007 Aug;78(4):528-35.

123. Gehling H, Leppek R, K'unneke M, Gotzen L, Giannadakis K, Henkel J. [Is prevention of thromboembolism in ambulatory and conservative therapy of rupture of the fibular ligament of the upper ankle joint necessary?]. *Unfallchirurg*. 1994 Jul; 97(7):362-5. German.

124. Selby R, Geerts WH, Kreder HJ, Crowther MA, Kaus L, Sealey F. Symptomatic venous thromboembolism uncommon without thromboprophylaxis after isolated lower-limb fracture: the knee-to-ankle fracture (KAF) cohort study. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 May 21;96(10):e83.

125. Healy B, Beasley R, Weatherall M. Venous thromboembolism following prolonged cast immobilisation for injury to the tendo Achillis. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 May;92(5):646-50.

126. Testroote M, Stigter W, de Visser DC, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD006681.

127. Zee AAG, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HMJ. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 6;8(8): CD006681.

128. Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylekama Vlieg A, Bucciarelli P, Martinelli I, Baglin T, Rosendaal FR, le Cessie S, Cannegieter SC. Venous Thrombosis Risk after Cast Immobilization of the Lower Extremity: Derivation and Validation of a Clinical Prediction Score, L-TRiP(cast), in Three PopulationBased Case-Control Studies. *PLoS Med*. 2015 Nov 10;12(11):e1001899, discussion: e1001899.

129. Haque S, Bishnoi A, Khairandish H, Menon D. Thromboprophylaxis in Ambulatory Trauma Patients With Foot and Ankle Fractures: Prospective Study Using a Risk Scoring System. *Foot Ankle Spec.* 2016 Oct;9(5):388-93.

Q6 - La deambulazione precoce e/o l'uso di dispositivi meccanici intermittenti sono sufficienti per la profilassi del TEV in pazienti pediatrici altrimenti sani sottoposti a interventi ortopedici?

Risposta/Raccomandazione. Considerando la rarità degli eventi di TEV nei pazienti pediatrici e adolescenti sani sottoposti a interventi ortopedici elettivi, la deambulazione precoce e/o l'uso di dispositivi meccanici intermittenti sono sufficienti per la prevenzione del TEV. Tuttavia, i pazienti ortopedici pediatrici sottoposti a intervento chirurgico per trauma maggiore, così come i pazienti sottoposti a ricostruzione maggiore con conseguente immobilizzazione prolungata, richiedono terapia intensiva. Tali pazienti presentano anche altri fattori di rischio per TEV e deve essere presa in considerazione la profilassi con un agente farmacologico supplementare.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. Gli studi su database nazionali hanno riscontrato che l'incidenza di TEV dopo interventi ortopedici pediatrici è generalmente piuttosto bassa. I tassi di incidenza di TEV più bassi sono stati riportati in pazienti pediatrici sottoposti a interventi ortopedici elettivi, con stime pari solo a 0.0515%¹³⁰ e 0.04%¹³¹. Inoltre, l'incidenza di TEV è risultata salire a 0.10% includendo i pazienti sottoposti a qualsiasi intervento ortopedico, compresi quelli in cui l'indicazione era un trauma o un'infezione¹³². I tassi più elevati sono stati riportati negli studi su pazienti pediatrici ortopedici sottoposti a intervento chirurgico conseguente a trauma (fino a 0.68%)^{133,134}.

La letteratura attuale è anche molto limitata quando si esaminano i tassi di insorgenza di TEV nell'ambito di determinati interventi ortopedici pediatrici. In uno studio su adolescenti sottoposti ad artroscopia del ginocchio, lo 0.25% dei pazienti ha subito un evento di TEV sintomatico¹³⁵.

Inoltre, in una revisione del *National Inpatient Sample* (NIS) Jain et al. hanno rilevato che lo 0.21% dei pazienti pediatrici sottoposti a intervento di artrodesi vertebrale ha avuto un evento di TEV¹³⁶. Per i restanti studi, si è trattato di sondaggi tra gli attuali associati della POSNA¹³⁷⁻¹³⁹.

Le linee guida dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) raccomandano che la decisione se utilizzare la profilassi meccanica o farmacologica sia presa in base al livello di rischio di TEV del singolo paziente ¹⁴⁰. Sfortunatamente, l'unico fattore di rischio ortopedico elettivo noto è la ricostruzione dell'anca e del ginocchio. Inoltre, l'unico riferimento ortopedico proveniva dalle linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP), che si concentrano sulla chirurgia degli adulti ¹⁴¹. Ciononostante, le linee guida AAP hanno rilevato che la deambulazione precoce e la profilassi meccanica sono sufficienti per la prevenzione del TEV dopo la maggior parte degli interventi ortopedici pediatrici, ma elencano alcuni scenari ad alto rischio in cui è necessario prendere in considerazione la profilassi farmacologica, come una storia di TEV pregresso, l'obesità, l'immobilità e i traumi. Allo stesso modo, l'*Association of Pediatric Anesthetists* di Gran Bretagna e Irlanda ha formulato raccomandazioni su modelli efficaci di stratificazione del rischio ¹⁴². In conclusione, l'utilizzo degli strumenti di stratificazione del rischio e degli algoritmi di previsione esistenti può aiutare a delineare quali pazienti pediatrici siano ad aumentato rischio di TEV in seguito a interventi ortopedici ¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Bibliografia

130. Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, Siparsky G, Carry PM, Miller NH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Elective Pediatric Orthopaedic Patient. *J Pediatr Orthop*. 2016 Jan;36(1):101-9.
131. Shore BJ, Hall M, Matheney TH, Snyder B, Trenor CC 3rd, Berry JG. Incidence of Pediatric Venous Thromboembolism After Elective Spine and Lower-Extremity Surgery in Children With Neuromuscular Complex Chronic Conditions: Do we Need Prophylaxis? *J Pediatr Orthop*. 2020 May/Jun;40(5):e375-9.
132. Baker D, Sherrod B, McGwin G Jr, Ponce B, Gilbert S. Complications and 30- day Outcomes Associated With Venous Thromboembolism in the Pediatric Orthopaedic Surgical Population. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016 Mar;24(3):196-206.
133. Murphy RF, Naqvi M, Miller PE, Feldman L, Shore BJ. Pediatric orthopaedic lower extremity trauma and venous thromboembolism. *J Child Orthop*. 2015 Oct; 9(5):381-4.
134. Guzman D, Sabharwal S, Zhao C, Sabharwal S. Venous thromboembolism among pediatric orthopedic trauma patients: a database analysis. *J Pediatr Orthop B*. 2018 Mar;27(2):93-8.

135. Murphy RF, Heyworth B, Kramer D, Naqvi M, Miller PE, Yen YM, Kocher MS, Shore BJ. Symptomatic Venous Thromboembolism After Adolescent Knee Arthroscopy. *J Pediatr Orthop*. 2019 Mar;39(3):125-9.
136. Jain A, Karas DJ, Skolasky RL, Sponseller PD. Thromboembolic complications in children after spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Jul 15;39(16): 1325-9.
137. Sabharwal S, Passannante MR. Venous thromboembolism in children: preliminary results of a survey of POSNA members. *J Pediatr Orthop*. 2013 Dec; 33(8):852-6.
138. Sabharwal S, Zhao C, Passanante M. Venous thromboembolism in children: details of 46 cases based on a follow-up survey of POSNA members. *J Pediatr Orthop*. 2013 Oct-Nov;33(7):768-74.
139. Murphy RF, Williams D, Hogue GD, Spence DD, Epps H, Chambers HG, Shore BJ. Prophylaxis for Pediatric Venous Thromboembolism: Current Status and Changes Across Pediatric Orthopaedic Society of North America From 2011. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020 May 1;28(9):388-94.
140. Meier KA, Clark E, Tarango C, Chima RS, Shaughnessy E. Venous thromboembolism in hospitalized adolescents: an approach to risk assessment and prophylaxis. *Hosp Pediatr*. 2015 Jan;5(1):44-51.
141. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
142. Morgan J, Checketts M, Arana A, Chalmers E, Maclean J, Powis M, Morton N; Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland Guidelines Working Group on Thromboprophylaxis in Children. Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: Guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APAGBI). *Paediatr Anaesth*. 2018 May;28(5):382-91.
143. Cunningham AJ, Dewey E, Hamilton NA, Schreiber MA, Krishnaswami S, Jafri MA. Validation of a venous thromboembolism prediction algorithm for pediatric trauma: A national trauma data bank (NTDB) analysis. *J Pediatr Surg*. 2020 Jun; 55(6):1127-33.
144. Connelly CR, Laird A, Barton JS, Fischer PE, Krishnaswami S, Schreiber MA, Zonies DH, Watters JM. A Clinical Tool for the Prediction of Venous Thromboembolism in Pediatric Trauma Patients. *JAMA Surg*. 2016 Jan;151(1):50-7.

145. Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, Ayala I, Barrett L, Branchford BR, Streiff M, Takemoto C, Goldenberg NA. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. *J Pediatr*. 2014 Oct;165(4):793-8.

Q7 - In ortopedia pediatrica quali interventi chirurgici possono essere considerati maggiori e quali minori relativamente al rischio di TEV?

Risposta/Raccomandazione. Il rischio complessivo di TEV nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia ortopedica è basso. I pazienti ortopedici pediatrici sottoposti a intervento chirurgico per la gestione di determinate infezioni muscoloscheletriche gravi (*S. aureus* resistente alla meticillina [MRSA] con leucocidina Panton-Valentine [PVL]++) presentano un aumentato rischio di TEV. La chirurgia dell'anca, vertebrale e sportiva sono state identificate come fattori di rischio di TEV. Inoltre, il rischio di TEV dopo chirurgia ortopedica pediatrica sembra essere maggiore negli adolescenti ed è stato riscontrato che i disturbi della coagulazione (come la trombofilia familiare), così come la presenza di CVC permanenti, aumentano sostanzialmente il rischio di TEV più di qualsiasi specifico intervento chirurgico ortopedico. In conclusione, gli adolescenti con fattori di rischio di TEV confondenti identificabili in questo contesto trarrebbero grande beneficio dall'utilizzo di strumenti per lo *screening* perioperatorio del TEV e modelli di stratificazione del rischio.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. Il TEV, un processo patologico che comprende la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), è un evento raro nei pazienti pediatrici. Le stime hanno posto l'insorgenza di TEV nei pazienti pediatrici tra 0.07 e 0.49 per 10000. Tuttavia, negli Stati Uniti rappresenta la seconda causa più comune di morbidità acquisita in ospedale per i pazienti pediatrici, con un'incidenza riportata di 5.3 per 10000 ricoveri ospedalieri pediatrici ¹⁴⁶⁻¹⁵⁰. La letteratura precedente ha dimostrato che l'incidenza del TEV nei pazienti pediatrici ha una distribuzione bimodale, con le percentuali più elevate riportate nei bambini di età compresa tra 1 e 23 mesi e nelle femmine adolescenti ^{150,151}. Nei pazienti pediatrici ospedalizzati, i fattori di rischio per lo sviluppo di TEV includono cateterizzazione venosa/linea centrale, neoplasie, infezioni/sepsi, cardiopatie

congenite, traumi/chirurgia e trombofilia ereditaria. Nell'ambito di questo elenco, la presenza di un CVC/ linea centrale ha dimostrato il maggior rischio di sviluppo di TEV ¹⁵²⁻¹⁵⁴. Ciononostante, la letteratura pediatrica volta a determinare il rischio di TEV dopo chirurgia ortopedica è limitata.

Studi recenti hanno dimostrato che l'incidenza del TEV nei pazienti pediatrici è andata aumentando negli ultimi due decenni ^{146,155-157}. Si ipotizza che questo aumento possa essere attribuito a una combinazione di fattori che includono una maggiore consapevolezza del TEV pediatrico, un'aumentata complessità medica dei pazienti pediatrici e una maggiore frequenza di applicazione dell'accesso venoso centrale ¹⁵⁸. Negli adulti determinati interventi ortopedici sono associati ad aumentato rischio di TEV, ma la stessa associazione non è stata dimostrata nei pazienti pediatrici. Per contro, nei pazienti pediatrici caratteristiche individuali del paziente sono più predittive del rischio di TEV rispetto all'intervento eseguito. Georgopoulos et al. ¹⁵⁹ hanno riportato per la prima volta l'incidenza di TEV pediatrico dopo chirurgia ortopedica elettiva: in uno studio che valutava il database del *Pediatric Health Information System* (PHIS), hanno riscontrato che l'incidenza del TEV pediatrico dopo chirurgia ortopedica elettiva era dello 0.0515%. L'età avanzata, la diagnosi di una malattia metabolica (come lo squilibrio fluido-elettrolitico), l'obesità e le complicanze associate ai dispositivi impiantati e/o agli interventi chirurgici sono stati identificati in modo indipendente come significativi fattori di rischio per lo sviluppo di TEV.

È stato riportato che la trombosi correlata al catetere centrale ha il rischio maggiore di sviluppo di TEV nei pazienti pediatrici ¹⁶⁰. In uno studio retrospettivo su 78 pazienti, Sandoval et al. ¹⁴⁶ hanno osservato che nei pazienti con CVC il 45% aveva avuto un episodio di TVP, il 50% dei quali si era verificato nella vena femorale. Riassumendo, è fondamentale riconoscere l'aumento del rischio di TEV nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia ortopedica con CVC in sede. Inoltre, è essenziale rimuovere immediatamente il catetere quando non è più necessario.

L'infezione è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di TEV poiché i mediatori dell'infiammazione contribuiscono all'attivazione della cascata di coagulazione del sangue ¹⁶¹. Questo rischio è aggravato nei pazienti con immobilità associata a infezioni muscoloscheletriche come l'osteomielite o l'artrite settica dell'arto inferiore ¹⁶². In particolare, i bambini affetti da infezione muscoloscheletrica disseminata da *S. aureus* sembrano essere a maggior rischio di sviluppare TEV ¹⁶² ed è stata specificamente implicata l'infezione da MRSA che possiede il gene PVL ¹⁶³. In uno studio retrospettivo Cray et al. ¹⁶² hanno riesaminato 35 pazienti

con osteomielite confermata, rilevando che il 29% dei pazienti con un'infezione da MRSA in atto aveva sviluppato TVP durante la fase acuta dell'infezione; tra questi, otto si erano verificati vicino alla sede dell'infezione e due secondari all'uso di CVC. Inoltre, Hollmig et al.¹⁶⁴ hanno riscontrato che i pazienti di età > 8 anni che si presentano con MRSA e una PCR > 6 mg/dL sono ad aumentato rischio di sviluppare TEV. I medici devono fare attenzione all'aumento del rischio di TEV presente nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia ortopedica per la gestione di un'infezione muscoloscheletrica disseminata: in questa tipologia di pazienti deve essere considerata la tromboprofilassi farmacologica.

L'età è un fattore importante quando si considera il rischio di TEV nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia ortopedica. Se stratificata per l'età, l'incidenza varia da 0.02% per i pazienti di età < 5 anni, a 0.13% per i pazienti di età compresa tra 10 e 15 anni. Un'indagine nel corso di 10 anni su un singolo centro traumatologico ha riportato zero casi di TEV in pazienti di età < 13 anni¹⁶⁵. Inoltre, dati recenti dell'*American National Trauma Bank* suggeriscono che l'incidenza di TEV sia 0.1% nei pazienti di età < 12 anni, 0.3% in quelli di età compresa tra 13 e 15 anni e 0.8% nei pazienti di età > 16 anni¹⁶⁶. In conclusione, i pazienti pediatrici di età > 13 anni sono ad aumentato rischio di sviluppare TEV dopo chirurgia ortopedica. In questa categoria di pazienti deve essere avviata una profilassi farmacologica qualora prima dell'intervento vengano identificati ulteriori fattori di rischio.

Sebbene i tassi di TEV nei pazienti di età < 15 anni siano 100 volte inferiori rispetto ai tassi di TEV in un paziente di 80 anni, è noto che gli adolescenti hanno un rischio significativamente maggiore di TEV dopo un trauma rispetto alle controparti più giovani^{166,167}. In uno studio del database PHIS, Murphy et al.¹⁶⁸ hanno rilevato un'incidenza di TEV di 0.058% dopo un trauma agli arti inferiori. Inoltre, Allen et al.¹⁶⁹ hanno riscontrato che in un singolo centro l'incidenza di TEV dopo trauma ortopedico era 1.1%; è interessante notare che in questa coorte l'86% dei bambini che hanno sviluppato TEV stava ricevendo tromboprofilassi. Inoltre, le lesioni da incidente stradale e la chirurgia ortopedica sono risultate fattori predittivi sinergici per lo sviluppo di TEV dopo un trauma ortopedico. In questi pazienti è fondamentale considerare attentamente il meccanismo della lesione, l'età del paziente e l'identificazione di ulteriori rischi da comorbilità. A causa dell'alto rischio di insorgenza di TEV, nei pazienti traumatologici l'uso della profilassi farmacologica è giustificato.

L'incidenza della ricostruzione del legamento crociato anteriore (LCA) in pazienti di età compresa tra 15 e 18 anni è quasi raddoppiata negli ultimi 10 anni¹⁷⁰. Sebbene le complicanze maggiori dopo l'artroscopia del

ginocchio siano rare, è stato riportato TEV pediatrico dopo artroscopia elettiva del ginocchio ¹⁷¹. In uno studio Murphy et al. ¹⁷¹ hanno riportato un'incidenza di TEV di 0.25% in un singolo centro. Analogamente in uno studio del database del *National Health Service* (NHS), Nogaro et al. ¹⁷² hanno riscontrato che l'incidenza di TEV nei pazienti sottoposti a ricostruzione del LCA era circa 0.37%. Inoltre, in uno studio più recente Ellis et al. ¹⁷³ hanno osservato che i fattori di rischio per lo sviluppo di TEV erano presenti nel 32.5% degli adolescenti sottoposti a interventi artroscopici elettivi. In conclusione, i risultati degli studi citati suggeriscono che gli adolescenti sottoposti ad artroscopia del ginocchio possano trarre beneficio dall'utilizzo di uno strumento di *screening* preoperatorio del TEV.

La scoliosi idiopatica adolescenziale (AIS) è la causa più comune di deformità spinale strutturale nei pazienti di età compresa tra 10 e 18 anni ¹⁷⁴. Sebbene la correzione chirurgica fornisca buoni risultati alla maggior parte dei pazienti, comporta un rischio significativo di complicanze mediche che comprendono il TEV ¹⁷⁵. In uno studio del database NIS, il tasso complessivo di complicanze di interventi chirurgici per AIS è stato 7.6%, con lo 0.2% dei pazienti che hanno manifestato un evento di TEV ¹⁷⁶. Utilizzando lo stesso database Jain et al. ¹⁷⁷ hanno rilevato che in un periodo di 10 anni l'incidenza di TEV nei pazienti pediatrici era bassa. Inoltre, l'analisi univariata ha identificato l'aumento dell'età e la presenza di scoliosi congenita o sindromica come fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di TEV. Il TEV fatale è un evento raro dopo un intervento di chirurgia vertebrale pediatrica; invece, il rischio di sanguinamento conseguente alla somministrazione di profilassi farmacologica per TEV è ben definito. Pertanto, l'opinione di esperti ha sconsigliato l'uso di routine della profilassi farmacologica in questa categoria di pazienti ¹⁷⁸. Ciononostante, la profilassi farmacologica per il TEV dovrebbe essere sempre presa in considerazione nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia della colonna vertebrale immobilizzati per lunghi periodi di tempo ^{176,178}. Sebbene la letteratura recente abbia dimostrato un aumento dell'incidenza di TEV pediatrico, il tasso complessivo di insorgenza di TEV nei pazienti ortopedici pediatrici rimane piuttosto basso. Inoltre, particolari fattori di rischio specifici dei singoli pazienti, piuttosto che il tipo di intervento ortopedico, sono più predittivi del rischio di sviluppare TEV in questa popolazione di pazienti. In conclusione, la profilassi farmacologica dovrebbe essere presa in considerazione sia nei pazienti pediatrici con infezione muscoloscheletrica disseminata (soprattutto MRSA PVL +) sia negli adolescenti sottoposti a interventi ortopedici che presentano fattori di rischio aggiuntivi per lo sviluppo di TEV.

Bibliografia

146. Sandoval JA, Sheehan MP, Stonerock CE, Shafique S, Rescorla FJ, Dalsing MC. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. *J Vasc Surg.* 2008 Apr;47(4): 837-43.
147. Connelly CR, Laird A, Barton JS, Fischer PE, Krishnaswami S, Schreiber MA, Zonies DH, Watters JM. A Clinical Tool for the Prediction of Venous Thromboembolism in Pediatric Trauma Patients. *JAMA Surg.* 2016 Jan;151(1): 50-7.
148. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, NowakGottl U, Vesely SK. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e737S-801S. Erratum in: *Chest.* 2014 Dec;146(6):1694 Medline.
149. Andrew M, Mitchell L, Vegh P, Ofosu F. Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin. *Thromb Haemost.* 1994 Dec; 72(6):836-42.
150. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr.* 2004 Oct; 145(4):563-5.
151. Victoria T, Mong A, Altes T, Jawad AF, Hernandez A, Gonzalez L, Raffini L, Kramer SS. Evaluation of pulmonary embolism in a pediatric population with high clinical suspicion. *Pediatr Radiol.* 2009 Jan;39(1):35-41.
152. Spentzouris G, Scriven RJ, Lee TK, Labropoulos N. Pediatric venous thromboembolism in relation to adults. *J Vasc Surg.* 2012 Jun;55(6):1785-93.
153. Kim SJ, Sabharwal S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: a systemic review and pooled analysis. *J Pediatr Orthop B.* 2014 Jul;23(4):389-93.
154. Kerlin BA. Current and future management of pediatric venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2012 May;87(Suppl 1):S68-74.
155. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics.* 2009 Oct;124(4):1001-8.
156. Vu LT, Nobuhara KK, Lee H, Farmer DL. Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Pediatr Surg.* 2008 Jun;43(6):1095-9.

157. Wright JM, Watts RG. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 May;33(4):261-4.
158. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost.* 2003 May;1(5):915-21.
159. Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, Siparsky G, Carry PM, Miller NH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Elective Pediatric Orthopaedic Patient. *J Pediatr Orthop.* 2016 Jan;36(1):101-9.
160. Oschman A, Kuhn RJ. Venous thromboembolism in the pediatric population. *Orthopedics.* 2010 Mar;33(3):180-4.
161. Amaral A, Opal SM, Vincent JL. Coagulation in sepsis. *Intensive Care Med.* 2004 Jun;30(6):1032-40.
162. Crary SE, Buchanan GR, Drake CE, Journeycake JM. Venous thrombosis and thromboembolism in children with osteomyelitis. *J Pediatr.* 2006 Oct;149(4): 537-41.
163. Martínez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Aug;23(8):701-6.
164. Hollmig ST, Copley LA, Browne RH, Grande LM, Wilson PL. Deep venous thrombosis associated with osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jul;89(7):1517-23.
165. Azu MC, McCormack JE, Scriven RJ, Brebbia JS, Shapiro MJ, Lee TK. Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients: is prophylaxis necessary? *J Trauma.* 2005 Dec;59(6):1345-9.
166. Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, Colombani PM, Stewart FD, Haut ER. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? *JAMA Surg.* 2013 Dec;148(12):1123-30.
167. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I4-8.
168. Murphy RF, Naqvi M, Miller PE, Feldman L, Shore BJ. Pediatric orthopaedic lower extremity trauma and venous thromboembolism. *J Child Orthop.* 2015 Oct; 9(5):381-4.
169. Allen CJ, Murray CR, Meizoso JP, Ray JJ, Neville HL, Schulman CI, Namias N, Sola JE, Proctor KG. Risk factors for venous thromboembolism after pediatric trauma. *J Pediatr Surg.* 2016 Jan;51(1):168-71.

170. Herzog MM, Marshall SW, Lund JL, Pate V, Mack CD, Spang JT. Incidence of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Among Adolescent Females in the United States, 2002 Through 2014. *JAMA Pediatr.* 2017 Aug 1;171(8):808-10.
171. Murphy RF, Heyworth B, Kramer D, et al Symptomatic Venous Thromboembolism After Adolescent Knee Arthroscopy. *J Pediatr Orthop.* 2019 Mar; 39(3):125-9.
172. Nogaro MC, Abram SGF, Alvand A, Bottomley N, Jackson WFM, Price A. Paediatric and adolescent anterior cruciate ligament reconstruction surgery. *Bone Joint J.* 2020 Feb;102-B(2):239-45.
173. Ellis HB Jr, Sabatino MJ, Clarke Z, Dennis G, Fletcher AL, Wyatt CW, Zia A, Wilson PL. The Importance of a Standardized Screening Tool to Identify Thromboembolic Risk Factors in Pediatric Lower Extremity Arthroscopy Patients. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019 May 1;27(9):335-43.
174. James JJ. Idiopathic scoliosis; the prognosis, diagnosis, and operative indications related to curve patterns and the age at onset. *J Bone Joint Surg Br.* 1954 Feb;36-B(1):36-49.
175. Coe JD, Arlet V, Donaldson W, Berven S, Hanson DS, Mudiya R, Perra JH, Shaffrey CI. Complications in spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis in the new millennium. A report of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006 Feb 1;31(3):345-9.
176. De la Garza Ramos R, Goodwin CR, Abu-Bonsrah N, Jain A, Miller EK, Huang N, Kebaish KM, Sponseller PD, Sciubba DM. Patient and operative factors associated with complications following adolescent idiopathic scoliosis surgery: an analysis of 36,335 patients from the Nationwide Inpatient Sample. *J Neurosurg Pediatr.* 2016 Dec;25(6):730-6.
177. Jain A, Karas DJ, Skolasky RL, Sponseller PD. Thromboembolic complications in children after spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014 Jul 15;39(16):1325-9.
178. Cheng JS, Arnold PM, Anderson PA, Fischer D, Dettori JR. Anticoagulation risk in spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 Apr 20;35(9)(Suppl):S117-24.

Q8 - Quali interventi pediatrici richiedono la somministrazione di routine della tromboprofilassi?

Risposta/Raccomandazione. In assenza di altri fattori di rischio identificabili di TEV, la profilassi farmacologica per il TEV non deve essere prescritta di routine in pazienti di età inferiore ai tredici anni sottoposti a interventi ortopedici.

Forza della Raccomandazione. Debole.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale: Il TEV, un processo patologico che comprende la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), è ben studiato nella popolazione adulta. Nella popolazione ortopedica pediatrica, tuttavia, l'insorgenza di TEV è rara e in questo contesto stime recenti hanno collocato l'incidenza del TEV postoperatorio tra 0.05 e 0.1% ¹⁷⁹. A causa della scarsità di prove che raccomandano la profilassi farmacologica di routine per i pazienti ortopedici pediatrici, si è tentato di identificare l'incidenza di TEV in alcuni interventi ortopedici "ad alto rischio" nella popolazione pediatrica.

In uno studio del database del PHIS, Georgopoulos et al. ¹⁸⁰ hanno riportato un'incidenza di TEV dello 0.063% nei pazienti pediatrici sottoposti a interventi ortopedici elettivi, ma questo database può portare a una grave sottostima della reale incidenza di TEV. Inoltre, dopo aver condotto un'analisi multivariata, non è stato identificato alcun singolo intervento elettivo che aumentasse significativamente il rischio di TEV. In un altro studio del database del *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) l'incidenza di TEV, TVP ed EP nei pazienti ortopedici pediatrici è risultata rispettivamente 0.1%, 0.09% e 0.01%; inoltre la più alta prevalenza di TEV è stata riportata nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici correlati a infezioni ¹⁸¹.

In due studi distinti, sono stati riportati tassi di TEV tra 0.25% e 0.27% in pazienti pediatrici sottoposti ad artroscopia del ginocchio e si è inoltre rilevato che la maggior parte degli eventi di TEV si è verificata in pazienti con noti fattori di rischio predisponenti ^{182,183}. In un altro studio, Allahabadi et al. ¹⁸⁴ hanno riportato un'incidenza di TEV dello 0.61% in adolescenti sottoposti a osteotomia di bacino. Stranamente, dei nove pazienti che hanno sviluppato TEV, quasi la metà (4/9 pazienti) aveva ricevuto una profilassi farmacologica dopo l'intervento.

In uno studio del database PHIS, Shore et al. ¹⁸⁵ hanno rilevato che l'incidenza di TEV dopo chirurgia elettiva della colonna vertebrale e dell'anca nei bambini con malattie neuromuscolari era 0.04%. Inoltre, a entrambi i pazienti che hanno presentato un evento di TEV era stato precedentemente diagnosticato un disturbo della coagulazione. Pertanto, in assenza di fattori di rischio noti, la somministrazione di tromboprolifassi farmacologica in questo contesto potrebbe non essere necessaria.

In un'indagine su centri scandinavi per la scoliosi tra il 1963 e il 1976, l'incidenza di TVP è stata 0.65% ¹⁸⁶. In un altro studio, è stata eseguito un ecodoppler di follow-up su 40 adolescenti in età postpuberale sottoposti a

stabilizzazione vertebrale posteriore. Tra i 40 pazienti sono stati identificati due casi di trombosi transitoria, entrambi risolti ^{spontaneamente}¹⁸⁷. Inoltre, in uno studio su 1471 pazienti pediatrici sottoposti a intervento chirurgico per scoliosi, Erkilinc et al.¹⁸⁸ hanno riportato un'incidenza di TVP dello 0.13%, concludendo che la profilassi meccanica in questo contesto era sufficiente. In uno studio sul database del NIS Jain et al.¹⁸⁹ hanno rilevato un'incidenza di TVP dello 0.21% nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia vertebrale; inoltre, rispetto ai bambini con scoliosi idiopatica, i pazienti con eziologia congenita, secondaria o traumatica hanno manifestato una maggiore incidenza di TEV¹⁹⁰.

Vari studi hanno valutato l'incidenza di TEV nei pazienti traumatologici pediatrici. In uno studio del database PHIS, Murphy et al.¹⁹¹ hanno riscontrato un'incidenza di TEV dello 0.058% nei pazienti con traumi degli arti inferiori. Per contro, in un altro studio che utilizzava il *Kid's Inpatient Database* (KID) l'incidenza di TEV nei pazienti pediatrici con trauma ortopedico era 0.68%, tuttavia l'incidenza di TEV nei pazienti pediatrici con fratture isolate degli arti inferiori era 0.25% rispetto a 0.32% nei pazienti con lesioni di bacino¹⁹². In un altro studio, Greenwald et al.¹⁹⁰, hanno rilevato che in un periodo di 20 anni l'incidenza della TVP nei pazienti con fratture di bacino e femorali è stata 0.17% e non sono stati segnalati casi di EP o mortalità secondaria a TEV. Oltre a ciò, l'osteosintesi di fratture degli arti inferiori è comunemente citata come fattore di rischio per lo sviluppo di TEV¹⁹³. Ciononostante, non è stato trovato alcun dato a sostegno di questa affermazione.

I dati attuali indicano che l'incidenza di TEV nei pazienti pediatrici è più alta durante l'adolescenza¹⁸¹. Analogamente, un recente sondaggio di follow-up della POSNA su 46 casi di TEV ha rilevato che l'età media alla diagnosi era 14.3 anni¹⁹⁴. Inoltre, Murphy et al.¹⁸³ hanno riscontrato che i pazienti che hanno manifestato un evento di TEV avevano un'età compresa tra 15 e 18 anni e almeno un altro fattore di rischio identificabile per TEV, come l'uso di contraccettivi orali (OCP), il fumo, l'obesità, un intervento a cielo aperto con assistenza artroscopica o un tempo di tourniquet > 60 minuti. Due studi distinti su ampie coorti hanno identificato l'età come fattore di rischio indipendente statisticamente significativo per lo sviluppo di TEV. O'Brien et al.¹⁹⁵ hanno indicato i 14 anni di età come soglia per un aumento del rischio di TEV, mentre Vavilala et al.¹⁹³ hanno riscontrato un aumento di 5 volte del rischio di TVP tra i 10 e i 15 anni. Inoltre, Meier et al.¹⁹⁶ hanno recentemente stabilito le linee guida di pratica clinica (CPG) *Best Evidence Statement* (BES^t) per la profilassi del TEV nei bambini e hanno riscontrato che l'età > 10 anni e la ridotta mobilità sono i due fattori più importanti quando si pensa di avviare una profilassi per il TEV.

Diversi studi hanno dimostrato che la presenza di un CVC comporta il rischio maggiore per lo sviluppo di TVP nei pazienti pediatrici e alcuni studi hanno stimato che dal 33% all'80% di tutte le TVP pediatriche può essere attribuito alla presenza di un CVC ^{188,197-200}.

In uno studio caso-controllo retrospettivo, Stokes et al. ²⁰¹ hanno dimostrato una correlazione tra obesità e TVP, rilevando che i pazienti pediatrici obesi avevano una probabilità 2.1 volte maggiore di sperimentare un evento di TEV rispetto ai pazienti non obesi. Similmente, un recente studio su un ampio database ha dimostrato un aumento del rischio di TVP nei pazienti obesi rispetto ai pazienti non obesi ²⁰².

L'infezione è un fattore di rischio comune e ben definito per lo sviluppo di TEV ^{181,203,204}. La trombosi settica estesa è associata a infezioni causate da microrganismi che producono tossine necrotizzanti come la leucocidina Pantone-Valentine (PVL). In conclusione, l'infezione da *S. aureus* meticillinoresistente giustifica l'uso della tromboprofilassi ²⁰³.

La bassa incidenza di TVP, l'eterogeneità degli studi clinici disponibili, la molteplicità dei fattori di rischio e la variabilità legata all'età nei livelli di rischio hanno reso difficile stabilire delle linee guida basate su prove per la profilassi farmacologica nei pazienti pediatrici sottoposti a interventi ortopedici. In conclusione, la tromboprofilassi dovrebbe essere presa in considerazione negli adolescenti con ulteriori fattori di rischio identificabili; in particolare, dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti pediatrici con osteomielite o infezione disseminata e nei pazienti pediatrici con CVC.

Bibliografia

179. Padhye K, El-Hawary R, Price V, Stevens S, Branchford B, Kulkarni K. Development of a perioperative venous thromboembolism prophylaxis algorithm for pediatric orthopedic surgical patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020 Mar;37(2): 109-18.

180. Georgopoulos G, Hotchkiss MS, McNair B, Siparsky G, Carry PM, Miller NH. Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Elective Pediatric Orthopaedic Patient. *J Pediatr Orthop*. 2016 Jan;36(1): 101-9.

181. Baker D, Sherrod B, McGwin G Jr, Ponce B, Gilbert S. Complications and 30- day Outcomes Associated With Venous Thromboembolism in the Pediatric Orthopaedic Surgical Population. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016 Mar;24(3): 196-206.

182. Lau BC, Jagodzinski J, Pandya NK. Incidence of Symptomatic Pulmonary Embolus and Deep Vein Thrombosis After Knee Arthroscopy in the Pediatric and Adolescent Population. *Clin J Sport Med*. 2019 Jul;29(4):276-80.
183. Murphy RF, Heyworth B, Kramer D, Naqvi M, Miller PE, Yen YM, Kocher MS, Shore BJ. Symptomatic Venous Thromboembolism After Adolescent Knee Arthroscopy. *J Pediatr Orthop*. 2019 Mar;39(3):125-9.
184. Allahabadi S, Faust M, Swarup I. Venous Thromboembolism After Pelvic Osteotomy in Adolescent Patients: A Database Study Characterizing Rates and Current Practices. *J Pediatr Orthop*. 2021 May-Jun 1;41(5):306-11.
185. Shore BJ, Hall M, Matheney TH, Snyder B, Trenor CC 3rd, Berry JG. Incidence of Pediatric Venous Thromboembolism After Elective Spine and Lower-Extremity Surgery in Children With Neuromuscular Complex Chronic Conditions: Do we Need Prophylaxis? *J Pediatr Orthop*. 2020 May/Jun;40(5):e375-9.
186. Ud'en A. Thromboembolic complications following scoliosis surgery in Scandinavia. *Acta Orthop Scand*. 1979 Apr;50(2):175-8.
187. Kaabachi O, Alkaissi A, Koubaa W, Aloui N, Toumi NelH. Screening for deep venous thrombosis after idiopathic scoliosis surgery in children: a pilot study. *Paediatr Anaesth*. 2010 Feb;20(2):144-9.
188. Erkilinc M, Clarke A, Poe-Kochert C, Thompson GH, Hardesty CK, O'Malley N, Mistovich RJ. Is There Value in Venous Thromboembolism Chemoprophylaxis After Pediatric Scoliosis Surgery? A 28-Year Single Center Study. *J Pediatr Orthop*. 2021 Mar 1;41(3):138-42.
189. Jain A, Karas DJ, Skolasky RL, Sponseller PD. Thromboembolic complications in children after spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Jul 15;39(16):1325-9.
190. Greenwald LJ, Yost MT, Sponseller PD, Abdullah F, Ziegfeld SM, Ain MC. The role of clinically significant venous thromboembolism and thromboprophylaxis in pediatric patients with pelvic or femoral fractures. *J Pediatr Orthop*. 2012 Jun;32(4):357-61.
191. Murphy RF, Naqvi M, Miller PE, Feldman L, Shore BJ. Pediatric orthopaedic lower extremity trauma and venous thromboembolism. *J Child Orthop*. 2015 Oct; 9(5):381-4.
192. Grandas OH, Klar M, Goldman MH, Filston HC. Deep venous thrombosis in the pediatric trauma population: an unusual event: report of three cases. *Am Surg*. 2000 Mar;66(3):273-6.

193. Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, Mackenzie E, Rivara FP. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. *J Trauma*. 2002 May;52(5):922-7.
194. Sabharwal S, Passannante MR. Venous thromboembolism in children: preliminary results of a survey of POSNA members. *J Pediatr Orthop*. 2013 Dec; 33(8):852-6.
195. O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 May;12(3):251-6.
196. Meier KA, Clark E, Tarango C, Chima RS, Shaughnessy E. Venous thromboembolism in hospitalized adolescents: an approach to risk assessment and prophylaxis. *Hosp Pediatr*. 2015 Jan;5(1):44-51.
197. Mahajerin A, Branchford BR, Amankwah EK, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, Goldenberg NA. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models. *Haematologica*. 2015 Aug;100(8):1045-50.
198. Wright JM, Watts RG. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 May;33(4):261-4.
199. Morgan J, Checketts M, Arana A, Chalmers E, Maclean J, Powis M, Morton N; Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland Guidelines Working Group on Thromboprophylaxis in Children. Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: Guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APAGBI). *Paediatr Anaesth*. 2018 May;28(5):382-91.
200. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D, et al Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994 Mar 1;83(5):1251-7.
201. Stokes S, Breheny P, Radulescu A, Radulescu VC. Impact of obesity on the risk of venous thromboembolism in an inpatient pediatric population. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Aug;31(5):475-80.
202. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005 Sep;118(9):978-80.
203. Crary SE, Buchanan GR, Drake CE, Journeycake JM. Venous thrombosis and thromboembolism in children with osteomyelitis. *J Pediatr*. 2006 Oct;149(4): 537-41.

204. Kim SJ, Sabharwal S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: a systemic review and pooled analysis. J Pediatr Orthop B. 2014 Jul;23(4):389-93.

Chirurgia della spalla e del gomito

Q1 - Nella chirurgia della spalla e del gomito quali interventi possono essere considerati maggiori e quali minori relativamente al rischio di TEV?

Risposta/Raccomandazione. L'artroscopia della spalla, la sua sostituzione protesica non correlata a frattura e tutti gli interventi chirurgici al gomito possono essere considerati a rischio di tromboembolismo venoso (TEV) minore, mentre gli interventi chirurgici sulla spalla correlati a frattura possono essere considerati un rischio maggiore di TEV.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.94%, in disaccordo 6.06%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Gli eventi di TEV conseguenti a interventi chirurgici alla spalla e al gomito sono rari. Uno studio ha riportato che tutte le trombosi venose profonde (TVP) degli arti superiori rappresentano dal 1% al 4% di tutte le TVP¹. Nella chirurgia della spalla e del gomito gli interventi chirurgici possono essere artroscopici, di sostituzione protesica articolare non correlati a frattura e correlati a frattura. Vari studi hanno riportato i tassi di TEV relativi a questi interventi, ma la maggior parte delle informazioni proviene da una raccolta di prove di livello 3 e 4 insieme a studi di registro.

Nell'artroscopia della spalla i tassi riportati di TEV sono bassi e variano da 0.011% a 0.38%²⁻⁶. In uno studio retrospettivo su 2872 pazienti sottoposti ad artroscopia della spalla, Kuremsky et al. hanno riportato un tasso di TEV di 0.24%². Jameson et al., in uno studio di registro nel Regno Unito, hanno rilevato un tasso di TEV di 0.011% nella revisione retrospettiva di 65302 casi di artroscopia di spalla³. Analogamente, in una serie consecutiva di 263 riparazioni della cuffia dei rotatori (RCR) in artroscopia Brislin et al. hanno riportato un tasso di TEV di 0.38%⁴. Questi tassi dopo RCR artroscopica sono simili a quelli riportati da Hoxie et al. (0.26%)⁵. Inoltre, gli interventi a cielo aperto per instabilità comportano anche un rischio di TEV più elevato rispetto ai corrispettivi artroscopici. In uno studio di registro Goodloe et al. hanno confrontato la riparazione artroscopica di Bankart, la riparazione di Bankart a cielo aperto e l'intervento di Latarjet-Bristow, rilevando

tassi di TEV rispettivamente di 0.1%, 0.0% e 0.8% ⁷. Pertanto, gli interventi di artroscopia della spalla possono essere considerati minori relativamente al rischio di TEV.

Nella sostituzione protesica della spalla occorre distinguere tra indicazioni diverse dalla frattura per l'intervento di protesi primaria (artrosi gleno-omeroale o artropatia della cuffia dei rotatori) e sostituzione protesica per frattura. Nell'intervento di sostituzione protesica di spalla per ragioni diverse dalla frattura, i tassi di TEV vanno da 0.16% fino a 13% ^{3,8-11}. In una revisione ventennale di 2885 interventi di sostituzione protesica, Sperling e Cofield hanno riportato un tasso di TEV di 0.17% ¹². In uno studio del registro del Regno Unito, Jameson et al. hanno rilevato un tasso di TEV dello 0.16% su 10229 protesi di spalla ³. Tassi simili sono emersi da altri studi di registro: Lyman et al. hanno rilevato un tasso di TEV di 0.68% (69 TVP, 32 EP) in 13759 protesi di spalla ⁹, Lovy et al. hanno riportato un tasso di TEV di 0.35% (20 TEV) in 5801 protesi totali di spalla (PTS) ¹¹ e Young et al. hanno riscontrato un tasso di embolia polmonare (EP) di 0.25% in 422372 TSA ⁸. Inoltre, Kirsch et al. hanno rilevato un tasso di TEV di 0.56% in una revisione retrospettiva di 2141 pazienti sottoposti a sostituzione protesica primaria che avevano ricevuto acido acetilsalicilico (ASA) 81 mg come profilassi farmacologica ¹⁰. In uno studio osservazionale su 100 pazienti consecutivi Willis et al. hanno riscontrato un tasso di TEV del 13%, ma tutti i pazienti sono stati sottoposti a *screening* indipendentemente dai sintomi ¹³. Questi risultati suggeriscono che i tassi di TEV riportati potrebbero essere sottorappresentati. Nella revisione retrospettiva di un singolo centro Tashjian et al. hanno osservato tassi di TEV sintomatico più elevati, pari a 2.6% (14/533) (5 TVP e 12 EP) ¹⁴. La sostituzione protesica primaria di spalla per indicazioni diverse dalla frattura può essere considerata minore per quanto riguarda il rischio di TEV sintomatico. Quanto al trattamento chirurgico di fratture dell'omero prossimale, i tassi di TEV possono essere distinti tra riduzione a cielo aperto e sintesi interna (ORIF) e sostituzione protesica. Nella sostituzione protesica per frattura, i tassi riportati di TEV sono superiori a quelli della sostituzione protesica per ragioni diverse dalla frattura e variano da 0.51% a 5.1% ^{3,15,16}. Jameson et al. hanno riportato un tasso di TEV di 0.51% in 4696 interventi di emiartroprotesi eseguiti per frattura ³. In uno studio retrospettivo del registro della California, su 10244 sostituzioni protesiche primarie di spalla Farng et al. hanno riportato un tasso di TEV di 1.0% nella sostituzione protesica per frattura rispetto a 0.4% nella sostituzione protesica con indicazioni diverse dalla frattura ¹⁵. Inoltre, Navarro et al. hanno dimostrato *trend* verso tassi di TEV più elevati per indicazioni traumatiche rispetto alla chirurgia elettiva, indipendentemente dal tipo di intervento (1.71% vs 0.80%, $p = 0.055$) ¹⁷. Hoxie et al.

hanno rilevato un tasso di EP del 5.1% (7/137) in una serie consecutiva di 137 sostituzioni protesiche per frattura ¹⁶. In un altro studio di registro, per gli interventi ORIF sull'omero prossimale Nayar et al. hanno riportato un tasso di TEV di 3.0% e un tasso di TEV di 0.36% per le fratture intorno all'omero distale/gomito ¹⁸. Quindi, la chirurgia per la frattura dell'omero prossimale può essere considerata maggiore relativamente al rischio di TEV. Quanto alla chirurgia del gomito, la letteratura è limitata rispetto al rischio di TEV. In una revisione retrospettiva di 560 artroscopie consecutive del gomito Intravia et al. non hanno rilevato alcuna incidenza di TEV ¹⁹. Duncan et al. hanno riportato un tasso di EP di 0.28% in una revisione retrospettiva di 816 casi consecutivi di artroprotesi di gomito (TEA) e 260 revisioni di TEA in un periodo di 20 anni ²⁰. Analogamente, in uno studio del registro della California su 1625 pazienti sottoposti a TEA Krennek et al. hanno riportato un tasso di EP di 0.25% ²¹. Pertanto, gli interventi chirurgici al gomito possono essere considerati minori per quanto riguarda il rischio di TEV.

Bibliografia

1. Kommareddy A, Zaroukian MH, Hassouna HI. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2002 Feb;28(1):89-99.
2. Kuremsky MA, Cain EL Jr, Fleischli JE. Thromboembolic phenomena after arthroscopic shoulder surgery. *Arthroscopy.* 2011 Dec;27(12):1614-9.
3. Jameson SS, James P, Howcroft DWJ, Serrano-Pedraza I, Rangan A, Reed MR, Candal-Couto J. Venous thromboembolic events are rare after shoulder surgery: analysis of a national database. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Jul; 20(5):764-70.
4. Brislin KJ, Field LD, Savoie FH 3rd. Complications after arthroscopic rotator cuff repair. *Arthroscopy.* 2007 Feb;23(2):124-8.
5. Hoxie SC, Sperling JW, Cofield RH. Pulmonary embolism following rotator cuff repair. *Int J Shoulder Surg.* 2008 Jul;2(3):49-51.
6. Randelli P, Castagna A, Cabitza F, Cabitza P, Arrigoni P, Denti M. Infectious and thromboembolic complications of arthroscopic shoulder surgery. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010 Jan;19(1):97-101.
7. Goodloe JB, Traven SA, Johnson CA, Woolf SK, Nutting JT, Slone HS. Increased Risk of Short-Term Complications and Venous Thromboembolism in Latarjet-Bristow Procedures Compared With Bankart Repairs. *Arthroscopy.* 2021 Mar; 37(3):806-13.

8. Young BL, Menendez ME, Baker DK, Ponce BA. Factors associated with in-hospital pulmonary embolism after shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015 Oct;24(10):e271-8.
9. Lyman S, Sherman S, Carter TI, Bach PB, Mandl LA, Marx RG. Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 Jul;448(448):152-6.
10. Kirsch JM, Gutman M, Patel M, Rondon A, Ramsey ML, Abboud JA, Williams GR, Namdari S. Low-dose aspirin and the rate of symptomatic venous thromboembolic complications following primary shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021 Jul;30(7):1613-8.
11. Lovy AJ, Keswani A, Beck C, Dowdell JE, Parsons BO. Risk factors for and timing of adverse events after total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017 Jun; 26(6):1003-10.
12. Sperling JW, Cofield RH. Pulmonary embolism following shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Nov;84(11):1939-41.
13. Willis AA, Warren RF, Craig EV, Adler RS, Cordasco FA, Lyman S, Fealy S. Deep vein thrombosis after reconstructive shoulder arthroplasty: a prospective observational study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2009 Jan-Feb;18(1):100-6.
14. Tashjian RZ, Lilly DT, Isaacson AM, Georgopoulos CE, Bettwieser SP, Burks RT, Greis PE, Presson AP, Granger EK, Zhang Y. Incidence of and Risk Factors for Symptomatic Venous Thromboembolism After Shoulder Arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2016 Sep/Oct;45(6):E379-85.
15. Farng E, Zingmond D, Krenek L, Soohoo NF. Factors predicting complication rates after primary shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Jun;20(4): 557-63.
16. Hoxie SC, Sperling JW, Cofield RH. Pulmonary embolism after operative treatment of proximal humeral fractures. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007 Nov-Dec; 16(6):782-3.
17. Navarro RA, Inacio MCS, Burke MF, Costouros JG, Yian EH. Risk of thromboembolism in shoulder arthroplasty: effect of implant type and traumatic indication. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 May;471(5):1576-81.
18. Nayar SK, Kuwabara AM, Flores JM, Osgood GM, LaPorte DM, Shafiq B. Venous Thromboembolism in Upper Extremity Fractures. *J Hand Surg Asian Pac Vol.* Vol 2018 Sep;23(3):320-9.
19. Intravia J, Acevedo DC, Chung WJ, Mirzayan R. Complications of Elbow Arthroscopy in a Community-Based Practice. *Arthroscopy.* 2020 May;36(5): 1283-90.

20. Duncan SFM, Sperling JW, Morrey BF. Prevalence of pulmonary embolism after total elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jul;89(7):1452-3.
21. Krenek L, Farng E, Zingmond D, SooHoo NF. Complication and revision rates following total elbow arthroplasty. *J Hand Surg Am.* 2011 Jan;36(1):68-73.

Q2 - L'immobilizzazione dell'arto superiore influenza il protocollo di profilassi del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Nessuno studio ha risposto direttamente al quesito se l'immobilizzazione dell'arto superiore influenzi il protocollo di profilassi del TEV. Non ci sono prove sufficienti per supportare qualsiasi alterazione nel protocollo di profilassi del TEV in base alla necessità di immobilizzazione dell'arto superiore.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. Le linee guida dell'*Emergency Medicine Network* (GEMNet) hanno posto un quesito simile nel 2013, chiedendo "nei pazienti con lesione isolata dell'arto superiore, l'immobilizzazione temporanea tramite gesso/tutore aumenta il rischio di successivi eventi tromboembolici venosi nel follow-up a breve termine?"²². Solo quattro articoli soddisfacevano i criteri di inclusione²³⁻²⁶, tre di essi erano studi di coorte retrospettivi e uno era uno studio casocontrollo; tutti e quattro gli studi avevano dimensioni campionarie esigue e nessuno era progettato per testare direttamente l'associazione tra immobilizzazione temporanea dell'arto superiore e TEV o protocolli di profilassi associati. Considerati i limiti di questi studi, si è quindi concluso che non c'erano prove che suggerissero un rischio significativo di TEV nei pazienti in grado di deambulare con immobilizzazione temporanea dell'arto superiore.

Nel Regno Unito, le linee guida del 2018 del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) per ridurre il rischio di TEV acquisito in ospedale formulano due raccomandazioni. In primo luogo, la tromboprofilassi non è generalmente necessaria se l'intervento chirurgico all'arto superiore si esegue in anestesia locale o regionale; in secondo luogo, la tromboprofilassi dovrebbe essere presa in considerazione se la durata dell'intervento all'arto superiore in anestesia generale supera i 90 minuti o se l'operazione in seguito renderà più difficile la mobilizzazione del paziente^{27,28}. Anche in questo caso, la raccomandazione non include l'immobilizzazione dell'arto superiore come fattore nel processo decisionale.

Una dichiarazione di consenso formulata in Italia nel 2013 ha fornito raccomandazioni limitate per la profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'arto superiore. Si è riconosciuto che il TEV è una complicanza rara della chirurgia dell'arto superiore e della chirurgia di spalla diversa dalla sostituzione articolare, ma è stata raccomandata la profilassi farmacologica con eparina a basso peso molecolare (EBPM) nei pazienti sottoposti a chirurgia protesica della spalla. È stato anche suggerito che nei pazienti sottoposti a chirurgia non protesica che hanno fattori di rischio per TEV sia presa in considerazione la profilassi farmacologica con EBPM per un minimo di sette giorni e sia prorogata se il paziente è costretto a letto per un lungo periodo. Raccomandazioni simili sono state formulate per l'artroscopia della spalla. In caso di frattura dell'arto superiore, la profilassi per il TEV è stata raccomandata solo in condizioni di allettamento, in pazienti con scarsa mobilità con fattori di rischio di TEV e nelle lesioni da schiacciamento, con profilassi per 30 giorni o fino al ripristino della mobilità fuori dal letto. Per l'artroscopia del gomito e del polso non è stata consigliata tromboprofilassi, ma si è riconosciuto che questo argomento non è stato studiato ²⁹.

Bibliografia

22. Roberts C, Horner D, Coleman G, Maitland L, Curl-Roper T, Smith R, Wood E, Mackway-Jones K. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the use of thromboprophylaxis in ambulatory trauma patients requiring temporary limb immobilisation. *Emerg Med J*. 2013 Nov;30(11):968-82.
23. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Nov;3(11): 2471-8.
24. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, Passamonti SM, Mannucci PM. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation*. 2004 Aug 3;110(5):566-70.
25. Marinella MA, Kathula SK, Markert RJ. Spectrum of upper-extremity deep venous thrombosis in a community teaching hospital. *Heart Lung*. 2000 Mar-Apr; 29(2):113-7.
26. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Goldberg RJ; Worcester Venous Thromboembolism Study. Upper extremity deep vein thrombosis: a communitybased perspective. *Am J Med*. 2007 Aug;120(8):678-84.
27. National Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolism in over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018.
28. Bircher A, Chowdhury A. Current DVT prophylaxis: a review. *Orthop Trauma*. 2020;34(3):161-7.

29. Randelli F, Romanini E, Biggi F, Danelli G, Della Rocca G, Laurora NR, Imberti D, Palareti G, Prisco D. Il Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopaedics and traumatology: arthroscopy, traumatology, leg immobilization, minor orthopaedic procedures and spine surgery. J Orthop Traumatol. 2013 Mar;14(1):1-13.

Q3 - Esiste un metodo di stratificazione del rischio di TEV per l'arto superiore?

Risposta/Raccomandazione. Non esiste una stratificazione universale del rischio di TEV relativamente all'arto superiore, tranne che durante la chirurgia ortopedica della mano, del polso e del gomito. Per tutti i pazienti si ritiene opportuno considerare i fattori di rischio personali e legati all'intervento. Gli interventi agli arti superiori in anestesia locale o regionale senza sedazione forte sono a rischio molto basso di TEV, pertanto non è indicata una valutazione dettagliata del rischio.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Non esistono strumenti di valutazione del rischio per stratificare la necessità di tromboprofilassi prima di un intervento chirurgico all'arto superiore anche per gli interventi alla spalla ³⁰. Sono state formulate linee guida per interventi a rischio più elevato nell'arto inferiore, ad es. artroprotesi dell'anca e del ginocchio, ma dato il rischio minore nell'arto superiore (anche considerando la sostituzione protesica della spalla) tali linee guida non sono direttamente trasferibili. Sono stati creati strumenti di stratificazione del rischio generalizzati, piuttosto che specifici, per aiutare a determinare se un paziente sia a più alto rischio di TVP, ma vi è una scarsità di prove a sostegno di questi rischi quando si considera la chirurgia dell'arto superiore, in particolare il rischio di sviluppare TEV agli arti superiori ³¹⁻³⁴.

Le prove relativamente alla chirurgia dell'arto superiore ipotizzano che l'obesità sia correlata ad un aumentato rischio di TEV in seguito a sostituzione protesica totale del gomito ³⁵. Un punteggio 3-4 dell'*American Society of Anesthesiologist* (ASA), ipoalbuminemia e disidratazione sono associati a rischio di TEV dopo sintesi di frattura dell'omero nei pazienti anziani. Inoltre, l'ipoalbuminemia è anche associata ad un aumentato rischio di TEV dopo sostituzione protesica della spalla, così come l'artrite infiammatoria, il diabete e la cardiopatia ischemica ^{36,37}. Gli strumenti di stratificazione del rischio dovrebbero pertanto incorporare quei fattori che hanno dimostrato di aumentare il rischio di sviluppare TEV.

La stratificazione del rischio dipende quindi da fattori inerenti sia al paziente sia all'intervento. In alcuni paesi sono state formulate linee guida nazionali per identificare i pazienti a più alto rischio di sviluppare TEV. La *British Society for the Surgery of the Hand* (BSSH) ha prodotto una serie dettagliata di linee guida basate su strumenti di stratificazione del rischio provenienti da tutto il mondo e dalle prove in letteratura sul TEV conseguente a chirurgia della mano, del polso e del gomito ³⁸. Giacché non sono stati segnalati casi di TEV a seguito di anestesia locale o regionale in stato di veglia, si ritiene che la tromboprofilassi non sia indicata ³¹. Pertanto, gli strumenti di valutazione per stratificare il rischio possono essere adattati conformemente.

Non esistono linee guida di questo tipo per gli interventi all'omero prossimale o alla spalla, nonostante numerosi studi documentino il rischio di TEV e individuino la necessità di una guida per la profilassi del TEV ^{39,40}. Diversi studi hanno proposto che tutti i pazienti ricevano la profilassi meccanica dopo un intervento chirurgico alla spalla e che la profilassi farmacologica sia riservata a quelli ad alto rischio di TEV ^{36,39}. Per determinare il livello di rischio, tuttavia, è necessario uno strumento di stratificazione del rischio su misura per l'uso nella chirurgia della spalla, che attualmente non è stato formulato.

Bibliografia

30. Jameson SS, James P, Howcroft DWJ, Serrano-Pedraza I, Rangan A, Reed MR, Candal-Couto J. Venous thromboembolic events are rare after shoulder surgery: analysis of a national database. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Jul;20(5):764-70.
31. Roberts DC, Warwick DJ. Venous thromboembolism following elbow, wrist and hand surgery: a review of the literature and prophylaxis guidelines. *J Hand Surg Eur Vol.* 2014 Mar;39(3):306-12.
32. Bryll J, Plomiński J. Venous thromboembolism prophylaxis in arthroscopic surgery. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2013 Nov-Dec;15(6):517-29.
33. Pannucci CJ, Barta RJ, Portschi PR, Dreszer G, Hoxworth RE, Kalliainen LK, Wilkins EG. Assessment of postoperative venous thromboembolism risk in plastic surgery patients using the 2005 and 2010 Caprini Risk score. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Aug;130(2):343-53.
34. Venclauskas L, Llau JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Feb;35(2):134-8.

35. Griffin JW, Werner BC, Gwathmey FW, Chhabra AB. Obesity is associated with increased postoperative complications after total elbow arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015 Oct;24(10):1594-601.
36. Dattani R, Smith CD, Patel VR. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. *Bone Joint J.* 2013 Jan;95-B(1): 70-4.
37. Lung BE, Kanjiya S, Bisogno M, Komatsu DE, Wang ED. Risk factors for venous thromboembolism in total shoulder arthroplasty. *JSES Open Access.* 2019 Sep 11; 3(3):183-8.
38. Roberts DC, Warwick DJ. Updated recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in hand, wrist and elbow surgery. *J Hand Surg Eur Vol.* Vol 2019 Dec;44(10):1107-8.
39. Aibinder WR, Sanchez-Sotelo J. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Shoulder Surgery. *Orthop Clin North Am.* 2018 Apr;49(2):257-63.
40. Anakwe RE, Middleton SD, Beresford-Cleary N, McEachan JE, Talwalkar SC. Preventing venous thromboembolism in elective upper limb surgery. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013 Mar;22(3):432-8.

Q4 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a immobilizzazione dell'arto superiore mediante, ad esempio, gesso?

Risposta/Raccomandazione. Sebbene non esistano linee guida ufficiali che raccomandino di routine la profilassi del TEV per i pazienti sottoposti a immobilizzazione dell'arto superiore, il rischio di TEV dell'arto superiore è comunque presente. Dato che la tromboprofilassi è raccomandata per i pazienti ad alto rischio sottoposti a vari interventi ortopedici agli arti inferiori o alla colonna vertebrale, può essere di beneficio per i pazienti ad alto rischio sottoposti a immobilizzazione dell'arto superiore, ma le prove non sono conclusive e sono necessarie ulteriori ricerche.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 90.91%, in disaccordo 9.09%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Al momento non esistono linee guida ufficiali che raccomandino la profilassi di routine del TEV per i pazienti sottoposti a immobilizzazione degli arti superiori, che può comportare l'uso di un gesso, di un tutore o un altro intervento ortopedico di stabilizzazione. Il TEV implica la formazione di un coagulo di sangue all'interno del sistema venoso, spesso nelle vene profonde della gamba o del bacino^{41,42}. La terminologia associata a TEV può comprendere TPV o EP, entrambe complicanze potenzialmente pericolose che

determinano un'elevata mortalità. I fattori di rischio per il TEV comprendono interventi chirurgici maggiori, traumi, neoplasie e immobilizzazione ^{43,44}. Sebbene meno comune rispetto all'arto inferiore, si stima che il TEV degli arti superiori rappresenti dal 1% al 4% degli eventi di TEV ⁴⁵ e numerosi *case report* in letteratura ortopedica illustrano la possibilità di TEV degli arti superiori conseguente a lesioni ortopediche ⁴⁶⁻⁴⁸. Dal TEV degli arti superiori può derivare ulteriore morbilità o mortalità, con il 9-14% di questi eventi che evolve in EP ⁴⁹. È quindi importante riconoscere i pazienti ad alto rischio di TEV agli arti superiori e fornire un'adeguata profilassi. La definizione di paziente "ad alto rischio" prevede un'età elevata o la presenza di comorbilità, tra cui l'ipertensione in trattamento farmacologico e un'infezione della ferita che, è dimostrato, aumentano il rischio di TVP ⁵⁰.

Nonostante la mancanza di prove in merito alla profilassi del TEV degli arti superiori, sono stati condotti numerosi studi sulla tromboprofilassi in altri ambiti ortopedici, come gli interventi di artroprotesi dell'anca e del ginocchio, nonché la chirurgia vertebrale. L'*American Academy of Surgeons* (AAOS) e l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) hanno emesso linee guida che trattano specificamente la profilassi dopo interventi di artroprotesi dell'anca e del ginocchio ⁵¹⁻⁵³. Tra queste linee guida non esiste una raccomandazione universale conclusiva in merito alla specifica profilassi farmacologica da fornire, alla tempistica di somministrazione e alle condizioni in cui la profilassi dovrebbe essere sospesa. Ad esempio, si raccomanda di non somministrare profilassi farmacologica ai pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio con fattori di rischio minimi. Misure alternative prevedono la mobilizzazione/deambulazione precoce, la compressione meccanica, la stimolazione nervosa transcutanea e l'idratazione adeguata ⁵⁴⁻⁵⁶. Linee guida europee dimostrano che l'idratazione e la deambulazione precoce sono particolarmente promettenti per i pazienti a basso rischio operati in regime di day-surgery ⁵⁷.

Quanto al caso specifico di TEV degli arti superiori in pazienti con immobilizzazione in un gesso o un tutore come fattore di rischio, uno studio caso-controllo su 10 pazienti immobilizzati mediante gesso ha rilevato che 3 pazienti su dieci hanno manifestato TEV agli arti superiori entro 3 mesi dall'immobilizzazione [odds ratio [OR] 7.6 (2.0-29.9)] ⁵⁸. Un altro *case report* ha dimostrato un TEV dell'arto superiore in un paziente con frattura della diafisi omerale distale trattata con un tutore di coaptazione ⁵⁹. Quattro giorni dopo l'immobilizzazione il paziente si è presentato con un aumento del dolore e del gonfiore dell'avambraccio e l'ecografia ha poi confermato la presenza di un trombo della vena brachiale destra. Il paziente in quel momento

non era in profilassi e ha avuto necessità di un breve ricovero con successiva dimissione domiciliare in trattamento con warfarin. È importante notare, insita in questi *case report*, la variabilità individuale osservata con diversi tipi di immobilizzazione, il che aggiunge ulteriore incertezza alle linee guida quando si valuta la necessità di tromboprofilassi. Limitatamente alla chirurgia ortopedica degli arti superiori, le linee guida pubblicate nel 2018 dal NICE hanno stabilito che: 1) La profilassi del TEV non è generalmente necessaria se si somministra un anestetico locale o regionale per la chirurgia degli arti superiori. 2) La profilassi del TEV può essere presa in considerazione per le persone sottoposte a chirurgia dell'arto superiore se il tempo totale in cui il paziente è sotto anestesia generale supera i 90 minuti o se l'intervento è probabile che renda più difficile la mobilità del paziente ⁶⁰.

Considerando l'immobilizzazione quale noto fattore di rischio per lo sviluppo di TEV, i case report presenti in letteratura ortopedica e le linee guida 2018 del NICE, è giusto riconoscere la possibile necessità di tromboprofilassi per l'immobilizzazione dell'arto superiore, soprattutto nei pazienti con comorbidità predisponenti o altri fattori di rischio. Sono necessari ulteriori studi per valutare se il tipo e la durata dell'immobilizzazione influiscano sul rischio di TEV e quale forma di profilassi sia il migliore standard di cura per ciascuna situazione.

Bibliografia

41. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care*. 2017 Dec;23(20)(Suppl):S376-82.
42. Hillegass E, Puthoff M, Frese EM, Thigpen M, Sobush DC, Auten B; Guideline Development Group. Role of Physical Therapists in the Management of Individuals at Risk for or Diagnosed With Venous Thromboembolism: Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Phys Ther*. 2016 Feb;96(2):143-66.
43. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I9-16.
44. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010 Apr;38(4)(Suppl):S495-501.
45. Elman EE, Kahn SR. The post-thrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis in adults: a systematic review. *Thromb Res*. 2006;117(6): 609-14.
46. Creighton RA, Cole BJ. Upper extremity deep venous thrombosis after shoulder arthroscopy: a case report. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007 Jan-Feb;16(1):e20-2.

47. Willis AA, Verma NN, Thornton SJ, Morrissey NJ, Warren RF. Upper-extremity deep-vein thrombosis after anterior shoulder dislocation and closed reduction. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Sep;87(9):2086-90.
48. Adla DN, Ali A, Shahane SA. Upper-extremity deep-vein thrombosis following a clavicular fracture. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2004 Sep;14(3):177-9.
49. Black MD, French GJ, Rasuli P, Bouchard AC. Upper extremity deep venous thrombosis. Underdiagnosed and potentially lethal. *Chest*. 1993 Jun;103(6): 1887-90.
50. Bokshan SL, DeFroda SF, Panarello NM, Owens BD. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolus Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Orthop J Sports Med*. 2018 Jun 21;6(6):2325967118781328.
51. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):777-8.
52. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
53. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):746-7.
54. Izumi M, Ikeuchi M, Aso K, Sugimura N, Kamimoto Y, Mitani T, Ueta T, Sato T, Yokoyama M, Sugiura T, Tani T. Less deep vein thrombosis due to transcutaneous fibular nerve stimulation in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Nov;23(11):3317-23.
55. Lei YT, Xie JW, Huang Q, Huang W, Pei FX. Benefits of early ambulation within 24h after total knee arthroplasty :a multicenter retrospective cohort study in China .*Mil Med Res* .2021 Mar 5 ;8(1):17.
56. Fawi HMT, Saba K, Cunningham A, Masud S, Lewis M, Hossain M, Chopra I, Ahuja S. Venous thromboembolism in adult elective spinal surgery: a tertiary centre review of 2181 patients. *Bone Joint J*. 2017 Sep;99-B(9):1204-9.

57. Venclauskas L, Llau JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Feb;35(2):134-8.
58. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Nov;3(11):2471-8.
59. Sawyer GA, Hayda R. Upper-extremity deep venous thrombosis following humeral shaft fracture. *Orthopedics*. 2011 Jan 1;34(2):141.
60. National Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolism in over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018.

Q5 - C'è un ruolo per la somministrazione di ASA come profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'arto superiore?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono prove sufficienti per sostenere o sconsigliare l'uso di ASA come profilassi del TEV nella chirurgia degli arti superiori. L'ASA può essere più utile per i pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia ricostruttiva più complessa.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.94%, in disaccordo 6.06%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. La letteratura sulla profilassi del TEV nella chirurgia degli arti superiori è scarsa ^{61,62}. In generale, il rischio di TEV conseguente a interventi chirurgici all'arto superiore è considerato basso ⁶²⁻⁶⁵.

La maggior parte delle linee guida cliniche [emesse da *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS), *American College of Chest Physicians* (ACCP) e *European Society of Anesthesia* (ESA)] non raccomanda o menziona la profilassi del TEV a seguito di interventi agli arti superiori ^{61,62,66}. Tuttavia, il NICE e la *British Society for Surgery of the Hand* (BSSH) hanno definito una serie di fattori di rischio e indicazioni di profilassi per il TEV dopo un intervento chirurgico agli arti superiori ^{67,68}, raccomandando che solo gli interventi di maggiore durata (più di 90 minuti di anestesia generale) siano presi in considerazione per la tromboprofilassi farmacologica se associati ad un altro fattore di rischio intrinseco personale ^{67,68}.

Esistono pochi studi che esaminano direttamente l'acido acetilsalicilico (ASA) come agente farmacologico di tromboprolifassi dopo intervento chirurgico all'arto superiore. La maggior parte degli studi che analizzano la profilassi postoperatoria del TEV per gli arti superiori sono serie retrospettive senza uno schema uniforme di profilassi. Relativamente alla riparazione della cuffia dei rotatori, l'unico studio comparativo diretto tra ASA 81 mg/die e nessuna profilassi farmacologica è uno studio caso-controllo retrospettivo condotto su 914 pazienti⁶⁹. In entrambi i gruppi è stata attuata la profilassi meccanica e sono stati riscontrati tassi di TEV sintomatico bassi, senza differenze tra i gruppi ASA (0.93%) e non ASA (0.66%). Quanto alla sostituzione protesica della spalla, Kirsch et al. hanno riportato un tasso di TEV sintomatico dello 0.63% dopo 2394 sostituzioni protesiche primaria di spalla trattate con 81 mg di ASA al giorno per 6 settimane dopo l'intervento⁷⁰. Un'ampia serie di interventi agli arti superiori, con quasi il 50% dei pazienti senza profilassi, ha riscontrato un tasso di TEV sintomatico simile e pari a 0.53%⁷¹. Per quanto concerne le fratture dell'omero prossimale, uno studio su 163 pazienti trattati per frattura dell'omero prossimale senza profilassi farmacologica (solo profilassi meccanica) ha riscontrato un tasso di TEV sintomatico di 3.3%⁷².

Bibliografia

61. Jenny JY, Pabinger I, Samama CM; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Aspirin. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Feb;35(2):123-9.
62. Aibinder WR, Sanchez-Sotelo J. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Shoulder Surgery. *Orthop Clin North Am*. 2018 Apr;49(2):257-63.
63. Kadhum M, Elniel AR, Furniss D. Is venous thromboembolism prophylaxis beneficial in upper limb major joint replacement surgery? A systematic review. *Shoulder Elbow*. 2021 Apr;13(2):119-30.
64. Flevas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev*. 2018 Apr 27;3(4):136-48.
65. Sindhu KK, Cohen B, Blood T, Gil JA, Owens B. Upper Extremity Deep Venous Thrombosis Prophylaxis After Elective Upper Extremity Surgery. *Orthopedics*. 2018 Jan 1;41(1):21-7.
66. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.

67. The British Society for Surgery of the Hand. VTE Guidelines. Accessed September 27, 2021. https://www.bsosh.ac.uk/professionals/vte_guidelines.aspx
68. National Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolism in over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018.
69. Alyea E, Gaston T, Austin LS, Wowkanech C, Cypel B, Pontes M, Williams G. The Effectiveness of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis for Patients Undergoing Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Orthopedics*. 2019 Mar 1;42(2): e187-92.
70. Kirsch JM, Gutman M, Patel M, Rondon A, Ramsey ML, Abboud JA, Williams GR, Namdari S. Low-dose aspirin and the rate of symptomatic venous thromboembolic complications following primary shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2021 Jul;30(7):1613-8.
71. Day JS, Ramsey ML, Lau E, Williams GR. Risk of venous thromboembolism after shoulder arthroplasty in the Medicare population. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015 Jan; 24(1):98-105.
72. Heyer JH, Parker RL, Lynch T, Parry T, Neviasser AS. Rate of venous thromboembolism after surgical treatment of proximal humerus fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021 Mar;141(3):403-9.

Q6 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a intervento di osteosintesi dell'arto superiore?

Risposta/Raccomandazione. La profilassi del TEV non è necessaria di routine nei pazienti sottoposti a osteosintesi dell'arto superiore in anestesia locale o regionale, ma deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio di TEV e in quelli sottoposti a intervento chirurgico in anestesia generale di durata superiore a 90 minuti.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. La trombosi venosa profonda degli arti superiori (TVAS) ha un'incidenza complessiva molto bassa di 0.4-1 su 10000 persone⁷³⁻⁷⁶. Le trombosi dell'arto superiore si suddividono, in base alle cause, in primarie (20%) e secondarie (80%). La trombosi idiopatica, la trombosi correlata allo sforzo (sindrome di Paget-Schroetter) o la sindrome venosa dello stretto toracico dovuta a compressione della vena succlavia risultante

da anomalie di una o più strutture alla giunzione costoclavicolare rappresentano la causa della trombosi primaria. La trombosi secondaria più comune dell'arto superiore deriva da trombosi associata a catetere o pacemaker, trombosi associata a cancro, anomalie della coagulazione indotte da ormoni e intervento chirurgico o trauma all'arto superiore ^{74,77}. L'EP, la sindrome post-trombotica e la recidiva di trombosi sono state descritte come complicanze gravi associate a TVAS ^{74,77,78}. Tuttavia, la TVAS ha un rischio significativamente più basso di EP rispetto alla trombosi venosa degli arti inferiori ⁷⁸⁻⁸¹. Le TVAS si verificano più frequentemente in associazione con cateteri centrali e in associazione con neoplasie maligne e sono meno associate all'immobilizzazione ^{75,76,81}. Pochissimi studi riportano l'incidenza di trombosi venosa profonda conseguente all'osteosintesi degli arti superiori. In uno studio di Levy et al. su 300 pazienti con TVAS, il 31% dei pazienti ha sviluppato trombosi dell'arto superiore a seguito di un intervento chirurgico o un trauma ⁷⁹. In un altro studio su 3357 pazienti sottoposti a interventi ortopedici agli arti superiori, solo sei pazienti (0.0018%) hanno sviluppato TEV postoperatorio e cinque dei sei pazienti avevano una lunga storia di TEV pregresso ⁸². Calotta et al. analizzando 24494 pazienti in un database di registro, hanno riportato un'incidenza dello 0.3% di TPV degli arti superiori in pazienti sottoposti a riduzione a cielo aperto e sintesi interna di fratture del radio distale ⁸³. In questo studio i fattori di rischio identificati per la TVAS erano una storia di insufficienza cardiaca congestizia e l'uso di estrogeni ⁸³. In un altro studio di Mino et al. su 1857 pazienti sottoposti a chirurgia generale, l'incidenza di trombosi postoperatoria dell'arto superiore è stata 1.13% e in tutti i casi, salvo uno, la TVP si è sviluppata in associazione al catetere centrale ⁸⁴. Per contro, Blom et al. hanno rilevato un'associazione tra intervento chirurgico all'arto superiore e TVAS in due pazienti in un sottogruppo di 179 pazienti, selezionati nell'ambito dello studio MEGA, riscontrando un odds ratio di 11.8 rispetto al gruppo di controllo ^{85,86}. Inoltre, Hoxie et al. hanno riportato l'insorgenza di EP nel 5.6% dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico di una frattura dell'omero prossimale (4 endoprotesi, 3 ORIF) ⁸⁷. Al contrario, Widmer et al. non hanno riscontrato eventi tromboembolici in 50 pazienti sottoposti a tromboprofilassi dopo frattura dell'omero prossimale ⁸⁸. In aggiunta agli studi sopra citati, esistono sporadici *case report* di insorgenza di TVAS ed EP dopo frattura o osteosintesi dell'arto superiore ⁸⁹⁻⁹⁵. Sono state identificate due revisioni sul tema della necessità di tromboprofilassi nella chirurgia dell'arto superiore. L'articolo di Roberts e Warwick riassume la letteratura e le linee guida relative alla profilassi per la trombosi nella chirurgia della mano, del polso e del gomito ^{96,97}. Gli autori hanno raccomandato la valutazione del rischio di TVP nei pazienti sottoposti a chirurgia

di lunga durata del gomito o dell'avambraccio e rilevato, come fattori predisponenti per TEV degli arti superiori, una storia di cancro in fase attiva o il trattamento del cancro, l'età > 60 anni, il ricovero in unità di terapia intensiva, la disidratazione, una storia di TEV, l'obesità, una storia di una o più significative comorbidità mediche, una storia familiare di TEV, l'uso di terapia ormonale sostitutiva o contraccettivi a base di estrogeni e le vene varicose con flebite. Gli autori hanno altresì raccomandato di prendere in considerazione la profilassi del TEV per i pazienti ad alto rischio, mentre i pazienti sottoposti a osteosintesi degli arti superiori in anestesia locale o regionale sono considerati a basso rischio ^{96,97}. Anche la seconda revisione, di Anakwe et al., tratta della tromboprofilassi nei pazienti sottoposti a osteosintesi elettiva dell'arto superiore ⁹⁸. Anche in questo caso viene raccomandato un approccio che preveda la valutazione del rischio, la somministrazione di profilassi farmacologica ai pazienti ad alto rischio e l'attuazione di una profilassi meccanica negli altri, salvo controindicazioni ⁹⁸. Non esistono prove su quale forma di tromboprofilassi meccanica o farmacologica debba essere scelta in caso di osteosintesi dell'arto superiore, comunque sono state proposte alcune linee guida organizzative. Il NICE ha formulato le seguenti linee guida ⁹⁹:

- 1.11.15 Tenere presente che la profilassi del TEV generalmente non è necessaria se si somministra anestetico locale o regionale per la chirurgia dell'arto superiore. [2018].
- 1.11.16 Prendere in considerazione la profilassi del TEV per le persone sottoposte a chirurgia dell'arto superiore se il tempo totale in cui la persona è sotto anestesia generale supera i 90 minuti o se è probabile che l'intervento renda più difficile la sua mobilità. [2018].

La BSSH ha anche proposto linee guida che sono riportate di seguito (Tab. I) ¹⁰⁰.

Le prove per l'uso di tromboprofilassi nell'osteosintesi degli arti superiori sono limitate. Esistono prove scarse ma coerenti che la profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a osteosintesi dell'arto superiore in anestesia locale o regionale non sia necessaria. La profilassi farmacologica dovrebbe invece essere riservata ai pazienti sottoposti a osteosintesi dell'arto superiore in anestesia generale prolungata (> 90 minuti), ai pazienti ad alto rischio di TEV (come discusso sopra) e ai pazienti che possono avere difficoltà con la mobilizzazione. I potenziali benefici della profilassi farmacologica devono sempre essere ponderati rispetto al rischio emorragico.

Tabella I. Raccomandazioni BSSH per la profilassi nella chirurgia della mano, del polso e del gomito		
Rischio	Esempio	Raccomandazione
Basso	AL, anestesia regionale o AG < 90 minuti	Nessuna profilassi
Moderato	AG > 90 minuti (inclusa sostituzione protesica del gomito) e/o 1 fattore di rischio	Profilassi meccanica fino alla mobilizzazione del paziente
Alto	AG > 90 minuti e >1 fattore di rischio, immobilità postoperatoria prolungata o chirurgia oncologica	Profilassi meccanica e considerare profilassi farmacologica fino alla mobilizzazione del paziente
BSSH= British society for Surgery of the Hand; AL= anestesia locale; AG= anestesia generale		

Bibliografia

73. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barr'on M, Guil M, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest*. 2008 Jan;133(1):143-8.
74. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):861-9.
75. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ; Deep Vein Thrombosis (DVT) FREE Steering Committee. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation*. 2004 Sep 21;110(12):1605-11.
76. Isma N, Svensson PJ, Gottsäter A, Lindblad B. Upper extremity deep venous thrombosis in the population-based Malmö thrombophilia study (MATS). *Epidemiology, risk factors, recurrence risk, and mortality. Thromb Res*. 2010 Jun; 125(6):e335-8.
77. Mai C, Hunt D. Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. *Am J Med*. 2011 May;124(5):402-7.
78. Lee JA, Zierler BK, Zierler RE. The risk factors and clinical outcomes of upper extremity deep vein thrombosis. *Vasc Endovascular Surg*. 2012 Feb;46(2):139-44.
79. Levy MM, Albuquerque F, Pfeifer JD. Low incidence of pulmonary embolism associated with upper-extremity deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg*. 2012 Oct; 26(7):964-72.
80. Ploton G, Pistorius MA, Raimbeau A, Denis Le Seve J, Bergère G, Ngohou C, Goueffic Y, Artifoni M, Durant C, Gautier G, Connault J, Espitia O. A STROBE cohort study of 755 deep and superficial upper-extremity vein thrombosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(6):e18996.

81. Rokosh RS, Ranganath N, Yau P, Rockman C, Sadek M, Berland T, Jacobowitz G, Berger J, Maldonado TS. High Prevalence and Mortality Associated with Upper Extremity Deep Venous Thrombosis in Hospitalized Patients at a Tertiary Care Center. *Ann Vasc Surg.* 2020 May;65:55-65.
82. Hastie GR, Pederson A, Redfern D. Venous thromboembolism incidence in upper limb orthopedic surgery: do these procedures increase venous thromboembolism risk? *J Shoulder Elbow Surg.* 2014 Oct;23(10):1481-4.
83. Calotta NA, Shores JT, Coon D. Upper-Extremity Venous Thromboembolism Following Operative Treatment of Distal Radius Fractures: An Uncommon but Dangerous Complication. *J Hand Surg Am.* 2021 May 14:S0363-5023(21)00165-9.
84. Mino JS, Gutnick JR, Monteiro R, Anzlovar N, Siperstein AE. Line-associated thrombosis as the major cause of hospital-acquired deep vein thromboses: an analysis from National Surgical Quality Improvement Program data and a call to reassess prophylaxis strategies. *Am J Surg.* 2014 Jul;208(1):45-9.
85. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005 Nov;3(11): 2471-8.
86. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005 Feb 9;293(6):715-22.
87. Hoxie SC, Sperling JW, Cofield RH. Pulmonary embolism after operative treatment of proximal humeral fractures. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007 Nov-Dec; 16(6):782-3.
88. Widmer BJ, Bassora R, Warrender WJ, Abboud JA. Thromboembolic events are uncommon after open treatment of proximal humerus fractures using aspirin and compression devices. *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Dec;469(12):3332-6.
89. Lv B, Xue F, Shen YC, Hu FB, Pan MM. Pulmonary thromboembolism after distal ulna and radius fractures surgery: A case report and a literature review. *World J Clin Cases.* 2021 Jan 6;9(1):197-203.
90. Li Y, Wang Z, Sang X. Subclavian vein thrombosis and fatal pulmonary embolism after proximal humerus fracture surgery. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2019 Jan-Apr; 27(1):2309499019832728.
91. Igeta Y, Naito K, Sugiyama Y, Kaneko K, Obayashi O. Pulmonary thromboembolism after operation for bilateral open distal radius fractures: a case report. *BMC Res Notes.* 2014 Jan 14;7:36.
92. Strony J, Chang G, Krieg JC. Upper-Extremity Deep Venous Thrombosis following a Fracture of the Proximal Humerus: An Orthopaedic Case Report. *Case Rep Orthop.* 2019 Nov 4;2019:6863978.

93. Sawyer GA, Hayda R. Upper-extremity deep venous thrombosis following humeral shaft fracture. *Orthopedics*. 2011 Jan 1;34(2):141.
94. Basat HC, Kalem M, Binnet MS, Demirtas, M. Pulmonary thromboembolism after surgical treatment of ulnar pseudoarthrosis: a case report. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2011;45(4):284-7.
95. Jupiter JB, Ring D, Weitzel PP. Surgical treatment of redisplaced fractures of the distal radius in patients older than 60 years. *J Hand Surg Am*. 2002 Jul;27(4): 714-23.
96. Roberts DC, Warwick DJ. Venous thromboembolism following elbow, wrist and hand surgery: a review of the literature and prophylaxis guidelines. *J Hand Surg Eur Vol*. Vol 2014 Mar;39(3):306-12.
97. Roberts DC, Warwick DJ. Updated recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in hand, wrist and elbow surgery. *J Hand Surg Eur Vol*. Vol 2019 Dec;44(10):1107-8.
98. Anakwe RE, Middleton SD, Beresford-Cleary N, McEachan JE, Talwalkar SC. Preventing venous thromboembolism in elective upper limb surgery. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013 Mar;22(3):432-8.
99. National Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolism in over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018.
100. Haque A, Patel MS, Siddiqui B, Wildin CJ, Dias JJ. Venous thromboembolic events in hand surgery. *J Plast Surg Hand Surg*. 2021 Jun;55(3):190-4.

Q7 - La profilassi farmacologica del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a intervento di sostituzione protesica della spalla?

Risposta/Raccomandazione. Dato il rischio minimo di eventi tromboembolici clinicamente significativi dopo l'intervento di sostituzione protesica della spalla, è improbabile che i benefici della profilassi farmacologica della TVP superino i rischi. Non ci sono prove sufficienti per sostenere o sconsigliare l'uso dell'ASA come profilassi del TEV nella chirurgia degli arti superiori. I rischi emorragici associati all'EBPM e agli anticoagulanti orali diretti (DOAC) superano i benefici nei pazienti senza fattori di rischio sostanziali per TEV.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.97%, in disaccordo 3.03%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Mentre studi approfonditi hanno consentito di raccomandare la profilassi farmacologica per la TVP dopo l'intervento di artroprotesi agli arti inferiori, la mancanza di dati ha precluso la possibilità di formulare tale raccomandazione per la sostituzione protesica della spalla ¹⁰¹⁻¹⁰⁶.

La letteratura riporta un'ampia variabilità nell'incidenza di TEV dopo sostituzione protesica della spalla, con stime che vanno da 0.2% a 16% ¹⁰¹⁻¹¹⁶, ma gli studi variano molto nel modo in cui gli eventi di TEV sono stati identificati. In alcuni studi i pazienti sono stati sottoposti a sorveglianza di routine con ecografia o tomografia computerizzata (TC) durante il decorso postoperatorio e tutti i risultati positivi sono stati registrati come eventi di TEV. Altri studi sono revisioni retrospettive che hanno incluso solo eventi di TEV clinicamente significativi ¹⁰¹⁻¹¹⁶; non sorprende che le stime di incidenza in questi studi siano molto più vicine al valore estremo più basso di tale intervallo, con la maggior parte che riporta un'incidenza < 1% e uno studio che riporta una media ponderata dello 0.68% ¹⁰¹. Un recente metanalisi di 19 studi ha riportato un'incidenza cumulativa a 3 mesi dello 0.85% ¹⁰⁷. Va inoltre considerato che nella popolazione generale (cioè in individui non necessariamente sottoposti a intervento chirurgico) è stato riportato un tasso sottostante di eventi di TEV dello 0.5% ¹⁰².

La possibilità di formulare raccomandazioni è limitata a causa della mancanza di studi controllati randomizzati (RCT) che affrontino il presente quesito ¹⁰³. Gli studi hanno mostrato tassi molto bassi di TEV clinicamente significativo conseguente alla sostituzione protesica della spalla nei pazienti che nel postoperatorio assumono ASA o altra tromboprofilassi ¹⁰¹⁻¹¹⁵. Il tasso sembra essere basso anche nei pazienti sottoposti a sostituzione protesica della spalla che dopo l'intervento non hanno ricevuto la tromboprofilassi farmacologica ¹⁰⁸. Dato che non è stato condotto alcun RCT sull'argomento, si potrebbe seguire la raccomandazione che è necessario un rischio di TEV complessivo superiore al 3% per controbilanciare il rischio emorragico derivante dalla profilassi farmacologica con EBPM ¹¹⁵. È stato ipotizzato che l'emorragia maggiore si verifichi in 2.5 per 1000 pazienti a cui è stata prescritta EBPM, con un rischio ancor più elevato di sanguinamento minore. Altre complicanze segnalate per essere associate alla profilassi della TVP includono la trombocitopenia indotta da eparina, reazioni cutanee, trombocitosi, squilibri elettrolitici, come l'iperkaliemia, e osteoporosi ¹⁰⁵.

Quando si decide di prescrivere anticoagulanti in seguito a sostituzione protesica della spalla, devono essere considerati diversi fattori specifici del paziente che hanno dimostrato di alterare l'incidenza di TEV e che comprendono l'età avanzata e la diagnosi principale di frattura, una storia di TEV, l'aritmia cardiaca, la presenza di un tumore metastatico, una coagulopatia, l'insufficienza cardiaca congestizia, l'anemia,

un'infezione del tratto urinario, l'apnea notturna, lo squilibrio idroelettrolitico, l'abuso di alcol e l'obesità^{102,104-113}. Inoltre, l'intervento di sostituzione protesica della spalla in regime ambulatoriale ha dimostrato di essere associato a un rischio ridotto di TEV¹⁰⁷. Va segnalato che in alcuni studi sono stati presentati tassi statisticamente simili di TEV tra interventi di endoprotesi, artroprotesi inversa di spalla (RPTS) e protesi anatomica (PTS) mentre altri studi hanno mostrato una tendenza verso tassi più bassi per la PTS evidenziando un'altra area in cui sono necessarie ulteriori ricerche^{107,108}.

Poiché la decisione clinica di avviare la profilassi del TEV è un processo articolato, finché non saranno intrapresi RCT per meglio delineare il profilo di rischio/beneficio della profilassi del TEV nel contesto della sostituzione protesica di spalla, il processo decisionale dovrà essere personalizzato e adattato alle preferenze e ai fattori rischio di ciascun paziente.

Bibliografia

101. Aibinder WR, Sanchez-Sotelo J. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Shoulder Surgery. *Orthop Clin North Am.* 2018 Apr;49(2):257-63.
102. Day JS, Ramsey ML, Lau E, Williams GR. Risk of venous thromboembolism after shoulder arthroplasty in the Medicare population. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015 Jan;24(1):98-105.
103. Kolz JM, Aibinder WR, Adams RA, Cofield RH, Sperling JW. Symptomatic Thromboembolic Complications After Shoulder Arthroplasty: An Update. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Oct 16;101(20):1845-51.
104. Saleh HE, Pennings AL, ElMaraghy AW. Venous thromboembolism after shoulder arthroplasty: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013 Oct; 22(10):1440-8.
105. Kadhun M, Elniel AR, Furniss D. Is venous thromboembolism prophylaxis beneficial in upper limb major joint replacement surgery? A systematic review. *Shoulder Elbow.* 2021 Apr;13(2):119-30.
106. Dattani R, Smith CD, Patel VR. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. *Bone Joint J.* 2013 Jan;95-B(1):70-4.
107. Kunutsor SK, Barrett MC, Whitehouse MR, Blom AW. Venous thromboembolism following 672,495 primary total shoulder and elbow replacements: Meta-analyses of incidence, temporal trends and potential risk factors. *Thromb Res.* 2020 May;189:13-23.
108. Navarro RA, Inacio MCS, Burke MF, Costouros JG, Yian EH. Risk of thromboembolism in shoulder arthroplasty: effect of implant type and traumatic indication. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 May;471(5):1576-81.

109. Kirsch JM, Gutman M, Patel M, Rondon A, Ramsey ML, Abboud JA, Williams GR, Namdari S. Low-dose aspirin and the rate of symptomatic venous thromboembolic complications following primary shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021 Jul;30(7):1613-8.
110. Wronka KS, Pritchard M, Sinha A. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following shoulder surgery. *Int Orthop.* 2014 Jul;38(7):1415-8.
111. Young BL, Menendez ME, Baker DK, Ponce BA. Factors associated with inhospital pulmonary embolism after shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015 Oct;24(10):e271-8.
112. Lung BE, Kanjiya S, Bisogno M, Komatsu DE, Wang ED. Risk factors for venous thromboembolism in total shoulder arthroplasty. *JSES Open Access.* 2019 Sep 11; 3(3):183-8.
113. Heyer JH, Parker RL, Lynch T, Parry T, Neviaser AS. Rate of venous thromboembolism after surgical treatment of proximal humerus fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021 Mar;141(3):403-9.
114. Lyman S, Sherman S, Carter TI, Bach PB, Mandl LA, Marx RG. Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006 Jul;448(448):152-6.
115. Rapp CM, Shields EJ, Wiater BP, Wiater JM. Venous Thromboembolism After Shoulder Arthroplasty and Arthroscopy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019 Apr 15;27(8): 265-74.
116. Jameson SS, James P, Howcroft DWJ, Serrano-Pedraza I, Rangan A, Reed MR, Candal-Couto J. Venous thromboembolic events are rare after shoulder surgery: analysis of a national database. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Jul;20(5):764-70.

Q8 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a riparazione della cuffia dei rotatori?

Risposta/Raccomandazione. L'incidenza di TEV dopo riparazione della cuffia dei rotatori (RCR) in artroscopia è molto bassa. Sebbene la letteratura attuale abbia identificato diversi fattori di rischio per il TEV dopo RCR artroscopica, esistono prove limitate a sostegno dell'efficacia della profilassi di routine del TEV dopo l'intervento. In assenza di letteratura che guidi una raccomandazione, è opinione condivisa che i pazienti sottoposti a RCR ricevano la compressione meccanica intraoperatoria e una mobilizzazione precoce. I pazienti

devono anche essere stratificati per il rischio e se considerati ad alto rischio a causa di altre patologie, si deve prendere in considerazione l'aggiunta della tromboprolifassi farmacologica.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.97%, in disaccordo 0.00%, astenuto 3.03% (forte consenso).

Razionale. L'incidenza del TEV dopo chirurgia artroscopica della spalla e RCR è stata riportata in diversi studi come estremamente bassa, ben al di sotto dell'1% in tutti gli studi tranne uno, ma probabilmente aumentata rispetto alla popolazione generale non chirurgica ¹¹⁷⁻¹²². Sebbene i singoli studi riportino risultati diversi probabilmente a causa della bassa incidenza del TEV ¹²², sono stati stabiliti diversi fattori di rischio per il TEV dopo RCR, tra cui diabete mellito, cardiopatia, artrite reumatoide e gli interventi effettuati in ospedali ad alta quota ^{120,123}.

Uno studio retrospettivo ha valutato 39825 interventi di RCR, di cui 31615 eseguiti in artroscopia, e ha riportato un tasso complessivo di TEV dello 0.3% che si è verificato a una media di 11.5 giorni dall'intervento ¹²⁴.

Gli autori hanno identificato i seguenti fattori di rischio per il TEV postoperatorio: genere maschile, indice di massa corporea > 30 kg/m², punteggio III o IV dell'*American Society of Anesthesiologists*, durata dell'intervento > 80 minuti, disturbi della coagulazione e dispnea. Sebbene gli autori non abbiano valutato in modo specifico le strategie di profilassi, i fattori di rischio identificati potrebbero essere utilizzati per identificare i pazienti a rischio più elevato da prendere in considerazione per una profilassi più aggressiva.

Alyea et al. hanno pubblicato uno studio casocontrollo retrospettivo su 914 pazienti sottoposti a RCR artroscopica, di cui 484 avevano avuto gambali a compressione nell'intraoperatorio e mobilizzazione precoce e 430 avevano ricevuto le stesse misure con l'aggiunta di 81 mg/die di ASA ¹²⁵. I tassi complessivi di TEV sono risultati molto bassi e non sono emerse differenze tra i due gruppi, portando gli autori a concludere che l'uso della profilassi meccanica intraoperatoria e della mobilizzazione precoce è un metodo sufficiente di profilassi del TEV dopo RCR artroscopica per la maggior parte dei pazienti.

Bibliografia

117. Kuremsky MA, Cain EL Jr, Fleischli JE. Thromboembolic phenomena after arthroscopic shoulder surgery. *Arthroscopy*. 2011 Dec;27(12):1614-9.

118. Imberti D, Ivaldo N, Murena L, Paladini P, Castagna A, Barillari G, Guerra E, Fama G, Castoldi F, Marelli B, Pierfranceschi MG, Camporese G, Dentali F, Porcellini G; RECOS Investigators. Venous thromboembolism

in patients undergoing shoulder surgery: findings from the RECOS Registry. *Thromb Res.* 2014 Aug;134(2):273-7.

119. Takahashi H, Yamamoto N, Nagamoto H, Sano H, Tanaka M, Itoi E. Venous thromboembolism after elective shoulder surgery: a prospective cohort study of 175 patients. *J Shoulder Elbow Surg.* 2014 May;23(5):605-12.

120. Dattani R, Smith CD, Patel VR. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. *Bone Joint J.* 2013 Jan;95-B(1): 70-4.

121. Jameson SS, James P, Howcroft DWJ, Serrano-Pedraza I, Rangan A, Reed MR, Candal-Couto J. Venous thromboembolic events are rare after shoulder surgery: analysis of a national database. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Jul;20(5):764-70.

122. Schick CW, Westermann RW, Gao Y, Wolf BR; ACCESS Group. Thromboembolism Following Shoulder Arthroscopy: A Retrospective Review. *Orthop J Sports Med.* 2014 Nov 24;2(11):2325967114559506.

123. Cancienne JM, Burrus MT, Diduch DR, Werner BC. High altitude is an independent risk factor for venous thromboembolism following arthroscopic rotator cuff repair: a matched case-control study in Medicare patients. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017 Jan;26(1):7-13.

124. Sager B, Ahn J, Tran J, Khazzam M. Timing and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Rotator Cuff Repair in the 30-Day Perioperative Period. *Arthroscopy.* 2019 Nov;35(11):3011-8.

125. Alyea E, Gaston T, Austin LS, Wowkanech C, Cypel B, Pontes M, Williams G. The Effectiveness of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis for Patients Undergoing Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Orthopedics.* 2019 Mar 1;42(2): e187-92.

Q9 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a interventi di stabilizzazione artroscopica della spalla?

Risposta/Raccomandazione. Attualmente, non ci sono dati che suggeriscano di eseguire una tromboprofilassi di routine nei pazienti sottoposti a stabilizzazione artroscopica della spalla che siano a rischio standard. Dato il basso rischio di complicanze, dovrebbero essere utilizzati dispositivi di compressione pneumatica intermittente (IPC). La profilassi farmacologica del TEV può essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti all'intervento di stabilizzazione con la procedura Latarjet/Bristow.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 87.88%, in disaccordo 9.09%, astenuti 3.03% (forte consenso).

Razionale. I tassi di TEV sintomatico sono più elevati dopo la sostituzione protesica della spalla (0.24-2.60%) rispetto all'artroscopia della spalla (0.01-0.38%)¹²⁶⁻¹²⁸. Il range di incidenza è fortemente influenzato da differenze negli interventi chirurgici, giacché la gravità e la durata dell'operazione sono state associate allo sviluppo di TEV nell'artroscopia di spalla¹²⁹⁻¹³². Alcuni interventi di stabilizzazione della spalla sono più lunghi e comportano una riparazione tessutale significativamente maggiore, portando potenzialmente a un rischio maggiore di sviluppare TEV postoperatorio¹³³. La metodica Latarjet-Bristow, in particolare, dura più a lungo (132 minuti) rispetto ad altre tecniche di stabilizzazione della spalla come la riparazione Bankart a cielo aperto e in artroscopia (rispettivamente 91 e 82 minuti)¹²⁹.

Due ampi studi di coorte concordano sul fatto che i pazienti sottoposti a Latarjet-Bristow abbiano molte più probabilità di sviluppare TEV rispetto ai pazienti operati con metodica Bankart (Tab. II). Bokshan et al.¹²⁹ hanno confrontato i tassi di complicanze a 30 giorni in 2864 pazienti sottoposti a interventi Bankart in artroscopia, Bankart a cielo aperto o Latarjet-Bristow tra il 2005 e il 2014 dall'*American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* (ACS NSQIP). Entro 30 giorni dall'intervento si è sviluppata TVP in 3 (1.8%) pazienti operati con Latarjet-Bristow e in 2 (0.1%) pazienti sottoposti a riparazione artroscopica Bankart, 1 (0.04%) paziente dopo riparazione Bankart in artroscopia ha avuto un'EP, mentre non si è manifestato alcun TEV nei pazienti sottoposti a riparazione Bankart a cielo aperto. Anche Goodloe et al.¹³⁰ hanno utilizzato il database ACS NSQIP per valutare i tassi di complicanze a 30 giorni tra questi tre tipi di intervento, su una coorte più ampia di 7233 pazienti (471 Latarjet-Bristow, 798 riparazione Bankart a cielo aperto, 5964 riparazione Bankart artroscopica). In questo studio nei pazienti sottoposti a Latarjet-Bristow si è avuto un tasso più basso di sviluppo di TVP (0.8%), sebbene ancora significativamente più alto rispetto alla riparazione Bankart artroscopica (0.1%) e alla Bankart a cielo aperto (0%). Un'analisi multivariata ha rilevato che nei pazienti sottoposti a intervento di Latarjet la probabilità di sviluppare un TEV era 7.8 volte (95% di intervallo di confidenza [IC]: 2.2-27.7) quella dei pazienti sottoposti a intervento Bankart.

Nonostante l'aumentata incidenza di TEV dopo l'intervento chirurgico di Latarjet, non sono stati identificati studi che valutino la profilassi del TEV dopo interventi di stabilizzazione della spalla, perciò le raccomandazioni più vicine sono quelle destinate all'artroscopia di spalla nel suo insieme. Takahashi et al.¹³⁴

hanno riportato le misure preventive della TVP da loro adottate in uno studio prospettico di coorte, in cui nel 99% dei casi di artroscopia di spalla sono stati utilizzati dispositivi di IPC per gli arti inferiori, nel restante 1% sono state usate calze elastiche, mentre nessun paziente ha ricevuto EBPM o ASA. Randelli et al.¹³⁵ hanno dimostrato che la tromboprofilassi farmacologica non è utilizzata per la maggior parte dei pazienti sottoposti a chirurgia artroscopica della spalla, ambito in cui solo 2410 su 9385 (25.7%) pazienti vengono sottoposti a tromboprofilassi.

Nonostante questi limiti, i chirurghi devono essere consapevoli del fatto che i pazienti sottoposti a intervento di Latarjet hanno un rischio maggiore di sviluppare un TEV rispetto ai pazienti sottoposti a intervento di Bankart a cielo aperto o artroscopico. Si deve prendere in considerazione la somministrazione di tromboprofilassi ai pazienti sottoposti a intervento di Latarjet che presentano altri fattori di rischio per TEV, quali età avanzata, interventi di chirurgia maggiore, storia di eventi tromboembolici e disturbi della coagulazione, come definiti da Caprini et al.¹³⁶. Va segnalato che nella maggior parte dei pazienti sottoposti a intervento di Latarjet/Bristow inclusi in queste analisi, è stata utilizzata una tecnica a cielo aperto e tali casi potrebbero non rientrare in una coorte di pazienti trattati in artroscopia.

Tabella II. Dettagli dei nove studi inclusi con i risultati relativi al TEV e i punteggi della valutazione critica JBI						
Studio	Disegno di Studio (LOE)	Obiettivo	Tecnica chirurgica	Dimensione campione	Risultati relativi a TEV	Punteggio di qualità JBI
Bokshan et al. ¹²⁹ , 2017	Studio di coorte (3)	Confrontare l'incidenza delle complicanze tra Bankart artroscopica, Bankart a cielo aperto e Latarjet-Bristow.	2291 Bankart artroscopica, 410 Bankart a cielo aperto, 162 Latarjet-Bristow	2864	<u>TVP:</u> 3 Latarjet (1.8%), 2 Bankart artroscopica (0.1%), 0 Bankart a cielo aperto, 2 TVP. <u>EP:</u> 1 Bankart artroscopica (0.04%).	8.5
Goodloe et al. ¹³⁰ , 2021	Studio di coorte (3)	Confrontare l'incidenza delle complicanze tra Bankart artroscopica, Bankart a cielo aperto e Latarjet-Bristow e identificare i fattori di rischio per TEV.	5964 Bankart artroscopica, 798 Bankart a cielo aperto, 471 Latarjet-Bristow	7233	<u>TVP:</u> 0.1% Bankart artroscopica, 0 Bankart a cielo aperto, 0.8% Latarjet (p<0.001). <u>EP:</u> 0.1% Bankart artroscopico, 0 Bankart a cielo aperto, 0.2% Latarjet (p=0.280). Analisi multivariata: Latarjet aumenta le probabilità di TVP di 7.84 rispetto a Bankart artroscopica (p=0.001).	8.5
Shields et al. ¹³¹ , 2014	Studio di coorte (3)	Stratificare il rischio di morbidità postop e determinare i fattori di rischio.	Stabilizzazione	114	0 TVP in 114 pazienti sottoposti a stabilizzazione.	8.5
Takahashi et al. ¹³⁴ , 2014	Studio di coorte prospettico (1)	Determinare l'incidenza di TEV dopo artroscopia elettiva di spalla.	Riparazione di Bankart	17 pazienti con instabilità anteriore	1 TVP su 17 pazienti sottoposti a riparazione di Bankart. Uomo di 66 anni con ipertensione, sviluppa TVP asintomatica 2 gg postop nel soleo controlaterale.	9
<i>continua</i>						

Tabella II. (segue)						
Studio	Disegno di Studio (LOE)	Obiettivo	Tecnica chirurgica	Dimensione campione	Risultati relativi a TEV	Punteggio di qualità JBI
Randelli et al. ¹³⁵ , 2010	Sondaggio del chirurgo con serie di casi (3)	Determinare l'incidenza di TVP nell'artroscopia di spalla e associazione con la profilassi.	Stabilizzazione	9385 pazienti sottoposti ad artroscopia di spalla. Non chiaro quante stabilizzazioni.	Di 6 TVP, solo una in un paziente sottoposto a stabilizzazione.	7
Kuremsky et al. ¹³⁷ , 2011	Serie di casi (4)	Riesaminare una serie di pazienti con TEV dopo artroscopia di spalla.	Caso 3 – Riparazione cuffia dei rotatori, tenodesi del bicipite e plicatura pancapsulare per instabilità multidirezionale. Caso 5 – Chirurgia artroscopica con riparazione della capsula per instabilità anteriore.	1908 pazienti sottoposti ad artroscopia di spalla. Non chiaro quante stabilizzazioni.	Caso 3 – Donna, TVP nelle vene succlavia e ascellare, trattata con warfarin. Ancora in trattamento con warfarin, con ecografia diagnosi di secondo trombo nella vena giugulare 4 mesi postop. Alle analisi emerge deficit di proteina C. Recupero lento e incompleto della spalla per dolore e riabilitazione incostante, in parte per le complicanze mediche concomitanti. Caso 5 – Maschio, TVP nella succlavia ipsilaterale e EP 4 settimane postop. Trattato con warfarin ha recupero della spalla senza incidenti. Alle analisi negativo per condizione di ipercoagulabilità.	9
Hariri et al. ¹³⁸ , 2009	Case report (5)	Segnalare un caso di EP dopo capsuloplastica posteriore.	Capsuloplastica posteriore	1 paziente con instabilità posteriore	RX torace 10° giorno postop mostra effusione pleurica sinistra e opacità triangolare sinistra compatibile con diagnosi di EP, poi confermata con angiotac che rivela EP bilaterale multifocale.	5
<i>continua</i>						

Tabella II. (segue)						
Studio	Disegno di Studio (LOE)	Obiettivo	Tecnica chirurgica	Dimensione campione	Risultati relativi a TEV	Punteggio di qualità JBI
Burkhardt et al. ¹³⁹ , 1990	Case report (5)	Segnalare un caso di TVP dopo stabilizzazione anteriore della spalla.	Stabilizzazione	1 paziente con instabilità anteriore	Trombosi completa delle vene basilica e innominata; TVP trattata inizialmente con eparina, poi con warfarin per 3 mesi. Recidiva di TVP dopo interruzione del trattamento che è stato quindi ripristinato. Risoluzione di gonfiore e dolenzia, ma il trattamento con warfarin continua a 19 mesi postop. Viene diagnosticato Hodgkin.	7
Watanabe et al. ¹⁴⁰ , 2019	Case report (5)	Segnalare un caso di TVP e successiva EP dopo riparazione del labbro.	Riparazione del labbro	1 paziente con instabilità anteriore	Al 6° giorno postop il paziente sviluppa tachicardia e desaturazione con D-Dimero sierico alto. Alla TAC con contrasto presenza di trombi che ostruiscono le arterie polmonari bilateralmente e la succlavia attraverso la vena basilare dell'arto operato. Trattamento iniziato con ossigenoterapia ed eparina endovena, poi sostituito con anticoagulanti orali. I sintomi migliorano 7 gg dopo l'inizio dell'anticoagulante, che viene proseguito per ulteriori 3 mesi per ottenere un ulteriore miglioramento.	8
Intervalli di Punteggio di Qualità JBI: 0-11 per studi di coorte, 0-10 per serie di casi, 0-8 per case report. LOE= livello di evidenza; TEV: tromboembolismo venoso; TVP= trombosi venosa profonda; EP= embolia polmonare; TAC= tomografia assiale computerizzata.						

Bibliografia

126. Rapp CM, Shields EJ, Wiater BP, Wiater JM. Venous Thromboembolism After Shoulder Arthroplasty and Arthroscopy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Apr 15;27(8): 265-74.
127. Kunutsor SK, Barrett MC, Whitehouse MR, Blom AW. Venous thromboembolism following 672,495 primary total shoulder and elbow replacements: Meta-analyses of incidence, temporal trends and potential risk factors. *Thromb Res*. 2020 May;189:13-23.
128. Jameson SS, James P, Howcroft DWJ, Serrano-Pedraza I, Rangan A, Reed MR, Candal-Couto J. Venous thromboembolic events are rare after shoulder surgery: analysis of a national database. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011 Jul;20(5):764-70.
129. Bokshan SL, DeFroda SF, Owens BD. Comparison of 30-Day Morbidity and Mortality After Arthroscopic Bankart, Open Bankart, and Latarjet-Bristow Procedures: A Review of 2864 Cases. *Orthop J Sports Med*. 2017 Jul 3;5(7): 2325967117713163.
130. Goodloe JB, Traven SA, Johnson CA, Woolf SK, Nutting JT, Slone HS. Increased Risk of Short-Term Complications and Venous Thromboembolism in Latarjet-Bristow Procedures Compared With Bankart Repairs. *Arthroscopy*. 2021 Mar;37(3):806-13.
131. Shields E, Iannuzzi JC, Thorsness R, Noyes K, Voloshin I. Postoperative Morbidity by Procedure and Patient Factors Influencing Major Complications Within 30 Days Following Shoulder Surgery. *Orthop J Sports Med*. 2014 Oct 10;2(10): 2325967114553164.
132. Sager B, Ahn J, Tran J, Khazzam M. Timing and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Rotator Cuff Repair in the 30-Day Perioperative Period. *Arthroscopy*. 2019 Nov;35(11):3011-8.
133. Griesser MJ, Harris JD, McCoy BW, Hussain WM, Jones MH, Bishop JY, Miniaci A. Complications and re-operations after Bristow-Latarjet shoulder stabilization: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013 Feb;22(2):286-92.
134. Takahashi H, Yamamoto N, Nagamoto H, Sano H, Tanaka M, Itoi E. Venous thromboembolism after elective shoulder surgery: a prospective cohort study of 175 patients. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014 May;23(5):605-12.
135. Randelli P, Castagna A, Cabitza F, Cabitza P, Arrigoni P, Denti M. Infectious and thromboembolic complications of arthroscopic shoulder surgery. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010 Jan;19(1):97-101.

136. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost.* 1991; 17(Suppl 3):304-12.
137. Kuremsky MA, Cain EL Jr, Fleischli JE. Thromboembolic phenomena after arthroscopic shoulder surgery. *Arthroscopy.* 2011 Dec;27(12):1614-9.
138. Hariri A, Nourissat G, Dumontier C, Doursounian L. Pulmonary embolism following thrombosis of the brachial vein after shoulder arthroscopy. A case report. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009 Sep;95(5):377-9.
139. Burkhart SS. Deep venous thrombosis after shoulder arthroscopy. *Arthroscopy.* 1990;6(1):61-3.
140. Watanabe H, Nagase Y, Tamai K, Tanaka S. Pulmonary embolism associated with upper extremity deep venous thrombosis after shoulder arthroscopy: A case report. *J Orthop Sci.* 2019 Jul;24(4):746-9.

Q10 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine ai pazienti sottoposti a sostituzione protesica del gomito?

Risposta/Raccomandazione. Non sono disponibili dati adeguati a indirizzare una raccomandazione forte basata su prove in merito alla necessità di profilassi per il TEV nei pazienti sottoposti a sostituzione protesica del gomito (TEA). Come minimo, dovrebbero essere adottate la IPC e la deambulazione postoperatoria precoce che sono provvedimenti a basso rischio.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 90.91%, in disaccordo 6.06%, astenuti 3.03% (forte consenso).

Razionale. Quattro studi hanno riportato casi di TEV conseguenti a TEA ¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Una revisione sistematica pubblicata nel 2021 ha valutato se la profilassi del TEV apporti beneficio nella chirurgia di sostituzione articolare maggiore dell'arto superiore ¹⁴⁵. L'incidenza media ponderata di TEV dopo l'intervento di TEA nei quattro articoli considerati è stata 0.49% (intervallo da 0.2% a 0.8%) e il numero totale di eventi di TEV 34, di cui 7 di EP, 25 di TVP; i restanti 2 episodi non sono stati specificati. La mortalità secondaria a TEV è stata segnalata in un articolo che descrive un decesso verificatosi in tre casi di TEV ¹⁴¹. Non sono state riportate altre complicanze né sono stati identificati fattori di rischio di TEV in nessuno dei quattro studi considerati. Le metodiche di tromboprofilassi sono state riportate da uno studio, in cui sono stati adottati IPC e deambulazione postoperatoria precoce senza profilassi farmacologica ¹⁴¹. Gli effetti della tromboprofilassi sulla riduzione del

rischio complessivo o sui tassi di complicanze non sono stati riportati, né sono stati effettuati confronti diretti tra pazienti sottoposti all'intervento di TEA con o senza profilassi.

Bibliografia

141. Duncan SFM, Sperling JW, Morrey BF. Prevalence of pulmonary embolism after total elbow arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2007 Jul;89(7):1452-3.
142. Jenkins PJ, Watts AC, Norwood T, Duckworth AD, Rymaszewski LA, McEachan JE. Total elbow replacement: outcome of 1,146 arthroplasties from the Scottish Arthroplasty Project. Acta Orthop. 2013 Apr;84(2):119-23.
143. Krenek L, Farng E, Zingmond D, SooHoo NF. Complication and revision rates following total elbow arthroplasty. J Hand Surg Am. 2011 Jan;36(1):68-73.
144. Zhou H, Orvets ND, Merlin G, Shaw J, Dines JS, Price MD, Eichinger JK, Li X. Total Elbow Arthroplasty in the United States: Evaluation of Cost, Patient Demographics, and Complication Rates. Orthop Rev (Pavia). 2016 Mar 31;8(1):6113.
145. Kadhum M, Elniel AR, Furniss D. Is venous thromboembolism prophylaxis beneficial in upper limb major joint replacement surgery? A systematic review. Shoulder Elbow. 2021 Apr;13(2):119-30.

Q11 - La profilassi del TEV deve essere somministrata di routine a pazienti sottoposti a ricostruzione dei legamenti del gomito?

Risposta/Raccomandazione. In assenza di letteratura che guidi una raccomandazione, è opinione condivisa che nei pazienti sottoposti a ricostruzione legamentosa per instabilità del gomito si debba effettuare la compressione meccanica intraoperatoria e la mobilizzazione precoce. I pazienti devono anche essere stratificati per il rischio e, se considerati ad alto rischio a causa di altre condizioni patologiche, si deve considerare l'aggiunta di profilassi farmacologica per il TEV.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 93.94%, in disaccordo 6.06%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Rimane controverso se i pazienti sottoposti a ricostruzione legamentosa per instabilità del gomito¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ debbano essere sottoposti di routine alla tromboprofilassi oppure no. Una recente revisione completa della letteratura su tutta la chirurgia ortopedica degli arti superiori suggerisce un tasso di TEV che va da 0.26%

a 0.64%¹⁴⁹, comunque il rischio di TEV nella ricostruzione legamentosa del gomito non è stata definito e sono disponibili solo studi retrospettivi o *case report*^{150,151}. Una revisione sistematica¹⁴⁶ recente su risultati e complicanze della ricostruzione del legamento collaterale ulnare laterale del gomito per instabilità rotatoria posterolaterale ha mostrato un'incidenza di TVP dello 0.60%. Sanchez-Sotelo et al.¹⁵¹ hanno riportato un solo caso di TVP, con un'incidenza del 2%, in 44 pazienti sottoposti a riparazione legamentosa per instabilità rotatoria posterolaterale del gomito; peraltro, nella gestione postoperatoria la tromboprofilassi non è stata nemmeno citata. Hannon et al.¹⁵⁰ hanno pubblicato un case report di TVP in un lanciatore di baseball maschio di 18 anni dopo un intervento chirurgico di ricostruzione del legamento collaterale ulnare; non è stata eseguita tromboprofilassi e il paziente ha sviluppato un coagulo esteso in tutto il polpaccio e nella parte inferiore della coscia ed emboli polmonari minori a quattro mesi dall'intervento chirurgico. Diversi studi^{149,152-154} hanno esaminato la prevalenza del TEV nella chirurgia degli arti superiori e sottolineato che i pazienti dovrebbero essere stratificati rispetto al profilo di rischio. Diverse società scientifiche nazionali hanno fornito indicazioni per la profilassi dividendo i pazienti in "basso rischio" e "alto rischio"¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Sebbene sia riconosciuto che la chirurgia dell'arto superiore è associata ad un aumentato rischio di TEV, soprattutto in determinate circostanze, nella letteratura attuale mancano dati robusti di valutazione della necessità di profilassi di routine per i pazienti sottoposti a ricostruzione dei legamenti del gomito.

I chirurghi dovrebbero valutare di routine il rischio per ciascun paziente per identificare i soggetti a rischio più elevato che possono trarre beneficio dalla tromboprofilassi.

Bibliografia

146. Badhrinarayanan S, Desai A, Watson JJ, White CHR, Phadnis J. Indications, Outcomes, and Complications of Lateral Ulnar Collateral Ligament Reconstruction of the Elbow for Chronic Posterolateral Rotatory Instability: A Systematic Review. *Am J Sports Med.* 2021 Mar;49(3):830-7.
147. Thomas SJ, Paul RW, Rosen AB, Wilkins SJ, Scheidt J, Kelly JD 4th, Crotin RL. Return-to-Play and Competitive Outcomes After Ulnar Collateral Ligament Reconstruction Among Baseball Players: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med.* 2020 Dec 28;8(12):2325967120966310.
148. Torres SJ, Limpisvasti O. Ulnar Collateral Ligament Repair of the Elbow Biomechanics, Indications, and Outcomes. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2021 Apr; 14(2):168-73.

149. Dattani R, Smith CD, Patel VR. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. *Bone Joint J.* 2013 Jan;95-B(1):70-4.
150. Hannon J, Garrison C, Conway J. Residents case report: deep vein thrombosis in a high school baseball pitcher following ulnar collateral ligament (ucl) reconstruction. *Int J Sports Phys Ther.* 2013 Aug;8(4):472-81.
151. Sanchez-Sotelo J, Morrey BF, O'Driscoll SW. Ligamentous repair and reconstruction for posterolateral rotatory instability of the elbow. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Jan;87(1):54-61.
152. Anakwe RE, Middleton SD, Beresford-Cleary N, McEachan JE, Talwalkar SC. Preventing venous thromboembolism in elective upper limb surgery. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013 Mar;22(3):432-8.
153. Roberts DC, Warwick DJ. Updated recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in hand, wrist and elbow surgery. *J Hand Surg EurVol.* Vol 2019 Dec;44(10):1107-8.
154. Roberts DC, Warwick DJ. Venous thromboembolism following elbow, wrist and hand surgery: a review of the literature and prophylaxis guidelines. *J Hand Surg EurVol.* Vol 2014 Mar;39(3):306-12.
155. Randelli F, Romanini E, Biggi F, Danelli G, Della Rocca G, Laurora NR, Imberti D, Palareti G, Prisco D. II Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopaedics and traumatology: arthroscopy, traumatology, leg immobilization, minor orthopaedic procedures and spine surgery. *J Orthop Traumatol.* 2013 Mar;14(1):1-13.
156. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and Management of Venous Thromboembolism: A National Clinical Guideline. 2010 Dec. [https://www. sign.ac.uk/media/1060/sign122.pdf](https://www.sign.ac.uk/media/1060/sign122.pdf)
157. National Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolism in over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018.

Q12 - Quali sono i segni classici della TVP degli arti superiori, se presenti?

Risposta/Raccomandazione. La maggior parte dei segni e sintomi di una TPV degli arti superiori sono piuttosto aspecifici, come dolore ed edema. Tuttavia, segni più insoliti come collaterali venosi visibili e scolorimento della pelle sono più relativi alla TVP.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. La TVP degli arti superiori non è comune come la TVP degli arti inferiori e rappresenta circa il 10% di tutte le TVP nel complesso ¹⁵⁸⁻¹⁶², che sono frequentemente divise in TVP primarie, senza patologia sottostante o corpo estraneo, e TVP secondarie o provocate, che sono spesso associate alla presenza di cateteri venosi centrali, elettrocateteri di pacemaker o neoplasie maligne ¹⁵⁸.

La sindrome di Paget-Schroetter è un tipo di TVP primitiva comunemente osservata negli atleti con sindrome dello stretto toracico ^{163,164}. In questo disturbo gli atleti che eseguono frequentemente l'extrarotazione esterna e l'abduzione ripetitive della spalla sviluppano una trombosi nella vena ascellare-succlavia e spesso si presentano, dopo un periodo di attività fisica, con dolore acuto, scolorimento, gonfiore e pesantezza dell'estremità colpita ¹⁶³.

La maggior parte dei segni e sintomi della TVP degli arti superiori sono aspecifici e comprendono dolore, gonfiore, eritema, debolezza e parestesie ¹⁵⁹⁻¹⁶². Segni meno comuni che possono essere più indicativi di una TVP degli arti superiori includono scolorimento della pelle e collaterali venosi visibili. Secondo l'*American College of Radiology* (ACR), la localizzazione della trombosi è tipicamente correlata alla manifestazione clinica ¹⁶⁵. Il gonfiore unilaterale potrebbe essere dovuto all'ostruzione delle vene brachiocefalica, succlavia o ascellare. La tromboflebite superficiale si presenta spesso con dolore, indurimento e cordone palpabile. Nei casi gravi con una trombosi più prossimale, come nella vena cava superiore o nella vena succlavia, i pazienti possono manifestare gonfiore bilaterale degli arti superiori o della testa e del collo.

Quattro studi hanno specificamente menzionato i segni e i sintomi dei pazienti che presentavano una TVP degli arti superiori. Mustafa et al. hanno identificato 65 pazienti con una TVP degli arti superiori in un ospedale universitario in un arco di tempo di 2 anni ¹⁶⁶. Il gonfiore dell'arto era presente in tutti i pazienti, con 26 (40%) di loro che provavano dolore e 4 (6%) che presentavano eritema all'arto. In una revisione retrospettiva di 90 pazienti con trombosi delle vene giugulare interna, succlavia, ascellare o brachiale confermata dall'ecografia, 31 pazienti (34%) avvertivano dolore all'arto e 76 (84%) presentavano edema ¹⁶⁷. La serie più ampia identificata è una revisione retrospettiva di un database prospettico di TVP diagnosticate con ecografia con 5451 pazienti di cui 592 hanno subito una TVP agli arti superiori: 324 erano associate alla presenza di cateteri venosi centrali (CVC) e 268 non erano associate a CVC ¹⁶⁸. Si è osservato che i pazienti con TVP agli arti superiori avevano maggiori probabilità di presentare edema all'arto e meno probabilità di avere dolore all'arto, dispnea o dolore toracico rispetto ai pazienti con TVP agli arti inferiori. Più recentemente Schastlivtsev et al.

hanno studiato l'uso di rivaroxaban per il trattamento di 30 pazienti con TVP dell'arto superiore ¹⁶⁹, riscontrando che i sintomi di esordio erano dolore (6.6%), crampi (20.0%), pesantezza (23.3%), prurito (13.3%) e parestesia (23.3%). I segni di esordio più comuni erano edema (16.6%), vene sottocutanee del braccio prominenti (16.6%), vene collaterali prominenti (10.0%), dolorabilità (6.6%), arrossamento (6.6%) e cianosi (16.6%). Sfortunatamente, la maggior parte dei segni e sintomi della TVP degli arti superiori sono piuttosto aspecifici e includono riscontri postoperatori comuni come dolore, dolorabilità, gonfiore ed edema, Ad ogni modo segni più insoliti, come vene collaterali dilatate o prominenti o cianosi dell'arto, dovrebbero far scattare ulteriori indagini diagnostiche per escludere una TVP degli arti superiori.

Bibliografia

158. Wells PS, Iezzoni R, Reilly A, Forgie MA. Diagnosis of Venous Thromboembolism: 20 Years of Progress. *Ann Intern Med.* 2018 Jan 16;168(2): 131-40.
159. Kraaijpoel N, van Es N, Porreca E, Buller HR, Di Nisio M. The diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis: A review of the literature. *Thromb Res.* 2017 Aug;156:54-9.
160. Engelberger RP, Kucher N. Management of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Circulation.* 2012 Aug 7;126(6):768-73.
161. Mai C, Hunt D. Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. *Am J Med.* 2011 May;124(5):402-7.
162. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):861-9.
163. Keller RE, Crosswell DP, Medina GIS, Cheng TTW, Oh LS. Paget-Schroetter syndrome in athletes: a comprehensive and systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020 Nov;29(11):2417-25.
164. Cook JR, Thompson RW. Evaluation and Management of Venous Thoracic Outlet Syndrome. *Thorac Surg Clin.* 2021 Feb;31(1):27-44.
165. Desjardins B, Rybicki FJ, Kim HS, Fan CM, Flamm SD, Gerhard-Herman MD, Kalva SP, Koss SA, Mansour MA, Mohler ER 3rd, Narra VR, Schenker MP, Tulchinsky M, Weiss C. ACR Appropriateness Criteria Suspected upper extremity deep vein thrombosis. *J Am Coll Radiol.* 2012 Sep;9(9):613-9.
166. Mustafa S, Stein PD, Patel KC, Otten TR, Holmes R, Silbergleit A. Upper extremity deep venous thrombosis. *Chest.* 2003 Jun;123(6):1953-6.

167. Marinella MA, Kathula SK, Markert RJ. Spectrum of upper-extremity deep venous thrombosis in a community teaching hospital. *Heart Lung*. 2000 Mar-Apr; 29(2):113-7.
168. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ; Deep Vein Thrombosis (DVT) FREE Steering Committee. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation*. 2004 Sep 21;110(12):1605-11.
169. Schastlivtsev I, Lobastov K, Tsaplin S, Kanzaferova I, Barinov V, Laberko L, Rodoman G, Zhuravlev S. Rivaroxaban in the treatment of upper extremity deep vein thrombosis: A single-center experience and review of the literature. *Thromb Res*. 2019 Sep;181:24-8.

Q13 - Qual è la gestione ottimale della TVP dell'arto superiore?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti con TPV dell'arto superiore devono ricevere gli stessi regimi di trattamento anticoagulante utilizzati per i pazienti con TVP dell'arto inferiore, che includono DOAC da soli (apixaban e rivaroxaban), EBPM e DOAC (edoxaban e dabigatran), EBPM da sola o EBPM e antagonisti della vitamina K. Il trattamento anticoagulante deve essere continuato per almeno 3 mesi ed esteso oltre i 3 mesi se l'evento è spontaneo o è secondario a fattori di rischio permanenti (es. cancro) e il rischio emorragico è basso. L'uso del trattamento trombolitico o degli approcci chirurgici dovrebbe essere limitato a casi altamente selezionati a basso rischio emorragico.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.94%, in disaccordo 6.06%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. La TVP degli arti superiori comprende la trombosi delle vene brachiale, ascellare, succlavia e giugulare e rappresenta fino a un decimo del totale degli eventi di TEV¹⁷⁰. Non esistono RCT che confrontino diverse strategie terapeutiche in pazienti con TVP degli arti superiori e gli approcci terapeutici si basano su prove derivate da studi condotti in pazienti con TEV degli arti inferiori.

È stato riportato che il rischio di EP, nonché la possibilità di recidiva di TEV, sono più bassi rispetto ai pazienti con TVP degli arti inferiori¹⁷¹⁻¹⁷⁴. Numerosi studi che hanno incluso fino a circa 200 pazienti hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del trattamento con diversi regimi anticoagulanti. Non è stata rilevata alcuna differenza nei tassi di esito tra il trattamento standard con EBPM e antagonisti della vitamina K e il trattamento con DOAC¹⁷⁵⁻¹⁸⁶. Le linee guida internazionali sulla terapia antitrombotica suggeriscono la terapia

anticoagulante da sola, rispetto alla trombolisi, per i pazienti con TVP acuta degli arti superiori e suggeriscono di prendere in considerazione la trombolisi in pazienti selezionati con sintomi gravi, con trombo che interessa la maggior parte della vena succlavia e della vena ascellare e con basso rischio emorragico ¹⁸⁷.

Bibliografia

170. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, Angchaisuksiri P, Dalsgaard Nielsen J, Kayani G, Farjat AE, Zaghdoun A, Schellong S, Bounameaux H, Mantovani LG, Prandoni P, Darius H, Kakkar AK. Upper Extremity DVT versus Lower Extremity DVT: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost.* 2019 Aug;119(8):1365-72.
171. Arnhjort T, Persson LM, Rosfors S, Ludwigs U, L arfars G. Primary deep vein thrombosis in the upper limb: A retrospective study with emphasis on pathogenesis and late sequelae. *Eur J Intern Med.* 2007 Jul;18(4):304-8.
172. Levy MM, Bach C, Fisher-Snowden R, Pfeifer JD. Upper extremity deep venous thrombosis: reassessing the risk for subsequent pulmonary embolism. *Ann Vasc Surg.* 2011 May;25(4):442-7.
173. Tadlock MD, Chouliaras K, Kennedy M, Talving P, Okoye O, Aksoy H, Karamanos E, Zheng L, Grabo DJ, Rogers C, Noguchi T, Inaba K, Demetriades D. The origin of fatal pulmonary emboli: a postmortem analysis of 500 deaths from pulmonary embolism in trauma, surgical, and medical patients. *Am J Surg.* 2015 Jun;209(6):959-68.
174. Newton DH, Monreal Bosch M, Amendola M, Wolfe L, Perez Ductor C, Lecumberri R, Levy MM; RIETE Investigators. Analysis of noncatheter-associated upper extremity deep venous thrombosis from the RIETE registry. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017 Jan;5(1):18-24.e1.
175. Houghton DE, Casanegra AI, Peterson LG, Cochuyt J, Hodge DO, Vlazny D, McBane RD, Froehling D, Wysokinski WE. Treatment of upper extremity deep vein thrombosis with apixaban and rivaroxaban. *Am J Hematol.* 2020 Jul;95(7):817-23.
176. Beiswenger AC, Quereshy HA, Rouabhi M, Harth KC, Azim AA, Janko MR, Shevitz AJ, Bose S, Cho JS, Kashyap VS. Midterm outcomes in patients with upper extremity deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020 Nov; 8(6):930-938.e2.
177. Bleker SM, van Es N, Kleinjan A, B uller HR, Kamphuisen PW, Aggarwal A, Beyer-Westendorf J, Camporese G, Cosmi B, Gary T, Ghirarduzzi A, Kaasjager K, Lerede T, Marschang P, Meijer K, Otten HM,

- Porreca E, Righini M, Verhamme P, van Wissen S, Di Nisio M. Current management strategies and long-term clinical outcomes of upper extremity venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016 May; 14(5):973-81.
178. Delluc A, Le Gal G, Scarvelis D, Carrier M. Outcome of central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res*. 2015 Feb;135(2):298-302.
179. Fan F, Zou Y, Zhang S, Zhang Y, Lan B, Song Q, Pei M, He L, Wu H, Du Y, Dart AM. Rivaroxaban in the Treatment of PICC-associated Upper Extremity Venous Thrombosis. *Clin Ther*. 2017 Sep;39(9):1882-8.
180. Laube ES, Mantha S, Samedy P, Wills J, Harnicar S, Soff GA. Treatment of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in cancer patients with rivaroxaban. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):E9-10.
181. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE, Morrow B, Clement AM, Wells PS. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost*. 2007 Aug;5(8):1650-3.
182. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, Rodger M, Tagalakis V, Louzada M, Corpuz R, Kovacs MJ. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res*. 2018 Feb;162:88-92.
183. Rathbun SW, Stoner JA, Whitsett TL. Treatment of upper-extremity deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2011 Oct;9(10):1924-30.
184. Porfidia A, Agostini F, Giarretta I, Tonello D, Pastori D, Pignatelli P, Santoliquido A, Sartori M, Lessiani G, Vison`a A, Donadini MP, Pola R. Upper extremity deep vein thrombosis treated with direct oral anticoagulants: a multi-center real world experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2):355-60.
185. Frank DA, Meuse J, Hirsch D, Ibrahim JG, van den Abbeele AD. The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters. *J Thromb Thrombolysis*. 2000 Dec;10(3):271-5.
186. Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, Lensing AW, Prins MH, Villalta S, Bagatella P, Sartor D, Piccioli A, Simioni P, Pagnan A, Girolami A. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *BMJ*. 2004 Aug 28;329(7464):484-5.
187. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-52.

Traumatologia dello sport

Q1 - Relativamente al rischio di TEV, quali interventi chirurgici possono essere considerati maggiori e quali minori nella traumatologia dello sport?

Risposta/Raccomandazione. L'incidenza di tromboembolismo venoso (TEV) nella traumatologia dello sport è complessivamente bassa e il rischio di TEV aumenta con l'immobilizzazione e l'assenza di carico. Per questo motivo gli interventi chirurgici sugli arti superiori in traumatologia dello sport sono considerati minori relativamente al rischio di TEV, a causa del basso impatto sulla deambulazione del paziente e sulla mobilità postoperatoria. Gli interventi chirurgici sugli arti inferiori possono essere considerati minori se i pazienti sono in grado di sostenere il carico e mobilizzarsi nel postoperatorio. Gli interventi sugli arti inferiori che impongono restrizioni del carico e/o limitano la deambulazione possono essere considerati maggiori.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 96.15%, in disaccordo 0.0%, astenuti 3.85% (forte consenso).

Razionale. Numerosi studi di coorte di grandi dimensioni hanno esaminato il rischio complessivo di TEV sintomatico negli interventi comuni di chirurgia ortopedica in traumatologia dello sport ¹⁻⁵, riscontrando un'incidenza complessiva di TEV molto inferiore in questa categoria di pazienti rispetto ai pazienti sottoposti a interventi di traumatologia o protesica articolare ⁶⁻⁹. Malgrado ciò, il TEV rimane tuttora una complicanza importante e potenzialmente fatale della chirurgia in traumatologia dello sport che merita approfondimenti. Nel 2012 l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) ha pubblicato delle linee guida sulla prevenzione del TEV nei pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio indicando che non è necessaria alcuna tromboprofilassi ⁷. Non ci sono state revisioni significative di queste linee guida dalla loro pubblicazione.

I rischi di TEV dopo interventi di traumatologia dello sport sono stati descritti in vari studi. Sebbene sia stato dimostrato che la durata dell'intervento è un fattore di rischio nei pazienti che sviluppano TEV ¹⁰, tale fattore non è universalmente accettato come indicatore affidabile per determinare il rischio complessivo di TEV in un paziente. Diversi studi hanno dimostrato che gli interventi ortopedici che richiedono l'immobilizzazione postoperatoria pongono i pazienti a maggior rischio di sviluppare un TEV sintomatico ^{11,12}. Inoltre, è dimostrato che i pazienti ai quali non è concesso il carico sull'arto operato hanno una maggiore incidenza di TEV dopo l'intervento ¹³. Questi fattori sono stati presi in considerazione nel formulare la raccomandazione di cui sopra. La chirurgia sugli arti superiori in traumatologia dello sport consiste principalmente in interventi a cielo aperto

e artroscopici sulla spalla e sul gomito, per i quali il TEV è riportato come una complicanza rara. Revisioni sistematiche riportano che l'incidenza di TEV è compresa tra 0.038% e 0.3% dopo interventi artroscopici di spalla ^{4,14}. Le restrizioni al carico non sono così determinanti per lo sviluppo di TEV nei pazienti poiché in genere non ostacolano in modo significativo la deambulazione, il che si è dimostrato ridurre il rischio di TEV ^{15,16}. L'immobilizzazione dell'arto superiore non risulta aumentare il rischio di TEV e la letteratura riporta solo due casi di trombosi del braccio, dopo artroscopia della spalla e immobilizzazione, su un totale di 10452 casi ^{17,18}. Gli interventi di traumatologia dello sport sugli arti inferiori sono molto diversi per natura e gravità. Le procedure in artroscopia e a cielo aperto sull'anca, che comprendono la riparazione e la ricostruzione del labrum, gli interventi di osteocondroplastica e le riparazioni dei tendini come quelli del gluteo medio o del bicipite femorale prossimale, negli ultimi tempi sono state trattate con un carico precoce accelerato e libertà di movimento ⁹⁻²¹. Benché vi sia scarsità di studi che valutino specificamente l'incidenza di TVP dopo questi interventi, una recente revisione sistematica ha stimato che il rischio nei pazienti sottoposti ad artroscopia dell'anca sia 2% ⁵. Analogamente, per la riparazione dell'avulsione del tendine del bicipite femorale l'incidenza stimata di TEV è 0.5% ²².

L'artroscopia del ginocchio è uno degli interventi più comuni in tutta l'ortopedia e gli interventi concomitanti possono prevedere, tra gli altri, la riparazione/ricostruzione del legamento crociato anteriore e/o posteriore, l'escissione/riparazione/trapianto del menisco e la fissazione/perforazione/innesto di difetti osteocondrali. L'incidenza riportata di TVP senza profilassi dopo artroscopia del ginocchio varia da 0.2% a 18%, con tassi più alti rilevati durante lo *screening* di pazienti asintomatici ²³⁻²⁵. Il tasso di TVP più alto del previsto nell'artroscopia di ginocchio, in assenza di profilassi, ha portato alcuni studi a raccomandare la profilassi farmacologica dopo questo intervento ²⁶⁻²⁹. Tuttavia, il consenso sulla profilassi del TEV dopo artroscopia di ginocchio non è stato raggiunto e varia da paese a paese. Negli Stati Uniti, le linee guida ACCP indicano che non è necessaria alcuna tromboprofilassi per gli interventi artroscopici di ginocchio nei pazienti senza una precedente storia di TEV ⁷. Per gli interventi a cielo aperto a carico del ginocchio, come l'osteotomia tibiale prossimale (HTO), l'osteotomia femorale distale (DFO) e l'osteotomia della tuberosità tibiale (TTO), il rischio di TEV riportato varia in un ampio intervallo, a seconda dell'inclusione del TEV asintomatico. L'incidenza di TEV riportata per l'HTO varia da 2.4 a 41% ^{30,31}. Uno studio recente di Erickson et al. ha stimato che i tassi di TEV sintomatico dopo HTO, DFO o TTO siano inferiori a 2% ³². Attualmente, non c'è consenso riguardo alla

tromboprofilassi negli interventi di HTO, DFO o TTO; tuttavia, data la necessità di una restrizione prolungata del carico, in questa categoria di pazienti si potrebbe dover considerare la somministrazione di tromboprofilassi.

In conclusione, il rischio complessivo di TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica in traumatologia dello sport è molto basso. In base all'opinione di esperti e alle prove limitate, gli interventi di chirurgia sportiva sugli arti superiori dovrebbero essere considerati minori relativamente al rischio di TEV, a causa del basso impatto sulla deambulazione e sulla mobilità postoperatoria. Analogamente, si dovrebbero considerare minori gli interventi chirurgici sugli arti inferiori per i quali i pazienti possono sostenere il carico ed essere mobilizzati nel postoperatorio. Gli interventi sugli arti inferiori che nel postoperatorio prevedono restrizioni del carico o immobilizzazione dell'arto operato devono essere considerati maggiori per quanto concerne il rischio di TEV. Sebbene raro, il rischio di TEV negli interventi chirurgici sportivi sul ginocchio è leggermente più alto e la tromboprofilassi è raccomandata in base alla stratificazione del rischio. Per questa ragione, gli interventi sul ginocchio in cui i pazienti non sostengono il carico e sono immobilizzati vengono considerati maggiori, mentre tutti gli altri che non impongono restrizioni del carico e consentono libertà di movimento sono considerati minori.

Bibliografia

1. Kanchanabat B, Stapanavatr W, Meknavin S, Soorapanth C, Sumanasrethakul C, Kanchanasuttirak P. Systematic review and meta-analysis on the rate of postoperative venous thromboembolism in orthopaedic surgery in Asian patients without thromboprophylaxis. *Br J Surg*. 2011 Oct;98(10):1356-64.
2. Sun Y, Chen D, Xu Z, Shi D, Dai J, Qin J, Qin J, Jiang Q. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy*. 2014 Mar;30(3):406-12.
3. Maletis GB, Inacio MCS, Reynolds S, Funahashi TT. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):714-20.
4. Dattani R, Smith CD, Patel VR. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. *Bone Joint J*. 2013 Jan;95-B(1):70-4.
5. Bolia IK, Fagotti L, McNamara S, Dornan G, Briggs KK, Philippon MJ. A systematic review-meta-analysis of venous thromboembolic events following primary hip arthroscopy for FAI: clinical and epidemiologic considerations. *J Hip Preserv Surg*. 2018 Aug 17;5(3):190-201.

6. Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, Blom AW, Whitehouse MR. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 1;180(3):376-84.
7. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
8. Flevas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev.* 2018 Apr 27;3(4):136-48.
9. Patterson JT, Morshed S. Chemoprophylaxis for Venous Thromboembolism in Operative Treatment of Fractures of the Tibia and Distal Bones: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Trauma.* 2017 Sep;31(9): 453-60.
10. Kim JYS, Khavanin N, Rambachan A, McCarthy RJ, Mlodinow AS, De Oliveria GS Jr, Stock MC, Gust MJ, Mahvi DM. Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA Surg.* 2015 Feb;150(2):110-7.
11. Braithwaite I, Healy B, Cameron L, Weatherall M, Beasley R. Lower limb immobilisation and venous thromboembolism risk: combined case-control studies. *Postgrad Med J.* 2017 Jun;93(1100):354-9.
12. Bui MH, Hung DD, Vinh PQ, Hiep NH, Anh LL, Dinh TC. Frequency and Risk Factor of Lower-limb Deep Vein Thrombosis after Major Orthopedic Surgery in Vietnamese Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Dec 20;7(24): 4250-4.
13. Riou B, Rothmann C, Lecoules N, Bouvat E, Bosson JL, Ravaud P, Samama CM, Hamadouche M. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients with nonsurgical isolated lower limb injuries. *Am J Emerg Med.* 2007 Jun;25(5): 502-8.
14. Sager B, Ahn J, Tran J, Khazzam M. Timing and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Rotator Cuff Repair in the 30-Day Perioperative Period. *Arthroscopy.* 2019 Nov;35(11):3011-8.
15. Chindamo MC, Marques MA. Role of ambulation to prevent venous thromboembolism in medical patients: where do we stand? *J Vasc Bras.* 2019 Jun 25;18:e20180107.

16. Wilson K, Devito D, Zavotsky KE, Rusay M, Allen M, Huang S. Keep It Moving and Remember to P.A.C. (Pharmacology, Ambulation, and Compression) for Venous Thromboembolism Prevention. *Orthop Nurs*. 2018 Nov/Dec;37(6):339-45.
17. Garofalo R, Notarnicola A, Moretti L, Moretti B, Marini S, Castagna A. Deep vein thromboembolism after arthroscopy of the shoulder: two case reports and a review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Apr 8; 11:65.
18. Peivandi MT, Nazemian Z. Clavicular fracture and upper-extremity deep venous thrombosis. *Orthopedics*. 2011 Mar 11;34(3):227.
19. Kaeding CC, Leger-St-Jean B, Gorica Z, Magnussen RA, Vasileff WK. Accelerated Rehabilitation Following Repair of Proximal Hamstring Avulsion: 4 Year Outcomes. *Orthop J Sports Med*. 2017 Jul;5(7_suppl6): 2325967117S0024.
20. Nho S, Rasio J. Editorial Commentary: Rehabilitation After Hip Arthroscopy-Bear in Mind the Bearing of Weight. *Arthroscopy*. 2020 Jan;36(1):165-6.
21. Grzybowski JS, Malloy P, Stegemann C, Bush-Joseph C, Harris JD, Nho SJ. Rehabilitation Following Hip Arthroscopy - A Systematic Review. *Front Surg*. 2015 May 26;2:21.
22. Asokan A, Plastow R, Chang JS, Kayani B, Moriarty P, Thompson JW, Haddad FS. Incidence of Symptomatic Venous Thromboembolism in Proximal Hamstring Repair: A Prospective Cohort Study. *Orthop J Sports Med*. 2021 Jul 19;9(7): 23259671211012420.
23. Reynolds AW, Garay M, Lynch S, Black KP, Gallo RA. Incidence of Venous Thromboembolism following Knee Arthroscopy: Effectiveness of a Risk-Based Stratified Chemoprophylaxis Protocol. *J Knee Surg*. 2020 Aug 31.
24. Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD005259.
25. Mauck KF, Froehling DA, Daniels PR, Dahm DL, Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA. Incidence of venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a historical cohort study. *J Thromb Haemost*. 2013 Jul;11(7):1279-86.

26. Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Töylü H, Egbring R, Griss P. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2001 Apr;17(4):393-9.
27. Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruflin GB, Renner N. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low—molecular weight heparin. *Arthroscopy*. 2002 Mar;18(3):257-63.
28. Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, Stocker R, Luxl M, Trattinig S, Vécsei V. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy*. 2007 Jul;23(7):696-702.
29. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, Ntita K, Salmistraro G, Frangos C, Rossi F, Cordova R, Franz F, Zucchetta P, Kontothanassis D, Andreozzi GM; KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 15;149(2):73-82.
30. Martin R, Birmingham TB, Willits K, Litchfield R, Lebel ME, Giffin JR. Adverse event rates and classifications in medial opening wedge high tibial osteotomy. *Am J Sports Med*. 2014 May;42(5):1118-26.
31. Miller BS, Downie B, McDonough EB, Wojtys EM. Complications after medial opening wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy*. 2009 Jun;25(6):639-46.
32. Erickson BJ, Tilton A, Frank RM, Park W, Cole BJ. Rates of Deep Vein Thrombosis Occurring After Osteotomy About the Knee. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2017 Jan/Feb;46(1):E23-7.

Q2 - È necessaria una profilassi di routine per il TEV nei pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio ai quali dopo l'intervento sarà consentito il carico totale?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono prove sufficienti per raccomandare la tromboprofilassi di routine a tutti i pazienti altrimenti sani sottoposti ad artroscopia del ginocchio.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.15%, in disaccordo 0.00%, astenuti 3.85% (forte consenso).

Razionale. L'artroscopia del ginocchio è l'intervento ortopedico ambulatoriale più comune al mondo. Circa 1 milione di artroscopie di ginocchio vengono eseguite ogni anno negli Stati Uniti e 5 milioni in tutto il mondo ^{33,34}. Nonostante l'elevata prevalenza di questo intervento, il rischio di TEV sintomatico, che comprende la TVP o l'embolia polmonare (EP), è estremamente basso ¹. Bisogna anche considerare che la tromboprofilassi non è esente da rischi, viste le molte segnalazioni di emorragie minori o maggiori in letteratura ³⁵.

In una recente metanalisi di sette studi controllati randomizzati (RCT), Huang et al. ³⁶ hanno rilevato che l'uso di eparina a basso peso molecolare (EBPM) dopo artroscopia non era associato a tassi ridotti di TEV sintomatico. Una successiva revisione sistematica e metanalisi degli stessi autori ha incluso tutti gli RCT che riportavano l'uso di altri anticoagulanti (rivaroxaban e acido acetilsalicilico [ASA]) e si è riscontrato che anche questi agenti erano inefficaci nella prevenzione del TEV rispetto all'assenza di tromboprofilassi ³⁷.

Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a ricostruzione legamentosa del ginocchio in artroscopia, la tromboprofilassi deve tener conto dei fattori di rischio del paziente ³⁸⁻⁴⁰. Perrota et al. hanno eseguito una metanalisi di otto RCT e studi clinici controllati con 3818 pazienti, confrontando diversi metodi di tromboprofilassi in pazienti sottoposti ad artroscopia di ginocchio. Sebbene i risultati suggerissero che l'EBPM poteva ridurre l'incidenza di TVP asintomatica, non vi è stato alcun chiaro beneficio di EBPM, ASA o rivaroxaban nella prevenzione dell'EP o della TVP sintomatica rispetto al placebo o all'assenza di profilassi. Inoltre, gli autori non hanno riscontrato differenze nel tasso di eventi avversi come emorragia maggiore o minore, pur riconoscendo che i dati per questo *endpoint* erano limitati a causa del basso numero di eventi ⁴⁰.

Nel valutare l'efficacia e la sicurezza degli anticoagulanti dopo artroscopia in un'altra revisione sistematica e metanalisi che ha incluso 4097 pazienti, Yu et al. ⁴¹ hanno concluso che gli anticoagulanti potrebbero ridurre efficacemente il rischio complessivo di TEV dopo artroscopia, sebbene si debba considerare l'aumento del rischio emorragico. Gli autori hanno anche scoperto che il numero necessario per nuocere (NNH) per qualsiasi evento emorragico era 20 e il NNH per un'emorragia maggiore o un evento fatale era 869.

Alla luce delle prove sopra presentate, non ci sono dati sufficienti per raccomandare la tromboprofilassi a tutti i pazienti altrimenti sani sottoposti ad artroscopia ai quali sia concesso il carico dopo l'intervento. Il quesito resta valido per i pazienti con comorbilità procoagulanti o per coloro che assumono contraccettivi orali (ad es. pazienti più giovani sottoposti a ricostruzione del legamento crociato anteriore). Sono necessarie ulteriori

ricerche per chiarire se la profilassi di routine debba essere indicata in questi soggetti ^{38,41} e se debba essere individualizzata, tenendo conto di tutti i fattori di rischio presenti al momento dell'intervento chirurgico.

Bibliografia

33. Mauck KF, Froehling DA, Daniels PR, Dahm DL, Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA. Incidence of venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a historical cohort study. *J Thromb Haemost*. 2013 Jul;11(7):1279-86.
34. Camporese G, Bernardi E, Noventa F, Bosco M, Monteleone G, Santoro L, Bortoluzzi C, Freguja S, Nardin M, Marullo M, Zanon G, Mazzola C, Damiani G, Maniscalco P, Imberti D, Lodigiani C, Becattini C, Tonello C, Agnelli G; ERIKA Study Group. Efficacy of Rivaroxaban for thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy (ERIKA). A phase II, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised study. *Thromb Haemost*. 2016 Aug 1;116(2):349-55.
35. Greene JW, Deshmukh AJ, Cushner FD. Thromboembolic complications in arthroscopic surgery. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2013 Jun;21(2):69-74.
36. Huang HF, Tian JL, Yang XT, Sun L, Hu RY, Yan ZH, Li SS, Xie Q, Tian XB. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin after knee arthroscopy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jun 21;13(6):e0197868.
37. Huang HF, Tian JL, Sun L, Yang XT, Shen YK, Li SS, Xie Q, Tian XB. The effect of anticoagulants on venous thrombosis prevention after knee arthroscopy: a systematic review. *Int Orthop*. 2019 Oct;43(10):2303-8.
38. Zhu J, Jiang H, Marshall B, Li J, Tang X. Low-Molecular-Weight Heparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Knee Arthroscopic Surgery and Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2019 Jul;47(8): 1994-2002.
39. Zheng G, Tang Q, Shang P, Pan XY, Liu HX. No effectiveness of anticoagulants for thromboprophylaxis after non-major knee arthroscopy: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 May; 45(4):562-70.
40. Perrotta C, Chahla J, Badariotti G, Ramos J. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 6;5:CD005259.
41. Yu Y, Lu S, Sun J, Zhou W, Liu H. Thromboprophylactic Efficacy and Safety of Anticoagulants After Arthroscopic Knee Surgery: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619881409.

Q3 - Qual è la tromboprofilassi ottimale per i pazienti sottoposti a chirurgia artroscopica del ginocchio ai quali è stato imposto il divieto di carico per un periodo di tempo prolungato?

Risposta/Raccomandazione. Non ci sono studi in letteratura che abbiano esaminato in modo specifico la correlazione tra l'assenza di carico dopo artroscopia del ginocchio e l'incidenza di TEV, di conseguenza non sono state indicate misure profilattiche specifiche per questa categoria di pazienti. Considerando che l'assenza di carico è un fattore di rischio noto per il TEV, si raccomanda l'uso di routine della tromboprofilassi in questi pazienti, a meno che non sia presente un rischio emorragico elevato o si verifichi un'emorragia postoperatoria.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 92.00%, in disaccordo 4.00%, astenuti 4.00% (forte consenso).

Razionale. L'artroscopia del ginocchio è uno degli interventi ortopedici più comuni eseguiti in tutto il mondo, con una stima di 5 milioni di interventi eseguiti ogni anno ⁴². Una delle complicanze più frequenti, e la causa più comune di mortalità perioperatoria dopo artroscopia, è il TEV ^{43,44}. È stata riportata un'incidenza di TEV dopo artroscopia pari a 0.4%, se diagnosticata clinicamente, e fino a 17.9% durante lo *screening* di pazienti asintomatici ⁴⁵⁻⁴⁸. Il più ampio studio di coorte retrospettivo in letteratura (n = 20770) ha mostrato un'incidenza a 90 giorni di 0.02% per l'EP e di 0.25% per la TVP in pazienti sottoposti ad artroscopia senza profilassi tromboembolica ⁴⁹. Con l'accertamento mediante ecografia o flebografia, una precedente metanalisi ha riscontrato un tasso complessivo di TVP del 9.9% e un tasso di TVP prossimale del 2.1% nei pazienti sottoposti a KA che non hanno ricevuto profilassi ⁵⁰.

Sebbene l'obiettivo principale della tromboprofilassi sia evitare un'EP fatale, la sola TVP può causare dolore e gonfiore considerevoli, nonché lo sviluppo della sindrome post-trombotica. Questa complicanza si manifesta agli arti inferiori circa nel 30% dei pazienti con TVP sintomatica entro 5 anni dall'intervento ⁵¹. Nonostante ciò, l'uso di tromboprofilassi dopo interventi di artroscopia è controverso e le attuali raccomandazioni variano tra i diversi paesi ⁵²⁻⁵⁹. Una recente revisione sistematica Cochrane e quattro diverse metanalisi hanno concluso che l'incidenza di EP e di TVP sintomatica dopo artroscopia non è stata ridotta con l'uso di EBPM, ASA o rivaroxaban (evidenza da moderata a bassa) ^{43,60-63}. D'altra parte, l'uso di EBPM può ridurre il rischio di TVP asintomatica rispetto all'assenza di trattamento e una metanalisi di RCT ha concluso che gli anticoagulanti potrebbero ridurre l'incidenza complessiva di TEV nei pazienti sottoposti ad artroscopia ^{42,43,47,64-68}. Gli autori

hanno stimato che, al fine di prevenire un TEV sintomatico o asintomatico, il numero necessario da trattare (NNT) era 26 e un evento di emorragia maggiore o fatale poteva verificarsi ogni 869 pazienti trattati con tromboprolifassi (NNH = 869)⁶⁴. Le conclusioni contrastanti sulla profilassi del TEV sottolineano la necessità di considerare lo specifico intervento di artroscopia di ginocchio eseguito e il protocollo postoperatorio adottato^{62,69}.

Mancano studi che indaghino sul rischio di TEV nei pazienti sottoposti a interventi di KA che richiedono un periodo di assenza di carico dopo l'intervento. Di conseguenza, si potrebbe rischiare di sottostimare l'efficacia della profilassi di TVP e TEV a seconda dei diversi interventi di artroscopia di ginocchio⁷⁰. Ad esempio, Kosiur et al.⁷¹ hanno studiato 567 pazienti sottoposti a intervento di trapianto autologo osteocondrale (OATS) ai quali sono state impartite istruzioni diverse per l'assenza di carico dopo l'intervento chirurgico. Complessivamente, 68 pazienti sono stati istruiti a non sostenere il carico per 4 settimane dopo l'intervento (29 dei quali hanno avuto una concomitante ricostruzione del legamento crociato anteriore), mentre a 437 è stato concesso il carico a tolleranza immediatamente dopo l'intervento. La tromboprolifassi non è stata somministrata ad alcun paziente. Gli autori hanno riscontrato una differenza significativa tra l'incidenza di TVP nei pazienti senza carico (3.0%) e i pazienti a cui era stato concesso un carico a tolleranza (0.69%). Solo un paziente ha sviluppato un'EP nel gruppo di pazienti in assenza di carico (1.5%), mentre non è insorta alcuna EP nel gruppo di pazienti con carico a tolleranza.

Sebbene la letteratura attuale non si concentri specificamente sugli interventi di artroscopia in assenza di carico, l'uso di EBPM, rivaroxaban* e ASA come profilassi tromboembolica sembra essere sicuro (evidenza di moderata certezza) e logico nei pazienti ad alto rischio⁴³. È stato dimostrato che una maggiore incidenza di TEV dopo artroscopia è associata a fattori di rischio specifici del paziente, come i classici fattori di rischio di TEV, siano essi genetici o acquisiti^{58,70,72}. L'età è considerata un fattore di rischio significativo, con pazienti di età ≥ 50 anni che hanno un rischio 1.54 volte maggiore di TEV (LoE II)⁴⁹. Inoltre, la ricostruzione legamentosa, gli interventi più complessi (riparazione della cartilagine o del menisco), il prolungamento del tempo di intervento e di tourniquet sono stati identificati come possibili fattori di rischio di TEV^{46,49,58,73,74}. Complessivamente, esistono pochi studi sul regime di tromboprolifassi ottimale per i pazienti sottoposti a interventi di artroscopia senza carico postoperatorio, perciò le attuali raccomandazioni si basano sul consenso degli esperti sulla letteratura generale in merito all'artroscopia standard. A causa del significativo aumento

dell'incidenza di TVP nei pazienti che non sostengono il carico (3.0% contro 0.7%), si può presumere che NNT e NNH siano molto più bassi per i pazienti che non caricano, rispetto ai dati sulla artroscopia globale (NNT = 26, NNH = 869) ⁶⁴. Finché non saranno disponibili ulteriori prove, i medici dovrebbero considerare l'uso di EBPM, rivaroxaban* o ASA dopo interventi di artroscopia che richiedano la successiva astensione dal carico, come l'impianto di condrociti autologhi (ACI), OATS, microfrattura o riparazione del menisco, al fine di limitare il rischio trombotico associato alla prolungata assenza di carico. La ricerca futura dovrà concentrarsi sulla prevenzione del TEV in particolare dopo procedure di artroscopia con divieto di carico, piuttosto che riunire tutti gli interventi di artroscopia indipendentemente dalla concessione o meno del carico postoperatorio. Devono essere condotti studi clinici che mettano a confronto diversi agenti di tromboprolifassi per determinare il farmaco e il dosaggio ottimali da somministrare.

* NdT indicazione non approvata in Italia.

Bibliografia

42. Camporese G, Bernardi E, Noventa F, Bosco M, Monteleone G, Santoro L, Bortoluzzi C, Freguja S, Nardin M, Marullo M, Zanon G, Mazzola C, Damiani G, Maniscalco P, Imberti D, Lodigiani C, Becattini C, Tonello C, Agnelli G; ERIKA Study Group. Efficacy of Rivaroxaban for thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy (ERIKa). A phase II, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised study. *Thromb Haemost*. 2016 Aug 1;116(2):349-55.
43. Perrotta C, Chahla J, Badaritti G, Ramos J. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 6;5:CD005259.
44. Kieser C. A review of the complications of arthroscopic knee surgery. *Arthroscopy*. 1992;8(1):79-83.
45. Dahl OE, Gudmundsen TE, Haukeland L. Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients. *Acta Orthop Scand*. 2000 Feb;71(1): 47-50.
46. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, Laroche F, Cloutier R, Poulin J. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med*. 1998 Jan 12;158(1):47-50.
47. Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruflin GB, Renner N. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low—molecular weight heparin. *Arthroscopy*. 2002 Mar;18(3):257-63.

48. Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD005259.
49. Maletis GB, Inacio MCS, Reynolds S, Funahashi TT. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):714-20.
50. Ilahi OA, Reddy J, Ahmad I. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a meta-analysis. *Arthroscopy*. 2005 Jun;21(6):727-30.
51. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996 Jul 1;125(1):1-7.
52. Abouali J, Farrokhyar F, Peterson D, Ogilvie R, Ayeni O. Thromboprophylaxis in routine arthroscopy of knee. *Indian J Orthop*. 2013 Mar;47(2):168-73.
53. Ettema HB, Mulder MC, Nurmohamed MT, Buller HR, Verheyen CCPM. Dutch orthopedic thromboprophylaxis: a 5-year follow-up survey. *Acta Orthop*. 2009 Feb; 80(1):109-12.
54. Kalka C, Spirk D, Siebenrock KA, Metzger U, Tuor P, Sterzing D, Oehy K, Wondberg D, Mouhsine Y, Gautier E, Kucher N. Lack of extended venous thromboembolism prophylaxis in high-risk patients undergoing major orthopaedic or major cancer surgery. *Electronic Assessment of VTE Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients at Discharge from Swiss Hospitals (ESSENTIAL)*. *Thromb Haemost*. 2009 Jul;102(1):56-61.
55. Kessler P. [Venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedics and traumatology]. *Vnitr Lek*. 2009 Mar;55(3):204-10. Czech.
56. Muller-Rath R, Ingenhoven E, Mumme T, Schumacher M, Miltner O. [Perioperative management in outpatient arthroscopy of the knee joint]. *Z Orthop Unfall*. 2010 May;148(3):282-7. German.
57. Redfern J, Burks R. 2009 survey results: surgeon practice patterns regarding arthroscopic surgery. *Arthroscopy*. 2009 Dec;25(12):1447-52.
58. van Adrichem RA, van Oosten JP, Cannegieter SC, Schipper IB, Nelissen RGHH. Thromboprophylaxis for lower leg cast immobilisation and knee arthroscopy: a survey study. *Neth J Med*. 2015 Jan;73(1):23-9.
59. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of

- Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
60. Huang HF, Tian JL, Sun L, Yang XT, Shen YK, Li SS, Xie Q, Tian XB. The effect of anticoagulants on venous thrombosis prevention after knee arthroscopy: a systematic review. *Int Orthop*. 2019 Oct;43(10): 2303-8.
 61. Huang HF, Tian JL, Yang XT, Sun L, Hu RY, Yan ZH, Li SS, Xie Q, Tian XB. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin after knee arthroscopy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jun 21;13(6):e0197868.
 62. Zheng G, Tang Q, Shang P, Pan XY, Liu HX. No effectiveness of anticoagulants for thromboprophylaxis after non-major knee arthroscopy: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 May; 45(4):562-70.
 63. Zhu J, Jiang H, Marshall B, Li J, Tang X. Low-Molecular-Weight Heparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Knee Arthroscopic Surgery and Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2019 Jul;47(8): 1994-2002.
 64. Yu Y, Lu S, Sun J, Zhou W, Liu H. Thromboprophylactic Efficacy and Safety of Anticoagulants After Arthroscopic Knee Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25: 1076029619881409.
 65. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, Ntita K, Salmistraro G, Frangos C, Rossi F, Cordova R, Franz F, Zucchetta P, Kontothanassis D, Andreozzi GM; KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 15;149(2):73-82.
 66. Kaye ID, Patel DN, Strauss EJ, Alaia MJ, Garofolo G, Martinez A, Jazrawi LM. Prevention of Venous Thromboembolism after Arthroscopic Knee Surgery in a LowRisk Population with the Use of Aspirin. A Randomized Trial. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2015 Dec;73(4):243-8.
 67. van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB, Nelissen RGHH, Cannegieter SC; POT-KAST and POT-CAST Group. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):515-25.
 68. Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, T"uyll"u H, Egbring R, Griss P. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2001 Apr;17(4):393-9.

69. Zhu J, Jiang H, Marshall B, Li J, Tang X. Low-Molecular-Weight Heparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Knee Arthroscopic Surgery and Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med.* 2019 Jul;47(8): 1994-2002.
70. Graham WC, Flanigan DC. Venous thromboembolism following arthroscopic knee surgery: a current concepts review of incidence, prophylaxis, and preoperative risk assessment. *Sports Med.* 2014 Mar;44(3):331-43.
71. Kosiur JR, Collins RA. Weight-bearing compared with non-weight-bearing following osteochondral autograft transfer for small defects in weight-bearing areas in the femoral articular cartilage of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Aug 20;96(16):e136.
72. Delis KT, Hunt N, Strachan RK, Nicolaides AN. Incidence, natural history and risk factors of deep vein thrombosis in elective knee arthroscopy. *Thromb Haemost.* 2001 Sep;86(3):817-21.
73. Mauck KF, Froehling DA, Daniels PR, Dahm DL, Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA. Incidence of venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a historical cohort study. *J Thromb Haemost.* 2013 Jul;11(7):1279-86.
74. Sun Y, Chen D, Xu Z, Shi D, Dai J, Qin J, Jiang Q. Incidence of symptomatic and asymptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopic surgery: a retrospective study with routinely applied venography. *Arthroscopy.* 2014 Jul;30(7): 818-22.

Q4 - Qual è la tromboprofilassi ottimale per i pazienti sottoposti a ricostruzione del legamento crociato anteriore?

Risposta/Raccomandazione. Esiste un minimo rischio di TEV dopo la ricostruzione del legamento crociato anteriore (LCA) in pazienti adulti sani. Prove di qualità da moderata a bassa sostengono l'uso di EBPM, ASA o rivaroxaban nella prevenzione dell'EP e della TVP sintomatica. Similmente, esistono prove di qualità molto bassa a sostegno dell'uso di EBPM nella prevenzione della TVP asintomatica rispetto all'assenza di trattamento. Non è stata dimostrata alcuna differenza nel tasso di eventi avversi (incluse emorragia maggiore e minore) tra EBPM, ASA e rivaroxaban, sebbene i dati su questo *endpoint* di sicurezza siano limitati a causa del basso numero di eventi negli studi disponibili. A tal proposito, è quindi necessaria un'adeguata

stratificazione del rischio, che tenga conto di fattori come le comorbidità mediche, lo stato di carico e l'uso dell'immobilizzazione.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.0%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. C'è carenza di studi di alta qualità sulla tromboprofilassi ottimale postoperatoria per i pazienti sottoposti a ricostruzione del LCA. In generale, l'incidenza di TEV dopo ricostruzione del LCA è bassa, sebbene le complicanze possano essere devastanti. Gaskill et al. 75 hanno analizzato il database del *Military Healthcare System* (MHS) degli Stati Uniti in un periodo di sette anni, che includeva 16558 pazienti con un'età media di 29 anni, riscontrando un rischio di TEV dello 0.53% (0.33% TVP e 0.21% EP). Jameson et al. 76 utilizzando il database del *National Health Service* (NHS) inglese hanno rilevato un'incidenza di TEV dello 0.4% in 13941 pazienti, con un'età media di 29 anni in quelli sottoposti a ricostruzione del LCA. Maletis et al. 77 hanno analizzato il registro di ricostruzione del LCA Kaiser Permanente e riportato un'incidenza di TEV dello 0.3% in 16192 pazienti con un'età media di 30 anni. È stato identificato un aumento delle probabilità di TEV in pazienti di età ≥ 35 anni con storia di uso di nicotina, uso di anticoagulanti, concomitante osteotomia tibiale prossimale, concomitante ricostruzione del legamento crociato posteriore, tempo di tourniquet > 120 minuti e tempo operatorio > 90 minuti 75, 78.

Le raccomandazioni per la tromboprofilassi dopo la chirurgia artroscopica del ginocchio variano da un paese all'altro. Secondo le linee guida dell'ACCP 79, il rischio associato alla chirurgia artroscopica è considerato basso e, mentre alcune società hanno raccomandato la tromboprofilassi di routine dopo ricostruzione del LCA, le linee guida ACCP ne sconsigliano l'uso di routine dopo interventi artroscopici, fatta eccezione per i pazienti con pregresso TEV 76,78,80. Sebbene le linee guida ACCP raccomandino la tromboprofilassi di routine per gli interventi ortopedici "maggiori" 79, a mano a mano che gli interventi artroscopici diventano più comuni e complessi, il confine tra interventi artroscopici fondamentali e interventi ortopedici "maggiori" diviene più dubbio. Le linee guida del *National Institute for Clinical Health and Excellence* (NICE) non raccomandano la tromboprofilassi dopo artroscopia del ginocchio se l'intervento dura meno di 90 minuti e i pazienti sono a basso rischio 81. Al contrario, la *French Society of Anaesthesia and Intensive Care* (SFAR) raccomanda la profilassi farmacologica dopo chirurgia artroscopica del ginocchio 82. Inoltre, secondo una recente indagine

in Germania, la maggior parte dei chirurghi utilizza anticoagulanti come tromboprolifassi di routine dopo interventi artroscopici ambulatoriali sul ginocchio 83.

L'EBPM è un anticoagulante molto comune utilizzato dopo l'artroscopia del ginocchio. In una metanalisi di 8 RCT che ha incluso 4113 pazienti eseguita da Zhu et al. 84 gli autori hanno scoperto che l'EBPM era efficace nel prevenire il TEV (rischio relativo [RR], 0.22 95% intervallo di confidenza [IC], 0.06-0.73]; $p = 0.01$) principalmente per i pazienti sottoposti a ricostruzione del LCA e non aumentava il rischio emorragico (RR, 1.12 IC 95%, 0.72-1.74). Gli autori hanno altresì rilevato che, al contrario, l'EBPM non era efficace nel prevenire il TEV nei pazienti sottoposti a semplice artroscopia del ginocchio e aumentava il rischio emorragico (RR, 1.64 IC 95%, 1.18-2.28). Marlovits et al. 85 hanno condotto un RCT su 175 pazienti sottoposti a ricostruzione del LCA trattati con 40 mg di enoxaparina una volta al giorno da 12 a 18 ore prima dell'intervento e da 3 a 8 giorni dopo l'intervento; i pazienti sono stati randomizzati per ricevere 40 mg di enoxaparina ($n = 87$) o placebo ($n = 88$) una volta al giorno per 20 giorni. La TVP è stata confermata dalla flebografia a risonanza magnetica (MRV) alla fine del periodo di studio (da 23 a 28 giorni dopo l'intervento chirurgico): sono state rilevate 2 TVP (2.8%), di cui 1 prossimale (1.4%), nel gruppo trattato con enoxaparina contro 28 (41.2%), di cui 6 prossimali (8.8%), nel gruppo trattato con placebo. Nessuno dei pazienti ha sviluppato EP dopo l'intervento, non si sono verificate emorragie maggiori e il tasso di emorragie minori è stato simile tra i due gruppi.

Come agente antitrombotico alternativo, in chirurgia ortopedica è stata ampiamente utilizzata l'ASA. Kaye et al. 86 hanno condotto un RCT su una serie di 170 pazienti sottoposti ad artroscopia (23 ricostruzioni del LCA) confrontando un gruppo di 63 pazienti a cui erano stati somministrati 325 mg di ASA per 14 giorni con 104 pazienti che non avevano ricevuto profilassi farmacologica. Non è stato rilevato alcun evento di TEV sulla base dell'ecografia compressiva venosa bilaterale a gamba intera effettuata da 10 a 14 giorni dopo l'intervento. In modo analogo, Muñoz et al. 87 hanno confrontato la profilassi farmacologica (rivaroxaban o bemiparina) con la profilassi meccanica (calza compressiva) e non hanno riscontrato alcun evento di TEV in una piccola serie di 60 pazienti dopo ricostruzione del LCA. Al contrario, Perrotta et al. 88 hanno aggiornato la loro precedente revisione sistematica degli interventi farmacologici o non farmacologici per ridurre il rischio tromboembolico dopo artroscopia del ginocchio. Hanno concluso che per l'esito di EP e TVP sintomatica in pazienti a basso rischio sottoposti a interventi artroscopici sul ginocchio, c'erano prove di certezza da moderata

a molto bassa di nessun chiaro beneficio dell'uso di EBPM, ASA o rivaroxaban rispetto al placebo o a nessun intervento per la prevenzione del TEV. È interessante notare che l'incidenza di TVP sintomatica era maggiore nel gruppo trattato con calze compressive rispetto a EBPM, ASA e rivaroxaban: con le calze compressive si aveva un'incidenza del 2% di TVP sintomatica, mentre la letteratura riporta un'incidenza inferiore allo 0.5%⁸⁸. Schmitz et al.⁷⁸ hanno utilizzato i dati dello *Swedish Knee Ligament Register* (SKLR) tra il 2006 e il 2013 analizzando 26014 ricostruzioni del LCA primarie e di revisione: non si sono riscontrate differenze nell'incidenza di TEV tra i pazienti sottoposti a tromboprofilassi e i pazienti senza tromboprofilassi e gli autori hanno sconsigliato l'uso di routine della tromboprofilassi, tranne che nei pazienti più anziani. In aggiunta, in un RCT che ha coinvolto 1451 pazienti sottoposti ad artroscopia di ginocchio, la tromboprofilassi con EBPM per 8 giorni dopo l'intervento non ha conferito alcun beneficio⁸⁹. È interessante notare che utilizzando i dati del MHS⁷⁵, 147 pazienti (0.89%) che avevano ricevuto tromboprofilassi hanno rivelato di avere un rischio maggiore di TEV; questo risultato imprevisto suggerisce che i pazienti sottoposti a tromboprofilassi fossero probabilmente quelli giudicati a maggior rischio di TEV. Gli autori hanno tuttavia concluso che non potevano raccomandare la tromboprofilassi di routine per i pazienti sottoposti a chirurgia artroscopica del ginocchio.

L'uso di routine della tromboprofilassi non è esente da rischi, che devono essere presi in considerazione quando si decide di prescrivere anticoagulanti ai pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio. La probabilità di eventi emorragici dopo un intervento chirurgico al di sotto del ginocchio è significativamente più elevata (odds ratio 2.79) nei pazienti sottoposti a tromboprofilassi rispetto a quelli che non ricevono profilassi⁹⁰. A tal proposito è quindi necessaria un'adeguata stratificazione del rischio, che tenga conto di fattori come le comorbidità mediche, lo stato del carico e l'uso dell'immobilizzazione, al momento di decidere se prescrivere la tromboprofilassi dopo l'intervento ai pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio.

Bibliografia

75. Gaskill T, Pullen M, Bryant B, Sicignano N, Evans AM, DeMaio M. The Prevalence of Symptomatic Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med.* 2015 Nov;43(11):2714-9.
76. Jameson SS, Dowen D, James P, Serrano-Pedraza I, Reed MR, Deehan D. Complications following anterior cruciate ligament reconstruction in the English NHS. *Knee.* 2012 Jan;19(1):14-9.

77. Maletis GB, Inacio MCS, Reynolds S, Funahashi TT. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Apr 18;94(8):714-20.
78. Kraus Schmitz J, Lindgren V, Janarv PM, Forssblad M, Stalman A. Deep ° venous thrombosis and pulmonary embolism after anterior cruciate ligament reconstruction: incidence, outcome, and risk factors. *Bone Joint J*. 2019 Jan;101-B(1):34-40.
79. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
80. Ye S, Dongyang C, Zhihong X, Dongquan S, Jin D, Jianghui Q, Jizhen Q, Pu Y, Huacheng H, Wei S, Qing J. The incidence of deep venous thrombosis after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy*. 2013 Apr;29(4):742-7.
81. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. Accessed June 23, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/chapter/recommendations#interventions-for-people-havingorthopaedic-surgery>
82. Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, Albaladejo P, Mismetti P, Rosencher N; French Society of Anaesthesia and Intensive Care. [French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011 Dec;30(12):947-51. French.
83. Muller-Rath R, Ingenhoven E, Mumme T, Schumacher M, Miltner O. [Perioperative management in outpatient arthroscopy of the knee joint]. *Z Orthop Unfall*. 2010 May;148(3):282-7. German.
84. Zhu J, Jiang H, Marshall B, Li J, Tang X. Low-Molecular-Weight Heparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Knee Arthroscopic Surgery and Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2019 Jul;47(8):1994-2002.
85. Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, Stocker R, Luxl M, Trattinig S, V'ecsei V. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy*. 2007 Jul;23(7):696-702.

86. Kaye ID, Patel DN, Strauss EJ, Alaia MJ, Garofolo G, Martinez A, Jazrawi LM. Prevention of Venous Thromboembolism after Arthroscopic Knee Surgery in a LowRisk Population with the Use of Aspirin. A Randomized Trial. *Bull Hosp Jt Dis*(2013). 2015 Dec;73(4):243-8.
87. Muñoa L, Gonz'alez AB, D'iaz de Rada P, Valent'ı A, Valent'ı JR. Rivaroxaban is as efficient and safe as bempiparin as thromboprophylaxis in knee arthroscopy. *Musculoskelet Surg*. 2014 Jun;98(1):21-5.
88. Perrotta C, Chahla J, Badariotti G, Ramos J. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 6;5:CD005259.
89. van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB, Nelissen RGHH, Cannegieter SC; POT-KAST and POT-CAST Group. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):515-25.
90. Heijboer RRO, Lubberts B, Guss D, Johnson AH, Moon DK, DiGiovanni CW. Venous Thromboembolism and Bleeding Adverse Events in Lower Leg, Ankle, and Foot Orthopaedic Surgery with and without Anticoagulants. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Mar 20;101(6):539-46.

Q5 - I pazienti sottoposti ad artroscopia dell'anca richiedono una profilassi di routine per il TEV?

Risposta/Raccomandazione. Il rischio di TEV dopo artroscopia dell'anca (HA) è basso e la tromboprofilassi non è necessaria, ma potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con particolari fattori di rischio.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 92.31%, in disaccordo 7.69%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. L'uso di tecniche artroscopiche dell'anca e intorno ad essa è aumentato rapidamente negli ultimi anni ^{91,92}. Per alcuni disturbi, come la sindrome da conflitto femoroacetabolare (FAIS), esistono prove dell'efficacia clinica dell'HA derivanti da studi controllati randomizzati ⁹³. Il rischio di complicanze, incluso il TEV, a seguito di HA è basso ⁹⁴. Al fine di rispondere al quesito se i pazienti sottoposti a HA richiedano una profilassi di routine per il TEV, è stata condotta una revisione sistematica completa della letteratura disponibile (Tab. I). La maggior parte degli studi relativi a questo argomento sono di bassa qualità metodologica ⁹⁵: *case report* o serie di casi retrospettivi ⁹⁶⁻¹⁰⁵ o linee guida nazionali ^{106,107}. Esistono tre studi di database retrospettivi che hanno valutato specificamente l'incidenza di TEV sintomatico dopo HA ^{100,108,109}. Tre studi di coorte prospettici hanno utilizzato lo *screening* ecografico per identificare il TEV asintomatico ¹¹⁰⁻¹¹². Quattro

precedenti revisioni sistematiche hanno rilevato che le rispettive conclusioni erano limitate da prove complessivamente di bassa qualità, informazioni incomplete e scarsa definizione dei fattori di rischio chirurgici e del paziente, nonché dall'eterogeneità degli interventi eseguiti, del tipo e della durata della profilassi e del metodo di rilevamento degli eventi di TEV ¹¹³⁻¹¹⁶.

È stato riportato un rischio complessivo di TEV, dopo HA, tra 0.2% e 9.5% ^{96,97,100,102,103,105,109,111,112,116,117}, con tassi di TVP sintomatica di 0.4-3.5% ^{96,98,108,110,112,113,115,117}, mentre il tasso di TVP asintomatica rilevata dallo *screening* ecografico è stato 6.9% ²¹. Il rischio di EP è risultato 0.08- 1.5% ^{96,97,108,113,115} con un tasso di mortalità dello 0.02% ¹⁰⁸. Alcuni studi hanno tentato di identificare i fattori di rischio per TEV tra i pazienti sottoposti a HA, che comprendono fumo, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), età, obesità, uso di contraccettivi orali, storia di traumi, trazione intraoperatoria prolungata o immobilizzazione postoperatoria prolungata ¹¹⁷. Nessuno studio di coorte prospettico aveva una dimensione campionaria adeguata a esplorare i fattori di rischio ipotizzati. Uno studio retrospettivo su 9477 pazienti ⁹⁶, ha identificato l'età ≥ 45 anni, l'obesità, il fumo, il diabete e la BPCO come fattori di rischio indipendenti, ma né il sesso né l'uso di contraccettivi orali sono risultati fattori di rischio per TEV dopo HA. In base alla revisione della letteratura non è stato identificato alcuno studio clinico utile a valutare l'efficacia della tromboprofilassi nei pazienti sottoposti a HA. Una revisione sistematica ¹¹⁶ ha esplorato il ruolo della profilassi farmacologica in questa categoria di pazienti, considerando l'ASA, l'EBPM o altri farmaci non specificati. Il tasso di TEV raggruppato è stato 2.0% nei pazienti sottoposti a profilassi rispetto a 3.6% in quelli senza profilassi, ma la differenza non era statisticamente significativa. In uno studio prospettico che ha incluso 880 HA, i pazienti ad alto rischio di TEV sono stati trattati con profilassi farmacologica mentre i pazienti a basso rischio con mobilizzazione precoce e fisioterapia nelle prime 24 ore. Il tasso di TEV è stato 0.16% nel gruppo a basso rischio e 1.2% nel gruppo ad alto rischio ¹¹⁷.

In conclusione, sebbene le prove siano scarse, il rischio di TEV dopo HA è basso. Perciò, sulla base dei dati disponibili, la somministrazione di routine della tromboprofilassi nei pazienti sottoposti a HA non è giustificata. I pazienti a più alto rischio di TEV possono trarre beneficio dall'uso della profilassi meccanica e/o farmacologica, che comprende l'uso di ASA.

Tabella I. Sinossi dei risultati degli studi selezionati								
Autori	Anno	Numero di pazienti	Descrizione dei pazienti	Commenti	Interventi	Incidenza di TEV	Fattori di rischio	Effetto della profilassi
Khazi et al. ⁹⁶	2019	9477	Età > 20 anni (77.5% di età ≥ 45 anni)	Studio retrospettivo.	HA	<u>TEV complessivo</u> : 0.77% a 1 mese e 1.14% a 3 mesi. <u>TVP</u> : 0.57% a 1 mese e 0.82% a 3 mesi. <u>EP</u> : 0.3% a 1 mese e 0.43% a 3 mesi	<u>Fattori di rischio</u> : obesità, fumo, diabete. <u>No fattori di rischio</u> : età, sesso nel confronto gruppi TEV vs no-TEV a 90 giorni.	Nessuna informazione
Malvija et al. ¹⁰⁸	2015	6395	Età 38 anni (range 11-38)	Database NHS retrospettivo.	HA 2005-2013	0.08% (5/6395, tasso di TVP ed EP a 90 giorni).	Nessuna informazione	Nessuna informazione
Bushnell et al. ¹¹⁴	2008	5554	Nessuna informazione	Revisione di 27 studi 1997-2007.	HA	0%	Nessuna informazione	Nessuna informazione
Bolia et al. ¹¹⁵	2018	4577	Età 36 ± 1.8 anni	Revisione sistematica 2000-2017, 28 studi. Commento su <i>bias</i> di pubblicazioni.	HA per CFA	TVP: 1.18%; 95% IC [0.8-1.74%] PE: 0.59%; 95% IC [0.38-0.92%]. Dopo correzione per <i>bias</i> di pubblicazione: TVP: 2.02% (piccoli studi con tassi di TVP bassi avevano maggiori probabilità di essere pubblicati di studi più ampi con tassi di TVP bassi).	Nessuna informazione	Nessuna informazione
Haldane et al. ¹¹⁶	2018	2850	Età 40.7 anni	Revisione sistematica di 14 studi (non inclusi gli studi dal 2016 al 2021). Solo 2 studi di livello III/IV.	HA	2.0% (n 6/25 asintomatici) a 3.6% (escluso 1 studio 0% senza trattamento).	Nessuna chiara affermazione su questo argomento.	2% con profilassi vs 4.2% senza profilassi.
continua								

Tabella I. (segue)								
Autori	Anno	Numero di pazienti	Descrizione dei pazienti	Commenti	Interventi	Incidenza di TEV	Fattori di rischio	Effetto della profilassi
Truntzer et al. ¹⁰⁰	2017	2581	Età non specificata.	Retrospettivo .	HA 2007-2014	0.79% (16/2581)	Nessuna informazione	Nessuna informazione
Nicolay et al. ⁹⁹	2019	2023	Età di tutti i pazienti 50.86 ± 14.6 anni, 46.7% obesi (27.8% delle HA in obesi).	Retrospettivo . Non specificato per HA	HA 2006-2016	Complessivamente, 0.27% (382/141335, su tutti gli ambiti inclusi), non specificata per HA.	In tutti gli ambiti (non specificato per HA): IMC sovrappeso (OR 1.474) e classe I con DM (OR 1.469).	Nessuna informazione
Larson et al. ¹⁰⁹	2019	1615	Età 30.5 anni (range 12-76)	Retrospettivo .	HA	0.2% (3/1615)	Casi di TVP: disturbi della cascata della coagulazione (n=2) o anomalia arterio-venosa (n=1)	Nessuna profilassi farmacologica tranne ASA (650 mg/die) per pazienti con storia di TEV o disturbi della coagulazione o per voli a breve, entro 3 sett postop
Schuttler et al. ⁹⁸	2018	485	Età 43.9 anni (senza range)	Retrospettivo , bassa qualità.	HA 2006-2014	0.4% (2/484)	Nessuna informazione	Nessuna informazione
Seijas et al. ¹⁰⁴	2017	258	Età 36.6 ± 17.5 anni (range 18-61)	Retrospettivo (revisione della letteratura).	HA 2011-2014	0% (0/258)	Non studiati	Non studiato (enoxaparina per 10 gg in tutti i pazienti)
Dutton et al. ¹⁰¹	2016	159	Militari, età 30.9 ± 8.3 anni (range 18-52)	Retrospettivo	HA 2000-2014	0% (0)	Nessuna informazione	Nessuna informazione
Niroopan et al. ¹¹³	2016	144	Pazienti traumatologici, range di età 10-53 anni.	Revisione sistematica 2015. 32 studi (25 case report e 7 serie di casi)	HA dopo trauma	0.7% (1 EP/144)	Nessuna informazione	Nessuna informazione
<i>continua</i>								

Tabella I. (segue)								
Autori	Anno	Numero di pazienti	Descrizione dei pazienti	Commenti	Interventi	Incidenza di TEV	Fattori di rischio	Effetto della profilassi
Alaia et al. ¹¹⁰	2014	139	Età 37.7, tutti a basso rischio di TEV.	Serie di casi. Ecografia solo nel 58.3% dei casi. Solo pazienti a basso rischio di TEV (esclusi 5 ad alto rischio). No profilassi per TEV.	HA	1.4% sintomatici.	Nessuna chiara affermazione su questo argomento.	Nessuna profilassi
Mohtad et al. ¹¹²	2016	115	Età 35.4 ± 10.3 anni (> 18).	Prospettico, uso di ecografia.	HA	4.4% (5/115, 4/5 sintomatici: 3.5%)	Nessun paziente o fattore statisticamente significativo (potenza insufficiente e per l'endpoint)	Non studiato (tutti i pazienti senza profilassi)
Chaharbakhti et al. ¹⁰⁵	2019	107	Età 41.6 ± 9.8 anni (range 21-61) 42.7 ± 9.anni (range 20-58)	Retrospettivo	HA + microfrattura (2008-2014); 57 difetti grandi e 50 difetti piccoli	2.8% (3/107)	Non studiati (TVP solo nei difetti grandi ma tempi di trazione simili).	Nessuna informazione (non somministrata di routine).
Bayley et al. ¹⁰²	2017	82	Età 20.4 ± 2.5 anni (range 16-25).	Retrospettivo	HA 2005-2013	1.2% (1/82)	Nessuna informazione	Nessuna informazione
Fukushima et al. ¹¹¹	2016	72	Età media 46.3 anni.	Non incluso nella revisione sistematica di Brown et al. ¹¹⁸ . TVP asintomatica. Profilassi raccomandata nei pazienti "anziani"	HA	6.94% TVP distale con ecografia (fino a 7 giorni dopo l'intervento)	Età media TVP 62 anni. No tempo di trazione o durata intervento.	Nessuna profilassi.
Perets et al. ⁹⁷	2018	66	Atleti, età 21.4 ± 8.1 anni.	Serie di casi prospettica. Nessuna informazione su profilassi.	HA 2009-2011	1.5% (1 EP/66)	Nessuna informazione	Nessuna informazione
Collins et al. ¹⁰³	2015	39	21 pazienti obesi / 18 pazienti non obesi. Età 38 ± 11.7 anni (range 21-64).	Retrospettivo	HA 2009-2012	5% (2/39) (9.5% 2/21 negli obesi, 0% 0/18 nei non obesi)	Obesità? (entrambe le TVP in obesi)	Non studiata: ASA 325 mg/die per 2 settimane in tutti i pazienti.
<i>continua</i>								

Tabella I. (segue)								
Autori	Anno	Numero di pazienti	Descrizione dei pazienti	Commenti	Interventi	Incidenza di TEV	Fattori di rischio	Effetto della profilassi
Randelli et al. ¹⁰⁷	2013	0		Consenso di esperti su ogni intervento ortopedico. No profilassi per TEV in pazienti a basso rischio. EBPM per 7 giorni nei pazienti ad alto rischio.	HA e altri interventi.	Fino a 3.7% in assenza di profilassi (revisione della letteratura)	Nessuna informazione	Nessuna informazione
Jenny et al. ¹⁰⁶	2020	0		Sondaggio su chirurghi francesi: 69.3% (131/189) dei chirurghi: profilassi in > 90% dei casi.	HA		Nessuna informazione	Non menzionata/consigliata nelle linee guida SFAR 2011.
Verhoogt et al. ¹¹⁷	2020	880		Confrontati due gruppi: alto rischio di TEV vs basso rischio di TEV.	HA		Contraccettivi orali; IMC > 30 kg/m ² ; Storia familiare; Terapia ormonale sostitutiva; DM; cardiopatia; Steroidi; Neoplasia maligna.	Alto rischio con profilassi farmacol.: 1.2%. Basso rischio con deambulaz. precoce: 0.16%.
TEV= tromboembolismo venoso; HA= artroscopia dell'anca; TVP= trombosi venosa profonda; EP= embolia polmonare; NHS= national health service; CFA= conflitto femoro-acetabolare; IC= intervallo di confidenza; IMC= indice di massa corporea; OR= odds ratio; DM= diabete mellito; ASA= acido acetilsalicilico; EBPM= eparina a basso peso molecolare; SFAR= société française d'anesthésie et de réanimation.								

Bibliografia

91. Marin-Peña O, Tey-Pons M, Perez-Carro L, Said HG, Sierra P, Dantas P, Villar RN. The current situation in hip arthroscopy. EFORT Open Rev. 2017 Apr 27;2(3):58-65.
92. von Glinski A, Yilmaz E, Goodmanson R, Pierre C, Frieler S, Shaffer A, Ishak B, Lee CB, Mayo K. The impact of the 30 most cited articles on hip arthroscopy: what is the subject matter? J Hip Preserv Surg. 2020 Feb 24;7(1):14-21.
93. Griffin DR, Dickenson EJ, Wall PDH, Achana F, Donovan JL, Griffin J, Hobson R, Hutchinson CE, Jepson M, Parsons NR, Petrou S, Realpe A, Smith J, Foster NE; FASHIoN Study Group. Hip arthroscopy versus best

- conservative care for the treatment of femoroacetabular impingement syndrome (UK FASHIoN): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jun 2;391(10136):2225-35.
94. Hanke MS, Lerch TD, Schmaranzer F, Meier MK, Steppacher SD, Siebenrock KA. Complications of hip preserving surgery. *EFORT Open Rev*. 2021 Jun 28;6(6): 472-86.
 95. Duong A, Kay J, Khan M, Simunovic N, Ayeni OR. Authorship in the field of femoroacetabular impingement: an analysis of journal publications. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Jan;25(1):94-100.
 96. Khazi ZM, An Q, Duchman KR, Westermann RW. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism Following Hip Arthroscopy: A Population-Based Study. *Arthroscopy*. 2019 Aug;35(8):2380-2384.e1.
 97. Perets I, Craig MJ, Mu BH, Maldonado DR, Litrenta JM, Domb BG. Midterm Outcomes and Return to Sports Among Athletes Undergoing Hip Arthroscopy. *Am J Sports Med*. 2018 Jun;46(7):1661-7.
 98. Schüttler KF, Schramm R, El-Zayat BF, Schofer MD, Efe T, Heyse TJ. The effect of surgeon's learning curve: complications and outcome after hip arthroscopy. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2018 Oct;138(10):1415-21.
 99. Nicolay RW, Selley RS, Terry MA, Tjong VK. Body Mass Index as a Risk Factor for 30-Day Postoperative Complications in Knee, Hip, and Shoulder Arthroscopy. *Arthroscopy*. 2019 Mar;35(3):874-882.e3.
 100. Truntzer JN, Hoppe DJ, Shapiro LM, Abrams GD, Safran M. Complication Rates for Hip Arthroscopy Are Underestimated: A Population-Based Study. *Arthroscopy*. 2017 Jun;33(6):1194-201.
 101. Dutton JR, Kusnezov NA, Lanzi JT, Garcia EJ, Pallis MP. The Success of Hip Arthroscopy in an Active Duty Population. *Arthroscopy*. 2016 Nov;32(11):2251-8.
 102. Bayley G, Poitras S, Parker G, Beaulé PE. Hip arthroscopy in patients less than 25 years of age in the treatment of labral tears: aetiology and clinical outcomes. *Hip Int*. 2017 Sep 19;27(5):436-42.
 103. Collins JA, Beutel BG, Garofolo G, Youm T. Correlation of obesity with patient-reported outcomes and complications after hip arthroscopy. *Arthroscopy*. 2015 Jan; 31(1):57-62.
 104. Seijas R, Ares O, Sallent A, Cuscó X, Alvarez-Díaz P, Tejedor R, Cugat R. Hip arthroscopy complications regarding surgery and early postoperative care: retrospective study and review of literature. *Musculoskelet Surg*. 2017 Aug;101(2):119-31.
 105. Chaharbakhshi EO, Hartigan DE, Spencer JD, Perets I, Lall AC, Domb BG. Do Larger Acetabular Chondral Defects Portend Inferior Outcomes in Patients Undergoing Arthroscopic Acetabular Microfracture? A Matched-Controlled Study. *Arthroscopy*. 2019 Jul;35(7):2037-47.

106. Jenny JY; Francophone Arthroscopy Society (SFA). Thromboprophylaxis in arthroscopy: Survey of current practices in France and comparison with recommendations. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020 Dec;106(8S):S183-7.
107. Randelli F, Romanini E, Biggi F, Danelli G, Della Rocca G, Laurora NR, Imberti D, Palareti G, Prisco D. II Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopaedics and traumatology: arthroscopy, traumatology, leg immobilization, minor orthopaedic procedures and spine surgery. *J Orthop Traumatol*. 2013 Mar;14(1):1-13.
108. Malviya A, Raza A, Jameson S, James P, Reed MR, Partington PF. Complications and survival analyses of hip arthroscopies performed in the national health service in England: a review of 6,395 cases. *Arthroscopy*. 2015 May;31(5): 836-42.
109. Larson CM, Clohisey JC, Beaul'e PE, Kelly BT, Giveans MR, Stone RM, Samuelson KM; ANCHOR Study Group. Intraoperative and Early Postoperative Complications After Hip Arthroscopic Surgery: A Prospective Multicenter Trial Utilizing a Validated Grading Scheme. *Am J Sports Med*. 2016 Sep;44(9):2292-8.
110. Alaia MJ, Patel D, Levy A, Youm T, Bharam S, Meislin R, Bosco Iii J, Davidovitch RI. The incidence of venous thromboembolism (VTE)—after hip arthroscopy. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2014;72(2):154-8.
111. Fukushima K, Takahira N, Uchiyama K, Moriya M, Minato T, Takaso M. The incidence of deep vein thrombosis (DVT) during hip arthroscopic surgery. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016 Oct;136(10):1431-5.
112. Mohtadi NG, Johnston K, Gaudelli C, Chan DS, Barber RS, Walker R, Patel C, Mackay E, Oddone Paolucci E. The incidence of proximal deep vein thrombosis after elective hip arthroscopy: a prospective cohort study in low risk patients. *J Hip Preserv Surg*. 2016 Aug 18;3(4):295-303.
113. Niroopan G, de Sa D, MacDonald A, Burrow S, Larson CM, Ayeni OR. Hip Arthroscopy in Trauma: A Systematic Review of Indications, Efficacy, and Complications. *Arthroscopy*. 2016 Apr;32(4):692-703.e1.
114. Bushnell BD, Anz AW, Bert JM. Venous thromboembolism in lower extremity arthroscopy. *Arthroscopy*. 2008 May;24(5):604-11.
115. Bolia IK, Fagotti L, McNamara S, Dornan G, Briggs KK, Philippon MJ. A systematic review-meta-analysis of venous thromboembolic events following primary hip arthroscopy for FAI: clinical and epidemiologic considerations. *J Hip Preserv Surg*. 2018 Aug 17;5(3):190-201.

116. Haldane CE, Ekhtiari S, de Sa D, Simunovic N, Safran M, Randelli F, Duong A, Farrokhyar F, Ayeni OR. Venous Thromboembolism Events After Hip Arthroscopy: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2018 Jan;34(1):321-330.e1.
117. Verhoogt WAM, Pietrzak JRT, Ayeni OR, Cakic JN. Post-operative oral chemoprophylaxis in patients undergoing hip arthroscopy mitigates VTE risk with a low side-effect profile. *J Hip Preserv Surg*. 2020 Dec 22;7(3):524-32.
118. Brown CA, McAdams TR, Harris AHS, Maffulli N, Safran MR. ACL reconstruction in patients aged 40 years and older: a systematic review and introduction of a new methodology score for ACL studies. *Am J Sports Med*. 2013 Sep;41(9):2181-90.

Q6 - I pazienti sottoposti a osteoplastica femoroacetabolare mini-open dovrebbero ricevere una profilassi di routine per il TEV?

Risposta/Raccomandazione. C'è scarsità di dati in merito a questo quesito. Le prove disponibili indicano che l'ASA è un agente profilattico efficace nei confronti del TEV nei pazienti a rischio standard sottoposti a osteoplastica femoroacetabolare (FAO) mini-open.

Forza della Raccomandazione. Bassa.

Voto dei delegati. D'accordo 88.46%, in disaccordo 7.69%, astenuti 3.85% (forte consenso).

Razionale. La maggior parte dei pazienti sottoposti a FAO è giovane, sana, attiva e potrebbe non essere considerata ad alto rischio di TEV ¹¹⁹. Il regime di tromboprofilassi ottimale dopo FAO mini-open rimane poco chiaro ed è stato pubblicato poco sull'argomento ^{120,121}. La profilassi del TEV dopo interventi conservativi sull'anca non è affrontata dall'ACCP ¹²², dall'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) o da altre linee guida. Sono perciò necessari specifici protocolli di prevenzione del TEV per implementare un metodo di profilassi ottimale dopo FAO. Azboy et al. ¹²⁰ hanno confrontato diverse tromboprofilassi farmacologiche in pazienti sottoposti a chirurgia conservativa dell'anca tra il 2003 e il 2016 in una coorte che comprendeva 603 pazienti sottoposti a FAO mini-open e 80 pazienti sottoposti a osteotomia periacetabolare (PAO) ¹²⁰. I risultati hanno dimostrato un tasso di TEV sintomatico di 0.16% e di 1.1%, rispettivamente dopo intervento di FAO mini-open e di PAO ¹²⁰, e non si sono rilevate differenze significative

nei tassi di TEV sintomatico nei pazienti trattati con warfarin, ASA 325 mg o ASA 81 mg, né eventi emorragici o formazione di ematomi ¹²⁰. In una serie prospettica di 407 pazienti consecutivi sottoposti a FAO mini-open, Tischler et al. ¹²³ hanno riscontrato che il tasso di TEV sintomatico era 0.25% quando veniva somministrata una dose giornaliera di 325 mg di ASA. La maggior parte dei pazienti inclusi in questa coorte era giovane, sana e attiva e ha camminato entro poche ore dall'intervento ¹²³. Sulla base dell'esperienza dell'istituto, una revisione del Rothman Institute ha raccomandato la somministrazione di 81 mg di ASA due volte al giorno come modalità sicura ed efficace nel ridurre al minimo il rischio di TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia conservativa dell'anca ¹¹⁹. Per quanto riguarda i fattori di rischio relativi al paziente, l'età avanzata, l'obesità, l'uso di contraccettivi orali, i traumi e la trazione prolungata sono stati identificati come fattori di rischio nei pazienti che hanno manifestato eventi di TEV dopo intervento artroscopico di FAO ¹²⁴, ma non è chiaro come questi fattori possano contribuire agli eventi tromboembolici dopo FAO mini-open. Sono necessarie ulteriori ricerche sui potenziali fattori di rischio per il TEV e sulla modalità di profilassi ottimale per l'intervento di FAO mediante accesso mini-open.

Bibliografia

119. Aali Rezaie A, Azboy I, Parvizi J. Venous thromboembolism prophylaxis after hip preservation surgery: a review and presentation of institutional experience. *J Hip Preserv Surg.* 2018 Oct 1;5(3):181-9.
120. Azboy I, M Kheir M, Huang R, Parvizi J. Aspirin provides adequate VTE prophylaxis for patients undergoing hip preservation surgery, including periacetabular osteotomy. *J Hip Preserv Surg.* 2018 Apr 5;5(2):125-30.
121. Cohen SB, Huang R, Ciccotti MG, Dodson CC, Parvizi J. Treatment of femoroacetabular impingement in athletes using a mini-direct anterior approach. *Am J Sports Med.* 2012 Jul;40(7):1620-7.
122. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
123. Tischler EH, Ponzio DY, Diaz-Ledezma C, Parvizi J. Prevention of venous thromboembolic events following femoroacetabular osteoplasty: aspirin is enough for most. *Hip Int.* 2014 Jan-Feb;24(1):77-80.

124. Haldane CE, Ekhtiari S, de Sa D, Simunovic N, Safran M, Randelli F, Duong A, Farrokhyar F, Ayeni OR. Venous Thromboembolism Events After Hip Arthroscopy: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2018 Jan;34(1):321-330.e1.

Q7 - Negli atleti, come devono essere gestiti i farmaci anticoagulanti per la profilassi o il trattamento del TEV?

Risposta/Raccomandazione. Non c'è consenso sulla gestione ottimale del TEV negli atleti. Il trattamento del TEV consiste nella mobilizzazione precoce e nella terapia anticoagulante ininterrotta per almeno 3 mesi, con astensione dagli sport di contatto durante l'intera durata del trattamento. La scelta dell'agente farmacologico dovrebbe essere adattata in base a fattori correlati al paziente, al medico e allo sport. Comunque, alcuni autori prediligono gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), che possono consentire un ritorno precoce allo sport negli atleti che necessitano di terapia anticoagulante prolungata. Gli atleti in trattamento per il TEV possono iniziare esercizi a basso rischio (ad es. nuoto) 3 settimane dopo la diagnosi iniziale, per poi passare alla piena partecipazione agli sport senza contatto a 6 settimane.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.0%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. Sebbene si creda che gli atleti abbiano un basso rischio di TEV ¹²⁵, questa popolazione è particolarmente esposta a fattori pro-trombotici come l'uso di contraccettivi orali, i viaggi prolungati e l'immobilizzazione dopo un infortunio ¹²⁶, il che spesso espone gli atleti a un rischio più elevato del previsto. Uno studio di Erickson et al. ha dimostrato un'incidenza dell'8% di TVP negli atleti dopo ricostruzione artroscopica del LCA ¹²⁷ e un altro ha citato il TEV come una delle principali cause di morte negli atleti adolescenti negli Stati Uniti ¹²⁸. Sebbene non vi siano raccomandazioni ufficiali per la tromboprofilassi negli atleti con una lesione agli arti inferiori senza una precedente storia di TEV, alcuni autori raccomandano l'anticoagulazione con EBPM insieme a misure antitrombotiche fisiche, come i dispositivi di compressione sequenziale (SCD), per atleti immobilizzati infortunati di recente o per gli atleti ad alto rischio sottoposti a viaggi su lunghe distanze ¹²⁹⁻¹³¹. Una revisione Cochrane ha raccomandato che tutti gli adulti con lesioni che richiedano ingessatura o tutore al di sotto o sopra il ginocchio ricevano EBPM per la durata dell'immobilizzazione ¹³².

Anche i regimi terapeutici anticoagulanti per gli atleti dopo una diagnosi di TEV mancano di consenso, sebbene le attuali raccomandazioni seguano le stesse linee guida per i non atleti elencate nella 10° edizione delle *Antithrombotic Guidelines dell'American College of Chest Physicians*, che prevedono l'uso di punteggi validati per la previsione del rischio di TEV per determinare l'agente profilattico, il dosaggio e la durata appropriati 125,133,134. I regimi anticoagulanti personalizzati dovrebbero considerare il tipo di anticoagulante, lo sport e le preferenze dell'atleta nonché l'opinione degli esperti 133. Il trattamento più comunemente descritto, prevede l'inizio con EBPM o eparina non frazionata, seguita da un antagonista della vitamina K come il warfarin fino a raggiungere un *International Normalized Ratio* (INR) di 2.0-3.0 125. I DOAC come il rivaroxaban o l'apixaban possono essere preferiti per la maggiore comodità e l'emivita più breve che danno la possibilità di somministrazioni intermittenti durante la partecipazione allo sport 133. Nahza et al. hanno raccomandato un approccio personalizzato alla prescrizione di DOAC nei pazienti ad alto rischio dopo il ritorno allo sport senza contatto, il che è analogo alla gestione perioperatoria dell'uso di DOAC nella popolazione generale. Questo approccio consiste nel limitare l'uso di DOAC nei giorni che precedono gli eventi sportivi, con l'obiettivo di garantire bassi livelli fisiologici di uso di anticoagulanti quando l'atleta è in competizione, per poi tornare a livelli più elevati di uso di DOAC al di fuori della competizione 133,135,136. Sebbene non vi sia consenso nel raccomandare un DOAC rispetto a un altro, uno studio ha mostrato che l'apixaban ha un'inibizione della trombina più breve rispetto al rivaroxaban; ciò può favorire l'apixaban per l'anticoagulazione intermittente a causa della sua emivita più breve rispetto al rivaroxaban 137. La somministrazione ininterrotta di anticoagulante e l'astinenza dagli sport di contatto per tre mesi durante il trattamento attivo rappresenta la gestione standard degli atleti che ricevono farmaci anticoagulanti per il trattamento del TEV 131,138. In aggiunta, per la TVP degli arti inferiori ci si può avvalere della mobilizzazione precoce (entro 24-48 ore dall'inizio della terapia anticoagulante) e di calze compressive per ridurre il tasso di sindrome post-trombotica 125,134,139.

Attualmente non esistono pubblicazioni che confrontino l'efficacia di vari anticoagulanti nel trattamento o nella prevenzione del TEV negli atleti. Nonostante una crescente tendenza all'uso di ASA per la profilassi del TEV negli interventi di sostituzione protesica articolare totale, studi recenti su atleti non hanno dimostrato alcun beneficio postoperatorio con l'uso di ASA dopo interventi chirurgici artroscopici 140,141. Inoltre, una metanalisi di studi controllati randomizzati di Zhu et al. 84 ha dimostrato una diminuzione di quasi 5 volte del

tasso di TEV con la profilassi mediante EBPM dopo ricostruzione del LCA. Nonostante questi risultati, una recente indagine ha evidenziato che la maggior parte dei chirurghi che eseguono artroscopia ancora prescrive ASA per la profilassi della TVP postoperatoria 142.

Il ritorno allo sport dopo TEV dovrebbe seguire una progressione graduale di attività crescente dopo l'inizio della terapia anticoagulante 143,144. Diversi studi randomizzati e studi osservazionali hanno indicato che i pazienti possano iniziare la deambulazione entro 24 ore dall'inizio della terapia anticoagulante se non hanno alcuna evidenza di EP o di compromissione cardiopolmonare 143. Durante le prime 3 settimane, gli atleti dovrebbero limitarsi a camminare e alle attività della vita quotidiana. Dopo 3 settimane, possono iniziare attività a basso rischio, come il nuoto, e intensificare gradualmente la partecipazione ad attività per includere esercizi a basso impatto, come il ciclismo, seguiti dalla corsa a 6 settimane 139,143,144. Gli atleti che praticano sport senza contatto possono tornare alla piena partecipazione sportiva entro 6 settimane, mentre quelli che praticano sport di contatto dovrebbero attendere fino a 3 mesi dopo che il trattamento anticoagulante è completato e gli indici laboratoristici di coagulazione rientrano negli intervalli di riferimento 125,139,144. Il ritorno allo sport di contatto può essere consentito gradualmente durante il monitoraggio di una recidiva di TEV e il trattamento dei sintomi post-trombotici 138.

Bibliografia

125. Grabowski G, Whiteside WK, Kanwisher M. Venous thrombosis in athletes. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013 Feb;21(2):108-17.
126. Elikowski W, Malek M, Montewska D, Kurosz J, Wróblewski D, Zawilska K. [Venous thromboembolism triggered by spinning in a young woman with thrombophilia]. *Pol Merkur Lekarski*. 2011 Jan;30(175):29-31. Polish.
127. Erickson BJ, Saltzman BM, Campbell KA, Fillingham YA, Harris JD, Gupta AK, Bach BR Jr. Rates of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolus After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review. *Sports Health*. 2015 May;7(3):261-6.
128. Boden BP, Breit I, Beachler JA, Williams A, Mueller FO. Fatalities in high school and college football players. *Am J Sports Med*. 2013 May;41(5):1108-16.
129. Eichner ER. Clots and consequences in athletes. *Curr Sports Med Rep*. 2014 Sep-Oct;13(5):287-8.

130. Hilberg T, Jeschke D, Gabriel HHW. Hereditary thrombophilia in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 Feb;34(2):218-21.
131. Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011 Dec;19(12):777-8.
132. Testroote M, Stigter WAH, Janssen L, Janzing HMJ. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 25;(4):CD006681.
133. Nazha B, Pandya B, Spyropoulos AC, Kessler CM. Treatment of Venous Thromboembolism in Elite Athletes: A Suggested Approach to Individualized Anticoagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2018 Nov;44(8):813-22.
134. Singh A, Foster M, Chapman P, Hattab Y, Alhassan S, Bajwa O. Special Circumstances and Populations. *Crit Care Nurs Q.* 2017 Jul/Sep;40(3):276-87.
135. Kichloo A, Amir R, Wani F, Randhawa S, Rudd B, Rechlin D. Anticoagulation and antiplatelet therapy in contact sports: is it career limiting? *J Investig Med.* 2021 Mar;69(3):781-4.
136. Moll S, Berkowitz JN, Miars CW. Elite athletes and anticoagulant therapy: an intermittent dosing strategy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30;2018(1):412-7.
137. Kreutz R, Persson PB, Kubitza D, Thelen K, Heitmeier S, Schwes S, Becka M, Hemmrich M. Dissociation between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily rivaroxaban and twice-daily apixaban: a randomized crossover study. *J Thromb Haemost.* 2017 Oct;15(10):2017-28.
138. Berkowitz JN, Moll S. Athletes and blood clots: individualized, intermittent anticoagulation management. *J Thromb Haemost.* 2017 Jun;15(6):1051-4.
139. Meyering C, Howard T. Hypercoagulability in athletes. *Curr Sports Med Rep.* 2004 Apr;3(2):77-83.
140. McIntire SC, Bernstein EM, Tompane TM, Briggs AM, Ferris WJ, Renninger CH, McDonald LS, Hurvitz AP. Aspirin for Deep-Venous Thrombosis Prophylaxis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Mil Med.* 2021 Jul 1;186(7-8):656-60.
141. Kaye ID, Patel DN, Strauss EJ, Alaia MJ, Garofolo G, Martinez A, Jazrawi LM. Prevention of Venous Thromboembolism after Arthroscopic Knee Surgery in a Low-Risk Population with the Use of Aspirin. A Randomized Trial. *Bull Hosp Jt Dis (2013).* 2015 Dec;73(4):243-8.

142. Keller RA, Moutzouros V, Dines JS, Bush-Joseph CA, Limpisvasti O. Deep Venous Thrombosis Prophylaxis in Anterior Cruciate Ligament Reconstructive Surgery: What Is the Current State of Practice? *Sports Health*. 2018 Mar/Apr;10(2):156-9.
143. Depenbrock PJ. Thromboembolic disorders: guidance for return-to-play. *Curr Sports Med Rep*. 2011 Mar-Apr;10(2):78-83.
144. Roberts WO, Christie DM Jr. Return to training and competition after deep venous calf thrombosis. *Med Sci Sports Exerc*. 1992 Jan;24(1):2-5.

Trauma

Q1 - Qual è la profilassi ottimale per il TEV in pazienti con lesioni ortopediche multiple?

Risposta/Raccomandazione. Sebbene per i pazienti con lesioni ortopediche multiple siano disponibili diversi tipi di profilassi contro il tromboembolismo venoso (TEV), con efficacia variabile, sulla base della letteratura disponibile l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) è considerata la scelta ottimale.

Forza della Raccomandazione. Accettabile.

Voto dei delegati. D'accordo 86.36%, in disaccordo 9.09%, astenuti 4.55% (forte consenso).

Razionale. Gli eventi di TEV conseguenti a fratture multiple sono associati a morbidità e mortalità significative^{1,2}. La prevalenza di trombosi venosa profonda (TVP) nei pazienti traumatologici in assenza di profilassi può arrivare fino al 60%. L'embolia polmonare (EP) può essere una forma fatale di TEV con una prevalenza che va dal 2% al 16%^{3,4}. Il TEV può essere prevenuto utilizzando diversi agenti di profilassi meccanica e farmacologica, riducendo così significativamente l'onere per i sistemi sanitari a livello mondiale¹. Scopo di questa revisione è identificare la profilassi ottimale per il TEV nei pazienti con lesioni ortopediche multiple.

Le lesioni ortopediche multiple raramente si presentano in assenza di lesioni non scheletriche; pertanto, in letteratura non sono presenti studi specifici sulla tromboprofilassi in questo particolare gruppo di pazienti. Gran parte della letteratura include questa categoria di pazienti nell'ambito di raggruppamenti diversi che includono pazienti politraumatizzati, pazienti con fratture ad alta energia e pazienti con lesioni degli arti inferiori^{1-3,5-7}. Il livello di evidenza varia. Tuttavia in quest'ambito gli studi controllati randomizzati (RCT) sono scarsi^{3,4}.

In base alla letteratura riesaminata, l'EBPM è considerata la profilassi ottimale^{1,3,5,6,8-14}. Ley et al. raccomandano l'uso di EBPM per la maggiore biodisponibilità, le complicanze emorragiche accettabilmente basse e l'emivita plasmatica più lunga¹. Rogers et al., nelle relative linee guida per la prevenzione del TEV nel trauma, hanno sottolineato che l'EBPM ha una biodisponibilità superiore rispetto all'eparina non frazionata a basso dosaggio (LDH)⁵. In uno studio prospettico randomizzato Knudson et al. hanno concluso che l'EBPM è un metodo molto efficace e sicuro per prevenire la TVP nei pazienti traumatologici ad alto rischio¹⁵. Anche Geerts et al. in un RCT in doppio cieco hanno concluso che l'EBPM è più efficace della LDH nella prevenzione del TEV dopo trauma maggiore¹⁶. Aggarwal et al. nelle relative linee guida per la prevenzione del TEV nei pazienti ricoverati per fratture di bacino o acetabolo concludono che l'EBPM è il farmaco di scelta⁸.

Secondo le linee guida aggiornate della *Western Trauma Association* (WTA) per ridurre il TEV nei pazienti con trauma ¹, l'EBPM somministrata sottocute al dosaggio standard di 40 mg due volte al giorno* è il farmaco di scelta per la maggior parte dei pazienti traumatologici. Comunque, in alcuni casi, come gli obesi, le linee guida raccomandano un dosaggio basato sul peso del paziente pari a 0.5 e fino a 0.6 mg/kg due volte al giorno ¹. La tempistica della somministrazione dell'EBPM è cruciale per ottenere la profilassi ottimale e il farmaco dovrebbe essere somministrato non appena il rischio emorragico è basso per evitare complicanze ^{1,3,11,17}. Secondo Ley et al. la profilassi farmacologica dovrebbe essere iniziata non appena possibile nelle 24 ore successive al trauma ¹.

Il fondaparinux ¹⁸ è un pentasaccaride di sintesi che potenzia l'attività dell'antitrombina III che inibisce il fattore Xa. Al dosaggio comune di 2.5 mg al giorno per via sottocutanea, questa profilassi farmacologica ha mostrato risultati promettenti in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica di elezione, come la sostituzione protesica articolare ¹⁹. Tuttavia, sono state sollevate varie questioni in merito alla sua sicurezza nei pazienti con trauma ^{18,20}, quindi sono necessari ulteriori studi per provarne la sicurezza e l'efficacia in traumatologia ⁵. Un'alternativa è l'uso di profilassi meccanica attuata mediante dispositivi di compressione pneumatica intermittente (IPCD), che è stata sostenuta dal gruppo di lavoro della *Eastern Association for the Surgery of Trauma* (EAST) nelle relative linee guida per la prevenzione del TEV nei pazienti traumatologici ³, specialmente laddove la profilassi farmacologica sia controindicata ^{1,6-8,21}. Gli IPCD possono essere usati in aggiunta alla profilassi farmacologica nei pazienti a rischio da moderato ad alto ^{1,10,22,23}. Secondo Ley et al. ¹ tale combinazione ha mostrato una minore incidenza di EP sintomatica. I pazienti ad alto rischio includono soggetti con instabilità emodinamica, emorragia in atto e traumi cranici ^{1,5,8}. In base a molti studi ^{2,7} l'uso della sola profilassi meccanica senza profilassi farmacologica, in assenza di controindicazioni alla profilassi farmacologica, non è consigliato.

Sebbene non esenti da rischi, i filtri della vena cava inferiore (IVC) rappresentano un'altra forma di profilassi del TEV ^{4,24} con un ruolo consolidato come coadiuvante dell'EBPM nella prevenzione dell'EP in pazienti con TVP ⁸. Comunque, molti studi raccomandano di riservare l'uso di filtri della IVC a pazienti in cui non sia possibile alcuna forma di profilassi o che debbano essere sottoposti a chirurgia d'urgenza ^{5,6,25}. Per Khansarinia et al. l'inserimento di filtri della IVC in pazienti ad alto rischio con lesioni multiple ha contribuito ad abbassare l'incidenza e i tassi di mortalità dell'EP fatale e non fatale ²⁴.

* In Italia il dosaggio approvato a scopo profilattico è diverso; si rimanda alle relative schede tecniche di prodotto.

Bibliografia

1. Ley EJ, Brown CVR, Moore EE, Sava JA, Peck K, Ciesla DJ, Sperry JL, Rizzo AG, Rosen NG, Brasel KJ, Kozar R, Inaba K, Martin MJ. Updated guidelines to reduce venous thromboembolism in trauma patients: A Western Trauma Association critical decisions algorithm. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Nov;89(5):971-81.
2. 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 Jun; 133(6)(Suppl):381S-453S.
3. Toker S, Hak DJ, Morgan SJ. Deep vein thrombosis prophylaxis in trauma patients. *Thrombosis.* 2011;2011:505373.
4. Slobogean GP, Lefaivre KA, Nicolaou S, O'Brien PJ. A systematic review of thromboprophylaxis for pelvic and acetabular fractures. *J Orthop Trauma.* 2009 MayJun;23(5):379-84.
5. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma.* 2002 Jul; 53(1):142-64.
6. Chana-Rodríguez F, Mañanes RP, Rojo-Manaute J, Haro JAC, Vaquero-Martín J. Methods and Guidelines for Venous Thromboembolism Prevention in Polytrauma Patients with Pelvic and Acetabular Fractures. *Open Orthop J.* 2015 Jul 31;9:313-20.
7. Niikura T, Sakai Y, Lee SY, Iwakura T, Kuroda R, Kurosaka M. Rate of venous thromboembolism after complex lower-limb fracture surgery without pharmacological prophylaxis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2015 Apr;23(1):37-40.
8. Aggarwal S, Patel S, Vashisht S, Kumar V, Sehgal IS, Chauhan R, Chaluvashetty DSB, Hemanth Kumar DK, Jindal DK. Guidelines for the prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with pelvi-acetabular trauma. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Nov-Dec;11(6):1002-8.
9. Wang H, Chen W, Su Y, Li Z, Li M, Wu Z, Zhang Y. Thrombotic risk assessment questionnaire helps increase the use of thromboprophylaxis for patients with pelvic and acetabular fractures. *Indian J Orthop.* 2012 Jul;46(4):413-9.

10. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
11. Jehan F, O'Keeffe T, Khan M, Chi A, Tang A, Kulvatunyou N, Gries L, Joseph B. Early thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin is safe in patients with pelvic fracture managed nonoperatively. *J Surg Res*. 2017 Nov;219:360-5.
12. Ricci WM, Broekhuysen H, Keating JF, Teague DC, White TO. Thromboprophylaxis an update of current practice: Can we reach a consensus? *OTA Int*. 2019 Nov 22;2(4):e027.
13. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20): 1330-5.
14. Byrne JP, Geerts W, Mason SA, Gomez D, Hoeft C, Murphy R, Neal M, Nathens AB. Effectiveness of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin to prevent pulmonary embolism following major trauma: A propensity-matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 Feb;82(2):252-62.
15. Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackelford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma*. 1996 Sep;41(3):446-59.
16. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, Hamilton PA. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1996 Sep 5; 335(10):701-7.
17. Schellenberg M, Benjamin E, Inaba K, Heindel P, Biswas S, Mooney JL, Demetriades D. When Is It Safe to Start Pharmacologic Venous Thromboembolism Prophylaxis After Pelvic Fractures? A Prospective Study From a Level I Trauma Center. *J Surg Res*. 2021 Feb; 258:272-7.
18. Tsiridis E, Gamie Z, George MJ, Hamilton-Baille D, West RM, Giannoudis PV. Early postoperative bleeding in polytrauma patients treated with fondaparinux: literature review and institutional experience. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011 Jan;9(1): 42-7.
19. Lu JP, Knudson MM, Bir N, Kallet R, Atkinson K. Fondaparinux for prevention of venous thromboembolism in high-risk trauma patients: a pilot study. *J Am Coll Surg*. 2009 Nov;209(5):589-94.

20. Kanakaris NK, Nikolaou VS, Tosounidis T, Giannoudis PV. Fondaparinux for the prevention or treatment of venous thromboembolism related to lower limb trauma: evidence today. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008 Apr;6(2):134-42.
21. Sekharan J, Dennis JW, Miranda FE, Hertz JA, Veldenz HC, Dovgan PS, Frykberg ER. Long-term follow-up of prophylactic greenfield filters in multisystem trauma patients. *J Trauma*. 2001 Dec;51(6):1087-90, discussion :1090-1.
22. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ, Ntouvas I. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 7;9:CD005258.
23. Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, Meek RN, O'Brien PJ. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. *J Orthop Trauma*. 1995 Feb;9(1): 1-7.
24. Khansarinia S, Dennis JW, Veldenz HC, Butcher JL, Hartland L. Prophylactic Greenfield filter placement in selected high-risk trauma patients. *J Vasc Surg*. 1995 Sep;22(3):231-5, discussion :235-6.
25. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg*. 2004 Sep; 240(3):490-6, discussion :496-8.

Q2 - Qual è la profilassi ottimale del TEV per i pazienti con politrauma che presentano fratture e lesioni viscerali?

Risposta/Raccomandazione. Nei pazienti con fratture e lesioni viscerali, la tromboprofilassi con anticoagulanti deve essere iniziata non appena il rischio emorragico lo consente. Nei pazienti ad alto rischio emorragico deve essere utilizzata la tromboprofilassi meccanica, se possibile.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (consenso unanime).

Razionale. I pazienti con trauma ortopedico spesso presentano lesioni viscerali e/o cerebrali concomitanti ²⁶⁻²⁹. In genere le fratture maggiori aumentano significativamente il rischio di TEV nel politrauma ³⁰⁻³⁵, mentre le lesioni non ortopediche (tranne quelle del midollo spinale) di solito hanno un impatto molto inferiore sul

rischio di TEV associato alle fratture ^{36,37}. Per contro, il rischio emorragico nei pazienti con politrauma è in gran parte dettato dalla presenza di lesioni viscerali e cerebrali.

Nel paziente con politrauma, il rischio di TEV è relativamente alto ^{38,39} e si dovrebbe prendere in considerazione l'uso di profilassi meccanica e/o farmacologica ⁴⁰⁻⁴³. Esiste comunque un'ampia variabilità nella pratica della tromboprofilassi tra centri ortopedici traumatologici diversi a causa, almeno in parte, della scarsità di prove dirette in questo specifico gruppo di pazienti ⁴⁴.

Tempistica di inizio della tromboprofilassi anticoagulante. Nei pazienti con trauma maggiore, la transizione a uno stato di ipercoagulabilità di solito si verifica precocemente ed è spesso osservata al momento del ricovero ⁴⁵⁻⁴⁷. Numerosi studi hanno dimostrato che l'inizio precoce della tromboprofilassi farmacologica è associato a un rischio ridotto di TEV nei gruppi di traumi misti ^{27,28,37,43,44} e nei sottogruppi, che comprendono traumi del bacino ⁴⁵⁻⁴⁸, fratture della colonna vertebrale ⁴⁹⁻⁵², lesioni degli organi solidi addominali ⁵³⁻⁵⁶ e lesioni alla testa ^{33,57,58}. Al contempo, la maggior parte degli studi non ha mostrato un aumento delle complicanze emorragiche con una profilassi farmacologica precoce ^{33,37,43-46,48-55}. In 2752 pazienti con fratture di bacino isolate e gravi, l'inizio della tromboprofilassi farmacologica entro 48 ore dal ricovero è stato associato a una diminuzione del 49% del TEV, a un tasso di EP 5 volte inferiore e a una mortalità ridotta senza complicanze emorragiche rispetto a un inizio tardivo ⁴⁶. Tuttavia, i pazienti sottoposti a tromboprofilassi farmacologica precoce presentavano lesioni meno gravi. Un altro studio, che ha incluso 79386 pazienti traumatizzati, ha mostrato una diminuzione significativa del TEV se la tromboprofilassi veniva iniziata entro le prime 48 ore rispetto a un inizio successivo, senza un aumento degli eventi emorragici ⁴⁴. In questo studio su database, la maggior parte dei pazienti aveva un punteggio di gravità della lesione (ISS) inferiore a 16 e non sono stati riportati né la distribuzione delle fratture né la gestione chirurgica. Rostas et al. hanno riscontrato che la tromboprofilassi farmacologica precoce nei pazienti con lesioni contusive del fegato o della milza era sicura e si associava a tassi ridotti di TEV⁴³. Uno studio randomizzato in doppio cieco ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza della tromboprofilassi con EBPM iniziata entro 36 ore dalla lesione in 344 pazienti con trauma maggiore; l'EBPM si è anche dimostrata significativamente più efficace dell'LDH a parità di sicurezza ⁵⁹. Un altro studio su pazienti traumatizzati, che sono stati randomizzati a ricevere enoxaparina entro 24 ore dal ricovero o solo tromboprofilassi meccanica, ha mostrato che non c'erano differenze tra i gruppi per quanto riguardava le emorragie maggiori o minori ⁶⁰.

Per i pazienti ad alto rischio emorragico, o nei quali non c'è ancora evidenza di emostasi, si raccomanda l'uso iniziale di dispositivi di compressione sequenziale (SCD), sebbene le prove per l'uso di SCD nel trauma maggiore siano deboli ^{35,36,61}.

Pazienti con lesioni cerebrali traumatiche. Il principale ostacolo alla tromboprofilassi farmacologica precoce nei pazienti con trauma ortopedico è la presenza di un trauma cranico ^{33,58,62}. Sebbene i pazienti con trauma cranico abbiano un rischio aumentato di TEV ^{63,64}, la tromboprofilassi farmacologica è spesso ritardata per timore di una progressione di un'emorragia cerebrale (ICB). Uno studio ha riportato un rischio maggiore di ICB associato alla tromboprofilassi farmacologica precoce ⁶⁵, a differenza della maggior parte degli studi ^{33,57,62,66-71}. Su 1803 pazienti con trauma cranico moderato o grave (scala abbreviata della lesione AIS ≥ 2), i pazienti che avevano iniziato la tromboprofilassi farmacologica entro 48 ore dall'infortunio presentavano una probabilità tre volte inferiore di sviluppare TEV rispetto a quelli che avevano iniziato più tardi, senza un aumento del rischio emorragico ³³. Tre revisioni sistematiche hanno dimostrato che il TEV era significativamente ridotto con una tromboprofilassi farmacologica precoce in pazienti con trauma cranico senza un aumentato rischio di progressione dell'ICB ^{67,72,73}. Un possibile limite della maggior parte degli studi su questo argomento è che i pazienti con le lesioni cerebrali più gravi potrebbero essere stati esclusi o aver ricevuto una tromboprofilassi farmacologica ritardata. Tuttavia, un ampio studio nell'ambito del *Trauma Quality Improvement Project* (TQIP) su 2468 pazienti con trauma cranico ha confrontato una tromboprofilassi farmacologica precoce (< 72 ore) con una tardiva (> 72 ore) ⁵⁷, riscontrando un rischio più basso di EP (odds ratio [OR], 0.48) e TVP (OR, 0.51) senza un aumento né della mortalità né degli interventi di neurochirurgia nei pazienti sottoposti a tromboprofilassi precoce. Nell'unico studio randomizzato che ha affrontato questo problema, la somministrazione di enoxaparina iniziata entro 24 ore dalla lesione in 681 pazienti con trauma cranico stabile alla tomografia computerizzata (TC) non è risultata associata a un aumento del rischio di progressione emorragica rispetto al placebo ⁷⁴. Infine, una revisione sistematica di 21 studi non ha riscontrato alcuna relazione tra il tempo di inizio della tromboprofilassi anticoagulante e la progressione emorragica nei pazienti con trauma cranico ⁶⁹.

La *Neurocritical Care Society* raccomanda che i pazienti con trauma cranico inizino la tromboprofilassi farmacologica entro 24-48 ore dal trauma ⁵. Anche le linee guida 2021 dell'*American Association for the Surgery of Trauma* (AAST) sulla profilassi del TEV nel trauma cranico raccomandano di iniziare la

tromboprofilassi il prima possibile, generalmente entro 24-72 ore dal ricovero ³⁸. Il presente documento di consenso concorda con l'inizio precoce della tromboprofilassi con EBPM nella maggior parte dei pazienti con trauma cranico, purché una TC encefalo ripetuta dopo quella di ammissione dimostri la stabilità del sanguinamento intracranico. La presenza di un dispositivo di misurazione della pressione intracranica non è una controindicazione alla tromboprofilassi farmacologica ⁷⁶.

Pazienti con lesione d'organo solido. La maggior parte delle lesioni d'organo solido (fegato, milza, reni e pancreas) viene ora trattata in modo non chirurgico ⁷⁷. La tromboprofilassi farmacologica iniziata entro 48 ore dopo una lesione contusiva d'organo solido in aggiunta a SCD è risultata associata a un numero significativamente inferiore di TVP rispetto a un inizio successivo (0 vs. 9%, $p = 0.024$), senza alcuna necessità di interventi per emorragia ⁵⁴. Nel database TQIP dell'*American College of Surgeons* sono stati studiati 36187 pazienti con lesioni non chirurgiche di organi solidi in un periodo di due anni ⁵⁵. I pazienti sottoposti a tromboprofilassi entro 48 ore hanno avuto un numero significativamente inferiore di TVP ed EP rispetto ai pazienti che hanno iniziato la tromboprofilassi più tardi, senza alcun aumento di complicanze emorragiche o trasfusioni. Questi risultati sono stati confermati in un'analisi di sottogruppo che ha confrontato l'inizio della tromboprofilassi entro 24 ore rispetto all'inizio entro 48 ore. Tra 3223 pazienti con lesioni isolate di organi solidi addominali, si è rilevato che l'inizio tardivo della tromboprofilassi anticoagulante è un fattore predittivo indipendente di TEV (OR 3.2; intervallo di confidenza al 95% [IC] 1.9-5.2) mentre le lesioni di fegato o milza con punteggi della scala abbreviata delle lesioni (AIS) di 3-5 sono associate ad un aumento dei tassi di sanguinamento indipendentemente dalla tempistica della tromboprofilassi ⁵⁶. Le linee guida AAST del 2021 raccomandano di iniziare l'EBPM entro 48 ore dopo una lesione d'organo solido se c'è evidenza che l'emorragia in corso si sia interrotta ³⁸. Ciò si basa su numerosi studi che non mostrano alcun aumento del sanguinamento con l'inizio precoce della tromboprofilassi farmacologica nei pazienti con lesioni d'organo solido ^{43,54,55,78}.

Conclusioni. Nel politrauma il rischio emorragico è più alto nell'immediato o nel primo periodo dopo il trauma. Chiaramente, la priorità clinica iniziale in questi pazienti è controllare l'emorragia in atto. Anche il rischio di TEV inizia subito dopo la lesione, ma una trombosi clinicamente rilevante è solitamente più tardiva. Sia il rischio tromboembolico sia il rischio emorragico sono modificati dalla coesistenza di fratture e lesioni viscerali non ortopediche. I pazienti con trauma ortopedico sono a rischio relativamente alto di TEV mentre il rischio

emorragico è generalmente dettato dalle concomitanti lesioni craniche e viscerali. In genere la tromboprofilassi ritardata è associata a un aumento dei tassi di TEV. Al contempo, l'inizio precoce della tromboprofilassi anticoagulante non sembra essere associato a un aumento del rischio emorragico nei pazienti con lesioni craniche e viscerali quando c'è evidenza che non vi sia sanguinamento in atto.

Raccomandazioni:

1. Si raccomanda che ogni paziente politraumatizzato sia valutato al momento del ricovero per i rischi di emorragia e di trombosi ³⁷.
2. I pazienti con emorragia in atto di solito sono gestiti chirurgicamente o mediante embolizzazione endovascolare. Si raccomanda di ritardare la tromboprofilassi farmacologica fino alla risoluzione dell'elevato rischio emorragico.
3. Una volta avuta evidenza che non vi sia emorragia in atto, si raccomanda la tromboprofilassi farmacologica, generalmente con EBPM basata sul peso del paziente ed entro 24 ore dal trauma ³⁷. Per quanto concerne il trauma cranico, si raccomanda di iniziare la tromboprofilassi farmacologica quando l'*imaging* cerebrale seriato è stabile per l'ICB (di solito 24-36 ore dopo il trauma).
4. Per i pazienti ad alto rischio emorragico, si consiglia di iniziare l'uso di SCD, sebbene l'elevata frequenza di fratture degli arti inferiori nei pazienti con politrauma spesso ne precluda l'uso. Una volta avvenuta l'emostasi, si consiglia di sostituire la SCD con l'EBPM o di aggiungere l'EBPM alla SCD.
5. Si raccomanda una osteosintesi precoce delle fratture instabili per ridurre il dolore, favorire la mobilità e diminuire il rischio di TEV ⁴⁷. Se la sintesi della frattura fosse ritardata, si raccomanda di non ritardare la tromboprofilassi con EBPM.
6. Si deve evitare di saltare dosi di anticoagulante, a meno che non sia essenziale, giacché le dosi mancate sono associate ad un aumento del rischio di TEV ^{33,78,79}.
7. Si devono anche incoraggiare la mobilità precoce e la fisioterapia quotidiana ^{80,81}. A titolo di esempio, si è osservato un aumento del rischio di TVP dopo lesioni vertebrali se le precauzioni nella mobilizzazione persistevano oltre le 72 ore rispetto a un tempo più breve, nonostante l'uso di routine di SCD in entrambi i gruppi ⁸².

8. La durata della tromboprofilassi nel politrauma è incerta e di solito è influenzata più dalle lesioni ortopediche e del midollo spinale che dalle lesioni viscerali. Si raccomanda che la tromboprofilassi sia generalmente limitata alla durata della degenza ospedaliera.

9. Per i pazienti sottoposti a riabilitazione in regime di ricovero, si raccomanda di continuare la tromboprofilassi con un anticoagulante orale diretto come il rivaroxaban** (generalmente preferito) o con l'EBPM. Si sconsiglia tuttavia la tromboprofilassi primaria dopo la dimissione, a meno che non vi siano ulteriori fattori di rischio importanti (come pregresso TEV o tumore in fase attiva); questo approccio non è stato studiato in maniera approfondita ed è quindi rinviato al giudizio clinico dell'équipe medica⁸³. Sono in corso ulteriori studi⁸⁴.

10. Si raccomanda l'uso di politiche standardizzate di tromboprofilassi, integrate in percorsi clinici di routine, nonché audit periodici sull'aderenza alla terapia per ridurre inutili variazioni nella pratica e migliorare i risultati clinici anche in termini di TEV^{37,38,85,86}.

Bibliografia

26. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg.* 2004 Sep; 240(3):490-6, discussion :496-8.

27. Nathens AB, McMurray MK, Cuschieri J, Durr EA, Moore EE, Bankey PE, Freeman B, Harbrecht BG, Johnson JL, Minei JP, McKinley BA, Moore FA, Shapiro MB, West MA, Tompkins RG, Maier RV. The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient. *J Trauma.* 2007 Mar;62(3):557-62, discussion :562-3.

28. Byrne JP, Geerts W, Mason SA, Gomez D, Hoeft C, Murphy R, Neal M, Nathens AB. Effectiveness of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin to prevent pulmonary embolism following major trauma: A propensity-matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Feb;82(2): 252-62.

29. Karcutskie CA, Meizoso JP, Ray JJ, Horkan D, Ruiz XD, Schulman CI, Namias N, Proctor KG. Association of Mechanism of Injury With Risk for Venous Thromboembolism After Trauma. *JAMA Surg.* 2017 Jan 1;152(1):35-40.

30. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994 Dec 15; 331(24):1601-6.

31. Rogers FB, Shackford SR, Horst MA, Miller JA, Wu D, Bradburn E, Rogers A, Krasne M. Determining venous thromboembolic risk assessment for patients with trauma: the Trauma Embolic Scoring System. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Aug; 73(2):511-5.
32. Domes CM, Schleyer AM, McQueen JM, Pergamit RF, Beingessner DM. Evaluation of Appropriate Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients With Orthopaedic Trauma With Symptom-Driven Vascular and Radiographic Studies. *J Orthop Trauma*. 2017 Dec;31(12):611-6.
33. Coleman JR, Carmichael H, Zangara T, Dunn J, Schroepel TJ, Campion E, Goodman M, Hosokawa P, Sauaia A, Moore EE, Bunn B, Floren M, Ferrigno L. A Stitch in Time Saves Clots: Venous Thromboembolism Chemoprophylaxis in Traumatic Brain Injury. *J Surg Res*. 2021 Feb;258:289-98.
34. Valle EJ, Van Haren RM, Allen CJ, Jouria JM, Bullock MR, Schulman CI, Namias N, Livingstone AS, Proctor KG. Does traumatic brain injury increase the risk for venous thromboembolism in polytrauma patients? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Aug;77(2):243-50.
35. Barrera LM, Perel P, Ker K, Cirocchi R, Farinella E, Morales Uribe CH. Thromboprophylaxis for trauma patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD008303.
36. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma*. 2002 Jul; 53(1):142-64.
37. Ley EJ, Brown CVR, Moore EE, Sava JA, Peck K, Ciesla DJ, Sperry JL, Rizzo AG, Rosen NG, Brasel KJ, Kozar R, Inaba K, Martin MJ. Updated guidelines to reduce venous thromboembolism in trauma patients: A Western Trauma Association critical decisions algorithm. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Nov; 89(5):971-81.
38. Rappold JF, Sheppard FR, Carmichael Ii SP, Cuschieri J, Ley E, Rangel E, Seshadri AJ, Michetti CP. Venous thromboembolism prophylaxis in the trauma intensive care unit: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2021 Feb 24;6(1):e000643.
39. Sagi HC, Ahn J, Ciesla D, Collinge C, Molina C, Obremskey WT, Guillaumondegui O, Tornetta P 3rd; Orthopaedic Trauma Association Evidence Based Quality Value and Safety Committee. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopaedic Trauma Patients: A Survey of OTA Member Practice Patterns and OTA Expert Panel Recommendations. *J Orthop Trauma*. 2015 Oct;29(10):e355-62.

40. Selby R, Geerts W, Ofosu FA, Craven S, Dewar L, Phillips A, Szalai JP. Hypercoagulability after trauma: hemostatic changes and relationship to venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2009 Jul;124(3):281-7.
41. Brill JB, Badiee J, Zander AL, Wallace JD, Lewis PR, Sise MJ, Bansal V, Shackford SR. The rate of deep vein thrombosis doubles in trauma patients with hypercoagulable thromboelastography. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Sep;83(3): 413-9.
42. Sumislawski JJ, Kornblith LZ, Conroy AS, Callcut RA, Cohen MJ. Dynamic coagulability after injury: Is delaying venous thromboembolism chemoprophylaxis worth the wait? *J Trauma Acute Care Surg.* 2018 Nov;85(5):907-14.
43. Rostas JW, Manley J, Gonzalez RP, Brevard SB, Ahmed N, Frotan MA, Mitchell E, Simmons JD. The safety of low molecular-weight heparin after blunt liver and spleen injuries. *Am J Surg.* 2015 Jul;210(1):31-4.
44. Hecht JP, Han EJ, Cain-Nielsen AH, Scott JW, Hemmila MR, Wahl WL. Association of timing of initiation of pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis with outcomes in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2021 Jan 1;90(1):54-63.
45. Jehan F, O’Keeffe T, Khan M, Chi A, Tang A, Kulvatunyou N, Gries L, Joseph B. Early thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin is safe in patients with pelvic fracture managed nonoperatively. *J Surg Res.* 2017 Nov; 219:360-5.
46. Benjamin E, Aiolfi A, Recinos G, Inaba K, Demetriades D. Timing of venous thromboprophylaxis in isolated severe pelvic fracture: Effect on mortality and outcomes. *Injury.* 2019 Mar;50(3):697-702.
47. Wu L, Cheng B. Analysis of perioperative risk factors for deep vein thrombosis in patients with femoral and pelvic fractures. *J Orthop Surg Res.* 2020 Dec 10;15(1): 597.
48. Schellenberg M, Benjamin E, Inaba K, Heindel P, Biswas S, Mooney JL, Demetriades D. When Is It Safe to Start Pharmacologic Venous Thromboembolism Prophylaxis After Pelvic Fractures? A Prospective Study From a Level I Trauma Center. *J Surg Res.* 2021 Feb; 258:272-7.
49. Kim DY, Kobayashi L, Chang D, Fortlage D, Coimbra R. Early pharmacological venous thromboembolism prophylaxis is safe after operative fixation of traumatic spine fractures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015 Mar 1;40(5):299-304.

50. Khan M, Jehan F, O’Keeffe T, Hamidi M, Truitt M, Zeeshan M, Gries L, Tang A, Joseph B. Optimal Timing of Initiation of Thromboprophylaxis after Nonoperative Blunt Spinal Trauma: A Propensity-Matched Analysis. *J Am Coll Surg*. 2018 May; 226(5):760-8.
51. Zeeshan M, Khan M, O’Keeffe T, Pollack N, Hamidi M, Kulvatunyou N, Sakran JV, Gries L, Joseph B. Optimal timing of initiation of thromboprophylaxis in spine trauma managed operatively: A nationwide propensity-matched analysis of trauma quality improvement program. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018 Aug;85(2):387-92.
52. Hamidi M, Asmar S, Bible L, Hanna K, Castanon L, Avila M, Ditillo M, Joseph B. Early Thromboprophylaxis in Operative Spinal Trauma Does Not Increase Risk of Bleeding Complications. *J Surg Res*. 2021 Feb; 258:119-24.
53. Joseph B, Pandit V, Harrison C, Lubin D, Kulvatunyou N, Zangbar B, Tang A, O’Keeffe T, Green DJ, Gries L, Friese RS, Rhee P. Early thromboembolic prophylaxis in patients with blunt solid abdominal organ injuries undergoing nonoperative management: is it safe? *Am J Surg*. 2015 Jan;209(1):194-8.
54. Schellenberg M, Inaba K, Biswas S, Heindel P, Benjamin E, Strumwasser A, Matsushima K, Lam L, Demetriades D. When is It Safe to Start VTE Prophylaxis After Blunt Solid Organ Injury? A Prospective Study from a Level I Trauma Center. *World J Surg*. 2019 Nov;43(11):2797-803.
55. Skarupa D, Hanna K, Zeeshan M, Madbak F, Hamidi M, Haddadin Z, Northcutt A, Gries L, Kulvatunyou N, Joseph B. Is early chemical thromboprophylaxis in patients with solid organ injury a solid decision? *J Trauma Acute Care Surg*. 2019 Nov;87(5): 1104-12.
56. Gaitanidis A, Breen KA, Nederpelt C, Parks J, Saillant N, Kaafarani HMA, Velmahos GC, Mendoza AE. Timing of thromboprophylaxis in patients with blunt abdominal solid organ injuries undergoing nonoperative management. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021 Jan 1;90(1):148-56.
57. Byrne JP, Mason SA, Gomez D, Hoeft C, Subacius H, Xiong W, Neal M, Pirouzmand F, Nathens AB. Timing of Pharmacologic Venous Thromboembolism Prophylaxis in Severe Traumatic Brain Injury: A Propensity-Matched Cohort Study. *J Am Coll Surg*. 2016 Oct;223(4):621-631.e5.
58. Brandi G, Schmidlin A, Klinzing S, Schupbach R, Unseld S, Pagnamenta A. Delayed prophylaxis with unfractionated heparin increases the risk of venous thromboembolic events in patients with moderate to severe traumatic brain injury: a retrospective analysis. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020;52(1):28-33.

59. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, Hamilton PA. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1996 Sep 5; 335(10):701-7.
60. Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM; Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg*. 2003 Nov; 90(11):1338-44.
61. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, Mehta S, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Almaani M, Al Bshabshe A, Finfer S, Arshad Z, Khalid I, Mehta Y, Gaur A, Hawa H, Buscher H, Lababidi H, Al Aithan A, Abdukahil SAI, Jose J, Afesh LY, Al-Dawood A; Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4; 380(14):1305-15.
62. Hachem LD, Mansouri A, Scales DC, Geerts W, Pirouzmand F. Anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism following severe traumatic brain injury: A prospective observational study and systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Dec; 175:68-73.
63. Denson K, Morgan D, Cunningham R, Nigliazzo A, Brackett D, Lane M, Smith B, Albrecht R. Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. *Am J Surg*. 2007 Mar;193(3):380-3, discussion :383-4.
64. Skrifvars MB, Bailey M, Presneill J, French C, Nichol A, Little L, Duranteau J, Huet O, Haddad S, Arabi Y, McArthur C, Cooper DJ, Bellomo R; EPO-TBI investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Venous thromboembolic events in critically ill traumatic brain injury patients. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):419-28.
65. Levy AS, Salottolo K, Bar-Or R, Offner P, Mains C, Sullivan M, Bar-Or D. Pharmacologic thromboprophylaxis is a risk factor for hemorrhage progression in a subset of patients with traumatic brain injury. *J Trauma*. 2010 Apr;68(4): 886-94.
66. Norwood SH, Berne JD, Rowe SA, Villarreal DH, Ledlie JT. Early venous thromboembolism prophylaxis with enoxaparin in patients with blunt traumatic brain injury. *J Trauma*. 2008 Nov;65(5):1021-6, discussion :1026-7.

67. Mesa Galan LA, Egea-Guerrero JJ, Quintana Diaz M, Vilches-Arenas A. The effectiveness and safety of pharmacological prophylaxis against venous thromboembolism in patients with moderate to severe traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016 Sep;81(3): 567-74.
68. Frisoli FA, Shinseki M, Nwabuobi L, Zeng XL, Adrados M, Kanter C, Frangos SG, Huang PP. Early Venous Thromboembolism Chemoprophylaxis After Traumatic Intracranial Hemorrhage. *Neurosurgery.* 2017 Dec 1;81(6):1016-20.
69. Margolick J, Dandurand C, Duncan K, Chen W, Evans DC, Sekhon MS, Garraway N, Griesdale DEG, Gooderham P, Hameed SM. A Systematic Review of the Risks and Benefits of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Traumatic Brain Injury. *Can J Neurol Sci.* 2018 Jul;45(4):432-44.
70. Störmann P, Osinloye W, Freiman TM, Seifert V, Marzi I, Lustenberger T. Early Chemical Thromboprophylaxis Does not Increase the Risk of Intracranial Hematoma Progression in Patients with Isolated Severe Traumatic Brain Injury. *World J Surg.* 2019 Nov;43(11):2804-11.
71. Rivas L, Vella M, Ju T, Fernandez-Moure JS, Sparks A, Seamon MJ, Sarani B. Early Chemoprophylaxis Against Venous Thromboembolism in Patients With Traumatic Brain Injury. *Am Surg.* 2021 Jan 27:3134820983171.
72. Lu VM, Alvi MA, Rovin RA, Kasper EM. Clinical outcomes following early versus late pharmacologic thromboprophylaxis in patients with traumatic intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2020 Jun; 43(3):861-72.
73. Spano PJ 2nd, Shaikh S, Boneva D, Hai S, McKenney M, Elkbuli A. Anticoagulant chemoprophylaxis in patients with traumatic brain injuries: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Mar;88(3):454-60.
74. Phelan HA, Wolf SE, Norwood SH, Aldy K, Brakenridge SC, Eastman AL, Madden CJ, Nakonezny PA, Yang L, Chason DP, Arbique GM, Berne J, Minei JP. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial of anticoagulation in low-risk traumatic brain injury: The Delayed Versus Early Enoxaparin Prophylaxis I (DEEP I) study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Dec;73(6): 1434-41.
75. Nyquist P, Bautista C, Jichici D, Burns J, Chhangani S, DeFilippis M, Goldenberg FD, Kim K, Liu-DeRyke X, Mack W, Meyer K. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Evidence-Based

Guideline: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2016 Feb;24(1):47-60.

76. Dengler BA, Mendez-Gomez P, Chavez A, Avila L, Michalek J, Hernandez B, Grandhi R, Seifi A. Safety of Chemical DVT Prophylaxis in Severe Traumatic Brain Injury with Invasive Monitoring Devices. *Neurocrit Care*. 2016 Oct;25(2): 215-23.

77. Cimbanassi S, Chiara O, Leppaniemi A, Henry S, Scalea TM, Shanmuganathan K, Biffi W, Catena F, Ansaloni L, Tugnoli G, De Blasio E, Chiericato A, Gordini G, Ribaldi S, Castriconi M, Festa P, Coccolini F, di Saverio S, Galfano A, Massi M, Celano M, Mutignani M, Rausei S, Pantalone D, Rampoldi A, Fattori L, Miniello S, Sgardello S, Bindi F, Renzi F, Sammartano F. Nonoperative management of abdominal solid-organ injuries following blunt trauma in adults: Results from an International Consensus Conference. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018 Mar;84(3): 517-31.

78. Louis SG, Sato M, Geraci T, Anderson R, Cho SD, Van PY, Barton JS, Riha GM, Underwood S, Differding J, Watters JM, Schreiber MA. Correlation of missed doses of enoxaparin with increased incidence of deep vein thrombosis in trauma and general surgery patients. *JAMA Surg*. 2014 Apr;149(4):365-70.

79. Salottolo K, Offner P, Levy AS, Mains CW, Slone DS, Bar-Or D. Interrupted pharmacologic thromboprophylaxis increases venous thromboembolism in traumatic brain injury. *J Trauma*. 2011 Jan;70(1):19-24, discussion :25-6.

80. Booth K, Rivet J, Flici R, Harvey E, Hamill M, Hundley D, Holland K, Hubbard S, Trivedi A, Collier B. Progressive Mobility Protocol Reduces Venous Thromboembolism Rate in Trauma Intensive Care Patients: A Quality Improvement Project. *J Trauma Nurs*. 2016 Sep-Oct;23(5):284-9.

81. Regner JL, Shaver CN; SWSC Multicenter Trials Group. Determining the impact of culture on venous thromboembolism prevention in trauma patients: A Southwestern Surgical Congress Multicenter trial. *Am J Surg*. 2019 Jun;217(6): 1030-6.

82. MacCallum KP, Kalata S, Darcy D, Parsikia A, Chao E, Stone ME, Teperman S, Reddy SH. Prolonged use of spinal precautions is associated with increased morbidity in the trauma patient. *Injury*. 2020 Feb;51(2):317-21.

83. Haac BE, Van Besien R, O'Hara NN, Slobogean GP, Manson TT, O'Toole RV, Johal H, Berger PZ, Reahl GB, Marinos D, Degani Y, Mascarenhas D, Connelly D, Scalea TM, Stein DM. Post-discharge adherence with

venous thromboembolism prophylaxis after orthopedic trauma: Results from a randomized controlled trial of aspirin versus low molecular weight heparin. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018 Apr; 84(4):564-74.

84. O'Toole RV, Stein DM, Frey KP, O'Hara NN, Scharfstein DO, Slobogean GP, Taylor TJ, Haac BE, Carlini AR, Manson TT, Sudini K, Mullins CD, Wegener ST, Firoozabadi R, Haut ER, Bosse MJ, Seymour RB, Holden MB, Gitajn IL, Goldhaber SZ, Eastman AL, Jurkovich GJ, Vallier HA, Gary JL, Kleweno CP, Cuschieri J, Marvel D, Castillo RC; METRC. PREVENTion of CLots in Orthopaedic Trauma (PREVENT CLOT): a randomised pragmatic trial protocol comparing aspirin versus low-molecularweight heparin for blood clot prevention in orthopaedic trauma patients. *BMJ Open.* 2021 Mar 24;11(3):e041845.

85. Haut ER, Lau BD, Kraenzlin FS, Hobson DB, Kraus PS, Carolan HT, Haider AH, Holzmüller CG, Efron DT, Pronovost PJ, Streiff MB. Improved prophylaxis and decreased rates of preventable harm with the use of a mandatory computerized clinical decision support tool for prophylaxis for venous thromboembolism in trauma. *Arch Surg.* 2012 Oct;147(10):901-7.

86. Machado-Aranda DA, Jakubus JL, Wahl WL, Cherry-Bukowiec JR, To KB, Park PK, Raghavendran K, Napolitano LM, Hemmila MR. Reduction in Venous Thromboembolism Events: Trauma Performance Improvement and Loop Closure Through Participation in a State-Wide Quality Collaborative. *J Am Coll Surg.* 2015 Sep;221(3):661-8.

Q3 - Qual è il modo migliore per valutare una emorragia acuta e predire una perdita ematica intraoperatoria in pazienti traumatizzati con lesioni ortopediche?

Risposta/Raccomandazione. Sono stati studiati molti fattori per valutare la perdita ematica nei pazienti con trauma acuto e prevedere la necessità di trasfusioni. Un'adeguata stratificazione del rischio implica la considerazione dei segni vitali del paziente, dei dati di laboratorio, delle lesioni e dell'anamnesi.

Forza della Raccomandazione. Bassa.

Voto dei delegati. D'accordo 88.37%, in disaccordo 4.65%, astenuti 6.98% (forte consenso).

Razionale. Nei pazienti traumatizzati l'emorragia è una fonte significativa di morbidità e mortalità^{87,88}. L'adeguata rianimazione è un aspetto importante della gestione dei pazienti traumatologici⁸⁹⁻⁹¹; nei casi in cui è necessario un intervento chirurgico, una rianimazione insufficiente può ritardare il trattamento chirurgico ed è associata a un maggior rischio di complicanze. Molti fattori indicano un aumento del rischio di

sanguinamento sostanziale nei pazienti traumatizzati: i segni vitali, la temperatura, lo stato coagulativo, la gravità delle lesioni, il meccanismo della lesione e le comorbidità mediche contribuiscono tutti al rischio emorragico nel trauma acuto. Anche l'assistenza preospedaliera può avere un effetto. È stata sviluppata una varietà di sistemi di punteggio per guidare i medici nella valutazione di questo rischio ^{90,92-99}.

I medici utilizzano abitualmente la pressione arteriosa e la tachicardia di un paziente traumatizzato per valutare la perdita ematica subita ^{88,94,100}. L'indice di shock, definito come frequenza cardiaca/pressione sistolica (FC/SBP), è uno strumento validato per stratificare la perdita ematica ed è semplice da calcolare nel contesto del trauma acuto. El-Menyar et al. hanno rilevato che un indice di shock maggiore di 0.8 è un fattore predittivo indipendente di trasfusione e mortalità ⁹⁴. Analogamente Vandromme et al. hanno dimostrato un aumento dei tassi di trasfusione nei pazienti con indice di shock > 0.9 e un aumento di cinque volte se l'indice di shock è > 1.1 ¹⁰⁰. Cannon et al. hanno riscontrato una mortalità più elevata nei pazienti con un indice di shock > 0.9 ⁹⁶.

Sono stati sviluppati altri sistemi di punteggio per quantificare la perdita ematica acuta che integrano i dati dei segni vitali con ulteriori parametri di laboratorio. Lo score di valutazione delle perdite ematiche (ABC) prende in considerazione una SBP < 90, una FC > 120, una lesione penetrante e un'eco-FAST positiva ^{92,95}: i pazienti che presentano almeno due di questi elementi richiederanno probabilmente una trasfusione massiva. Tuttavia, Schroll et al. hanno riscontrato che il punteggio ABC ha una sensibilità inferiore ma una maggiore specificità rispetto all'indice di shock nel predire una trasfusione massiva ¹⁰¹. Un ulteriore sistema di valutazione è il punteggio BATT (*Bleeding Audit for Trauma & Triage*, controllo del sanguinamento per il trauma e il triage), sviluppato per predire la morte per emorragia di un paziente traumatizzato. Il BATT utilizza la pressione sanguigna (SBF < 100), la frequenza cardiaca (FC > 100), la frequenza respiratoria, il punteggio della scala del coma di Glasgow (GCS), l'età, la presenza di una lesione penetrante e di un trauma ad alta velocità ⁹⁸. Il punteggio HISS (*head injury severity score*) valuta invece la gravità del trauma cranico utilizzando alcuni valori laboratoristici (glucosio, lattato, pH, potassio e pO₂) per prevedere la mortalità e la permanenza in terapia intensiva ⁹⁷.

Oltre ai valori di laboratorio e ai segni vitali del paziente, la gravità complessiva delle lesioni e del meccanismo traumatico contribuiscono nel complesso al rischio di sanguinamento. Rainer et al. hanno dimostrato che i pazienti con fratture scomposte del bacino avevano un odds ratio aumentato di 7.6 per la necessità di trasfusioni massive ¹⁰² e che un'eco-FAST positiva, un punteggio ISS (*injury severity score*) > 25 e un trauma della strada

ad alta energia (MVC) erano associati alla necessità di trasfusione ¹⁰². Inoltre, la risposta fisiologica al trauma varia in base al meccanismo e ha un impatto significativo sul rischio emorragico ¹⁰³. Il trauma contusivo senza shock promuove una risposta protrombotica a causa del danno tissutale diffuso ¹⁰⁴, mentre i traumi penetranti o i traumi con shock possono produrre una risposta coagulopatica associata a un aumentato rischio di sanguinamento ¹⁰⁴. Dati gli effetti variabili del trauma sulle vie della coagulazione, sono stati studiati dei test viscoelastici per monitorare l'emostasi nei traumi acuti ^{88,103}. L'uso della tromboelastografia (TEG) è più ampiamente diffuso in Europa che in Nord America, ma più sedi stanno valutando questa metodica ¹⁰⁵.

I pazienti che richiedono un intervento chirurgico sono ad aumentato rischio emorragico e questo varia a seconda del tipo di intervento necessario. Si è osservato che i pazienti che richiedevano un intervento chirurgico emostatico o endovascolare necessitavano più frequentemente di trasfusioni massive ¹⁰⁶. Nei pazienti con frattura del femore sottoposti a osteosintesi con chiodo endomidollare, usando metodi di emodiluizione la perdita ematica perioperatoria è stata stimata in circa 1200 cc ¹⁰⁷. Nella sintesi di una frattura acetabolare, la perdita di sangue può essere superiore a 2000 cc a seconda della tipologia della frattura e della via di accesso e circa il 40% dei casi necessita di trasfusione ¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Quando si valuta il rischio emorragico nei pazienti traumatizzati deve essere considerata anche l'anamnesi. Prima dell'intervento si raccomanda di raccogliere in tutti i pazienti la storia personale e familiare di emorragie ¹¹¹. L'anamnesi farmacologica dovrebbe essere esaminata di routine, poiché i pazienti in terapia anticoagulante dopo un trauma sono anche a maggior rischio emorragico. Williams et al. hanno dimostrato che una terapia anticoagulante con un rapporto internazionale normalizzato (INR) > 1.5 sono fattori di rischio indipendenti per un aumento della mortalità in pazienti traumatizzati ⁹¹.

Una stratificazione corretta del rischio emorragico nei pazienti traumatizzati richiede un approccio multifattoriale. Esistono più sistemi di punteggio per valutare i segni vitali e i dati di laboratorio; in particolare, l'ipotensione e la tachicardia all'esordio sono importanti nel predire una perdita ematica significativa. Oltre a questi strumenti, i medici dovrebbero anche considerare la gravità complessiva delle lesioni, il meccanismo del trauma e l'anamnesi del paziente per stratificare in modo adeguato il rischio emorragico.

Fattori che influenzano la perdita ematica nei pazienti con trauma ortopedico:

Fattori correlati alla lesione

1. Segni vitali/laboratoristici presenti:

- a. Indice di shock ($FC/SBP > 0.8$) - un fattore predittivo indipendente di trasfusione e mortalità ⁹⁴.
 - b. Punteggio HISS - utilizza valori di laboratorio quali glucosio, lattato, pH, potassio, pO₂ per predire la mortalità e la permanenza in terapia intensiva ⁹⁷.
2. Score di gravità complessiva delle lesioni/*Injury Severity Score*:
- a. Frattura scomposta di bacino, eco-FAST positiva, aumento dell'ISS → aumento del rischio che siano necessarie trasfusioni massive ¹⁰².
 - b. Punteggio BATT per predire la morte per emorragia età, GCS, meccanismo della lesione, segni vitali 98. Il punteggio di previsione della coagulopatia acuta da trauma (PACT) utilizza variabili simili ⁹³.
3. Meccanismo della lesione:
- a. Trauma contusivo con shock associato ad un aumento del rischio emorragico. Il punteggio di gravità del trauma cranico è anche associato alla formazione ritardata di trombi ¹⁰⁴.
 - b. Trauma ad alta energia come incidenti stradali associati a un rischio maggiore di trasfusione massiva ¹⁰⁶.
 - c. Può prendere in considerazione test viscoelastici, tuttavia al momento non ampiamente utilizzati
 - d. Tipo di intervento programmato:
 - i. Chirurgia maggiore associata a $> 2\%$ di perdita ematica (chirurgia protesica articolare, chirurgia ortopedica maggiore, intervento > 45 min). Rischio inferiore con artroscopia o con chirurgia della mano o del piede ¹¹².
 - ii. I pazienti che hanno richiesto un intervento chirurgico emostatico o endovascolare è più probabile che necessitino di trasfusioni massive ¹⁰⁶.

Fattori relativi al paziente

1. Comorbidità correlate all'emorragia:
 - a. l'anamnesi medica e familiare di emorragia deve essere ottenuta in tutti i pazienti nel preoperatorio ¹¹¹.
 - b. Farmaci - anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici:
 - i. Terapia anticoagulante e INR > 1.5 fattori di rischio indipendenti per emorragia e mortalità ⁹¹.
 - c. Ulteriori comorbidità mediche (capacità di compensare la perdita ematica/aumento del rischio):
 - i. Il punteggio BATT mostra una correlazione tra età aumentata e morte per emorragia ⁹⁸.

Bibliografia

87. Maegele M. Acute traumatic coagulopathy: Incidence, risk stratification and therapeutic options. World J Emerg Med. 2010;1(1):12-21.

88. Maegele M. The European Perspective on the Management of Acute Major Hemorrhage and Coagulopathy after Trauma: Summary of the 2019 Updated European Guideline. *J Clin Med*. 2021 Jan 19;10(2):362.
89. Tran A, Matar M, Lampron J, Steyerberg E, Taljaard M, Vaillancourt C. Early identification of patients requiring massive transfusion, embolization or hemostatic surgery for traumatic hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018 Mar;84(3):505-16.
90. Cornero SG, Maegele M, Lefering R, Abbati C, Gupta S, Sammartano F, Cimbanassi S, Chiara O. Predictive Factors for Massive Transfusion in Trauma: A Novel Clinical Score from an Italian Trauma Center and German Trauma Registry. *J Clin Med*. 2020 Oct 10;9(10):3235.
91. Williams TM, Sadjadi J, Harken AH, Victorino GP. The necessity to assess anticoagulation status in elderly injured patients. *J Trauma*. 2008 Oct;65(4):772-6, discussion :776-7.
92. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma*. 2009 Feb;66(2):346-52.
93. Peltan ID, Rowhani-Rahbar A, Vande Vusse LK, Caldwell E, Rea TD, Maier RV, Watkins TR. Development and validation of a prehospital prediction model for acute traumatic coagulopathy. *Crit Care*. 2016 Nov 16;20(1):371.
94. El-Menyar A, Goyal P, Tilley E, Latifi R. The clinical utility of shock index to predict the need for blood transfusion and outcomes in trauma. *J Surg Res*. 2018 Jul;227: 52-9.
95. Cantle PM, Cotton BA. Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Crit Care Clin*. 2017 Jan;33(1):71-84.
96. Cannon CM, Braxton CC, Kling-Smith M, Mahnken JD, Carlton E, Moncure M. Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients. *J Trauma*. 2009 Dec;67(6):1426-30.
97. Bhat A, Podstawczyk D, Walther BK, Aggas JR, Machado-Aranda D, Ward KR, Guiseppi-Elie A. Toward a hemorrhagic trauma severity score: fusing five physiological biomarkers. *J Transl Med*. 2020 Sep 14;18(1):348.
98. Ageron FX, Coats TJ, Darioli V, Roberts I. Validation of the BATT score for prehospital risk stratification of traumatic haemorrhagic death: usefulness for tranexamic acid treatment criteria. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021 Jan 6; 29(1):6.
99. Yücel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, Neugebauer EA, Wappler F, Bouillon B, Rixen D; Polytrauma Study Group of the German Trauma Society. Trauma Associated Severe

- Hemorrhage (TASH)- Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*. 2006 Jun;60(6):1228-36, discussion :1236-7.
100. Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD, McGwin G Jr, Rue LW 3rd, Weinberg JA. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. *J Trauma*. 2011 Feb;70(2):384-8, discussion :388- 90.
 101. Schroll R, Swift D, Tatum D, Couch S, Heaney JB, Llado-Farrulla M, Zucker S, Gill F, Brown G, Buffin N, Duchesne J. Accuracy of shock index versus ABC score to predict need for massive transfusion in trauma patients. *Injury*. 2018 Jan;49(1):15-9.
 102. Rainer TH, Ho AMH, Yeung JHH, Cheung NK, Wong RS, Tang N, Ng SK, Wong GK, Lai PB, Graham CA. Early risk stratification of patients with major trauma requiring massive blood transfusion. *Resuscitation*. 2011 Jun;82(6): 724-9.
 103. Maegele M, Spinella PC, Schöchl H. The acute coagulopathy of trauma: mechanisms and tools for risk stratification. *Shock*. 2012 Nov;38(5):450-8.
 104. Duque P, Mora L, Levy JH, Schöchl H. Pathophysiological response to traumainduced coagulopathy: A comprehensive review. *Anesth Analg*. 2020 Mar;130(3): 654-64.
 105. George MJ, Aroom KR, Wade CE, Cox CS Jr, Gill BS. A Novel Platelet Function Assay for Trauma. *J Surg Res*. 2020 Feb;246:605-13.
 106. Charbit J, Lakhal K, Deras P, Dehon A, Latry P, Boissier E, Schved JF, Capdevila X. Influence of surgical bleeding on the relationship between admission coagulopathy and risk of massive transfusion: lesson from 704 severe trauma patients. *Vox Sang*. 2016 Aug;111(2):151-60.
 107. Lieurance R, Benjamin JB, Rappaport WD. Blood loss and transfusion in patients with isolated femur fractures. *J Orthop Trauma*. 1992;6(2): 175-9.
 108. Lack WD, Crist BD, Seymour RB, Harvin W, Karunakar MA; TXA Study Group[†]. Effect of Tranexamic Acid on Transfusion: A Randomized Clinical Trial in Acetabular Fracture Surgery. *J Orthop Trauma*. 2017 Oct;31(10):526-30.
 109. Bigsby E, Acharya MR, Ward AJ, Chesser TJS. The use of blood cell salvage in acetabular fracture internal fixation surgery. *J Orthop Trauma*. 2013 Oct;27(10): e230-3.

110. Wadhwa H, Chen MJ, Tigchelaar SS, Bellino MJ, Bishop JA, Gardner MJ. Hypotensive Anesthesia does not reduce Transfusion Rates during and after Acetabular Fracture Surgery. *Injury*. 2021 Jul;52(7):1783-7.
111. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *Br J Haematol*. 2008 Mar;140(5): 496-504.
112. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, Samama CM, Siegal D, Tafur A, Verhamme P, Douketis JD; SSC Subcommittee on Perioperative and Critical Care Thrombosis and Haemostasis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov;17(11): 1966-72.

Q4 - Qual è la gestione ottimale dei pazienti in trattamento antiaggregante e/o anticoagulante che presentano un trauma acuto dell'arto inferiore e necessitano di intervento chirurgico?

Risposta/Raccomandazione. La gestione ottimale dei pazienti in trattamento con antiaggreganti piastrinici e/o anticoagulanti che presentano un trauma acuto dell'arto inferiore e necessitano di un intervento chirurgico dovrebbe comportare una valutazione di rischio-beneficio che soppesi il rischio emorragico rispetto al rischio di trombosi. A seconda del grado di urgenza, dell'entità del trauma e dello stato della coagulazione del paziente, l'approccio ottimale può comportare il rinvio dell'intervento e il monitoraggio dello stato della coagulazione, la terapia ponte perioperatoria o l'inversione acuta dell'anticoagulante.

La maggior parte degli studi suggerisce che i pazienti che assumono acido acetilsalicilico (ASA) possono sottoporsi a un intervento chirurgico in sicurezza senza ritardi. Nei pazienti che assumono anticoagulanti orali devono essere eseguiti dei test di coagulazione; se l'intervento chirurgico non può essere ritardato si devono somministrare agenti di inversione dell'anticoagulante. La letteratura recente ha indicato che l'uso di agenti di inversione non porta a esiti sfavorevoli dopo un intervento chirurgico per trauma dell'arto inferiore. Inoltre, il trattamento chirurgico precoce delle fratture di femore, nonostante la terapia anticoagulante, può essere prudente in un sottogruppo di pazienti.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 90.91%, in disaccordo 6.82%, astenuti 2.27% (forte consenso).

Razionale. In linea di massima i farmaci antitrombotici possono essere suddivisi in due classi: anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici ^{113,114}. Quando i pazienti che assumono questi farmaci vengono sottoposti a interventi ortopedici, la gestione dovrebbe comportare una valutazione individualizzata del rischio emorragico e del rischio di trombosi. Circa 1 paziente chirurgico su 10 è in terapia anticoagulante o antiaggregante piastrinica cronica e la maggior parte richiederà un'interruzione temporanea della terapia antitrombotica, una terapia ponte (*bridging*) o un'inversione ^{113,115-117}. È ampiamente riconosciuto che un intervento chirurgico urgente e non rimandabile non deve essere ritardato nei pazienti che assumono antiaggreganti piastrinici, anche in coloro che ricevono una doppia terapia antiaggregante ^{118,119}. Al contrario, data l'ampia varietà di agenti anticoagulanti disponibili ¹²⁰, c'è una sostanziale eterogeneità nella gestione perioperatoria di questi pazienti e non sorprende il fatto che non si sia ancora raggiunto un consenso a tal proposito all'interno della comunità ortopedica ¹²¹.

La maggior parte delle raccomandazioni riguardanti l'interruzione della terapia anticoagulante o antiaggregante nei pazienti traumatologici con rischio emorragico da moderato ad alto si riflette nelle ultime linee guida cliniche di varie società scientifiche ^{118,122,123}. Queste strategie sono state sviluppate in gran parte dalla letteratura riguardante la chirurgia generale e la neurochirurgia ¹²⁴. Poiché le linee guida esistenti si basano su opinioni di esperti, consenso e studi retrospettivi, il livello di evidenza è estremamente scarso. Inoltre, la maggior parte delle raccomandazioni sono limitate alla sicurezza dell'anestesia neuroassiale piuttosto che alla chirurgia traumatologica di per sé ^{118,122,125}.

Dati recenti dimostrano che i pazienti con frattura del femore sono inclini a un'emivita di eliminazione prolungata degli anticoagulanti orali diretti (DOAC), con quasi il 50% di loro che presenta ancora livelli terapeutici al momento dell'intervento chirurgico ¹²⁶. I pazienti che assumono DOAC hanno maggiori ritardi dell'intervento chirurgico rispetto ai pazienti che non sono in trattamento con anticoagulanti o a quelli che assumono antagonisti della vitamina K. Il tempo medio all'intervento chirurgico per i pazienti in trattamento con DOAC può variare da 35 a 66.9 ore ^{127,128}. King et al. ¹²⁹ hanno concluso che l'assunzione di DOAC al momento del ricovero non era un motivo per ritardare l'intervento per frattura del femore. Similmente, Bruckbauer et al. ¹³⁰ hanno suggerito che l'intervento precoce sulla frattura di femore dovrebbe essere indicato nei pazienti che assumono DOAC. Coerentemente con questi riscontri, Schuetze et al. ¹³¹ hanno notato che il

trattamento chirurgico precoce di fratture del femore prossimale era sicuro nei pazienti in terapia anticoagulante, purché venisse garantita la disponibilità di eventuali trasfusioni intraoperatorie. Per contro, Gosch et al.¹³² hanno rilevato che i pazienti con frattura del femore in terapia anticoagulante orale avevano tassi più elevati di mortalità intraospedaliera, trasfusioni (necessità di 3 o più unità di emazie concentrate), emorragia maggiore, calo di emoglobina ≥ 6 g/dL, infarto del miocardio, ictus ed eventi tromboembolici, rispetto ai controlli che non erano in terapia anticoagulante. Oltre alle fratture di femore, i dati sulla gestione di altre fratture degli arti inferiori nei pazienti in trattamento con antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti sono scarsi. La letteratura recente ha dimostrato una tendenza ad allontanarsi dall'uso di routine di anticoagulanti ponte ("*bridging*")¹³³ e diversi studi suggeriscono che la somministrazione di agenti di inversione può non portare a esiti sfavorevoli nella chirurgia traumatologica degli arti inferiori¹³⁴. In sostanza, i rischi associati al ritardo dell'intervento chirurgico nel trauma dell'arto inferiore sono specifici per la frattura e per il paziente. A seconda del grado di urgenza, dell'entità del trauma e dello stato della coagulazione del paziente, l'approccio ottimale può comportare il rinvio dell'intervento e il monitoraggio dello stato della coagulazione, il *bridging* perioperatorio o l'inversione acuta dell'anticoagulante.

Le seguenti raccomandazioni sono brevi estratti dalle linee guida attuali e dalla letteratura recente, che forniscono un aggiornamento sulle più comuni strategie di inversione degli antitrombotici o misure correttive. Queste strategie dovrebbero essere attuate in collaborazione con cardiologi, anestesisti e altri specialisti.

Warfarin. La gestione perioperatoria dei pazienti traumatologici in trattamento con warfarin continua ad essere dibattuta. Alcuni autori sostengono un approccio *watch-and-wait* (guardare e aspettare), mentre altri raccomandano un'inversione urgente. È ben noto che l'intervento chirurgico su frattura può essere accelerato invertendo l'effetto anticoagulante del warfarin con la vitamina K^{135,136}. Le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) hanno sottolineato l'importanza di una pronta gestione chirurgica dei pazienti anziani con fratture del femore entro le prime 36 ore, ribadendo che i ritardi legati agli anticoagulanti sono spesso ingiustificati¹³⁷. Gulati et al.¹³⁸ e Moores et al.¹³⁹ hanno consigliato di invertire l'azione del warfarin per accelerare il trattamento chirurgico della frattura di femore. Tale inversione può essere ottenuta con vitamina K, concentrato di complesso protrombinico ([PCC] Beriplex), plasma fresco congelato (FFP) o fattore ricombinante VIIa^{116,140}.

Per i chirurghi che adottano un approccio *watch-and-wait*, le linee guida 2017 dell'*American College of Cardiology* (ACC) hanno raccomandato di controllare l'INR da 5 a 7 giorni prima dell'intervento chirurgico. L'INR dovrebbe poi essere ricontrollato entro 24 ore dall'intervento per garantire la normalizzazione. L'anticoagulazione ponte, tipicamente con EBPM, viene eseguita in pazienti ad alto rischio trombotico, definiti come pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) o tromboembolismo - malattia vascolare, età compresa tra 65 e 74 anni, sesso femminile, punteggio (CHA2DS2-VASc) ≥ 7 (rischio annuo di ictus o embolia superiore al 10%) o pazienti che hanno avuto un evento trombotico negli ultimi 3 mesi ¹¹⁴.

Dabigatran. Per gli interventi ad alto rischio emorragico, le linee guida ACC raccomandano un periodo di interruzione dell'antitrombotico (ATI) di 2 giorni prima dell'intervento chirurgico senza la necessità di anticoagulazione ponte. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa (*clearance* della creatinina < 50 ml/min), si raccomanda una durata dell'ATI più lunga di 4 giorni ¹¹⁴. La quarta edizione delle linee guida dell'*American Society of Regional Anesthesia* (ASRA) suggerisce solo un intervallo ATI di 34 ore prima del blocco neuroassiale e di 72-90 ore nei pazienti con insufficienza renale ¹⁴¹.

In caso di sovradosaggio, il suo effetto può essere annullato con l'emodialisi e la somministrazione di un antidoto utilizzando idarucizumab (Praxbind) ¹⁴². La dose approvata è di due infusioni endovena in bolo da 2.5 g somministrate entro 15 min ¹¹³. In caso di emorragia potenzialmente fatale, ciò può essere combinato con acido tranexamico (TXA) (1 g endovena). Il concentrato di complesso protrombinico (PCC) è un'altra opzione, sebbene le prove del suo uso nei pazienti in trattamento con DOAC siano limitate. L'uso di FFP è attualmente limitato alla terapia di salvataggio se non sono disponibili alternative ^{125,143}.

EBPM. Per i pazienti in trattamento con dosi terapeutiche di EBPM, l'intervento chirurgico in anestesia neuroassiale deve essere ritardato di almeno 24 ore. Per i pazienti che assumono dosi profilattiche di EBPM, questo ritardo può essere ridotto a 12 ore ¹²².

Gli anticoagulanti orali devono essere sospesi prima di interventi con un rischio emorragico da moderato ad alto, che includono gli interventi per fratture delle ossa lunghe e fratture del femore ¹¹⁸. Nei pazienti con rischio trombotico da basso a moderato, il *bridging* perioperatorio può non essere necessario, mentre per i pazienti a rischio tromboembolico alto può essere somministrata una terapia ponte con EBPM a dosi profilattiche. Se è

indicato un intervento chirurgico urgente, deve essere preso in considerazione l'uso di agenti di inversione
118,143.

Rivaroxaban. Le linee guida dell'ACC raccomandano un periodo di interruzione di 2 giorni prima di interventi ad alto rischio, con un periodo ATI più lungo di 3 giorni in caso di insufficienza renale. Le linee guida dell'ASRA raccomandano di interrompere il trattamento con rivaroxaban da 22 a 26 ore prima del blocco neuroassiale, tranne nell'insufficienza renale, nel qual caso si consigliano da 44 a 65 ore ¹⁴¹.

Il rivaroxaban non viene rimosso mediante emodialisi. Andexanet alfa (AndexXa®) è il primo e unico antidoto per i pazienti che assumono rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) o edoxaban (Savaysa®) ¹⁴⁴. Il carbone attivo può aiutare a ridurre l'assorbimento in caso di eccessiva ingestione acuta di DOAC e deve essere somministrato entro 1-2 ore dall'assunzione di DOAC ¹⁴⁵.

Apixaban. L'ACC consiglia un periodo ATI di 2 giorni. Poiché il 27% del farmaco viene eliminato per via renale, si raccomanda un ATI più lungo di 3 giorni in caso di insufficienza renale ². Le linee guida ASRA raccomandano di sospendere l'apixaban da 26 a 30 ore prima del blocco neuroassiale e da 40 a 75 ore nei pazienti con una creatinina sierica di 1.5 mg/dL o superiore ¹⁴¹.

Edoxaban. Nessuno studio pubblicato ha preso in esame la sicurezza perioperatoria dell'uso continuato di edoxaban, né il periodo ATI appropriato per questo anticoagulante nell'ambito della chirurgia ortopedica. L'ACC raccomanda un periodo ATI di 48 ore prima dell'intervento chirurgico in pazienti con funzionalità renale normale e di 72 ore nei pazienti con insufficienza renale ¹¹⁴. Le linee guida ASRA raccomandano un periodo di interruzione da 20 a 28 ore prima del blocco neuroassiale e da 40 a 70 ore per i pazienti con insufficienza renale ¹⁴¹.

Acido acetilsalicilico – ASA. Il rischio emorragico durante l'assunzione di ASA nel periodo perioperatorio è stato ampiamente studiato con risultati contrastanti ^{116,117}. In particolare, numerosi studi hanno dimostrato la sicurezza della prosecuzione dell'ASA durante la chirurgia elettiva dell'anca e del ginocchio ^{116,117}.

Linee guida recenti raccomandano di continuare l'ASA nei pazienti con rischio di eventi cardiovascolari da moderato ad alto e di interromperla da 7 a 10 giorni prima dell'intervento nei pazienti a basso rischio di eventi cardiovascolari, riconoscendo che l'interruzione dell'ASA può comportare un aumento del rischio di eventi trombotici nei pazienti con forti fattori di rischio cardiovascolare ^{117,146}.

L'intervento chirurgico non deve essere posticipato nei pazienti che assumono ASA, poiché il basso rischio emorragico non giustifica il ritardo chirurgico ^{119,147,148}. Le linee guida ASRA raccomandano inoltre di continuare l'ASA prima del blocco neuroassiale indipendentemente dal dosaggio o dall'indicazione, citando numerosi studi secondo i quali l'ASA non aumenta significativamente il rischio di ematomi spinali conseguenti a blocchi neuroassiali ¹⁴¹. Ciononostante, esiste un rischio emorragico se l'ASA viene assunto in combinazione con un altro farmaco trombotico, quindi l'ASA può essere sospeso durante la degenza a meno che non sia indicata per angina instabile o attacchi ischemici transitori recenti/frequenti ¹³⁵.

Clopidogrel. Le linee guida 2012 dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) raccomandano di interrompere il clopidogrel o il prasugrel 5 giorni prima dell'intervento chirurgico ¹⁴⁶. Analogamente, le linee guida ASRA raccomandano di interrompere il clopidogrel 5 giorni prima di anestesi neuroassiali. Lo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) raccomanda di non ritardare l'intervento chirurgico e di non somministrare piastrine a scopo profilattico, sebbene si debba prevedere una perdita ematica leggermente maggiore, il che è anche associato a un aumentato rischio di ematoma spinale quando viene utilizzata l'anestesia locoregionale ¹³⁵. Il *bridging* non è richiesto durante la sospensione temporanea di clopidogrel in ambito perioperatorio, ma l'ASA deve essere proseguita nei pazienti in terapia antiaggregante doppia (DAPT) dopo il posizionamento di uno stent ¹⁴⁹.

L'effetto antiplastrinico del clopidogrel può essere superato solo con trasfusioni di piastrine, giacché il clopidogrel inibisce irreversibilmente la funzione piastrinica e non esiste un antidoto noto per questo farmaco. I concentrati piastrinici possono essere somministrati se è documentata una disfunzione piastrinica in un paziente che necessita di intervento chirurgico urgente, soffre di emorragia continua o subisce un'emorragia intracranica. In tali pazienti può anche essere somministrata desmopressina (0.3 µg/ kg) ¹²³.

Prasugrel. Non sono stati pubblicati dati sulla sicurezza della prosecuzione del prasugrel nell'ambito della chirurgia ortopedica. L'AACP raccomanda di interrompere il clopidogrel o il prasugrel 5 giorni prima di un intervento cardiaco ¹⁴⁶, mentre l'ASRA raccomanda di interrompere il prasugrel 7 giorni prima di un blocco neuroassiale ¹⁴¹. Non esiste alcun agente di inversione per questo farmaco.

Ticagrelor. Non esistono dati sulla continuazione di ticagrelor negli interventi chirurgici ortopedici. L'aggregazione piastrinica ritorna alla normalità entro 5 giorni dall'interruzione del trattamento con ticagrelor ¹⁵⁰, di conseguenza le linee guida ASRA raccomandano di sospendere il ticagrelor 5 giorni prima di qualsiasi

intervento ¹⁴¹. Non esiste un agente di inversione specifico. È in fase di sviluppo il PB2452, un frammento di anticorpo monoclonale che lega il ticagrelor, come antidoto per i pazienti che richiedono un intervento chirurgico urgente o che presentano emorragie potenzialmente fatali ^{151,152}.

Conclusioni. Considerate le varie indicazioni degli antitrombotici, la diversità dei farmaci e l'eterogeneità dei pazienti, definire la strategia ottimale per i pazienti in trattamento con questi farmaci che hanno un trauma acuto dell'arto inferiore e richiedono un intervento chirurgico urgente rimane un compito impegnativo. L'interruzione perioperatoria e/o la correzione della terapia anticoagulante è spesso un'azione rischio-beneficio complessa, che richiede una valutazione approfondita dei rischi emorragici e trombotici del paziente. L'esigenza di invertire l'effetto del farmaco anticoagulante o antiplateletico dovrebbe essere dettata dalla necessità di eseguire un intervento chirurgico in urgenza. Se l'intervento non può essere ritardato, devono essere somministrati agenti di inversione o altre misure correttive. In definitiva, i chirurghi ortopedici dovrebbero sempre cercare di gestire questi pazienti in collaborazione con i propri colleghi Cardiologi, Anestesisti e di altre specialità mediche.

Bibliografia

113. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2113-24.
114. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, Spinler SA. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):871-98.
115. American Heart Association. www.heart.org. Accessed December 2, 2021. <https://www.heart.org/en/>
116. Barlow BT, Hannon MT, Waldron JE. Preoperative Management of Antithrombotics in Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Dec 1;27(23):878-86.
117. Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP, Jensen EH, Brown PS Jr, Pohl D, da Costa PM, Ko CY, Laronga C. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication. *J Am Coll Surg*. 2018 Nov;227(5):521-536.e1.
118. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, Gómez-Doblas JJ, Martín A, Llau JV, Ramos-Gallo MJ, Muñoz R, Arcelus JJ, Leyva F, Alberca F, Oliva R, Gómez AM,

Montero C, Arian F, Ley L, Santos-Bueso E, Figuero E, Bujald 'on A, Urbano J, Otero R, Hermida JF, Egocheaga I, Llisterri JL, Lobos JM, Serrano A, Madridano O, Ferreiro JL; Expert reviewers. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Jul;71(7):553-64.

119. Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, Chauhan NB, Bessen SY, Linshaw DL, Kang R, Riblet NBV, Goodney PP, Stone DH. A Meta-analysis of the Impact of Aspirin, Clopidogrel, and Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding Complications in Noncardiac Surgery. *Ann Surg*. 2018 Jan;267(1):1-10.

120. Riedel MD, Watkins IT, McCormick JR, Van Lancker HP. Anticoagulation Strategies for the Orthopaedic Surgeon: Reversal and Timelines. *Arch Bone Jt Surg*. 2020 May;8(3):457-60.

121. Pean CA, Goch A, Christiano A, Konda S, Egol K. Current Practices Regarding Perioperative Management of Patients With Fracture on Antiplatelet Therapy: A Survey of Orthopedic Surgeons. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2015 Dec;6(4):289-94.

122. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Haas T, Jacob M, Lanc 'e MD, Pitarch JVL, Mallett S, Meier J, Molnar ZL, Rahe-Meyer N, Samama CM, Stensballe J, Van der Linden PJF, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P, Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Jun;34(6):332-95.

123. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23(1):98. doi:10.1186/s13054-019-2347-3

124. Yassa R, Khalfaoui MY, Hujazi I, Sevenoaks H, Dunkow P. Management of anticoagulation in hip fractures: A pragmatic approach. *EFORT Open Rev*. 2017 Sep 21;2(9):394-402.

125. Niessner A, Tamargo J, Morais J, Koller L, Wassmann S, Husted SE, Torp-Pedersen C, Kjeldsen K, Lewis BS, Drexel H, Kaski JC, Atar D, Storey RF, Lip GYH, Verheugt FWA, Agewall S. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management-a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular

Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017 Jun 7;38(22):1710-6.

126. Viktil KK, Lehre I, Ranhoff AH, Molden E. Serum Concentrations and Elimination Rates of Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs) in Older Hip Fracture Patients Hospitalized for Surgery: A Pilot Study. *Drugs Aging*. 2019 Jan;36(1):65-71.

127. Frenkel Rutenberg T, Velkes S, Vitenberg M, Leader A, Halavy Y, Raanani P, Yassin M, Spectre G. Morbidity and mortality after fragility hip fracture surgery in patients receiving vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2018 Jun;166:106-12.

128. Taranu R, Redclift C, Williams P, Diamant M, Tate A, Maddox J, Wilson F, Eardley W. Use of Anticoagulants Remains a Significant Threat to Timely Hip Fracture Surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2018 Mar 22;9:2151459318764150.

129. King K, Polischuk M, Lynch G, Gergis A, Rajesh A, Shelfoon C, Kattar N, Sriselvakumar S, Cooke C. Early Surgical Fixation for Hip Fractures in Patients Taking Direct Oral Anticoagulation: A Retrospective Cohort Study. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2020 Jul 27; 11:2151459320944854.

130. Bruckbauer M, Prexl O, Voelckel W, Ziegler B, Grottke O, Maegele M, Schöchl H. Impact of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Hip Fractures. *J Orthop Trauma*. 2019 Jan;33(1): e8-13.

131. Schuetze K, Eickhoff A, Dehner C, Gebhard F, Richter PH. Impact of oral anticoagulation on proximal femur fractures treated within 24h- A retrospective chart review. *Injury*. 2019 Nov ;50(11):2040-4.

132. Gosch M, Jacobs M, Bail H, Grueninger S, Wicklein S. Outcome of older hip fracture patients on anticoagulation: a comparison of vitamin K-antagonists and Factor Xa inhibitors. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021 Apr;141(4):637-43.

133. Morris JC, O'Connor MI. Anticoagulation Management in Geriatric Orthopedic Trauma Patients. *Geriatr Orthop*. 2020;9(4):288-95.

134. Yoo MS, Zhu S, Jiang SF, Hammer HL, McBride WJ, McCarthy CM, Green CE, Ananias MP. Association of Reversal of Anticoagulation Preoperatively on 30-Day Mortality and Outcomes for Hip Fracture Surgery. *Am J Med*. 2020 Aug;133(8):969-975.e2.

135. Ktistakis I, Giannoudis V, Giannoudis PV. Anticoagulation therapy and proximal femoral fracture treatment: An update. *EFORT Open Rev.* 2017 Mar 13;1(8):310-5.
136. Tharmarajah P, Pusey J, Keeling D, Willett K. Efficacy of warfarin reversal in orthopedic trauma surgery patients. *J Orthop Trauma.* 2007 Jan;21(1):26-30.
137. Recommendations | Hip fracture: management | Guidance | NICE. Accessed December 2, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg124/chapter/Recommendations>
138. Gulati V, Newman S, Porter KJ, Franco LCS, Wainwright T, Ugoigwe C, Middleton R. Implications of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients presenting with hip fractures: a current concepts review. *Hip Int.* 2018 May;28(3):227-33.
139. Moores TS, Beaven A, Cattell AE, Baker C, Roberts PJ. Preoperative warfarin reversal for early hip fracture surgery. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2015 Apr;23(1):33-6.
140. Wadhwa RK, Russell CE, Piazza G. Cardiology patient page. Warfarin versus novel oral anticoagulants: how to choose? *Circulation.* 2014 Nov 25;130(22):e191-3.
141. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2018 Apr;43(3):263-309.
142. Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M, Gansser D, Norris S, Lang B, Reilly P, Kreuzer J. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Jan;56(1):41-54.
143. Eikelboom JW, Kozek-Langenecker S, Exadaktylos A, Batorova A, Boda Z, Christory F, Gornik I, Kęstas G, Kher A, Komadina R, Koval O, Mitic G, Novikova T, Pazvanska E, Ratobilska S, Sutt J, Winder A, Zateyshchikov D. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Br J Anaesth.* 2018 Apr;120(4):645-56.
144. Kustos SA, Fasinu PS. Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents-An Update. *Medicines (Basel).* 2019 Oct 15;6(4): E103.
145. Mujer MTP, Rai MP, Atti V, Dimaandal IL, Chan AS, Shrotriya S, Gundabolu K, Dhakal P. An Update on the Reversal of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Adv Hematol.* 2020 Jan 27; 2020:7636104.

146. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e326S-50S.
147. Keeling D, Tait RC, Watson H; British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. Br J Haematol. 2016 Nov;175(4):602-13.
148. Kennedy MT, Roche S, Fleming SM, Lenehan B, Curtin W. The association between aspirin and blood loss in hip fracture patients. Acta Orthop Belg. 2006 Jan;72(1):29-33.
149. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Developed in collaboration with the American College of Surgeons, American Society of Anesthesiologists, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Vascular Medicine Endorsed by the Society of Hospital Medicine. J Nucl Cardiol. 2015 Feb;22(1):162-215.
150. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. Circulation. 2009 Dec 22;120(25):2577-85.
151. Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, Jennings LK, Xu S, Arnold SE, Umstead BR, Mays MC, Lee JS. Antibody-Based Ticagrelor Reversal Agent in Healthy Volunteers. N Engl J Med. 2019 May 9;380(19):1825-33.
152. Nylander S, Pehrsson S, Inghardt T, Antonsson T, Svensson P, Sjogren T, Oster L, Janefeldt A, Sandinge AS, Newton P, Keyes F, Austin M, Buchanan A. A specific antidote for ticagrelor. J Am Coll Cardiol. 2015;65(10_Supplement):A253.

Q5 - Per quanto concerne il rischio di TEV, quali interventi chirurgici possono essere considerati maggiori e quali minori nel trauma ortopedico?

Risposta/Raccomandazione. Gli interventi chirurgici sugli arti superiori e quelli distali alla caviglia possono essere considerati minori. Il rischio di TEV nell'arto inferiore aumenta dalla porzione distale della gamba (o caviglia) al bacino, con un rischio maggiore associato a interventi chirurgici più prossimali. Oltre alla sede dell'intervento chirurgico, si devono considerare la durata dell'intervento e la mobilità postoperatoria prevista.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.56%, in disaccordo 4.44%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Il TEV è una fonte significativa di morbidità e mortalità a seguito di chirurgia ortopedica ^{153,154}. Il rischio di TEV dopo un intervento di chirurgia ortopedica varia in modo significativo in base a molti fattori inerenti al paziente e alla chirurgia ¹⁵⁵⁻¹⁵⁹. È importante stratificare questo rischio al fine di sviluppare un adeguato piano anticoagulante postoperatorio ¹⁶⁰⁻¹⁶².

Gran parte della chirurgia degli arti inferiori è associata a un rischio significativo di TEV e dovrebbe essere considerata maggiore nei pazienti con frattura isolata della tibia o della parte distale della gamba. Una metanalisi ha dimostrato che l'EBPM riduce il rischio di TVP complessiva (rischio relativo 0.7) ¹⁶³, ma non è stato dimostrato che la terapia anticoagulante riduca il tasso di TEV clinicamente rilevante, definito come TVP prossimale o sintomatica ¹⁶³. Nei pazienti sottoposti a intervento elettivo di artroprotesi, il TEV sintomatico si verifica nel 2-3% dei casi e, senza tromboprolifassi, sono stati riportati tassi di TVP asintomatica fino al 40% dei pazienti ^{164,165}. Il punteggio Caprini è stato introdotto per predire il rischio di TEV dopo chirurgia ortopedica. In particolare, un punteggio > 10 predice un aumento del rischio, con 5 punti per la frattura dell'arto inferiore, l'artroprotesi elettiva o il politrauma ¹⁶⁶. Questo rischio si riflette nella pratica clinica. Un sondaggio indica che il 76% dei chirurghi ortopedici raccomanda la profilassi farmacologica per la TVP nelle fratture del piede e della caviglia ¹⁶⁷, l'86% per le fratture della tibia fino a più del 95% per tutte le altre fratture degli arti inferiori ¹⁶⁷. Le linee guida dell'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) per la profilassi del TEV definiscono chirurgia ortopedica maggiore gli interventi di artroprotesi dell'anca/del ginocchio e gli interventi per frattura del femore e raccomandano la profilassi farmacologica per queste operazioni ¹⁶⁸.

Gli interventi chirurgici ortopedici sull'arto superiore, l'artroscopia dell'arto inferiore e la chirurgia distale alla caviglia in pazienti con lesioni isolate hanno un rischio di TEV inferiore e possono essere considerati minori. In un ampio studio su database, il rischio di TVP nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'arto superiore è risultato 0.2% ¹⁶⁹. I chirurghi ortopedici raccomandano una profilassi farmacologica solo nel 38% delle lesioni isolate degli arti superiori, molto meno che negli interventi chirurgici sugli arti inferiori ¹⁶⁷. Anche i pazienti sottoposti a chirurgia elettiva del piede e della caviglia hanno tassi di TEV inferiori a 1% ¹⁷⁰, ma tale rischio aumenta considerevolmente nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico su piede e caviglia per un trauma, soprattutto nei casi in cui non venga utilizzata una profilassi farmacologica (fino al 36%) ¹⁷⁰. Nonostante l'incidenza complessivamente più elevata di TEV nei pazienti con trauma del piede e della caviglia, il tasso effettivo di TVP prossimale è risultato significativamente inferiore, con un range compreso tra 0.9 e 6.4%. In una metanalisi di pazienti sottoposti ad artroscopia del ginocchio, solo 10 su 921 casi presentavano TVP sintomatica in assenza di anticoagulante ¹⁷¹. In base a questi dati, le linee guida dell'ACCP non raccomandano la profilassi farmacologica del TEV dopo artroscopia del ginocchio considerando il basso tasso di TVP e il rischio correlato di complicanze emorragiche ¹⁷².

Sebbene la sede anatomica dell'intervento chirurgico sia un importante fattore predittivo di TVP postoperatoria, nel definire un intervento chirurgico "maggiore" è necessario tener conto di ulteriori fattori. In particolare, quando si definisce il rischio di TEV ^{161,173-175} si devono considerare la durata dell'intervento chirurgico e la mobilità attesa del paziente nel postoperatorio.

Bibliografia

153. Drescher FS, Sirovich BE, Lee A, Morrison DH, Chiang WH, Larson RJ. Aspirin versus anticoagulation for prevention of venous thromboembolism major lower extremity orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 2014 Sep;9(9):579-85.
154. Fisher W. Managing hip fracture and lower limb surgery in the emergency setting: Potential role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Jun;82(6):1112-21.
155. Morais QCD, Santos MS. Multi-Criteria Model for Evaluating Drugs to Prevent Deep Venous Thrombosis Associated With Orthopedic Surgery: A Hospital-Based Case Study. *Value Health Reg Issues.* 2020 Dec;23:105-11.
156. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, Kahn SR, Rahman M, Rajasekhar A, Rogers FB, Smythe MA, Tikkinen KAO, Yates AJ, Baldeh T, Balduzzi S, Brozek JL, Ikkobaltzeta

- IE, Johal H, Neumann I, Wiercioch W, Yepes-Nuñez JJ, Schünemann HJ, Dahm P. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3898-944.
157. Pan Y, Mei J, Wang L, Shao M, Zhang J, Wu H, Zhao J. Investigation of the Incidence of Perioperative Pulmonary Embolism in Patients with Below-Knee Deep Vein Thrombosis after Lower Extremity Fracture and Evaluation of Retrievable Inferior Vena Cava Filter Deployment in These Patients. *Ann Vasc Surg.* 2019 Oct; 60:45-51.
158. Villarreal JV, Shibuya N, Jupiter DC. Thromboprophylaxis and Bleeding Complications in Orthopedic and Trauma Patients: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg.* 2021 Sep-Oct;60(5):1014-22.
159. Wæver D, Lewis D, Saksø H, Borris LC, Tarrant S, Thorninger R. The Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Following Lower Limb Fracture Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Trauma.* 2021 Apr 1;35(4):217-24.
160. Haac BE, O'Hara NN, Manson TT, Slobogean GP, Castillo RC, O'Toole RV, Stein DM; ADAPT Investigators. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedic trauma patients: A patientcentered randomized controlled trial. *PLoS One.* 2020 Aug 3;15(8):e0235628.
161. Haac BE, O'Hara NN, Mullins CD, Stein DM, Manson TT, Johal H, Castillo R, O'Toole RV, Slobogean GP. Patient preferences for venous thromboembolism prophylaxis after injury: a discrete choice experiment. *BMJ Open.* 2017 Aug 11;7(8):e016676.
162. Nederpelt CJ, Breen KA, El Hechi MW, Krijnen P, Huisman MV, Schipper IB, Kaafarani HMA, Rosenthal MG. Direct Oral Anticoagulants Are a Potential Alternative to Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis in Trauma Patients Sustaining Lower Extremity Fractures. *J Surg Res.* 2021 Feb;258:324-31.
163. Patterson JT, Morshed S. Chemoprophylaxis for Venous Thromboembolism in Operative Treatment of Fractures of the Tibia and Distal Bones: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Trauma.* 2017 Sep;31(9):453-60.

164. Farfan M, Bautista M, Bonilla G, Rojas J, Llin'as A, Navas J. Worldwide adherence to ACCP guidelines for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Thromb Res*. 2016 May;141:163-70.
165. Kanchanabat B, StapanavatrW, Meknavin S, Soorapanth C, Sumanasrethakul C, Kanchanasuttirak P. Systematic review and meta-analysis on the rate of postoperative venous thromboembolism in orthopaedic surgery in Asian patients without thromboprophylaxis. *Br J Surg*. 2011 Oct;98(10):1356-64.
166. Dashe J, Parisien RL, Pina M, De Giacomo AF, Tornetta P 3rd. Is the Caprini Score Predictive of Venothromboembolism Events in Orthopaedic Fracture Patients? *J Orthop Trauma*. 2019 Jun;33(6):269-75.
167. Sagi HC, Ahn J, Ciesla D, Collinge C, Molina C, Obremskey WT, Guillaumondegui O, Tornetta P 3rd; Orthopaedic Trauma Association Evidence Based Quality Value and Safety Committee. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopaedic Trauma Patients: A Survey of OTA Member Practice Patterns and OTA Expert Panel Recommendations. *J Orthop Trauma*. 2015 Oct;29(10):e355-62.
168. Balk EM, Ellis AG, Di M, Adam GP, Trikalinos TA. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery: Systematic Review Update. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. Accessed August 28, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476632/>
169. Whiting PS, White-Dzuro GA, Greenberg SE, VanHouten JP, Avilucea FR, Obremskey WT, Sethi MK. Risk Factors for Deep Venous Thrombosis Following Orthopaedic Trauma Surgery: An Analysis of 56,000 patients. *Arch Trauma Res*. 2016 Jan 23;5(1):e32915.
170. Mangwani J, Sheikh N, Cichero M, Williamson D. What is the evidence for chemical thromboprophylaxis in foot and ankle surgery? Systematic review of the English literature. *Foot (Edinb)*. 2015 Sep;25(3):173-8.
171. Perrotta C, Chahla J, Badariotti G, Ramos J. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 6;5:CD005259.
172. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.

173. McLiesh P, Wiechula R. Identifying and reducing the incidence of post discharge Venous Thromboembolism (VTE) in orthopaedic patients: a systematic review. JBI Libr Syst Rev. 2012;10(28)(Suppl):1-14.
174. Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, Lee S, Kluger J, Makanji S, Ashaye A, White CM. Comparative effectiveness of combined pharmacologic and mechanical thromboprophylaxis versus either method alone in major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. Pharmacotherapy. 2013 Mar;33(3):275-83.
175. Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, Kluger J, Makanji S, Ashaye AO, White CM. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a systematic review. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):720-7.

Q6 - La profilassi di routine del TEV è indicata nei pazienti con una singola frattura dell'arto inferiore che non necessita di intervento chirurgico?

Risposta/Raccomandazione. La profilassi del TEV non è necessaria di routine nei pazienti con una singola frattura dell'arto inferiore (AI) che non richiede un intervento chirurgico. La necessità di tromboprofilassi in questi pazienti è limitata ai soggetti ad alto rischio con comorbidità mediche significative, attività gravemente limitata o altri fattori di rischio coagulopatico.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.65%, in disaccordo 4.35%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Le fratture agli AI sono comuni, con un'incidenza annuale compresa tra circa 17% e 22%^{176,177}, in aumento¹⁷⁸. Una percentuale significativa di queste fratture è trattata in modo conservativo, più comunemente con immobilizzazione mediante gesso^{179,180}. L'incidenza di TEV nei pazienti con frattura isolata degli AI che non richiede un intervento chirurgico è bassa, con tassi che vanno da 0.1% a 4%, il che ha portato molti a ritenere che in questa categoria di pazienti la tromboprofilassi farmacologica di routine non sia necessaria¹⁸¹⁻¹⁸⁴.

Un riscontro interessante tra i pazienti con lesioni a carico degli AI è che, rispetto alle fratture del piede e della caviglia, le lesioni acute del tendine d'Achille hanno un'incidenza relativamente maggiore di sviluppare TEV^{182,185}, probabilmente a causa della disfunzione della pompa muscolare del polpaccio. Contrariamente alla convinzione diffusa, i movimenti attivi della caviglia e delle dita del piede e le calze compressive non risultano

ridurre l'incidenza del TEV e non sono utili nel prevenirlo ^{186,187}. La letteratura esistente resta non conclusiva in merito alla necessità di tromboprofilassi in questi pazienti. Le linee guida ACCP non raccomandano alcuna profilassi per le fratture isolate a carico degli AI che richiedono immobilizzazione ¹⁸⁸. Jameson et al., dopo aver analizzato retrospettivamente 14777 adulti in un periodo di 54 mesi, hanno affermato che le fratture isolate di caviglia che non necessitano di intervento chirurgico non sono un'indicazione per la tromboprofilassi di routine ¹⁸⁹. Inoltre Selby et al., in base a un'analisi condotta su uno studio prospettico multicentrico, hanno riscontrato che la profilassi di routine per questi pazienti è meno favorevole ¹⁹⁰. Per contro, altri studi hanno dimostrato che la profilassi riduce significativamente l'incidenza di TEV e di eventi correlati in pazienti con fratture isolate a carico degli AI trattate con immobilizzazione ¹⁸¹⁻¹⁹⁵. La valutazione dei fattori di rischio e lo sviluppo di modelli di valutazione del rischio predittivi di TEV in questi pazienti potrebbero quindi migliorare la carenza di prove esistenti su questo argomento.

Pochi studi hanno cercato di valutare i fattori di rischio e i pazienti a rischio di sviluppare TEV dopo trattamento conservativo di fratture isolate degli AI ¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. L'età > 70 anni, la mobilità limitata in ospedale e al di fuori di esso ¹⁹⁶, l'immobilizzazione ^{197,198}, una storia pregressa di TEV, l'indice di massa corporea (IMC) elevato, l'assunzione di pillola contraccettiva orale e i viaggi aerei ¹⁹⁸ sono stati segnalati come fattori di rischio, soprattutto quando due o più di essi sono presenti. Lo score predittivo del rischio trombotico dopo immobilizzazione in gesso (L-TRiP) ¹⁹⁹ e lo score di trauma, immobilizzazione e caratteristiche dei pazienti (TIP) ²⁰⁰ sono strumenti utili per stratificare accuratamente i pazienti in categorie di rischio al fine di guidare la tromboprofilassi. La scelta sulla profilassi farmacologica da utilizzare in questi pazienti varia. EBPM ^{194,195} e altri anticoagulanti (fondaparinux o rivaroxaban) ^{191,201} hanno dimostrato un'efficacia nel prevenire TEV ed eventi correlati.

In base alla letteratura disponibile, la somministrazione di routine di profilassi per il TEV ai pazienti con lesioni isolate degli AI, anche se immobilizzati, non sembra essere supportata da prove certe. Tuttavia può essere necessario considerare la tromboprofilassi farmacologica o meccanica nei pazienti ad alto rischio (vedi stratificazione del rischio) con lesioni isolate a carico degli AI.

Bibliografia

176. Amin S, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S, Melton LJ 3rd. Trends in fracture incidence: a population-based study over 20 years. *J Bone Miner Res.* 2014 Mar;29(3):581-9.

177. Lambers K, Ootes D, Ring D. Incidence of patients with lower extremity injuries presenting to US emergency departments by anatomic region, disease category, and age. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Jan;470(1):284-90.
178. Hemmann P, Friederich M, K"orner D, Klopfer T, Bahrs C. Changing epidemiology of lower extremity fractures in adults over a 15-year period - a National Hospital Discharge Registry study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 May 19;22(1):456.
179. Jameson SS, Rankin KS, Desira NL, James P, Muller SD, Reed MR, Rangan A. Pulmonary embolism following ankle fractures treated without an operation - an analysis using National Health Service data. *Injury*. 2014 Aug; 45(8):1256-61.
180. Jain N, Symes T, Doorgakant A, Dawson M. Clinical audit of the management of stable ankle fractures. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008 Sep;90(6):483-7.
181. Jameson SS, Augustine A, James P, Serrano-Pedraza I, Oliver K, Townshend D, Reed MR. Venous thromboembolic events following foot and ankle surgery in the English National Health Service. *J Bone Joint Surg Br*. 2011 Apr;93(4):490-7.
182. Blanco JA, Slater G, Mangwani J. A Prospective Cohort Study of Symptomatic Venous Thromboembolic Events in Foot and Ankle Trauma: The Need for Stratification in Thromboprophylaxis? *J Foot Ankle Surg*. 2018 May - Jun;57(3):484-8.
183. Iqbal HJ, Dahab R, Barnes S. UK national survey of venous thromboembolism prophylaxis in ankle fracture patients treated with plaster casts. *Foot Ankle Surg*. 2012 Sep;18(3):157-9.
184. Roberts C, Horner D, Coleman G, Maitland L, Curl-Roper T, Smith R, Wood E, Mackway-Jones K. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the use of thromboprophylaxis in ambulatory trauma patients requiring temporary limb immobilisation. *Emerg Med J*. 2013 Nov;30(11):968-82.
185. Braithwaite I, De Ruyter B, Semprini A, Ebmeier S, Kiddle G, Willis N, Carter J, Weatherall M, Beasley R. Cohort feasibility study of an intermittent pneumatic compression device within a below-knee cast for the prevention of venous thromboembolism. *BMJ Open*. 2016 Oct 4;6(10):e012764.

186. Hickey BA, Cleves A, Alikhan R, Pugh N, Nokes L, Perera A. The effect of active toe movement (AToM) on calf pump function and deep vein thrombosis in patients with acute foot and ankle trauma treated with cast - A prospective randomized study. *Foot Ankle Surg.* 2017 Sep;23(3):183-8.
187. SultanMJ, Zhing T, Morris J, Kurdy N, McCollum CN. Compression stockings in the management of fractures of the ankle: a randomised controlled trial. *Bone Joint J.* 2014 Aug;96-B(8):1062-9.
188. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2)(Suppl):e278S-325S.
189. Jameson SS, Rankin KS, Desira NL, James P, Muller SD, Reed MR, Rangan A. Pulmonary embolism following ankle fractures treated without an operation – an analysis using National Health Service data. *Injury.* 2014 Aug;45(8):1256-61.
190. Selby R, Geerts WH, Kreder HJ, Crowther MA, Kaus L, Sealey F. Symptomatic venous thromboembolism uncommon without thromboprophylaxis after isolated lower-limb fracture: the knee-to-ankle fracture (KAF) cohort study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 May 21;96(10):e83.
191. Bruntink MM, Groutars YME, Schipper IB, Breederveld RS, Tuinebreijer WE, Derksen RJ; PROTECT studygroup. Nadroparin or fondaparinux versus no thromboprophylaxis in patients immobilised in a below-knee plaster cast (PROTECT): A randomised controlled trial. *Injury.* 2017 Apr;48(4):936-40.
192. Hickey BA, Watson U, Cleves A, Alikhan R, Pugh N, Nokes L, Perera A. Does thromboprophylaxis reduce symptomatic venous thromboembolism in patients with below knee cast treatment for foot and ankle trauma? A systematic review and metaanalysis. *Foot Ankle Surg.* 2018 Feb;24(1):19-27.
193. Samama CM, Lecoules N, Kierzek G, Claessens YE, Riou B, Rosencher N, Mismetti P, Sautet A, BarrellierMT, Apartsin K, Jonas M, Caeiro JR, van der Veen AH, Roy PM; FONDACAST Study Group. Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. *J Thromb Haemost.* 2013 Oct;11(10):1833-43.
194. TestrooteM, Stigter WA, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 25;(4):CD006681.

195. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 6;8:CD006681.
196. Braithwaite I, Healy B, Cameron L, Weatherall M, Beasley R. Lower limb immobilisation and venous thromboembolism risk: combined case-control studies. *Postgrad Med J*. 2017 Jun;93(1100):354-9.
197. Engbers MJ, Blom JW, Cushman M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The contribution of immobility risk factors to the incidence of venous thrombosis in an older population. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):290-6.
198. Mangwani J, Sheikh N, Cichero M, Williamson D. What is the evidence for chemical thromboprophylaxis in foot and ankle surgery? Systematic review of the English literature. *Foot (Edinb)*. 2015 Sep;25(3):173-8.
199. Nemeth B, van Adrichem R, Nelissen R, le Cessie S, Cannegieter SC. Individualized Thromboprophylaxis in Patients with Lower-Leg Cast Immobilization-A Validation and Subgroup Analysis in the POT-CAST Trial. *Thromb Haemost*. 2019 Sep;119(9):1508-16.
200. Douillet D, Nemeth B, Penalzoza A, Le Gal G, Moumneh T, Cannegieter SC, Roy PM. Venous thromboembolism risk stratification for patients with lower limb trauma and cast or brace immobilization. *PLoS One*. 2019 Jun 20;14(6):e0217748.
201. Haque S, Davies MB. Oral thromboprophylaxis in patients with ankle fractures immobilized in a below the knee cast. *Foot Ankle Surg*. 2015 Dec;21(4):266-8.

Q7 - La profilassi di routine del TEV è indicata nei pazienti sottoposti a immobilizzazione dell'arto inferiore (es. apparecchi gessati) senza intervento chirurgico?

Risposta/Raccomandazione. La profilassi di routine del TEV non è indicata nei pazienti con immobilizzazione dell'arto inferiore.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 86,6%, in disaccordo 10,87%, astenuti 2,17% (forte consenso).

Razionale. I pazienti con immobilizzazione dell'arto inferiore in gesso possono essere maggiormente a rischio di TEV. In base a uno studio, i pazienti che non ricevono tromboprophylassi hanno un rischio assoluto cumulativo

di eventi asintomatici del 18.0% (intervallo di confidenza 95% [IC] da 12.9 a 23.1) e un rischio di eventi sintomatici del 2.0% (IC 95% da 1.3 a 2.7) (all'incirca entro 3 mesi) ²⁰².

L'efficacia della profilassi per la prevenzione del TEV in questi pazienti è stata affrontata in molti piccoli RCT, che in passato si sono concentrati sugli eventi asintomatici. Tutti gli studi hanno allocato i pazienti a nessuna terapia oppure a EBPM. I pazienti sono stati trattati con vari tipi di tutele gessate per diverse patologie traumatiche non chirurgiche (fratture trattate in modo conservativo, rotture tendinee e così via). In uno dei primi studi, condotto nel 1993, 253 pazienti di età > 16 anni sono stati reclutati e trattati con un gesso dell'arto inferiore per almeno 7 giorni ²⁰³. I pazienti sono stati randomizzati per nadroparina o nessun trattamento per 16 giorni. All'analisi, dopo 53 esclusioni post-randomizzazione, è risultato che il 4.8% dei pazienti sottoposti a profilassi e il 16.5% dei pazienti senza profilassi ha sviluppato una TVP asintomatica (diagnosticata con una ecografia compressiva) (riduzione del rischio dell'11.7% [95% IC 4.3- 19.3%]). Kock et al. hanno quindi pubblicato un RCT che utilizzava criteri di inclusione simili, in cui sono stati analizzati 339 pazienti con apparecchio gessato dell'arto inferiore ²⁰⁴. Dopo la rimozione del gesso, sono state eseguite una ecografia compressiva e un ecodoppler. I casi sospetti per TVP asintomatica sono stati confermati mediante flebografia. In questo studio è stata rilevata una incidenza di TVP asintomatica molto più bassa: 0% nel gruppo trattato e 4.3% nel gruppo non trattato (riduzione del rischio 4.3% [IC 95% 1.2%-7.4%]).

Sono stati pubblicati altri due studi che però hanno incluso sia pazienti sottoposti a intervento chirurgico e sia pazienti trattati in modo conservativo. In uno studio ²⁰⁵ non si è osservato alcun effetto protettivo dell'EBPM (nessuna differenza tra i gruppi e nessuna TVP sintomatica in alcun braccio), nell'altro ²⁰⁶ si è riscontrata una riduzione significativa della TVP asintomatica (rischio relativo [RR] 0.45, IC 95% da 0.24 a 0.83), ma nessuna riduzione significativa del TEV sintomatico (RR, 0.08, IC 95% da 0.00 a 1.36). Per verificare se i pazienti con immobilizzazione gessata dell'arto inferiore possano trarre beneficio da una tromboprofilassi, è stato eseguito un RCT multicentrico di alta qualità (studio POT-CAST), disegnato per evidenziare una eventuale riduzione del TEV sintomatico ²⁰⁷. Lo studio ha incluso 1519 pazienti assegnati a EBPM o a nessuna profilassi durante l'intero periodo di immobilizzazione dell'arto inferiore. Mentre la maggior parte dei pazienti (circa il 90%) è stata trattata conservativamente, lo studio ha incluso anche pazienti che hanno richiesto un intervento chirurgico. Si è verificato un TEV sintomatico in 10 dei 719 pazienti (1.4%) nel gruppo di trattamento e in 13 dei 716 pazienti (1.8%) nel gruppo di controllo (RR, 0.8; IC 95%, 0.3-1.7; differenza assoluta di rischio, -0.4

punti percentuali; IC 95%, da -1.8 a 1.0). Non si sono verificati eventi emorragici maggiori. I risultati di questo studio hanno evidenziato che non vi era alcun vantaggio nella somministrazione di routine di una profilassi farmacologica (EBPM) a pazienti con lesione isolata dell'arto inferiore che ha richiesto l'immobilizzazione. Diverse metanalisi hanno esaminato i dati pubblicati su questo argomento ^{208,209}. Una revisione Cochrane ²⁰⁸ ha riportato che la tromboprofilassi era efficace per la prevenzione del TEV asintomatico per un RR aggregato di 0.49, IC 95% da 0.34 a 0.72 (eterogeneità I² 20%, $p = 0.29$). È importante notare che tutti questi studi sono incentrati alla prevenzione del TEV asintomatico e sono di utilità clinica limitata. Pertanto, in base alla letteratura disponibile, si ritiene che l'uso routinario della tromboprofilassi non sia indicato nei pazienti con immobilizzazione degli arti inferiori che non sono sottoposti a intervento chirurgico. Fatta eccezione per lo studio POT-CAST, gli studi soffrono di grande eterogeneità nella inclusione dei pazienti, di un metodo debole con dimensione del campione inadeguata (sottodimensionata), alti tassi di perdita al follow-up, inclusione di soli pazienti ad alto rischio ed esclusioni post-randomizzazione. Questo può spiegare perché anche le linee guida dell'ACCP non raccomandano la profilassi farmacologica di routine per i pazienti con lesioni isolate degli arti inferiori che richiedono l'immobilizzazione ²¹⁰. Altre linee guida disponibili sostengono l'uso di tromboprofilassi su base individualizzata attraverso una valutazione dei rischi e benefici ²¹¹.

Bibliografia

202. Nemeth B, Cannegieter SC. Venous thrombosis following lower-leg cast immobilization and knee arthroscopy: From a population-based approach to individualized therapy. *Thromb Res.* 2019 Feb;174:62-75.
203. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis.* 1993 Mar;23(Suppl 1):20-6.
204. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plastercast immobilisation of the leg. *Lancet.* 1995 Aug 19;346(8973):459-61.
205. Jørgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, Kirchhoff-Jensen R, Kjaer L, Kerbouche N, Leth-Espensen P, Narvestad E, Rasmussen SW, Sloth C, Tørholm C, Wille-Jørgensen P. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thromb Res.* 2002 Mar 15;105(6):477-80.

206. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347(10):726-30.
207. van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB, Nelissen RGHH, Cannegieter SC; POT-KAST and POT-CAST Group. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):515-25.
208. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 6;8:CD006681.
209. Ettema HB, Kollen BJ, Verheyen CCPM, B uller HR. Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilization of the lower extremities: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2008 Jul;6(7):1093-8.
210. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
211. Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital | Guidance | NICE. Accessed October 19, 2021. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG92>.

Q8 - La durata dell'immobilizzazione dei pazienti con lesioni degli arti inferiori influenza la scelta della profilassi per il TEV?

Risposta/Raccomandazione. La durata dell'immobilizzazione nei pazienti con lesioni agli arti inferiori non influenza la scelta della profilassi per il TEV.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.18%, in disaccordo 4.55%, astenuti 2.27% (forte consenso).

Razionale. L'immobilizzazione postoperatoria prolungata   un fattore di rischio ben noto per lo sviluppo di TEV dopo un intervento chirurgico²¹². Tuttavia, l'uso di tromboprofilassi nei pazienti immobilizzati a seguito di lesioni degli arti inferiori rimane controverso^{213,214}. Le linee guida dell'ACCP del 2012 sconsigliano l'uso di routine della tromboprofilassi nei pazienti con lesioni isolate degli arti inferiori, compresi i pazienti

immobilizzati ²¹⁵. Ciononostante, la pratica standard in Europa è ancora la somministrazione di routine di EBPM come profilassi del TEV per tutti i pazienti immobilizzati a seguito di una lesione degli arti inferiori ²¹⁶. Le attuali linee guida di pratica clinica devono ancora raggiungere un consenso su un algoritmo di trattamento affidabile in questo contesto ^{213,215}. Inoltre, resta non adeguatamente appurato se la durata dell'immobilizzazione in questi pazienti debba condizionare la scelta della tromboprofilassi.

Sebbene l'EBPM abbia un profilo di effetti collaterali sfavorevoli ben documentato ²¹⁷, è ancora comunemente utilizzata come metodo di profilassi del TEV dopo lesioni a carico degli arti inferiori ²¹⁸. La letteratura recente ha suggerito che l'EBPM in questi pazienti potrebbe non essere affidabile nel prevenire il TEV come si credeva in passato. In uno studio di Lapidus et al. ²¹⁹ i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere tromboprofilassi con dalteparina o placebo per 5 settimane dopo un intervento chirurgico per frattura della caviglia. Per essere idonei all'inclusione, i pazienti dovevano aver ricevuto dalteparina per almeno 1 settimana prima della randomizzazione. La durata media dell'immobilizzazione è stata di 44 giorni in entrambi i gruppi. L'incidenza della TVP, confermata mediante esame radiologico, non è stata significativamente diversa tra i due gruppi. In aggiunta, un RCT di Nemeth et al. ²²⁰ ha evidenziato che i pazienti con immobilizzazione gessata al di sotto del ginocchio a cui era stata somministrata EBPM mostravano tassi di TEV paragonabili a quelli dei pazienti trattati col placebo. In questo studio la durata media dell'immobilizzazione è stata di 4.9 settimane. Similmente, Van Adrichem et al. ²²¹ hanno condotto due studi clinici distinti per studiare l'efficacia della dalteparina e della nadroparina nella prevenzione del TEV in pazienti immobilizzati dopo artroscopia di ginocchio o dopo tutela gessata della parte inferiore della gamba. La durata media dell'immobilizzazione è stata di 4.9 settimane. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere dalteparina, nadroparina o nessun anticoagulante. Nei pazienti che ricevevano EBPM si sono riscontrati tassi di insorgenza di TEV sintomatico paragonabili a quelli dei pazienti nel gruppo senza anticoagulante (rispettivamente 1.4% e 1.8%).

Per contro, diversi studi hanno dimostrato la capacità dell'EBPM di determinare una riduzione del rischio relativo di TEV in questa categoria di pazienti, indipendentemente dalla durata dell'immobilizzazione. Lassen et al. ²²² hanno condotto uno studio clinico per valutare la sicurezza e l'efficacia della reviparina in pazienti immobilizzati per ≥ 5 settimane dopo frattura distale della gamba o rottura del tendine d'Achille. La durata media dell'immobilizzazione nei gruppi di trattamento e di controllo è stata rispettivamente di 43 giorni e 44 giorni. La TVP confermata radiograficamente si è verificata nel 9% dei pazienti randomizzati per ricevere

reviparina e nel 19% dei pazienti randomizzati per il placebo. In un altro studio, Otero-Fernandez et al.²²³ hanno verificato l'efficacia della bemiparina in pazienti ortopedici gestiti sia chirurgicamente sia in modo conservativo. I pazienti sono stati stratificati per ricevere bemiparina a dosi elevate (3500 UI/die) o a basse dosi (2500 UI/die), in base alla valutazione del rischio di sviluppare TEV da parte del proprio medico. Sono stati inclusi 6456 pazienti, il 26% dei quali era stato immobilizzato in gesso. All'interno di questo sottogruppo, la durata media dell'immobilizzazione e del trattamento è stata rispettivamente di 12.8 giorni e 21 giorni. Nei pazienti ingessati si è riscontrato a 30 giorni un tasso di TEV sintomatico basso (0.45%).

Dopo l'avvento di nuovi anticoagulanti più potenti, sono stati progettati diversi studi nel tentativo di valutarne la sicurezza e l'efficacia rispetto agli anticoagulanti più convenzionali. Bruntink et al.²²⁴ hanno condotto un RCT multicentrico su pazienti con fratture di caviglia o di piede che richiedevano l'immobilizzazione. I pazienti sono stati randomizzati per il gruppo senza trattamento, per il gruppo trattato con nadroparina (2850 UI una volta al giorno) o per il gruppo trattato con fondaparinux (2.5 mg una volta al giorno). La durata media dell'immobilizzazione è stata di 40 giorni per i pazienti senza trattamento e per quelli trattati con nadroparina, e di 38 giorni per i pazienti che ricevevano fondaparinux. Si è riscontrata un'incidenza di TVP del 2.2% nel gruppo nadroparina, 1.1% nel gruppo fondaparinux e 11.7% nel gruppo di controllo ($p = 0.011$). Analogamente, Samama et al.²²⁵ hanno riportato uno studio multicentrico che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza tra fondaparinux e nadroparina in 1349 pazienti con una lesione isolata monolaterale non chirurgica sotto il ginocchio. I pazienti sono stati randomizzati per i due gruppi di trattamento. La durata media dell'immobilizzazione e del trattamento è stata di 32 giorni nel gruppo fondaparinux e di 34 giorni nel gruppo nadroparina. Si è rilevata un'incidenza di TVP nel gruppo fondaparinux e nel gruppo nadroparina rispettivamente di 2.6% e 8.2% ($p < 0.001$). In aggiunta, lo studio clinico *PROphylaxis in NOn-Major Orthopaedic Surgery* (PRONOMOS)²²⁶ ha confrontato l'effetto del rivaroxaban rispetto all'enoxaparina nella prevenzione del TEV maggiore in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica minore degli arti inferiori. Per essere idonei all'arruolamento i pazienti dovevano avere un periodo di profilassi del TEV programmato di almeno 2 settimane. L'esito primario studiato, definito come TEV maggiore, era un *endpoint* composito rappresentato da TVP prossimale o distale sintomatica, EP e morte correlata a TEV durante il periodo di trattamento, nonché TVP prossimale asintomatica alla fine del trattamento. Il TEV maggiore si è verificato nello 0.24% dei pazienti nel gruppo rivaroxaban e nell'1.10% dei pazienti nel gruppo enoxaparina ($p < 0.05$),

mentre i tassi di emorragia sono risultati paragonabili tra i due gruppi (rispettivamente 1.08% e 1.04%). In conclusione, il rivaroxaban si è dimostrato più efficace dell'enoxaparina nel prevenire gli eventi di TEV durante un periodo di immobilizzazione dopo chirurgia ortopedica minore degli arti inferiori, indipendentemente dalla durata dell'immobilizzazione.

La probabilità che si verifichino complicanze tromboemboliche dopo l'intervento dipende da un'interazione dinamica tra fattori correlati al paziente e fattori non correlati al paziente ²²⁷. Gli studi hanno ripetutamente dimostrato che l'immobilizzazione postoperatoria prolungata aumenta decisamente il rischio del paziente di sviluppare complicanze tromboemboliche ²²⁸. Per mitigare tale rischio sono state stabilite linee guida per una mobilizzazione postoperatoria precoce ed energica ²²⁹. Attualmente la durata dell'immobilizzazione nei pazienti con lesioni agli arti inferiori non sembra influenzare la scelta della tromboprofilassi.

Bibliografia

212. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23)(Suppl 1):I9-16.
213. Testroote M, Stigter WA, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. In: *The Cochrane Collaboration*, ed., ed *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2014:CD006681.pub3.
214. Ettema HB, Kollen BJ, Verheyen CCPM, B"uller HR. Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilization of the lower extremities: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2008 Jul;6(7):1093-8.
215. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
216. Ageno W, Dentali F, Imberti D. A survey of thrombosis prophylaxis use in patients with lower limb fractures. *Thromb Haemost*. 2004 Nov;92(5):1166-7.
217. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf*. 2005;28(4):333-49.

218. Zufferey P, Laporte S, Quenet S, Molliex S, Auboyer C, Decousus H, Mismetti P. Optimal low-molecular-weight heparin regimen in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb Haemost.* 2003 Oct;90(4):654-61.
219. Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, L'arfars G, Rosfors S, de Bri E; Lapidus. Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Acta Orthop.* 2007 Aug;78(4):528-35.
220. Nemeth B, van Adrichem R, Nelissen R, le Cessie S, Cannegieter SC. Individualized Thromboprophylaxis in Patients with Lower-Leg Cast Immobilization-A Validation and Subgroup Analysis in the POT-CAST Trial. *Thromb Haemost.* 2019 Sep;119(9):1508-16.
221. van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB, Nelissen RGHH, Cannegieter SC; POT-KAST and POT-CAST Group. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. *N Engl J Med.* 2017 Feb 9;376(6):515-25.
222. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med.* 2002 Sep 5;347(10):726-30.
223. Otero-Fernández R, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Rocha E, Fontcuberta J; Bemiparin Cooperative Study Group in Orthopaedic Patients. Evaluation of the effectiveness and safety of bemiparin in a large population of orthopedic patients in a normal clinical practice. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008 Jan;14(1):75-83.
224. Bruntink MM, Groutars YME, Schipper IB, Breederveld RS, Tuinebreijer WE, Derksen RJ; PROTECT studygroup. Nadroparin or fondaparinux versus no thromboprophylaxis in patients immobilised in a below-knee plaster cast (PROTECT): A randomised controlled trial. *Injury.* 2017 Apr;48(4):936-40.
225. Samama CM, Lecoules N, Kierzek G, Claessens YE, Riou B, Rosencher N, Mismetti P, Sautet A, Barrellier MT, Apartsin K, Jonas M, Caeiro JR, van der Veen AH, Roy PM; FONDACAST Study Group. Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. *J Thromb Haemost.* 2013 Oct;11(10):1833-43.

226. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, Fisher W, Martinez-Martin J, Duverger D, Deygas B, Presles E, Cucherat M, Mismetti P; PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1916-25.
227. Laryea J, Champagne B. Venous thromboembolism prophylaxis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013 Sep;26(3):153-9.
228. Braithwaite I, Healy B, Cameron L, Weatherall M, Beasley R. Lower limb immobilisation and venous thromboembolism risk: combined case-control studies. *Postgrad Med J*. 2017 Jun;93(1100):354-9.
229. Pearse EO, Caldwell BF, Lockwood RJ, Hollard J. Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism. *J Bone Joint Surg Br*. 2007 Mar;89(3):316-22.

Q9 - Qual è la profilassi ottimale del TEV per i pazienti sottoposti a osteosintesi di una frattura del femore?

Risposta/Raccomandazione. Le profilassi meccanica e farmacologica del TEV sono consigliate per i pazienti sottoposti a osteosintesi di una frattura del femore, dopo una valutazione personalizzata del rischio. In una situazione di ritardo chirurgico dovrebbe essere presa in considerazione la profilassi farmacologica preoperatoria. La tromboprofilassi farmacologica deve continuare per tutto il tempo in cui persiste lo stato protrombotico postoperatorio, iniziando 12 ore dopo la chiusura della ferita e proseguendo per almeno 28 giorni.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.56%, in disaccordo 2.22%, astenuti 2.22% (forte consenso).

Razionale. I pazienti che subiscono una frattura del femore sono soggetti a un rischio di TEV che la letteratura riporta come superiore al 30%²³⁰⁻²³³. I progressi nella tromboprofilassi hanno ridotto i tassi complessivi di TEV clinicamente rilevante a meno del 4%²³⁴⁻²³⁷. Gli obiettivi della tromboprofilassi in questo gruppo a rischio sono prevenire l'EP fatale e ridurre l'incidenza della morbilità post-TEV, entrambi fattori che contribuiscono ai tassi significativi di mortalità ospedaliera e fino a un anno²³⁸⁻²⁴⁰. Nonostante la diffusa consapevolezza dei vantaggi della tromboprofilassi, permane una certa variabilità nella pratica clinica per mancanza di dati di alta qualità²⁴¹⁻²⁴⁴. Varie linee guida di pratica clinica (CPG) pubblicate si sono pertanto prodigate a evidenziare gli

standard richiesti agli operatori sanitari in modo da mitigare il rischio di TEV nei pazienti con frattura di femore ^{235,244-247}.

Al momento del ricovero si consiglia di sottoporre i pazienti con frattura di femore a ottimizzazione medica, idratazione adeguata e profilassi meccanica mediante calze a compressione graduata (GCS) o dispositivi di compressione pneumatica intermittente (IPCD), assicurandone la corretta applicazione, purché non siano individuate controindicazioni ^{235,245,246,248,249}. Se sono previsti ritardi chirurgici, si deve considerare la profilassi farmacologica preoperatoria che idealmente va iniziata entro 14 ore dal ricovero, dopo valutazione completa del rischio emorragico e trombotico ²⁵⁰. Gli agenti preoperatori appropriati comprendono l'EBPM, con l'ultima dose somministrata non meno di 12 ore prima dell'intervento, o l'eparina non frazionata (ENF) con uno stretto monitoraggio sierologico, in particolare nei pazienti che richiedono formulazioni aggiustate per il peso o per la funzione renale ^{245,250,251}. Storicamente è stato suggerito l'uso di fondaparinux, tuttavia più di recente il suo uso prima dell'intervento è stato sconsigliato data la nota comparsa d'azione protratta e la necessità di 24 ore per garantire un'adeguata *clearance* del farmaco. In aggiunta alla tromboprofilassi meccanica e farmacologica, si predilige l'osteosintesi definitiva precoce, così da mitigare l'aumento del rischio di TEV dovuto al ritardo dell'intervento, riducendo al contempo il periodo di allettamento preoperatorio ^{234,252,253}.

Dopo l'intervento, la profilassi meccanica dovrebbe essere attuata in forma di mobilizzazione precoce associata all'uso continuo di GCS o IPCD per la durata della degenza sia in ospedale in acuzie sia in ambito riabilitativo dopo la dimissione ^{247,248,254,255}. La scelta della lunghezza delle GCS, al ginocchio o alla coscia, dovrebbe dipendere da *compliance*, preferenze e condizioni cutanee locali del paziente, visto che ad oggi non è stata identificata alcuna differenza significativa tra le due lunghezze nella prevenzione del TEV ²⁵⁶ postoperatorio. È stato inoltre consigliato di proseguire la profilassi meccanica per almeno 18 ore al giorno, fino al raggiungimento di un livello di mobilità simile allo stato del paziente prima del ricovero ^{245,248,249}.

Tutte le CPG pubblicate concordano sul fatto che la profilassi farmacologica, in combinazione con la meccanica, è necessaria per prevenire l'EP fatale e la morbidità postTEV. Dopo l'intervento, si suggerisce di somministrare la prima dose profilattica non prima di 12 ore dopo la chiusura della ferita ^{245,247,257,258}. I farmaci che si sono dimostrati efficaci nel contesto delle fratture di femore comprendono l'EBPM, l'ENF, il fondaparinux, gli antagonisti della vitamina K a dose aggiustata e l'ASA ²⁵³. La scelta dell'agente farmacologico dovrebbe basarsi sui parametri del paziente, sulle preferenze del personale sanitario e su una

decisione condivisa. La terapia deve continuare per un minimo di 10-14 giorni, ma la maggior parte delle GCP raccomanda di continuarla per almeno 28-35 giorni dopo l'intervento, alla luce del rischio di TEV postoperatorio costantemente elevato^{233,236,245,247,257,259,260}. Nella pratica clinica l'EBPM o l'ENF sono spesso utilizzate nel primo periodo postoperatorio, date le loro preparazioni per uso parenterale e la farmacocinetica affidabile²³⁴.

Un agente farmacologico di prima scelta ad oggi deve ancora essere stabilito. L'EBPM si è affermata come il farmaco di riferimento rispetto al quale vengono confrontati i nuovi agenti farmacologici²³⁵. Le linee guida dell'ACCP e dell'*American Society of Hematology* (ASH) sostengono entrambe specificamente un ciclo completo di EBPM per la profilassi nell'ambito di una frattura del femore, nonostante le riserve dei chirurghi sulla necessità di educazione alle modalità di somministrazione, nonché il fastidio legato alle iniezioni sottocutanee quotidiane^{235,247}. Il fondaparinux ha mostrato tassi di TEV ambigui rispetto all'EBPM e ha determinato un'allerta alla luce dei tassi di emorragie maggiori nei pazienti fragili di peso inferiore a 50 chilogrammi^{235,261}. Il warfarin, un antagonista della vitamina K, ad oggi non ha dimostrato benefici significativi rispetto all'EBPM nei pazienti con frattura del femore. Permangono problemi di sicurezza con questo farmaco, in particolare in relazione alla gestione del INR perioperatorio, al suo contributo ai ritardi chirurgici a causa della clearance prolungata, alla lenta comparsa d'azione e alle interazioni farmacologiche che ne influenzano l'efficacia^{234,235,258,262,263}. Il rivaroxaban, il dabigatran e l'apixaban sono stati autorizzati per l'uso contro il TEV nell'ambito della sostituzione protesica articolare, ma non sono stati ancora sufficientemente valutati nelle fratture del femore. Studi recenti, uno di natura retrospettiva e uno controllato randomizzato con campioni di piccole dimensioni in tutti i gruppi, hanno dimostrato risultati incoraggianti con i DOAC, ma sono necessarie ulteriori prove per influenzare la pratica clinica^{264,265}. È stato dimostrato che l'ASA riduce significativamente i tassi di TEV rispetto al placebo nell'intervallo di tempo ad alto rischio successivo alla frattura, ma il suo uso di routine rimane controverso, data la mancanza di prove a supportarne l'equivalenza con l'efficacia provata dell'EBPM^{266,267}. L'uso di ASA e DOAC è stato oggetto di studio negli ultimi tempi. Due metanalisi eterogenee, di recente pubblicazione, indicano risultati favorevoli in termini di riduzione del TEV; tuttavia, devono ancora emergere prove di livello I^{268,269}. Entrambi i farmaci sono vantaggiosi considerati i regimi orali più semplici e i bassi tassi di TEV, ma permangono delle riserve in merito agli eventi emorragici, in particolare nell'immediato postoperatorio^{263,270}.

Purtroppo, manca un chiaro consenso tra le CPG sull'agente farmacologico ottimale, la dose e la durata. I timori riguardano il bilanciare la predisposizione al TEV dei pazienti con frattura di femore con il tasso di complicanze della ferita e di eventi emorragici significativi ²⁷¹. Nonostante i recenti progressi nei programmi di *enhanced recovery*, percorsi di assistenza clinica e programmi di audit nazionali, che hanno concorso a migliorare lo standard di cura delle fratture di femore in tutto il mondo, le CPG sul TEV continuano a fare riferimento a prove derivanti dagli anni '90 e 2000. Di conseguenza è fondamentale che la ricerca futura si concentri su studi di alta qualità ben progettati, al fine di raggiungere un chiaro consenso sugli strumenti per prevenire in modo affidabile il TEV nei pazienti con frattura di femore e favorire la pubblicazione di linee guida che influenzino positivamente la pratica clinica.

Bibliografia

230. Pedersen AB, Ehrenstein V, Sz'epilgeti SK, Sørensen HT. Excess risk of venous thromboembolism in hip fracture patients and the prognostic impact of comorbidity. *Osteoporos Int.* 2017 Dec;28(12):3421-30.
231. Nakase J, Toribatake Y, Mouri Y, Seki H, Kitaoka K, Tomita K. Heparin versus danaproid for prevention of venous thromboembolism after hip surgery. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2009 Apr;17(1):6-9.
232. Eriksson BI, Lassen MR; PENTasaccharide in Hip-FRActure Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebocontrolled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2003 Jun 9;163(11):1337-42.
233. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3)(Suppl):338S-400S.
234. Ricci WM, Broekhuysen H, Keating JF, Teague DC, White TO. Thromboprophylaxis an update of current practice: Can we reach a consensus? *OTA Int.* 2019 Nov 22;2(4):e027.
235. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.

236. Rosenthal N, Vielpeau C, Emmerich J, Fagnani F, Samama CM; ESCORTE group. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. *J Thromb Haemost*. 2005 Sep;3(9):2006-14.
237. MacDonald DRW, Neilly D, Schneider PS, Bzovsky S, Sprague S, Axelrod D, Poolman RW, Frihagen F, Bhandari M, Swiontkowski M, Schemitsch EH, Stevenson IM; FAITH Investigators; HEALTH Investigators. Venous Thromboembolism in Hip Fracture Patients: A Subanalysis of the FAITH and HEALTH Trials. *J Orthop Trauma*. 2020 Nov;34(Suppl 3):S70-5.
238. Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, Ginsberg J. Prevention of Venous Thromboembolism in 2020 and Beyond. *J Clin Med*. 2020 Aug 1;9(8):E2467.
239. Downey C, Kelly M, Quinlan JF. Changing trends in the mortality rate at 1-year post hip fracture - a systematic review. *World J Orthop*. 2019 Mar 18;10(3):166-75.
240. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Noveck H, Poses RM, Carson JL. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14; 162(18):2053-7.
241. Sagi HC, Ahn J, Ciesla D, Collinge C, Molina C, Obremskey WT, Guillaumondegui O, Tornetta P 3rd; Orthopaedic Trauma Association Evidence Based Quality Value and Safety Committee. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopaedic Trauma Patients: A Survey of OTA Member Practice Patterns and OTA Expert Panel Recommendations. *J Orthop Trauma*. 2015 Oct;29(10):e355-62.
242. Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G, Milne AA, Gillespie WJ. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD000305.
243. Alsawadi A, Loeffler M. Graduated compression stockings in hip fractures. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012 Oct;94(7):463-71.
244. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Hip Fracture in Older People: A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2009.
245. Overview | Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism | Guidance | NICE. Accessed October 21, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG89>

246. hip-fractures-elderly-clinical-practice-guideline-4-24-19-2.pdf. Accessed October 21, 2021. <https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practiceresources/hip-fractures-in-the-elderly/hip-fractures-elderly-clinical-practiceguideline-4-24-19-2.pdf>
247. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, Kahn SR, Rahman M, Rajasekhar A, Rogers FB, Smythe MA, Tikkinen KAO, Yates AJ, Baldeh T, Balduzzi S, Brożek JL, Ikobaltzeta IE, Johal H, Neumann I, Wiercioch W, Yepes-Nuñez JJ, Schünemann HJ, Dahm P. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3898-944.
248. Amarase C, Tanavalee A, Larbpaiboonpong V, Lee MC, Crawford RW, Matsubara M, Zhou Y; Asia-Pacific (AP) Region Venous Thromboembolism (VTE) Consensus Group. Asia-Pacific venous thromboembolism consensus in knee and hip arthroplasty and hip fracture surgery: Part 2. Mechanical venous thromboembolism prophylaxis. *Knee Surg Relat Res*. 2021 Jun 30;33(1):20.
249. Mehta KV, Lee HC, Loh JSY. Mechanical thromboprophylaxis for patients undergoing hip fracture surgery. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2010 Dec;18(3):287-9.
250. Perioperative care overview - NICE Pathways. Accessed October 1, 2021. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/perioperative-care>
251. Overview | Venous thromboembolism in adults | Quality standards | NICE. Accessed October 21, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs201>
252. Smith EB, Parvizi J, Purtill JJ. Delayed surgery for patients with femur and hip fractures-risk of deep venous thrombosis. *J Trauma*. 2011 Jun;70(6):E113-6.
253. Hughes AJ, Brent L, Biesma R, Kenny PJ, Hurson CJ. The effect of indirect admission via hospital transfer on hip fracture patients in Ireland. *Ir J Med Sci*. 2019 May;188(2):517-24.
254. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Kosinski AS, Beadles CA, Ortel TL, Nagi A, Williams JW Jr. Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression Devices for Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2016 Feb;31(2):524-32.

255. Gill SK, Pearce AR, Everington T, Rossiter ND. Mechanical prophylaxis, early mobilisation and risk stratification: as effective as drugs for low risk patients undergoing primary joint replacement. Results in 13,384 patients. *Surgeon*. 2020 Aug;18(4):219-25.
256. Sajid MS, Desai M, Morris RW, Hamilton G. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD007162.
257. Clinical Guides. Thrombosis Canada - Thrombose Canada. Published April 8, 2013. Accessed October 21, 2021. <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>
258. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e326S-50S.
259. Fisher WD, Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Lassen MR, Mismetti P, Mouret P, Turpie AG. Extended venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing hip fracture surgery - the SAVE-HIP3 study. *Bone Joint J*. 2013 Apr;95-B(4):459-66.
260. Bjørnar °a BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Mar; 88(3):386-91.
261. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1298-304.
262. 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 Jul;2(7):1058-70.
263. Thiengwittayaporn S, Budhiparama N, Tanavalee C, Tantavisut S, Sorial RM, Li C, Kim KI; Asia-Pacific (AP) Region Venous Thromboembolism (VTE) Consensus Group. Asia-Pacific venous thromboembolism consensus in knee and hip arthroplasty and hip fracture surgery: Part 3. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis. *Knee Surg Relat Res*. 2021 Aug 12;33(1):24.

264. Goh EL, Gurung PK, Ma S, Pilpel T, Dale JH, Kannan A, Anand S. Direct Oral Anticoagulants in the Prevention of Venous Thromboembolism Following Surgery for Hip Fracture in Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2020 Jan 13;11:2151459319897520.
265. Tang Y, Wang K, Shi Z, Yang P, Dang X. A RCT study of Rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture. *Biomed Pharmacother*. 2017 Aug;92:982-8.
266. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000 Apr 15; 355(9212):1295-302.
267. Huang Q, Xing SX, Zeng Y, Si HB, Zhou ZK, Shen B. Comparison of the Efficacy and Safety of Aspirin and Rivaroxaban Following Enoxaparin Treatment for Prevention of Venous Thromboembolism after Hip Fracture Surgery. *Orthop Surg*. 2019 Oct; 11(5):886-94.
268. Wæver D, Lewis D, Saksø H, Borris LC, Tarrant S, Thorninger R. The Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Following Lower Limb Fracture Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Trauma*. 2021 Apr 1; 35(4):217-24.
269. Hu B, Jiang L, Tang H, Hu M, Yu J, Dai Z. Rivaroxaban versus aspirin in prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty or hip fracture surgery: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021 Feb 13;16(1):135.
270. Flevas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L, Mitsiokapa E, Koulouvaris P, Mavrogenis AF. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev*. 2018 Apr 27;3(4):136-48.
271. Muscatelli SR, Charters MA, Hallstrom BR. Time for an Update? A Look at Current Guidelines for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Hip and Knee Arthroplasty and Hip Fracture. *Arthroplast Today*. 2021 Jul 15;10:105-7.

Q10 - Qual è la profilassi del TEV ottimale per i pazienti sottoposti a sostituzione protesica articolare (intervento di endoprotesi o artroprotesi dell'anca) per frattura del femore?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti con frattura del femore sottoposti a sostituzione protesica articolare sono a più alto rischio di TEV e dovrebbero ricevere una qualche forma di tromboprofilassi farmacologica. Gli studi dimostrano che l'ASA è un agente efficace per la prevenzione del TEV in questa categoria di pazienti.

Forza della Raccomandazione. Forte.

Voto dei delegati. D'accordo 84.78%, in disaccordo 8.70%, astenuti 6.52% (forte consenso).

Razionale. La frattura del femore è una delle patologie ortopediche più comuni al mondo ed è associata a un tasso del 1.7-3.6% di TVP e del 1.1% di EP 272,273. Il suo trattamento mediante intervento di artroprotesi dell'anca (PTA) o di endoprotesi (HA) è associato a un rischio maggiore di TEV rispetto al trattamento mediante osteosintesi (hazard ratio [HR] 2.67, $p = 0.02$) 274. È stato dimostrato che la tromboprofilassi nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico della frattura di femore riduce gli eventi di TEV 275. Altri studi hanno messo in dubbio la necessità di somministrare di routine la profilassi farmacologica a questi pazienti e hanno sostenuto l'utilizzo della profilassi solo nelle categorie ad alto rischio, come i pazienti con una storia di TEV, gli anziani (> 75 anni), le donne e i pazienti sottoposti a intervento di HA 276.

Dal punto di vista della tempistica, un ampio studio di registro ha mostrato la superiorità del trattamento profilattico con EBPM iniziato prima dell'intervento rispetto all'inizio postoperatorio 277. Esistono pochissimi studi che affrontano specificamente la profilassi farmacologica in pazienti sottoposti a intervento di HA o PTA per frattura del femore. Uno di essi ha rilevato che la combinazione di profilassi meccanica e fondaparinux era superiore alla sola profilassi con fondaparinux 278. Un altro studio ha valutato il ruolo dell'ASA a basse dosi per i pazienti con frattura del femore sottoposti a intervento di HA o di osteosintesi interna, riscontrando che la somministrazione di ASA a basse dosi era associata a un aumento della necessità di trasfusioni di sangue e a una maggiore mortalità per tutte le cause durante il primo anno dopo l'intervento chirurgico 279. Tuttavia, una metanalisi che ha confrontato ASA con altre tromboprofilassi ha mostrato una tendenza statisticamente non significativa a favore di altri farmaci anticoagulanti (rischio relativo [RR] = 1.60), mentre il rischio emorragico è risultato considerevolmente inferiore quando veniva somministrato ASA rispetto agli altri anticoagulanti (RR = 0.32) 280. Uno degli studi sentinella è stato il *Pulmonary Embolism Prevention* (PEP) che ha incluso 13356 pazienti con frattura di femore che hanno ricevuto ASA rispetto al placebo. Lo studio ha evidenziato che la somministrazione di ASA a pazienti con frattura del femore riduce il rischio di TEV di un terzo 281.

Un recente studio multicentrico ha valutato 1141 pazienti con frattura del collo femorale sottoposti a intervento di PTA o HA. I pazienti sono stati allocati in gruppi in base al tipo di profilassi somministrata, che comprendeva ASA ($n = 454$) e altri anticoagulanti ($n = 687$). Il tasso complessivo di TEV è stato 1.98% per i pazienti trattati

con ASA, rispetto a 6.7% per i pazienti che ricevevano altri anticoagulanti ($p < 0.001$). Controllando i potenziali fattori confondenti nell'analisi multivariata, l'ASA è risultato indipendentemente associato a un minor rischio di TEV (odds ratio [OR] 0.31 intervallo di confidenza al 95% [IC] 0.13-0.65; stima della dimensione dell'effetto: -1.17; $p = 0.003$). Inoltre, i pazienti che assumevano ASA hanno dimostrato un tasso più basso di riammissione a 90 giorni e di infezione articolare periprotetica, nonché un tasso più basso di trasfusioni di sangue autologo, nonostante l'assenza di differenze nei livelli di emoglobina preoperatoria.

Sulla base della letteratura disponibile, sembra che i pazienti con frattura del femore sottoposti a intervento di HA o PTA siano a più alto rischio di TEV e richiedano profilassi. L'ASA sembra essere un agente efficace per la prevenzione del TEV in questi pazienti.

Bibliografia

272. Campbell A, Lott A, Gonzalez L, Kester B, Egol KA. Patient-Centered Care: Total Hip Arthroplasty for Displaced Femoral Neck Fracture Does Not Increase Infection Risk. *J Healthc Qual.* 2020 Jan/Feb;42(1):27-36.
273. Warren JA, Sundaram K, Hampton R, Billow D, Patterson B, Piuze NS. Venous thromboembolism rates remained unchanged in operative lower extremity orthopaedic trauma patients from 2008 to 2016. *Injury.* 2019 Oct;50(10):1620-6.
274. MacDonald DRW, Neilly D, Schneider PS, Bzovsky S, Sprague S, Axelrod D, Poolman RW, Frihagen F, Bhandari M, Swiontkowski M, Schemitsch EH, Stevenson IM; FAITH Investigators; HEALTH Investigators. Venous Thromboembolism in Hip Fracture Patients: A Subanalysis of the FAITH and HEALTH Trials. *J Orthop Trauma.* 2020 Nov;34(Suppl 3):S70-5.
275. Li Q, Dai B, Xu J, Yao Y, Song K, Zhang H, Chen D, Jiang Q. Can patients with femoral neck fracture benefit from preoperative thromboprophylaxis?: A prospective randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jul;96(29):e7604.
276. Lin YC, Lee SH, Chen IJ, Chang CH, Chang CJ, Wang YC, Chang Y, Hsieh PH. Symptomatic pulmonary embolism following hip fracture: A nationwide study. *Thromb Res.* 2018 Dec;172:120-7.
277. Leer-Salvesen S, Dybvik E, Dahl OE, Gjertsen JE, Engesaeter LB. Postoperative start compared to preoperative start of low-molecular-weight heparin increases mortality in patients with femoral neck fractures. *Acta Orthop.* 2017 Feb;88(1):48-54.

278. Tsuda Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Kawano H, Tanaka S. Effects of fondaparinux on pulmonary embolism following hemiarthroplasty for femoral neck fracture: a retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Orthop Sci.* 2014 Nov;19(6):991-6.
279. Kragh AM, Wald'en M, Apelqvist A, Wagner P, Atroshi I. Bleeding and first-year mortality following hip fracture surgery and preoperative use of low-dose acetylsalicylic acid: an observational cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Nov 7;12:254.
280. Drescher FS, Sirovich BE, Lee A, Morrison DH, Chiang WH, Larson RJ. Aspirin versus anticoagulation for prevention of venous thromboembolism major lower extremity orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 2014 Sep;9(9):579-85.
281. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet.* 2000 Apr 15; 355(9212):1295-302.

Q11 - La profilassi di routine del TEV è necessaria per i pazienti con fratture da fragilità del bacino o degli arti inferiori?

Risposta/Raccomandazione. La profilassi farmacologica contro il TEV è raccomandata per i pazienti con una frattura da fragilità del bacino o degli arti inferiori, purché il rischio di TEV superi il rischio emorragico date le altre comorbidità mediche. L'uso di IPCD dovrebbe essere preso in considerazione per coloro che non possono ricevere profilassi farmacologica.

Forza della Raccomandazione. Bassa.

Voto dei delegati. D'accordo 95.56%, in disaccordo 4.44%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Le fratture da fragilità si verificano in seguito a un trauma di lieve entità, come una caduta dalla posizione eretta da un'altezza alla quale le forze meccaniche normalmente non provocherebbero una frattura²⁸². I pazienti presentano spesso dolore e mobilità ridotta, ma potrebbero non essere in grado di ricordare l'evento scatenante²⁸³. Le opzioni di trattamento variano dall'osteosintesi alla riduzione e sintesi a cielo aperto, all'osteosintesi percutanea al trattamento conservativo²⁸³.

È stato individuato solo uno studio retrospettivo specificamente incentrato sul TEV nelle fratture isolate a bassa energia. In questa revisione retrospettiva di 1701 pazienti eseguita da Prenskey et al., il 71.8% (1222) dei pazienti aveva subito fratture degli arti inferiori. Fino all'85.6% dei pazienti con una frattura dell'arto inferiore

aveva ricevuto una profilassi farmacologica sotto forma di EBPM, eparina o antagonisti della vitamina K. Il numero di pazienti sottoposti a profilassi farmacologica saliva al 94% considerando solo i pazienti che avevano subito una frattura di femore o di bacino. Si sono verificati 19 casi di TEV clinicamente sintomatici in pazienti con fratture degli arti inferiori entro 90 giorni dalla dimissione. Diciassette dei 19 TEV si sono manifestati in pazienti con frattura di femore o di bacino, rappresentando un tasso complessivo di TEV del 2.6% dei pazienti con fratture di femore e di bacino e dello 0.7% rispetto a tutte le altre fratture. Il genere femminile e un IMC elevato sono risultati fattori significativamente predittivi di TEV ²⁸⁴. Va segnalato che il 30.5% delle fratture in questo studio erano state classificate come fratture di femore. Le fratture del femore sono specificamente escluse dalla presente raccomandazione poiché tale quesito viene trattato separatamente.

La letteratura su questo argomento è scarsa e il resto della raccomandazione si basa su studi che non hanno differenziato tra trauma ad alta e bassa energia. In un sondaggio condotto su 103 soci della *Orthopaedic Trauma Association* (OTA), non c'era consenso su modalità o durata del farmaco di tromboprofilassi dopo fratture di bacino o di femore, indipendentemente dallo stato del carico, dalla necessità di intervento chirurgico o dal tipo di intervento chirurgico. Nel sondaggio, l'EBPM e l'ASA sono stati i due farmaci più frequentemente prescritti ai pazienti sottoposti a profilassi del TEV ²⁸⁵. Per le fratture di bacino o di femore trattate in modo conservativo, il 64.7% ha prescritto EBPM mentre il 19.6% ha prescritto ASA. Per le fratture di bacino o di femore trattate chirurgicamente, il 75.7% ha prescritto EBPM e il 7.8% ha prescritto ASA ²⁸⁵. Contrariamente alle pratiche dei chirurghi americani, i sondaggi sui centri traumatologici nel Regno Unito hanno rilevato che il 45% delle unità operative che trattano fratture di bacino o di femore non prescrive di routine la profilassi farmacologica dopo l'intervento e il 56% non la prescrive ai pazienti trattati in modo conservativo ²⁸⁶; il 62% non usa profilassi farmacologica durante l'immobilizzazione in gesso per traumi degli arti inferiori ²⁸⁷.

In una revisione retrospettiva di 901 pazienti sottoposti a trattamento chirurgico di una frattura dell'arto inferiore, la tromboprofilassi ha ridotto il rischio di TEV postoperatorio da 6.8% a 2.3%. Sebbene l'esatto meccanismo traumatico per questi casi non sia noto, oltre il 50% dei pazienti aveva subito la lesione a causa di uno scivolamento o di una caduta ^{287,288}. Un RCT finanziato da un'azienda ha valutato i dispositivi di compressione pneumatica intermittente (IPCD) rilevando che, quando associati all'EBPM, hanno ridotto il tasso di TEV da 1.7% (solo EBPM) a 0.4% (EBPM combinato con IPCD) in 1803 pazienti sottoposti a una serie di interventi ortopedici ²⁸⁹.

Una recente revisione sistematica di 15 studi sul rischio individuale di TEV secondario a immobilizzazione degli arti inferiori dopo un trauma descrive l'avanzare dell'età come il rischio individuale più cospicuo dopo il tipo di lesione e l'IMC. I medici dovrebbero tuttavia tenere in considerazione la scarsità di prove a supporto della tromboprofilassi in questi casi ²⁹⁰. Inoltre, l'osteosintesi precoce, prima di 48 ore, di fratture del bacino e degli arti inferiori dovrebbe essere segnalata come fattore predittivo indipendente di TEV ²⁹¹. Un'altra revisione sistematica di 5 studi di livello I sulla gestione chirurgica delle fratture di tibia non ha suggerito alcuna profilassi di routine a causa del beneficio clinico incerto ²⁹².

Quanto alla chirurgia del piede e della caviglia, non c'è consenso. Alcuni studi sconsigliano la profilassi nei pazienti sottoposti a chirurgia ambulatoriale senza rischi individuali di TEV o che non richiedono l'immobilizzazione ²⁹³⁻²⁹⁷. D'altro canto, altri consigliano la tromboprofilassi nell'immobilizzazione con apparecchio gessato lungo, indipendentemente dall'intervento effettuato, fino alla concessione del carico o alla rimozione del gesso ²⁹⁸⁻³⁰⁰. In questi studi c'è comunque un *bias*: gli eventi di TEV a seguito di rottura del tendine d'Achille sono maggiori rispetto a quelli conseguenti alle fratture di caviglia trattate chirurgicamente o in modo conservativo ³⁰¹. Le linee guida dell'ACCP in questo ambito non supportano la profilassi di routine, ma raccomandano l'uso di IPCD ³⁰².

Sono necessarie ulteriori ricerche sotto forma di RCT prospettici di alta qualità per determinare la necessità di tromboprofilassi nei pazienti che subiscono una frattura da fragilità dell'arto inferiore. Sebbene si sia tentato di creare alcuni strumenti di valutazione del rischio di TEV ^{303,304}, ad oggi nessuno è stato validato o standardizzato ³⁰⁵. Nel frattempo, la stratificazione del rischio basata su altre comorbidità mediche dovrebbe avere un ruolo nel processo decisionale condiviso tra il chirurgo e il paziente per determinare la necessità di tromboprofilassi in questi pazienti. In particolare, i pazienti trattati chirurgicamente dovrebbero essere valutati separatamente da quelli trattati in modo conservativo e si dovrebbe tener conto della capacità di un paziente di mobilizzarsi di frequente ³⁰⁶. È importante considerare che, mentre è stato dimostrato che la profilassi farmacologica riduce l'incidenza di TEV, il suo impatto sulla mortalità per tutte le cause e sulla mortalità da EP è dibattuto ³⁰⁷⁻³⁰⁹. Gli studi progettati per rispondere a questa domanda dovrebbero separare gli eventi di TEV sintomatici da quelli asintomatici. Inoltre, l'ampio uso di tromboprofilassi non è esente da rischi, con almeno uno studio che ha dimostrato che il rischio di morte per emorragia in trattamento con EBPM era maggiore della mortalità per EP evitata dal suo uso ³¹⁰.

Bibliografia

282. National Institute for Health and Clinical Science. Osteoporosis fragility fracture risk scope. Accessed September 14, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146/documents/osteoporosis-final-scope2>
283. Rommens PM, Wagner D, Hofmann A. Fragility Fractures of the Pelvis. *JBJS Rev.* 2017 Mar 21;5(3):e3.
284. Prensky C, Urruela A, Guss MS, Karia R, Lenzo TJ, Egol KA. Symptomatic venous thrombo-embolism in low-energy isolated fractures in hospitalised patients. *Injury.* 2013 Aug;44(8):1135-9.
285. Lim PK, Ahn J, Scolaro JA. Venous Thromboembolism Prophylaxis After Pelvic and Acetabular Fractures: A Survey of Orthopaedic Surgeons' Current Practices. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020 Sep 15;28(18):750-5.
286. Guryel E, Pearce R, Rickman M, Bircher M. Thrombo-prophylaxis in pelvic and acetabular trauma patients: a UK consensus? *Int Orthop.* 2012 Jan;36(1):165-9.
287. Batra S, Kurup H, Gul A, Andrew JG. Thromboprophylaxis following cast immobilisation for lower limb injuries—survey of current practice in United Kingdom. *Injury.* 2006 Sep;37(9):813-7.
288. Park SJ, Kim CK, Park YS, Moon YW, Lim SJ, Kim SM. Incidence and Factors Predicting Venous Thromboembolism After Surgical Treatment of Fractures Below the Hip. *J Orthop Trauma.* 2015 Oct;29(10):e349-54.
289. Eisele R, Kinzl L, Koelsch T. Rapid-inflation intermittent pneumatic compression for prevention of deep venous thrombosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 May;89(5):1050-6.
290. Horner D, Pandor A, Goodacre S, Clowes M, Hunt BJ. Individual risk factors predictive of venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization due to injury: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2019 Feb; 17(2):329-44.
291. Forsythe RM, Peitzman AB, DeCato T, RosengartMR, Watson GA, Marshall GT, Ziembicki JA, Billiar TR, Sperry JL. Early lower extremity fracture fixation and the risk of early pulmonary embolus: filter before fixation? *J Trauma.* 2011 Jun;70(6): 1381-8.
292. Patterson JT, Morshed S. Chemoprophylaxis for Venous Thromboembolism in Operative Treatment of Fractures of the Tibia and Distal Bones: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Trauma.* 2017 Sep;31(9):453-60.

293. Mangwani J, Sheikh N, Cichero M, Williamson D. What is the evidence for chemical thromboprophylaxis in foot and ankle surgery? Systematic review of the English literature. *Foot (Edinb)*. 2015 Sep;25(3):173-8.
294. Fleischer AE, Abicht BP, Baker JR, Boffeli TJ, Jupiter DC, Schade VL. American College of Foot and Ankle Surgeons' clinical consensus statement: risk, prevention, and diagnosis of venous thromboembolism disease in foot and ankle surgery and injuries requiring immobilization. *J Foot Ankle Surg*. 2015 May-Jun;54(3):497-507.
295. Metz R, Verleisdonk EJMM, van der Heijden GJMG. Insufficient Evidence for Routine Use of Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with an Isolated Lower Leg Injury Requiring Immobilization: Results of a Meta-Analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2009 Apr;35(2):169-75.
296. Richey JM, Ritterman Weintraub ML, Schuberth JM. Incidence and Risk Factors of Symptomatic Venous Thromboembolism Following Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int*. 2019 Jan;40(1):98-104.
297. Zheng X, Li DY, Wangyang Y, Zhang XC, Guo KJ, Zhao FC, Pang Y, Chen YX. Effect of Chemical Thromboprophylaxis on the Rate of Venous Thromboembolism After Treatment of Foot and Ankle Fractures. *Foot Ankle Int*. 2016 Nov;37(11): 1218-24.
298. Saragas NP, Ferrao PNF, Saragas E, Jacobson BF. The impact of risk assessment on the implementation of venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg*. 2014 Jun;20(2):85-9.
299. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347(10):726-30.
300. Braithwaite I, De Ruyter B, Semprini A, Ebmeier S, Kiddle G, Willis N, Carter J, Weatherall M, Beasley R. Cohort feasibility study of an intermittent pneumatic compression device within a below-knee cast for the prevention of venous thromboembolism. *BMJ Open*. 2016 Oct 4;6(10): e012764.
301. Blanco JA, Slater G, Mangwani J. A Prospective Cohort Study of Symptomatic Venous Thromboembolic Events in Foot and Ankle Trauma: The Need for Stratification in Thromboprophylaxis? *J Foot Ankle Surg*. 2018 May - Jun;57(3):484-8.
302. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.

303. Watson U, Hickey BA, Jones HM, Perera A. A critical evaluation of venous thromboembolism risk assessment models used in patients with lower limb cast immobilisation. *Foot Ankle Surg.* 2016 Sep;22(3):191-5.
304. Douillet D, Nemeth B, Penaloza A, Le Gal G, Moumneh T, Cannegieter SC, Roy PM. Venous thromboembolism risk stratification for patients with lower limb trauma and cast or brace immobilization. *PLoS One.* 2019 Jun 20;14(6): e0217748.
305. Carr P, Ehredt DJ Jr, Dawoodian A. Prevention of Deep Venous Thromboembolism in Foot and Ankle Surgery. *Clin Podiatr Med Surg.* 2019 Jan; 36(1):21-35.
306. Warren JA, Sundaram K, Hampton R, Billow D, Patterson B, Piuze NS. Venous thromboembolism rates remained unchanged in operative lower extremity orthopaedic trauma patients from 2008 to 2016. *Injury.* 2019 Oct; 50(10):1620-6.
307. Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF; LIFENOX Investigators. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2463-72.
308. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N; Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999 Sep 9;341(11):793-800.
309. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet.* 1975 Jul 12;2(7924):45-51.
310. Millar JA. Effect of medical thromboprophylaxis on mortality from pulmonary embolus and major bleeding. *Australas Med J.* 2015 Sep 30;8(9):286-91.

Q12 - La profilassi del TEV va somministrata ai pazienti affetti da una frattura del femore che non viene trattata chirurgicamente?

Risposta/Raccomandazione.

1. Per i pazienti con una frattura di femore composta che non necessita di intervento chirurgico si deve prendere in considerazione un regime profilattico standard con EBPM, fondaparinux, ENF a basso dosaggio (LDUFH), antagonisti della vitamina K a dose aggiustata (VKA) oppure con ASA.
2. Per i pazienti con frattura di femore scomposta che sono trattati in modo conservativo, si deve prendere in considerazione la profilassi del TEV in modo simile ai pazienti con frattura di femore trattata chirurgicamente.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 97.78%, in disaccordo 2.22%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. I pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per una frattura di femore sono ad alto rischio di sviluppare TEV postoperatorio, che comprende la TVP e/o l'EP. Molti RCT hanno dimostrato che l'EBPM, il fondaparinux, la LDUFH, gli VKA a dose aggiustata o l'ASA riducono l'insorgenza di TEV postoperatorio.

Mentre la maggior parte dei pazienti con fratture di femore viene gestita chirurgicamente, alcuni pazienti (4-8%) con fratture intracapsulari, morbidità mediche significative fratture composte o che si presentano in ritardo vengono trattati in modo conservativo. Per questa tipologia di pazienti non è stato condotto alcun RCT per valutare se la tromboprofilassi sia efficace nella prevenzione del TEV sintomatico ³¹¹. Numerosi studi hanno comunque esaminato la prevalenza preoperatoria di TVP asintomatica nei pazienti con frattura del femore.

Nel 1999, gli autori del *Kings College Hospital* del Regno Unito hanno eseguito una flebografia in pazienti con frattura di femore in attesa di intervento chirurgico non operati prima di 48 ore dal ricovero in ospedale. Tutti i pazienti sono stati trattati con 5000 UI di eparina sottocutanea non frazionata al ricovero e, successivamente, ogni 12 ore. Si è rilevato che 13 pazienti su 21 (62%) avevano una TVP asintomatica nell'arto colpito e 1 paziente su 21 (4.8%) presentava segni e sintomi clinici di TEV ³¹².

In un altro studio, 101 pazienti consecutivi con frattura del femore che hanno ricevuto profilassi anticoagulante preoperatoria sono stati sottoposti a ecodoppler prima dell'intervento chirurgico. È stata riscontrata una TVP in 10 su 101 pazienti (9.9%) e due pazienti (2%) hanno sviluppato una EP sintomatica. Gli autori hanno suggerito che un ritardo nell'intervento chirurgico comporti un rischio più alto di TVP ³¹³.

In un altro studio simile su 208 pazienti con frattura del femore, è stata eseguita una flebografia con tomografia computerizzata per il rilevamento preoperatorio di TEV dopo il ricovero. La prevalenza di TEV asintomatico preoperatorio è risultata 11.1% (23 pazienti su 208). Benché nessun paziente abbia avuto un evento sintomatico, si è notato che l'insorgenza di TEV era correlata al ritardo chirurgico ³¹⁴.

Sebbene numerosi studi osservazionali abbiano confermato una prevalenza del 10-25% di TEV asintomatico prima dell'intervento, non sono stati ancora pubblicati studi di grandi dimensioni che dimostrino i tassi di TEV sintomatico nelle fratture di femore non trattate chirurgicamente. Tuttavia, un ampio studio a singolo centro nel Regno Unito ha mostrato che su 5300 pazienti con una frattura di femore prossimale, il 2.2% ha sviluppato un TEV sintomatico postoperatorio nonostante l'uso di tromboprofilassi ³¹⁵.

Considerazioni. Per i pazienti con frattura del femore trattati in modo conservativo il rischio di TEV asintomatico è certamente alto e in ampi studi osservazionali varia tra 10 e 25%. Mentre il rischio di TEV sintomatico nei pazienti con frattura di femore trattata in modo conservativo resta sconosciuto, studi di piccole dimensioni suggeriscono un tasso del 2%, in linea con gli studi sui pazienti con frattura del femore trattata chirurgicamente.

Inoltre, il tempo prima dell'intervento chirurgico è un fattore predittivo importante per l'insorgenza di TEV preoperatorio; quindi, ci si aspetta che il rischio di TEV sia considerevole nei pazienti con frattura scomposta del femore (perciò costretti a letto).

Restano infine scarsi i dati sull'efficacia della tromboprofilassi nei pazienti con frattura del femore trattata conservativamente. Comunque, estrapolando dalla letteratura sul trattamento chirurgico di fratture di femore, si può ipotizzare che l'efficacia della tromboprofilassi si applichi ai pazienti non chirurgici, poiché i rischi di TEV in questi pazienti sono almeno simili e forse maggiori visto che sono pazienti immobilizzati o costretti a letto.

Bibliografia

311. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.

312. Zahn HR, Skinner JA, Porteous MJ. The preoperative prevalence of deep vein thrombosis in patients with femoral neck fractures and delayed operation. *Injury*. 1999 Nov;30(9):605-7.
313. Smith EB, Parvizi J, Purtill JJ. Delayed surgery for patients with femur and hip fractures-risk of deep venous thrombosis. *J Trauma*. 2011 Jun;70(6):E113-6.
314. Shin WC, Woo SH, Lee SJ, Lee JS, Kim C, Suh KT. Preoperative Prevalence of and Risk Factors for Venous Thromboembolism in Patients with a Hip Fracture: An Indirect Multidetector CT Venography Study. *J Bone Joint Surg Am*. 2016 Dec 21; 98(24):2089-95.
315. McNamara I, Sharma A, Prevost T, Parker M. Symptomatic venous thromboembolism following a hip fracture. *Acta Orthop*. 2009 Dec;80(6):687-92.

Q13 - È necessaria la profilassi di routine del TEV per i pazienti sottoposti a osteotomia del ginocchio?

Risposta/Raccomandazione. Si raccomanda l'uso di routine della tromboprofilassi meccanica e/o farmacologica per i pazienti sottoposti a osteotomia del ginocchio.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.48%, in disaccordo 2.17%, astenuti 4.35% (forte consenso).

Razionale. Le osteotomie del ginocchio vengono utilizzate per la correzione/riallineamento della deformità e rappresentano un'alternativa efficace all'intervento di artroprotesi di ginocchio (PTG) per alcuni pazienti con artrosi compartimentale isolata. Attraverso l'osteotomia l'asse meccanico viene trasferito dal compartimento artrosico al compartimento adiacente, il che fornisce sollievo dal dolore e un possibile ritardo nella progressione dell'artrosi ³¹⁶. Attualmente esiste un consenso generale sulla profilassi del TEV dopo intervento di PTG ³¹⁷⁻³¹⁹. Invece, il trattamento del TEV dopo osteotomia di ginocchio non è stato ben stabilito, sebbene sia stata riportata un'incidenza relativamente alta che va da 2.4% a 41% ^{320,321}. I tassi di TVP negli studi considerati variavano tra 0.5% e 25.5%. Sidhu et al. e Giuseffi et al. non hanno utilizzato di routine metodiche di *imaging* per verificare la presenza di TVP e hanno riportato rispettivamente tassi di 0.5% e 1.1% ^{322,323}. Kubota et al. e Onishi et al. hanno eseguito una ecografia una settimana dopo l'intervento riscontrando tassi di TVP di molto superiori, rispettivamente pari a 25.5% e 13.8% ^{324,325}. Kobayashi et al. hanno condotto uno studio controllato randomizzato per valutare tramite flebografia i tassi di TVP conseguenti a osteotomia tibiale. Il gruppo di pazienti trattati con edoxaban (un inibitore del fattore Xa) aveva un tasso di 16.7% rispetto a

21.7% nei pazienti del gruppo "non-edoxaban" (assenza di profilassi) ³²⁶. Quanto all'incidenza di EP, riportata in tre dei cinque studi disponibili, Sidhu et al. hanno rilevato un tasso dello 0.5%, Giuseffi et al. un tasso dell'1.1%, mentre Kobayashi et al. riportano un tasso di EP del 6.3% nel gruppo trattato con edoxaban e del 16.7% nel gruppo non-edoxaban ^{322,323,326}. Nessuno degli studi ha segnalato complicanze gravi correlate al TEV come morte, emorragia o altro.

Esiste una scarsa letteratura sul tema del TEV dopo osteotomia di ginocchio (Tab. I). Comunque, sulla base dei dati disponibili è probabile che questi pazienti siano ad aumentato rischio di TVP e che possa essere necessario somministrare loro una qualche forma di tromboprofilassi. Combinando questa osservazione con i dati estrapolati della letteratura sulla PTG, si ritiene che la profilassi meccanica e/o farmacologica (compreso l'ASA) siano efficaci in questi pazienti.

Tabella I. Descrizione e tassi di TEV negli studi inclusi										
Anno dello studio (Tipo)	Numero di ginocchia	Profilassi del TEV	Follow up	Dati demografici	Tasso di TVP	Tasso di EP	Tasso di Ictus	Tasso di Infarto del miocardio	Mortalità da eventi di TEV	Eventi emorragici significativi
Sidhu et al. ³²² 2020 (Osservazionale)	200	Nessuna, salvo fattori di rischio (in tal caso prescrizione di ASA)	Minimo 2 anni di follow up	Età media: 52.6 Sesso: 143 maschi IMC medio: 31.7 11 fumatori	1 caso (0.5%). Risolto con anticoagulanti.	1 (0.5%)	0	0	0	0
Kubota et al. ³²⁴ 2021 (Osservazionale)	137	Nessuna preop. (casi singoli in terapia con prasugrel, ASA, sarpogrelato a etil-icospenatato, sospesa in tutti prima dell'intervento). Postop: edoxaban per 2 settimane	1 settim. Ecografia eseguita in tutti i casi	Età media: 62.1 Sesso: 37 maschi IMC medio: 26.2 Fumatori: NR	35 (25.5%). Nessuna TVP sintomatica e tutte nella vena soleale	0	0	0	0	0
Giuseffi et al. ³²³ 2015 (Osservazionale)	89	Non specificato	Medio: 4 anni	Età media: 48.1 Sesso: 64 maschi IMC medio: NR Fumatori: 17	2 (2.2%), 1 delle quali ha richiesto intervento di chirurgia vascolare nell'arteria poplitea	1 (1.1%)	MC	0	0	0
Orishi et al. ³²⁵ (Osservazionale)	326	Postop: calze elastiche compressive e dispositivi di compressione meccanica. Edoxaban per 1 settimana in tutti i pazienti.	Ecografia eseguita 1 mese prima e 7 giorni dopo l'intervento chirurgico	Età media: 61.7 Sesso: 151 maschi IMC medio: 25.2 Fumatori: 17	45 (13.8%)	0	0	0	0	0
Kobayashi et al. ³²⁶ (RCT)	135 66 edoxaban 69 non-edoxaban	Tutti hanno avuto calze elastiche e pompa plantare. Edoxaban 15/30 mg per 14 giorni. Gruppo "non-edoxaban": nessuna profilassi	Angiografia eseguita al 7° giorno postop	Età media: 66 Sesso: 45 maschi IMC medio: 25.6 Fumatori: 17	11 (16.7%) nel gruppo edoxaban; 15 (21.7%) nel gruppo non-edoxaban	4 (6%) nel gruppo edoxaban; 11 (15.9%) nel gruppo non-edoxaban	0	0	0	0
TEV= tromboembolismo venoso; TVP= trombosi venosa profonda; EP= embolia polmonare; ASA= acido acetilsalicilico; IMC= indice di massa corporea; NR= non riportato; RCT= studio controllato randomizzato										

Bibliografia

316. Sabzevari S, Ebrahimpour A, Roudi MK, Kachooei AR. High Tibial Osteotomy: A Systematic Review and Current Concept. *Arch Bone Jt Surg*. 2016 Jun;4(3):204-12.
317. Bala A, Huddleston JI 3rd, Goodman SB, Maloney WJ, Amanatullah DF. Venous Thromboembolism Prophylaxis After TKA: Aspirin, Warfarin, Enoxaparin, or Factor Xa Inhibitors? *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Sep;475(9):2205-13.
318. Tateiwa T, Ishida T, Masaoka T, Shishido T, Takahashi Y, Onozuka A, Nishida J, Yamamoto K. Clinical course of asymptomatic deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in Japanese patients. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2019 May-Aug;27(2):2309499019848095.
319. Zeng Y, Si H, Wu Y, Yang J, Zhou Z, Kang P, Pei F, Shen B. The incidence of symptomatic in-hospital VTEs in Asian patients undergoing joint arthroplasty was low: a prospective, multicenter, 17,660-patient-enrolled cohort study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019 Apr;27(4):1075-82.
320. Martin R, Birmingham TB, Willits K, Litchfield R, Lebel ME, Giffin JR. Adverse event rates and classifications in medial opening wedge high tibial osteotomy. *Am J Sports Med*. 2014 May;42(5):1118-26.
321. Miller BS, Downie B, McDonough EB, Wojtys EM. Complications after medial opening wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy*. 2009 Jun;25(6):639-46.
322. Sidhu R, Moatshe G, Firth A, Litchfield R, Getgood A. Low rates of serious complications but high rates of hardware removal after high tibial osteotomy with Tomofix locking plate. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021 Oct;29(10):3361-7.
323. Giuseffi SA, Replogle WH, Shelton WR. Opening-Wedge High Tibial Osteotomy: Review of 100 Consecutive Cases. *Arthroscopy*. 2015 Nov;31(11):2128-37.
324. Kubota M, Kim Y, Inui T, Sato T, Kaneko H, Ishijima M. Risk factor for venous thromboembolism after high tibial osteotomy -analysis of patient demographics, medical comorbidities, operative valuables, and clinical results. *J Orthop*. 2021 May 4;25:124-8.
325. Onishi S, Iseki T, Kanto R, Kanto M, Kambara S, Yoshiya S, Tachibana T, Nakayama H. Incidence of and risk factors for deep vein thrombosis in patients undergoing osteotomies around the knee: comparative analysis of different osteotomy types. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021 Oct;29(10):3488-94.

326. Kobayashi H, Akamatsu Y, Kumagai K, Kusayama Y, Ishigatsubo R, Mitsuhashi S, Kobayashi A, Aratake M, Saito T. The use of factor Xa inhibitors following opening-wedge high tibial osteotomy for venous thromboembolism prophylaxis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017 Sep;25(9):2929-35.

Q14 - È necessaria una profilassi di routine per il TEV nei pazienti con frattura isolata della rotula che possono richiedere o meno un intervento chirurgico?

Risposta/Raccomandazione. La tromboprofilassi di routine non è indicata per i pazienti con frattura isolata della rotula, ma deve essere presa in considerazione per i pazienti con fattori di rischio di TEV.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 93.02%, in disaccordo 6.98%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Il TEV, che comprende la TVP e l'EP, è una complicanza grave che si verifica nel 1.6-21% dei pazienti con fratture degli arti inferiori ³²⁷⁻³³⁰. I dati sull'incidenza del TEV nei pazienti con fratture isolate della rotula sono tuttavia limitati e l'uso di routine della tromboprofilassi è controverso. Tan et al. ³³¹ hanno condotto una revisione retrospettiva su 716 pazienti ricoverati presso un unico centro per studiare l'incidenza e la posizione della TVP postoperatoria nei pazienti sottoposti a sintesi chirurgica di fratture isolate della rotula. L'ecodoppler (DUS) è stato utilizzato per la diagnosi solo in pazienti con sospetto clinico di TVP. A tutti i pazienti durante il ricovero sono stati somministrati EBPM sottocutanea e SCD come parte della profilassi di routine del TEV. Dei 716 pazienti, 29 hanno avuto una diagnosi di TVP postoperatoria, con un'incidenza del 4.1%. La maggior parte delle TVP diagnosticate era situata distalmente (n = 22; 3.1%), mentre lo 0.98% (n = 7) era localizzata prossimalmente (cioè nella vena poplitea o prossimalmente). Non si ci sono stati casi di EP. Tan et al. ³³² hanno condotto uno studio simile esaminando la TVP preoperatoria in pazienti con fratture isolate di rotula utilizzando una metodologia quasi identica. Tuttavia, questo studio differiva dal precedente in quanto tutti i partecipanti sono stati sottoposti a DUS bilaterale degli arti inferiori al momento del ricovero e poi ogni tre giorni fino alla dimissione. Dei 790 pazienti inclusi, 35 hanno sviluppato una TVP preoperatoria (4.4%), ubicata distalmente nel 3.2% (n = 25) dei casi e prossimalmente nel 1.2% (n = 10). Al momento del ricovero non è stata rilevata alcuna TVP. Gli autori raccomandano la stratificazione del rischio individualizzata e la somministrazione precoce di anticoagulante ai pazienti con fattori di rischio (età ≥ 65 anni, D-dimero > 0.5 mg/l e albumina < 35 g/l). Analogamente, Wang et al. ³³³ hanno condotto un'analisi retrospettiva dell'incidenza

perioperatoria e della localizzazione della TVP a seguito di fratture isolate degli arti inferiori in pazienti che ricevevano tromboprofilassi di routine e monitoraggio della TVP con DUS. Nello studio è stata inclusa una piccola coorte di 59 pazienti con fratture isolate di rotula. Complessivamente, nel gruppo con fratture di rotula 15 (25.4%) pazienti hanno sviluppato una TVP, che era prossimale in un paziente (1.7%) e distale negli altri (23.7%), e nessun paziente ha sviluppato un'EP sintomatica. Gli autori hanno concluso che l'incidenza perioperatoria della TVP a seguito di fratture isolate degli arti inferiori è alta, sebbene la maggior parte delle TVP fosse distale e il tasso di EP sintomatica fosse basso.

Solo uno studio ha valutato il tasso di TEV in pazienti con frattura di rotula che non hanno ricevuto alcuna tromboprofilassi. Selby et al. hanno condotto uno studio prospettico multicentrico in una popolazione di pazienti con una varietà di fratture isolate degli arti inferiori che comprendevano fratture della tibia, del perone, della caviglia, della rotula e del piede³³⁴, includendo sia fratture trattate chirurgicamente sia fratture trattate in modo conservativo. L'82% dei pazienti è stato immobilizzato con un gesso o un tutore per una media di 42 giorni e tutti i pazienti sono stati seguiti con un colloquio telefonico a due, sei e dodici settimane per determinare la prevalenza di TEV sintomatico. Il sospetto di TVP ed EP è stato studiato in modo standardizzato utilizzando DUS e angio-TC polmonare. Complessivamente sono stati arruolati 1200 pazienti, di cui 60 (5%) avevano fratture della rotula. In totale, si sono verificati sette eventi di TEV confermati (0.6%), di cui due TVP prossimali (0.17%), tre TVP distali del polpaccio (0.25%) e due EP (0.17%). Non si sono avute EP fatali. I tassi complessivi degli eventi erano troppo bassi per consentire analisi multivariate per i fattori predittivi di TEV. Poiché non è stata riportata una ripartizione del TEV per sede della frattura, la vera incidenza di TEV nei pazienti con fratture isolate della rotula non è chiara.

Anche numerosi studi su database di grandi dimensioni hanno esaminato l'incidenza di TEV conseguente a frattura di rotula isolata trattata chirurgicamente in popolazioni che includevano sia pazienti sottoposti a profilassi di routine sia pazienti che non ricevevano profilassi. Warren et al. hanno utilizzato il database dell'*American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* (ACSNSQIP) per valutare l'incidenza annuale di eventi trombotici a 30 giorni per una varietà di fratture isolate degli arti inferiori dal 2008 al 2016³²⁷. Complessivamente, sono stati identificati 2825 pazienti con frattura di rotula trattata chirurgicamente. Il tasso di TEV in questa coorte era 0.9% (n = 26), con 18 TVP (0.6%) e 11 EP (0.4%). Gli autori hanno concluso che i tassi di TEV dal 2008 al 2016 sono rimasti relativamente invariati e che le linee

guida sul tromboembolismo dovrebbero essere riesaminate. In modo analogo, anche Kapilow et al.³³⁵ utilizzando il database NSQIP hanno pubblicato una revisione retrospettiva che riportava i risultati a breve termine dopo trattamento chirurgico di fratture di rotula isolate in una popolazione di 1721 pazienti di età ≥ 65 anni. Complessivamente, solo 13 (0.8%) di questi pazienti hanno sviluppato TEV, ma gli autori hanno segnalato che questo gruppo di pazienti era a maggior rischio di ospedalizzazione prolungata, dimissione presso una struttura, riammissione o reintervento non pianificati e complicanze del sito chirurgico nei primi 30 giorni.

Nel complesso, gli studi che hanno utilizzato una tromboprofilassi di routine in tutti i pazienti hanno riscontrato un'incidenza di TVP dopo frattura isolata di rotula che variava da 4.1% a 25.4%, senza registrare alcun caso di EP³³¹⁻³³³. L'ampio intervallo di incidenza riferito per la TVP è stato influenzato dalle diverse metodologie utilizzate. Ad esempio, nello studio di Tan et al.³³¹, che ha riportato il tasso di TEV più basso (4.1%), sono stati sottoposti a DUS solo i pazienti sintomatici e nel calcolo dell'incidenza di TVP non sono stati inclusi i trombi nelle vene intermuscolari. Al contrario, Wang et al.³³³ hanno sottoposto tutti i pazienti a *screening* di routine con DUS e hanno incluso anche i trombi nelle vene intramuscolari, il che ha determinato la più alta incidenza di TEV riportata (25.4%). Va notato che se si esclude lo studio di Wang et al.³³³, la più alta incidenza riportata di TVP scende da 25.4% a 4.4%. Ciò evidenzia la grande discrepanza tra studi che utilizzano *endpoint* clinici e studi che utilizzano *screening* strumentali.

I grandi studi di coorte che hanno utilizzato il database NSQIP non hanno valutato l'uso di routine della profilassi del TEV rispetto a un controllo; tuttavia, sono stati rilevati tassi di TEV molto più bassi, tra 0.8 e 0.9%^{327,335}. Purtroppo, il database NSQIP non include la profilassi per TEV, quindi non è chiaro se sia stata attuata una profilassi e, nel caso, di quale specifico tipo. Questi studi avevano anche la dimensione campionaria più ampia rispetto a tutti gli altri considerati ed erano gli unici non limitati a un singolo centro, il che conferisce maggiore potenza e generalizzabilità ai loro risultati.

In tutti gli studi, la TVP distale è risultata più comune della TVP prossimale. È ampiamente accettato che la TVP prossimale rappresenti un rischio maggiore per lo sviluppo di EP e richieda ulteriore trattamento, mentre la rilevanza clinica della TVP distale rimane incerta e il rischio di propagazione prossimale non è ben stabilito^{333,334}. Il trattamento delle TVP distali non è standardizzato e può consistere nel monitoraggio con scansioni seriali oppure nel trattamento solerte con anticoagulanti. Il tasso di TVP prossimale riportato in questi studi è

basso, da 0.17% a 1.2% ³³¹⁻³³³ e quello di EP è ancora più basso, da 0% a 0.4% ^{327,331-334}. Sebbene il tasso di TEV sia risultato molto basso, numerosi studi su fratture isolate della rotula hanno utilizzato la profilassi di routine del TEV ma in letteratura non esistono studi in cui la tromboprofilassi sia stata randomizzata. Pertanto, la raccomandazione di utilizzare di routine la profilassi o tralasciarla resta difficile da valutare. A prescindere dalle varie metodologie utilizzate negli studi, i tassi universalmente bassi di TVP prossimale ed EP andrebbero considerati nella decisione sull'utilizzo di una tromboprofilassi di routine nei pazienti con frattura isolata della rotula. Potrebbe essere più sicuro e più conveniente iniziare la tromboprofilassi solo nei pazienti con fattori di rischio per il TEV, come gli anziani, i pazienti con degenza più lunga, tempo operatorio più lungo o aritmia ^{331,332}. Tuttavia, considerati i limiti dei dati disponibili, sono necessari ulteriori studi che confrontino l'uso di profilassi per il TEV rispetto all'assenza di profilassi nei pazienti con frattura isolata della rotula.

Bibliografia

327. Warren JA, Sundaram K, Hampton R, Billow D, Patterson B, Piuze NS. Venous thromboembolism rates remained unchanged in operative lower extremity orthopaedic trauma patients from 2008 to 2016. *Injury*. 2019 Oct; 50(10):1620-6.
328. Lapidus LJ, Ponzer S, Pettersson H, de Bri E. Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery - an observational study of 45968 consecutive procedures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Jun 4;14:177.
329. Park SJ, Kim CK, Park YS, Moon YW, Lim SJ, Kim SM. Incidence and Factors Predicting Venous Thromboembolism After Surgical Treatment of Fractures Below the Hip. *J Orthop Trauma*. 2015 Oct;29(10):e349-54.
330. Tan L, Qi B, Yu T, Wang C. Incidence and risk factors for venous thromboembolism following surgical treatment of fractures below the hip: a metaanalysis. *Int Wound J*. 2016 Dec;13(6):1359-71.
331. Tan Z, Hu H, Deng X, Zhu J, Zhu Y, Ye D, Cheng X, Zhang Y. Incidence and risk factors for deep venous thrombosis of lower extremity after surgical treatment of isolated patella fractures. *J Orthop Surg Res*. 2021 Jan 28;16(1):90.
332. Tan Z, Hu H, Wang Z, Wang Y, Zhang Y. Prevalence and risk factors of preoperative deep venous thrombosis in closed patella fracture: a prospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2021 Jun 23;16(1):404.

333. Wang H, Kandemir U, Liu P, Zhang H, Wang PF, Zhang BF, Shang K, Fu YH, Ke C, Zhuang Y, Wei X, Li Z, Zhang K. Perioperative incidence and locations of deep vein thrombosis following specific isolated lower extremity fractures. *Injury*. 2018 Jul; 49(7):1353-7.
334. Selby R, Geerts WH, Kreder HJ, Crowther MA, Kaus L, Sealey F. Symptomatic venous thromboembolism uncommon without thromboprophylaxis after isolated lower-limb fracture: the knee-to-ankle fracture (KAF) cohort study. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 May 21;96(10):e83.
335. Kapilow J, Ahn J, Gallaway K, Sorich M. Early Outcomes After Surgical Management of Geriatric Patella Fractures. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2021 Jan 24;12:2151459320987699.

Q15 - La tecnica WALANT per l'osteosintesi della frattura di tibia/perone ha un rischio maggiore di eventi di TEV?

Risposta/Raccomandazione. Non è noto se l'anestesia locale da sveglio senza tourniquet (*wide-awake local anesthesia no tourniquet* [WALANT]) per l'osteosintesi di una frattura di tibia/perone abbia un rischio maggiore di TEV rispetto ad altre tecniche per questo tipo di frattura. Si raccomanda di utilizzare la profilassi anticoagulante secondo le linee guida per la tromboprofilassi esistenti, indipendentemente dalla tecnica utilizzata.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.35%, in disaccordo 4.65%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. La WALANT è una tecnica chirurgica descritta per la prima volta dal Dr. Donald H. Lalonde per la chirurgia del polso e della mano³³⁶. La sua esecuzione prevede che il chirurgo inietti una miscela di lidocaina ed epinefrina nel sito chirurgico. La lidocaina fornisce l'anestesia chirurgica e consente al paziente di rimanere comodamente sveglio durante l'intervento chirurgico, mentre l'epinefrina aiuta nell'emostasi ed elimina la necessità di tourniquet³³⁶. Oltre alla chirurgia del polso e della mano, la WALANT è stata utilizzata con successo per la sintesi con placca di fratture del radio distale³³⁷ e fratture della clavicola³³⁸. L'applicazione con successo della tecnica WALANT per la sintesi di fratture dell'arto superiore ha stimolato gli studi sulla sua utilità per le fratture dell'arto inferiore.

La letteratura sull'uso della tecnica WALANT nelle fratture degli arti inferiori è limitata. È stato identificato un *case report*, pubblicato come abstract per un incontro scientifico, che descrive l'uso di WALANT in un

paziente sottoposto a intervento di sintesi con placca di una frattura della rotula, per il quale gli autori non hanno riportato complicanze ³³⁹. Li et al. hanno descritto una serie prospettica di casi costituita da 13 pazienti in cui è stata utilizzata la tecnica WALANT per fratture malleolari e non si è avuta alcuna complicanza, TEV compreso ³⁴⁰. Bilgetekin et al. hanno condotto una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche di 31 pazienti sottoposti a tecnica WALANT per chirurgia del piede e della caviglia ³⁴¹. Venti di questi pazienti presentavano fratture malleolari e non sono state riportate complicanze, TEV compreso. Poggetti et al. hanno studiato l'uso di tecnica WALANT per la rimozione di mezzi di sintesi dal perone distale ³⁴². Nel loro studio, 60 pazienti in lista per la rimozione dei mezzi di sintesi dal perone distale, dopo riduzione a cielo aperto e sintesi interna, sono stati randomizzati per tecnica WALANT o blocco del nervo sciatico e femorale guidato da stimolazione con uso di tourniquet. L'esito primario non è stato definito e, come negli studi precedenti, non è stato riportato alcun TEV ³⁴². Nel complesso, questi studi sono limitati dalla loro dimensione esigua, eterogeneità e potenza insufficiente per rilevare le complicanze tromboemboliche. Ne consegue che il rischio di TEV nei pazienti sottoposti a tecnica WALANT per la sintesi di fratture di tibia/perone rimane scarsamente definito e non è possibile raccomandare un regime anticoagulante specifico per la tromboprofilassi.

Bibliografia

336. Lalonde D, Martin A. Epinephrine in local anesthesia in finger and hand surgery: the case for wide-awake anesthesia. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013 Aug; 21(8):443-7.
337. Huang YC, Hsu CJ, Renn JH, Lin KC, Yang SW, Tarng YW, Chang WN, Chen CY. WALANT for distal radius fracture: open reduction with plating fixation via wide-awake local anesthesia with no tourniquet. *J Orthop Surg Res*. 2018 Aug 6; 13(1):195.
338. Ahmad AA, Ubaidah Mustapa Kamal MA, Ruslan SR, Abdullah S, Ahmad AR. Plating of clavicle fracture using the wide-awake technique. *J Shoulder Elbow Surg*. 2020 Nov;29(11):2319-25.
339. Shamsudin Z, Ahmad AA, Ahmad AR. Patella Fracture Fixation Via Wide Awake Local Anesthesia No Tourniquet (Walant) Technique. *Orthop J Sports Med*. 2020; 8(5_suppl5):2325967120S00087.
340. Li YS, Chen CY, Lin KC, Tarng YW, Hsu CJ, Chang WN. Open reduction and internal fixation of ankle fracture using wide-awake local anaesthesia no tourniquet technique. *Injury*. 2019 Apr;50(4):990-4.
341. Bilgetekin YG, Kuzucu Y, " Ozt"urk A, Y"uksel S, Atilla HA, Ersan " O. The use of the wide-awake local anesthesia no tourniquet technique in foot and ankle injuries. *Foot Ankle Surg*. 2021 Jul;27(5):535-8.

342. Poggetti A, Del Chiaro A, Nicastro M, Parchi P, Piolanti N, Scaglione M. A local anesthesia without tourniquet for distal fibula hardware removal after open reduction and internal fixation: the safe use of epinephrine in the foot. A randomized clinical study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018 Nov-Dec; 32(6)(Suppl. 1):57-63.

Q16 - I pazienti sottoposti a rimozione dei mezzi di sintesi dall'arto inferiore necessitano di una profilassi di routine per il TEV?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti sottoposti a intervento di rimozione dei mezzi di sintesi dagli arti inferiori sono a basso rischio di TEV. Pertanto, la tromboprofilassi di routine del TEV non è raccomandata.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 95.56%, in disaccordo 2.22%, astenuti 2.22% (forte consenso).

Razionale. Il TEV colpisce migliaia di persone nel mondo ogni anno e la chirurgia degli arti inferiori è un noto fattore di rischio acquisito ³⁴³. Purtroppo, esistono prove scarse in merito al TEV dopo l'intervento di rimozione dei mezzi di sintesi dagli arti inferiori.

La revisione sistematica della letteratura, utilizzando i termini di ricerca riportati in Appendice, non ha individuato studi che affrontino direttamente le complicanze tromboemboliche o la tromboprofilassi nella rimozione di mezzi di sintesi dagli arti inferiori. Fenelon et al. hanno eseguito una revisione retrospettiva di 10 anni delle complicanze a seguito di 1482 casi di osteosintesi a cielo aperto (ORIF) della caviglia e non hanno identificato alcuna TVP o EP nei 185 casi (12.5%) che hanno subito la rimozione dei mezzi di sintesi durante il periodo di follow-up; comunque, l'uso di tromboprofilassi non è stato riportato ³⁴⁴. Kovar et al. hanno pubblicato uno studio descrittivo dei risultati ottenuti in 16 anni esaminando le complicanze successive alla rimozione dei mezzi di sintesi nelle fratture di femore prossimale e hanno riferito che nessuna delle 61 complicanze osservate nei 428 interventi esaminati era TVP o EP. Comunque, non è stato specificato se fosse stata attuata una tromboprofilassi ³⁴⁵.

Le linee guida di pratica clinica pubblicate dall'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) ³⁴⁶, dall'ACCP ³⁴⁷ e dall'*American College of Foot and Ankle Surgeons* (ACFAS) ³⁴⁸ non affrontano specificamente la rimozione dei mezzi di sintesi. Le linee guida del NICE ³⁴⁹ raccomandano l'uso di anticoagulanti dopo un intervento chirurgico al piede e alla caviglia se è prevista un'immobilizzazione

prolungata o il tempo chirurgico è superiore a 90 minuti, oppure quando il rischio di sviluppare TEV supera il rischio emorragico ³⁵⁰. Queste raccomandazioni potrebbero essere estrapolate per i casi di rimozione dei mezzi di sintesi dagli arti inferiori, sebbene non siano specificamente destinate a questo contesto.

La conoscenza della triade di Virchow (ipercoagulabilità, lesione endoteliale e stasi venosa) e della patogenesi della malattia tromboembolica possono aiutare a guidare la tromboprofilassi in situazioni individuali in cui non esistano prove specifiche ³⁵¹. La rimozione dei mezzi di sintesi potrebbe essere stratificata come complicata o non complicata rispetto alla difficoltà di rimozione, al tempo chirurgico, alla manipolazione dell'osso, all'uso di tourniquet e alla necessità di anestesia generale. Benché tutto ciò possa sembrare logico, attualmente non ci sono prove a sostegno di questa pratica. I medici possono combinare le raccomandazioni delle linee guida destinate ad altri gruppi di pazienti con i fattori di rischio di TEV dei singoli pazienti ^{352,353}. Il punteggio di Caprini, sebbene non specificamente validato in questo contesto, può essere utilizzato per guidare le decisioni sulla profilassi del TEV ³⁵³. Tale punteggio, che è stato validato in oltre 100 studi in tutto il mondo che hanno coinvolto più di 250000 pazienti ³⁵⁴, contiene elementi specifici per la chirurgia ortopedica, ma la rimozione dei mezzi di sintesi non è stata valutata in modo indipendente.

In conclusione, non ci sono prove che la rimozione dei mezzi di sintesi dagli arti inferiori aumenti in modo indipendente il rischio di TEV rispetto ai fattori di rischio del paziente. Non ci sono linee guida o prove per questo specifico intervento chirurgico; perciò, si raccomanda di effettuare una valutazione completa dei fattori di rischio per facilitare il processo decisionale. Se si individuano fattori di rischio sufficienti, si deve prendere in considerazione la tromboprofilassi meccanica e/o farmacologica soppesandola rispetto ai suoi potenziali rischi. Tuttavia, resta sconosciuto cosa esattamente si configuri come rischio sufficiente, specialmente in questo contesto di rimozione dei mezzi di sintesi dagli arti inferiori. Sono quindi necessari ulteriori studi sull'argomento per formulare raccomandazioni più specifiche e basate su prove.

Bibliografia

343. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, Girard P, Llau J, Mouret P, Fisher W, Mart'inez-Mart'in J, Duverger D, Deygas B, Presles E, Cucherat M, Mismetti P; PRONOMOS Investigators. Rivaroxaban or Enoxaparin in Nonmajor Orthopedic Surgery. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1916-25.

344. Fenelon C, Murphy EP, Galbraith JG, Kearns SR. The burden of hardware removal in ankle fractures: How common is it, why do we do it and what is the cost? A ten-year review. *Foot Ankle Surg.* 2019 Aug;25(4):546-9.
345. Kovar FM, Strasser E, Jaendl M, Endler G, Oberleitner G. Complications following implant removal in patients with proximal femur fractures – an observational study over 16 years. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015 Nov;101(7):785-9.
346. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AC Jr, Boggio LN, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Apr 18;94(8):746-7.
347. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
348. Fleischer AE, Abicht BP, Baker JR, Boffeli TJ, Jupiter DC, Schade VL. American College of Foot and Ankle Surgeons' clinical consensus statement: risk, prevention, and diagnosis of venous thromboembolism disease in foot and ankle surgery and injuries requiring immobilization. *J Foot Ankle Surg.* 2015 May-Jun; 54(3):497-507.
349. National Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolism in over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018. Accessed August 5, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493720/>
350. Carr P, Ehredt DJ Jr, Dawoodian A. Prevention of Deep Venous Thromboembolism in Foot and Ankle Surgery. *Clin Podiatr Med Surg.* 2019 Jan; 36(1):21-35.
351. Ozcan M, Erem M, Turan FN. Symptomatic Deep Vein Thrombosis Following Elective Knee Arthroscopy Over the Age of 40. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029619852167.
352. Sloan M, Sheth N, Lee GC. Is Obesity Associated With Increased Risk of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism After Hip and Knee Arthroplasty? A Large Database Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Mar;477(3):523-32.

353. Golemi I, Salazar Adum JP, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Dis Mon.* 2019 Aug;65(8):249-98.

354. Cronin M, Dengler N, Krauss ES, Segal A, Wei N, Daly M, Mota F, Caprini JA. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029619838052.

Q17 - I pazienti sottoposti a rimozione dei mezzi di sintesi dall'arto superiore necessitano di una profilassi di routine per il TEV?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti sottoposti a rimozione dei mezzi di sintesi dall'arto superiore sono a rischio estremamente basso di TEV, pertanto l'uso di routine della tromboprofilassi non è necessario. L'uso di ASA come profilassi per il TEV può essere preso in considerazione per i pazienti ad alto rischio di TEV.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 97.78%, in disaccordo 2.22%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Sebbene la trombosi venosa profonda degli arti superiori (TVAS) sia una complicanza rara dopo un intervento chirurgico sugli arti superiori, può avere conseguenze gravi ³⁵⁵. Nell'ultimo decennio alcuni studi hanno riportato un aumento del rischio di TVAS in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica elettiva dell'arto superiore ^{356,357}. Questo riscontro ha sollevato degli interrogativi sul ruolo della profilassi farmacologica per questo tipo di interventi. Vari studi dimostrano che la chirurgia dell'arto superiore può essere associata a trombosi degli arti superiori e inferiori ³⁵⁸. Basat et al. ³⁵⁹ hanno documentato un caso di TVP della vena brachiale che ha portato a tromboembolia polmonare massiva dopo il trattamento chirurgico di una pseudoartrosi ulnare 4 mesi dopo una precedente sintesi interna. L'intervento è durato 110 minuti di cui 85 con tourniquet. Gli autori hanno suggerito l'uso di una profilassi con EBPM dopo interventi chirurgici agli arti superiori che richiedono un'immobilizzazione prolungata. Tuttavia, l'intervento ha incluso anche il prelievo di un innesto osseo autologo dalla cresta iliaca. Molti *case report* hanno documentato eventi di TVAS dopo trattamento conservativo di fratture della clavicola ³⁶⁰⁻³⁶³ e della diafisi omerale ³⁶⁴. Pearsall et al. ³⁶⁵ hanno riferito un caso di trombosi della vena giugulare interna dopo il trattamento di una pseudoartrosi dell'omero che era consistito nella rimozione dei mezzi di sintesi, seguita da innesto di osso iliaco e posizionamento di una nuova placca sulla diafisi omerale.

I casi riportati confermano che la TVP degli arti superiori e inferiori può verificarsi in relazione a un intervento chirurgico sull'arto superiore. Tuttavia, questi studi non forniscono alcuna prova che la chirurgia dell'arto superiore conferisca al paziente un rischio aggiuntivo di tromboembolismo rispetto a quello risultante da fattori relativi al singolo paziente. Questi eventi generano sintomi in un numero relativamente esiguo di casi, ma i tassi di malattia asintomatica possono essere più elevati. Per il momento, la reale portata del problema non è definita, il che rende difficile la valutazione e la gestione del rischio.

Il rischio di complicanze a seguito di TVAS, che comprendono la sindrome post-trombotica e l'EP, è sostanzialmente più elevato rispetto a una TVP dell'arto inferiore^{355,366}. I fattori di rischio per TVAS includono tumore maligno, età superiore a 60 anni, disidratazione, trombofilia nota, obesità, storia di TVP, uso di contraccettivo orale o terapia ormonale, vene varicose con flebite, comorbilità multiple e gravidanza³⁶⁷⁻³⁶⁹. Inoltre, Hastie et al. hanno valutato l'incidenza di TEV in 3357 interventi sugli arti superiori e hanno scoperto che il fattore comune più eclatante nei pazienti che avevano subito eventi di TVAS era la forte storia familiare o personale di TVP o EP³⁵⁷.

Un intervento chirurgico che determini una riduzione della mobilità è un fattore di rischio per TEV riconosciuto³⁷⁰. Il grado esatto di riduzione della mobilità non è stato stabilito, sebbene uno studio abbia rilevato che una mobilità ridotta per 3 giorni o più era associata a un aumento del rischio di TVP sintomatica degli arti inferiori³⁷¹. Recentemente Lv et al.³⁷² hanno riportato un caso di EP dopo un intervento di sintesi esterna e interna di radio e ulna distali con TVP nelle vene tibiali posteriori bilaterali. Tuttavia, l'intervento si è prolungato (4 ore), è stato prelevato un innesto iliaco e, come riportato, il paziente è stato riluttante ad alzarsi dal letto per 3 giorni a causa del dolore. Sebbene la maggior parte degli interventi di rimozione dei mezzi di sintesi dall'arto superiore possa sembrare semplice con basso rischio di complicanze, in certe situazioni tali interventi possono diventare impegnativi. Determinati fattori, come il tempo chirurgico prolungato, l'eccessiva manipolazione ossea e l'uso di tourniquet, possono esporre i pazienti a un rischio maggiore di complicanze dopo l'intervento³⁷³.

Non c'è consenso in merito al ruolo ed efficacia delle misure di profilassi nella prevenzione della TVAS dopo un intervento chirurgico di rimozione dei mezzi di sintesi. In generale, le linee guida esistenti per la profilassi del TEV nella chirurgia elettiva dell'arto superiore non sono chiare e le raccomandazioni contraddittorie non sono d'aiuto.

L'AAOS e l'ACCP³⁷⁴ non forniscono linee guida specifiche per l'uso di profilassi dopo interventi ortopedici elettivi all'arto superiore. Le linee guida del NICE³⁶⁸ del Regno Unito raccomandano la profilassi del TEV negli interventi ortopedici maggiori, intesi come interventi di artroprotesi dell'anca e del ginocchio e interventi chirurgici agli arti superiori di durata superiore a 90 minuti. Le linee guida per il TEV del SIGN raccomandano che questa durata sia il tempo totale dell'intervento, compreso il tempo per somministrare un anestetico³⁷⁵. Non ci sono prove per gli specifici tempi indicati e per questo motivo le linee guida prodotte dal SIGN si riferiscono solo all'"immobilità prolungata" associata a interventi ortopedici o all'immobilizzazione mediante gesso. Le linee guida esistenti sono coerenti nel raccomandare una valutazione del rischio per ciascun paziente. Questo deve essere lo standard di cura e dovrebbe far parte del processo di consenso durante il quale vengono presi in considerazione il rischio emorragico e quello tromboembolico³⁵⁸. Inoltre, si raccomanda che la profilassi meccanica sia offerta di routine ai pazienti sottoposti a chirurgia elettiva dell'arto superiore al momento del ricovero e proseguita fino alla dimissione, a meno che non si ravveda una specifica controindicazione³⁷⁴. La profilassi farmacologica (ad es. ASA, ENF, EBPM, inibitori del fattore Xa, inibitori della trombina o warfarin) può essere considerata quando si ritiene che i pazienti abbiano un rischio aumentato di TEV sulla base degli specifici fattori di rischio correlati al paziente bilanciati rispetto al rischio emorragico³⁵⁸. Comunque, è probabile che la profilassi farmacologica non sia necessaria se tali pazienti sono in grado di tornare rapidamente al livello di mobilità precedente. Per coloro che non possono farlo, si consiglia la profilassi farmacologica senza alcuna raccomandazione sulla sua durata dopo l'intervento chirurgico³⁵⁸. Per tutte le forme di profilassi farmacologica il rischio emorragico deve essere soppesato attentamente prima di iniziare la terapia. Non esistono prove in merito alla durata della profilassi, tuttavia gli autori raccomandano almeno 2 settimane se viene somministrata una profilassi farmacologica, poiché il rischio di TVP è più alto nelle prime 2 settimane dopo l'intervento chirurgico.

In conclusione, non ci sono prove che indichino che la rimozione elettiva dei mezzi di sintesi dall'arto superiore comporti di per sé un rischio aggiuntivo di TEV. La qualità di queste prove è scarsa e dovrebbero essere intraprese ulteriori ricerche per esaminare l'entità del problema e qualsiasi rischio specifico associato a questi interventi. A causa della scarsità di studi che valutano l'efficacia della profilassi per la TVAS dopo rimozione dei mezzi di sintesi, non è possibile formulare raccomandazioni specifiche per la scelta della tromboprofilassi e la sua durata dopo questo tipo di interventi. Sembra ragionevole adottare un approccio multimodale che

prevede che tutti i pazienti siano sottoposti a profilassi meccanica e che la profilassi farmacologica sia riservata ai pazienti ad alto rischio di TEV.

Bibliografia

355. Sindhu KK, Cohen B, Blood T, Gil JA, Owens B. Upper Extremity Deep Venous Thrombosis Prophylaxis After Elective Upper Extremity Surgery. *Orthopedics*. 2018 Jan 1;41(1):21-7.
356. Dattani R, Smith CD, Patel VR. The venous thromboembolic complications of shoulder and elbow surgery: a systematic review. *Bone Joint J*. 2013 Jan;95-B(1):70-4.
357. Hastie GR, Pederson A, Redfern D. Venous thromboembolism incidence in upper limb orthopedic surgery: do these procedures increase venous thromboembolism risk? *J Shoulder Elbow Surg*. 2014 Oct;23(10):1481-4.
358. Anakwe RE, Middleton SD, Beresford-Cleary N, McEachan JE, Talwalkar SC. Preventing venous thromboembolism in elective upper limb surgery. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013 Mar;22(3):432-8.
359. Basat HC, Kalem M, Binnet MS, Demirtas, M. Pulmonary thromboembolism after surgical treatment of ulnar pseudoarthrosis: a case report. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2011;45(4):284-7.
360. Jones RE, McCann PA, Clark DA, Sarangi P. Upper limb deep vein thrombosis: a potentially fatal complication of a clavicle fracture. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010 Jul; 92(5):W36-8.
361. Peivandi MT, Nazemian Z. Clavicular fracture and upper-extremity deep venous thrombosis. *Orthopedics*. 2011 Mar 11;34(3):227.
362. Ranke H, M'ardian S, Haas NP, Baecker H. [Thrombosis of the subclavian vein after conservative treatment of a clavicular fracture: A rare complication]. *Unfallchirurg*. 2016 Mar;119(3):255-8.
363. Adla DN, Ali A, Shahane SA. Upper-extremity deep-vein thrombosis following a clavicular fracture. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2004 Sep;14(3):177-9.
364. Sawyer GA, Hayda R. Upper-extremity deep venous thrombosis following humeral shaft fracture. *Orthopedics*. 2011 Jan 1;34(2):141.
365. Pearsall AW 4th, Stokes DA, Russell GV Jr. Internal jugular deep venous thrombosis after surgical treatment of a humeral nonunion: a case report and review of the literature. *J Shoulder Elbow Surg*. 2004 Jul-Aug;13(4):459-62.

366. Spaniolas K, Velmahos GC, Wicky S, Nussbaumer K, Petrovick L, Gervasini A, De MoyaM, Alam HB. Is upper extremity deep venous thrombosis underdiagnosed in trauma patients? *Am Surg*. 2008 Feb;74(2):124-8.
367. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Nov;3(11):2471-8.
368. Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital | Guidance | NICE. Accessed June 27, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg92>
369. Whiting PS, White-Dzuro GA, Greenberg SE, VanHouten JP, Avilucea FR, Obremskey WT, Sethi MK. Risk Factors for Deep Venous Thrombosis Following Orthopaedic Trauma Surgery: An Analysis of 56,000 patients. *Arch Trauma Res*. 2016 Jan 23;5(1):e32915.
370. Bosson JL, Pouchain D, Bergmann JF; ETAPE Study Group. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med*. 2006 Aug;260(2):168-76.
371. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, Zebala LP, Lee CE, Finke NM, Tamhane A, Reyna JJ. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis. *Int Angiol*. 2000 Mar;19(1):47-51.
372. Lv B, Xue F, Shen YC, Hu FB, Pan MM. Pulmonary thromboembolism after distal ulna and radius fractures surgery: A case report and a literature review. *World J Clin Cases*. 2021 Jan 6;9(1):197-203.
373. McLendon K, Goyal A, Bansal P, Attia M. Deep Venous Thrombosis Risk Factors. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2021.
374. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141(2)(Suppl):e278S-325S.
375. Prevention and management of venous thromboembolism. SIGN. Accessed June 28, 2021. <https://testing36.scot.nhs.uk>

Colonna vertebrale

Q1 - Lo *screening* di routine per la TVP è necessario nel periodo preoperatorio e/o postoperatorio per i pazienti sottoposti a interventi alla colonna vertebrale?

Risposta/Raccomandazione. Lo *screening* di routine per la trombosi venosa profonda (TVP) nei pazienti sottoposti a interventi alla colonna vertebrale non svolge alcun ruolo. La sorveglianza con ecodoppler può essere presa in considerazione nei pazienti chirurgici ad alto rischio: individui più anziani, con lesioni alla colonna vertebrale, storia personale di tromboembolismo venoso (TEV), tumori maligni, mielopatia spondiloscopica cervicale (CSM) e/o non deambulanti.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.43%, in disaccordo 3.57%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Il TEV è una complicanza della chirurgia ortopedica maggiore e della chirurgia vertebrale. L'incidenza di TEV riportata nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale varia da 0.29% a 31%¹⁻³, mentre i tassi complessivi di embolia polmonare (EP) e mortalità associata sono rispettivamente 1.38% e 0.34%²⁻⁵.

Sebbene la flebografia sia stata utilizzata per la diagnosi di TVP, non è adatta per lo *screening* di routine di pazienti asintomatici a causa di possibili complicanze, problemi tecnici, costi e invasività⁶. Analogamente, l'uso del D-dimero, un sottoprodotto della fibrinolisi⁷, come strumento di *screening* ha dimostrato mancanza di sensibilità e specificità nel rilevare il TEV dopo l'intervento di artroprotesi dell'anca⁸⁻¹². L'ecografia, d'altra parte, è diventata il principale metodo non invasivo per indagare la sospetta TVP delle vene femorali e poplitee⁹. L'ecografia standard ha mostrato una sensibilità relativamente alta per la TVP prossimale (> 90%) o per la TVP al di sotto del ginocchio (circa 60%) in una revisione sistematica di studi diagnostici di coorte¹³. L'ecografia duplex (DUS) ha anche migliorato la precisione e l'efficienza nella diagnosi di TVP rispetto alla maggior parte delle tecniche non invasive¹⁴. Inoltre, la combinazione del test del D-dimero con l'ecografia nei pazienti con lesione acuta del midollo spinale ha migliorato la rilevazione del TEV rispetto al solo test del D-dimero¹⁵. Rimane comunque controverso l'uso dello *screening* di routine per la TVP nel perioperatorio per i pazienti sottoposti a interventi alla colonna vertebrale. Un'ampia revisione sistematica della letteratura ha portato a individuare un totale di 26 articoli che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione; gli articoli sono stati selezionati per l'estrazione dei dati dopo un riesame completo e le informazioni relative ad anno di pubblicazione, livello di evidenza, numero di pazienti, metodi di *screening*, tempistica dello *screening*, metodi

di profilassi e incidenza di TEV sono riassunte nella Tabella I. Alcuni studi sconsigliano lo *screening* per i pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale mentre altri riconoscono che solo i pazienti ad alto rischio possono trarne beneficio. Sulla base della letteratura disponibile, i fattori che aumentano il rischio di TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale possono essere ravvisati in pazienti più anziani, lunghi periodi di allettamento a causa di paralisi e dolore, livelli elevati di D-dimero, maggiore durata dell'operazione, perdita ematica e trasfusione intraoperatoria, storia pregressa di TEV, fratture, carico di comorbidità e chirurgia oncologica ¹⁶⁻⁴⁴. Gli studi che riportano i tassi di TVP e/o EP variano nel tipo di intervento chirurgico considerato e nei metodi utilizzati per rilevare la TVP, che vanno dall'esame clinico ^{28,29} allo *screening* DUS ^{3,22,24-27,30-32,35,38-40,43,44}, allo *screening* con tomografia computerizzata avanzata (TC) ³⁴, al test del D-dimero combinato con DUS e/o TC avanzata ^{18,33,36,37,41,42} e alla flebografia ⁵.

Cinque articoli hanno raccomandato lo *screening* di routine preoperatorio e/o postoperatorio per la TVP. Liu et al. hanno esaminato lo *screening* di routine della TVP in uno studio trasversale retrospettivo ⁴⁰, riscontrando che su 396 pazienti con CSM, 16 (4%) avevano una TVP preoperatoria. Gli autori hanno concluso che lo *screening* preoperatorio dovrebbe essere preso in considerazione per i pazienti con CSM, e in particolare in quelli più anziani e in coloro che hanno CSM da più lungo tempo o una scarsa mobilità degli arti inferiori o una storia di malattie cardiache. Oda et al. hanno valutato la comparsa di TVP dopo chirurgia vertebrale posteriore ⁵ in una coorte di pazienti in cui non sono stati utilizzati né metodi meccanici né farmaci anticoagulanti per la profilassi del TEV. La flebografia ascendente bilaterale è stata eseguita entro 14 giorni dall'intervento chirurgico. Nessun paziente ha manifestato segni clinici di TVP ed EP, ma la flebografia ha evidenziato TVP in 17 pazienti (15.5%), 16 dei quali avevano trombi distali mentre solo uno aveva un trombo prossimale. Gli autori hanno ipotizzato che la prevalenza di TVP dopo un intervento di chirurgia vertebrale posteriore sia più alta di quanto generalmente riconosciuto. Ikeda et al. hanno esaminato i fattori predittivi di TVP dopo un intervento chirurgico alla colonna vertebrale, rilevando la TVP postoperatoria mediante DUS ¹⁸. Età, sesso, indice di massa corporea (IMC), tempo operatorio, entità del sanguinamento, stato ambulatorio prima dell'intervento, utilizzo di strumentazione e livelli sierici preoperatori di D-dimero sono stati confrontati tra i gruppi di pazienti con TVP e i gruppi senza TVP per stabilire i fattori predittivi di TVP postoperatoria. Il valore di *cut-off* del livello preoperatorio di D-dimero è stato calcolato utilizzando l'analisi della curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). È stato suggerito che la DUS perioperatoria per rilevare la TVP negli arti

inferiori nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale sia eseguita nei pazienti di genere femminile, non deambulanti e con livelli sierici preoperatori di D-dimero più elevati. Inoue et al. hanno esaminato i cambiamenti nei marcatori ematici in presenza di EP o TVP dopo un intervento chirurgico alla colonna vertebrale a basso rischio, precisamente lamino- plastica cervicale o laminectomia lombare ⁴¹. Un D-dimero elevato al 3° e al 7° giorno postoperatorio è risultato fattore predittivo per la diagnosi precoce di EP dopo l'intervento. Uno studio retrospettivo ha riportato un'incidenza di TVP asintomatica identificata all'ecodoppler del 10% (45 pazienti con trauma su 458), significativamente più alta nei pazienti più anziani o con una degenza più lunga o con punteggi della lesione più elevati e con lesioni spinali ²³. Gli autori hanno raccomandato il monitoraggio nei pazienti traumatologici con questi fattori di rischio.

Esistono altre pubblicazioni che sconsigliano lo *screening* di routine per la TVP nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale. Kaabachi et al. hanno studiato la TVP asintomatica e le malattie protrombotiche in bambini non sindromici sottoposti a trattamento chirurgico della scoliosi ³¹. Il protocollo è stato progettato per lo *screening* attivo della TVP utilizzando la DUS a colori il giorno prima dell'intervento chirurgico e ripetuta al 3°, 7° e 15° giorno dopo l'intervento. La valutazione dei disordini protrombotici includeva l'attività dell'antitrombina e della proteina C e il livello della proteina S antigenica totale. Nessun paziente ha manifestato sintomi clinici di TEV; nel preoperatorio gli esami Doppler e le ecografie erano normali in tutti i pazienti. Gli autori hanno concluso che gli eventi di TEV sono rari dopo un intervento chirurgico per il trattamento della scoliosi e lo *screening* di routine non è giustificato. Ko et al. hanno studiato l'incidenza di tromboembolismo nei pazienti che avevano ricevuto acido tranexamico (TXA) dopo un'artrodesi lombare ed hanno esplorato il valore diagnostico della DUS degli arti inferiori come test di *screening* ⁴². Avendo trovato un'incidenza di TEV paragonabile nel gruppo TXA (0.8%) e in quello non-TXA (1.2%), gli autori hanno concluso che la DUS degli arti inferiori non era raccomandata come test di *screening* della TVP a causa dell'alto tasso di falsi positivi.

In base alla letteratura disponibile, lo *screening* di routine per la TVP nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale non sembra svolgere alcun ruolo. Lo *screening* dovrebbe essere riservato ai pazienti ad alto rischio di TEV, come accertato dagli studi sull'argomento e sopra evidenziato.

Tabella I. Sinossi dei 26 articoli selezionati per l'inclusione nella revisione*

Primo autore	Anno	Livello di evidenza	N° di Casi	Metodi di screening	Tempistica	Profilassi	Incidenza di TEV
Ferree et al. ²²	1993	Livello IV	87	DUS	Entro 2 settimane; 2-7 gg dopo l'intervento	CS	TVP 6%
Napolitano et al. ²³	1995	Livello IV	458	DUS	Bisettimanale	Eparina + PCD	TVP 10%
Wood et al. ²⁴	1997	Livello II	134	DUS	Dopo l'intervento: Giorno 5 e 7	Mista	TVP 1.5%
Dearborn et al. ²⁵	1999	Livello IV	318	DUS e TC	3-20 giorni dopo l'intervento	CS + PCD	EP sintomatica 2.2% TVP sintomatica 0.9%
Oda et al. ⁵	2000	Livello III	110	Flebografia ascendente bilaterale	Dopo l'intervento entro 14 giorni	Nessuna	TVP 15.5%
Lee et al. ²⁶	2000	Livello IV	313	DUS	Dopo l'intervento: Giorno 5 e 7	Nessuna	TVP sintomatica 0.3%
Leon et al. ³	2005	Livello IV	74	DUS	Settimanale	Filtri cavali nei pazienti ad alto rischio	EP 1.3%
Epstein et al. ²⁷	2006	Livello IV	139	DUS	2 giorni dopo l'intervento	CS	TVP 2.8% EP 0.7%
Platzer et al. ²⁸	2006	Livello IV	978	Clinico	-	Mista	TVP 2.2%
Schizas et al. ²⁹	2008	Livello IV	270	Clinico ed eTC	In sospetto di EP	CS e farmacologica	EP sintomatica 2.2%
Strowell et al. ³⁰	2009	Livello III	680	DUS	4 giorni dopo l'intervento	Standard di cura vs farmacologica (Epoetina Alfa)	4.7% nel gruppo epoetina; 2.1% nel gruppo standard di cura
Kaabachi et al. ³¹	2010	Livello IV	40	DUS	Prima dell'intervento e dopo l'intervento: giorno 3, 7 e 15	Nessuna	Nessuna
Epstein et al. ³²	2011	Livello IV	240	DUS, clinico ed eTC	1 o 2 giorni dopo l'intervento	CS	EP 3.6-6.7% (negativa all'US)
Yoahikawa et al. ³³	2011	Livello IV	88	DD unito a eTC	Prima dell'intervento e dopo l'intervento: giorno 4, 7, 10 e 14	CS e PCD	TVP 5.7%
Kim et al. ³⁴	2011	Livello IV	130	eTC	NR	CS	EP sola 25.4% EP e TVP 3.8% TVP sola 2.3%
Al-Djalili et al. ³⁵	2012	Livello IV	158	Clinico + DUS	2 o 3 giorni dopo l'intervento	CS + farmacologica	TVP 0.6%
<i>continua</i>							

Tabella I. (segue)

Primo autore	Anno	Livello di evidenza	N° di Casi	Metodi di screening	Tempistica	Profilassi	Incidenza di TEV
Takahashi et al. ³⁶	2012	Livello IV	1975	Clinico e/o eTC/DD	1 settimana dopo l'intervento	Nessuna profilassi o CS	EP sintomatica 1.5% nel gruppo senza profilassi EP sintomatica 0.2% nel gruppo CS
Houl et al. ³⁷	2015	Livello IV	5766	Clinico e/o DUS/eTC	NR	PCD	TEV 1.5% (0.88% EP e 0.66% TVP)
Hamidi et al. ³⁸	2015	Livello IV	89	DUS	NR	CS e farmacologica o no	TEV 3.3%
Weber et al. ³⁹	2016	Livello IV	107	Clinico e/o DUS/eTC	4 o 5 gg dopo l'intervento	Mista	TEV 3.7% (1.9% TVP e 1.9% EP)
Liu et al. ⁴⁰	2016	Livello IV	396	DUS	Prima dell'intervento	NR	4% di TVP con CSM pima dell'intervento
Ikeda et al. ¹⁸	2017	Livello IV	194	DD unito a eTC	Dopo l'intervento: US: dopo 5 gg DD: giorno 1, 3, 7, 10 e 14	CS e PCD	TVP 29.4%
Inoue et al. ⁴¹	2018	Livello IV	72	DD unito a eTC	TC: prima dell'intervento e 3 gg dopo; DD: prima dell'intervento e dopo ai gg 1, 3 e 7.	PCD	EP 8.3% asintomatica TVP 8.3% asintomatica
Koo et al. ⁴²	2018	Livello III	122	DD unito a eTC	7 gg dopo l'intervento	NR	TVP 0.8% nel gruppo TXA TVP 1.2% nel gruppo di controllo
Cheang et al. ⁴³	2019	Livello IV	170	DUS	Giorni 3 e 7 dopo l'intervento	Farmacologica	TVP 10%
Zhang et al. ⁴⁴	2021	Livello IV	2053	Clinico + DUS	NR	Nessuna	TVP 2.39%

*Livello I= studi controllati randomizzati di alta qualità; Livello 2= studi controllati randomizzati di qualità inferiore, studi comparativi prospettici, studi prospettici con controlli storici; Livello III= studi caso-controllo, studi comparativi retrospettivi; Livello IV= serie di casi; Livello V= opinione di esperti e *case report*. TEV= tromboembolismo venoso; DUS= ecodoppler; CS= calze compressive; TVP= trombosi venosa profonda; PCD= dispositivi di compressione pneumatica; EP= embolia polmonare; eTC= tomografia computerizzata con contrasto; US= ecografia; DD= D-dimero; NR= non riportato; TXA= acido tranexamico

Bibliografia

1. Glotzbecker MP, Bono CM, Wood KB, Harris MB. Thromboembolic disease in spinal surgery: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Feb 1; 34(3):291-303.
2. Nicol M, Sun Y, Craig N, Wardlaw D. Incidence of thromboembolic complications in lumbar spinal surgery in 1,111 patients. *Eur Spine J*. 2009 Oct; 18(10):1548-52.

3. Leon L, Rodriguez H, Tawk RG, Ondra SL, Labropoulos N, Morasch MD. The prophylactic use of inferior vena cava filters in patients undergoing high-risk spinal surgery. *Ann Vasc Surg.* 2005 May;19(3):442-7.
4. Smith JS, Fu KM, Polly DW Jr, Sansur CA, Berven SH, Broadstone PA, Choma TJ, Goytan MJ, Noordeen HH, Knapp DR Jr, Hart RA, Donaldson WF 3rd, Perra JH, Boachie-Adjei O, Shaffrey CI. Complication rates of three common spine procedures and rates of thromboembolism following spine surgery based on 108,419 procedures: a report from the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 Nov 15; 35(24):2140-9.
5. Oda T, Fuji T, Kato Y, Fujita S, Kanemitsu N. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000 Nov 15;25(22):2962-7.
6. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Screening for subclinical deep-vein thrombosis. *QJM.* 2001 Oct; 94(10):511-9.
7. Wada M, Iizuka M, Iwadata Y, Yamakami I, Yoshinaga K, Saeki N. Effectiveness of deep vein thrombosis screening on admission to a rehabilitation hospital: a prospective study in 1043 consecutive patients. *Thromb Res.* 2013 Jun;131(6):487-92.
8. Matsumoto S, Suda K, Iimoto S, Yasui K, Komatsu M, Ushiku C, Takahata M, Kobayashi Y, Tojo Y, Fujita K, Minami A. Prospective study of deep vein thrombosis in patients with spinal cord injury not receiving anticoagulant therapy. *Spinal Cord.* 2015 Apr;53(4):306-9.
9. Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. A shortcut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med.* 1996 May 13; 156(9):939-46.
10. Furlan JC, Fehlings MG. Role of screening tests for deep venous thrombosis in asymptomatic adults with acute spinal cord injury: an evidence-based analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007 Aug 1;32(17):1908-16.
11. Chen CJ, Wang CJ, Huang CC. The value of D-dimer in the detection of early deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty in Asian patients: a cohort study. *Thromb J.* 2008 May 28; 6:5.
12. Shiota N, Sato T, Nishida K, Matsuo M, Takahara Y, Mitani S, Murakami T, Inoue H. Changes in LPIA D-dimer levels after total hip or knee arthroplasty relevant to deep-vein thrombosis diagnosed by bilateral ascending venography. *J Orthop Sci.* 2002; 7(4):444-50.
13. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging.* 2005 Oct 3; 5:6.

14. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med.* 2002 Jan 15;136(2):89-98.
15. Kumagai G, Wada K, Kudo H, Asari T, Ichikawa N, Ishibashi Y. D-dimer monitoring combined with ultrasonography improves screening for asymptomatic venous thromboembolism in acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2020 May; 43(3):353-7.
16. Wei J, Li W, Pei Y, Shen Y, Li J. Clinical analysis of preoperative risk factors for the incidence of deep venous thromboembolism in patients undergoing posterior lumbar interbody fusion. *J Orthop Surg Res.* 2016 Jun 13; 11(1):68.
17. Akins PT, Harris J, Alvarez JL, Chen Y, Paxton EW, Bernbeck J, Guppy KH. Risk Factors Associated With 30-day Readmissions After Instrumented Spine Surgery in 14,939 Patients: 30-day readmissions after instrumented spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015 Jul 1;40(13):1022-32.
18. Ikeda T, Miyamoto H, Hashimoto K, Akagi M. Predictable factors of deep venous thrombosis in patients undergoing spine surgery. *J Orthop Sci.* 2017 Mar; 22(2):197-200.
19. Zhang L, Cao H, Chen Y, Jiao G. Risk factors for venous thromboembolism following spinal surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 17; 99(29):e20954.
20. Yoshioka K, Murakami H, Demura S, Kato S, Tsuchiya H. Prevalence and risk factors for development of venous thromboembolism after degenerative spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015 Mar 1; 40(5):E301-6.
21. Tominaga H, Setoguchi T, Tanabe F, Kawamura I, Tsuneyoshi Y, Kawabata N, Nagano S, Abematsu M, Yamamoto T, Yone K, Komiya S. Risk factors for venous thromboembolism after spine surgery. *Medicine (Baltimore).* 2015 Feb;94(5):e466.
22. Ferree BA, Stern PJ, Jolson RS, Roberts JM 5th, Kahn A 3rd. Deep venous thrombosis after spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 1993 Mar 1;18(3): 315-9.
23. Napolitano LM, Garlapati VS, Heard SO, Silva WE, Cutler BS, O'Neill AM, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Asymptomatic deep venous thrombosis in the trauma patient: is an aggressive screening protocol justified? *J Trauma.* 1995 Oct;39(4): 651-7, discussion :657-9.
24. Wood KB, Kos PB, Abnet JK, Ista C. Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery: a comparison study of external devices. *J Spinal Disord.* 1997 Jun;10(3):209-14.

25. Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB, Bradford DS. Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999 Jul 15; 24(14):1471-6.
26. Lee HM, Suk KS, Moon SH, Kim DJ, Wang JM, Kim NH. Deep vein thrombosis after major spinal surgery: incidence in an East Asian population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jul 15; 25(14):1827-30.
27. Epstein NE. Efficacy of pneumatic compression stocking prophylaxis in the prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following 139 lumbar laminectomies with instrumented fusions. *J Spinal Disord Tech*. 2006 Feb; 19(1):28-31.
28. Platzer P, Thalhammer G, Jaendl M, Obradovic A, Benesch T, Vecsei V, Gaebler C. Thromboembolic complications after spinal surgery in trauma patients. *Acta Orthop*. 2006 Oct;77(5):755-60.
29. Schizas C, Neumayer F, Kosmopoulos V. Incidence and management of pulmonary embolism following spinal surgery occurring while under chemical thromboprophylaxis. *Eur Spine J*. 2008 Jul; 17(7):970-4.
30. Stowell CP, Jones SC, Enny C, Langholff W, Leitz G. An open-label, randomized, parallel-group study of perioperative epoetin alfa versus standard of care for blood conservation in major elective spinal surgery: safety analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Nov 1;34(23):2479-85.
31. Kaabachi O, Alkaissi A, Koubaa W, Aloui N, Toumi NelH. Screening for deep venous thrombosis after idiopathic scoliosis surgery in children: a pilot study. *Paediatr Anaesth*. 2010 Feb; 20(2):144-9.
32. Epstein NE, Staszewski H, Garrison M, Hon M. Pulmonary embolism diagnosed on computed tomography contrast angiography despite negative venous Doppler ultrasound after spinal surgery. *J Spinal Disord Tech*. 2011 Aug;24(6):358-62.
33. Yoshiiwa T, MiyazakiM, Takita C, Itonaga I, Tsumura H. Analysis of measured Ddimer levels for detection of deep venous thrombosis and pulmonary embolism after spinal surgery. *J Spinal Disord Tech*. 2011 Jun;24(4):E35-9.
34. Kim HJ, Walcott-Sapp S, Adler RS, Pavlov H, Boachie-Adjei O, Westrich GH. Thromboembolic Complications Following Spine Surgery Assessed with Spiral CT Scans: DVT/PE Following Spine Surgery. *HSS J*. 2011 Feb;7(1):37-40.
35. Al-Dujaili TM, Majer CN, Madhoun TE, Kassis SZ, Saleh AA. Deep venous thrombosis in spine surgery patients: incidence and hematoma formation. *Int Surg*. 2012 Apr-Jun; 97(2):150-4.

36. Takahashi H, Yokoyama Y, Iida Y, Terashima F, Hasegawa K, Saito T, Suguro T, Wada A. Incidence of venous thromboembolism after spine surgery. *J Orthop Sci.* 2012 Mar;17(2):114-7.
37. Hohl JB, Lee JY, Rayappa SP, Nabb CE, Devin CJ, Kang JD, Ward WT, Donaldson WF 3rd. Prevalence of venous thromboembolic events after elective major thoracolumbar degenerative spine surgery. *J Spinal Disord Tech.* 2015 Jun; 28(5):E310-5.
38. Hamidi S, Riazi M. Incidence of venous thromboembolic complications in instrumental spinal surgeries with preoperative chemoprophylaxis. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015 Feb;57(2):114-8.
39. Weber B, Seal A, McGirr J, Fielding K. Case series of elective instrumented posterior lumbar spinal fusions demonstrating a low incidence of venous thromboembolism. *ANZ J Surg.* 2016 Oct;86(10):796-800.
40. Liu L, Liu YB, Sun JM, Hou HF, Liang C, Li T, Qi HT. Preoperative deep vein thrombosis in patients with cervical spondylotic myelopathy scheduled for spinal surgery. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(44):e5269.
41. Inoue H, Watanabe H, Okami H, Kimura A, Seichi A, Takeshita K. D-dimer predicts pulmonary embolism after low-risk spine surgery. *Spine Surg Relat Res.* 2018 Feb 28;2(2):113-20.
42. Ko BS, Cho KJ, Kim YT, Park JW, Kim NC. Does Tranexamic Acid Increase the Incidence of Thromboembolism After Spinal Fusion Surgery? *Clin Spine Surg.* 2020 Mar;33(2):E71-5.
43. Cheang MY, Yeo TT, Chou N, Lwin S, Ng ZX. Is anticoagulation for venous thromboembolism safe for Asian elective neurosurgical patients? A single centre study. *ANZ J Surg.* 2019 Jul;89(7-8):919-24.
44. Zhang H, Weng H, Yu K, Qiu G. Clinical Risk Factors and Perioperative Hematological Characteristics of Early Postoperative Symptomatic Deep Vein Thrombosis in Posterior Lumbar Spinal Surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2021 Oct 1;46(19):E1042-8.

Q2 - Relativamente al rischio di TEV, nella chirurgia vertebrale quali interventi possono essere considerati ad alto rischio e quali a basso rischio?

Risposta/Raccomandazione. Nella chirurgia vertebrale sono ad alto rischio di TEV gli interventi eseguiti per motivi oncologici, traumatici o infettivi, nonché gli interventi che richiedono il ricovero in unità di terapia intensiva (ICU), eseguiti in più tempi chirurgici o con approcci combinati. Dovrebbero essere considerati ad alto rischio anche gli interventi lombari, che comprendono le artrodesi estese o le procedure che utilizzano un approccio anteriore, nonché le artrodesi cervicali posteriori. D’altro canto, la maggior parte degli interventi

pediatrici elettivi, le microdiscectomie, le artrodesi cervicali anteriori e le decompressioni lombari o cervicali possono essere considerati interventi a basso rischio.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (forte consenso unanime).

Razionale. Alcune caratteristiche del paziente (età, obesità, storia personale di TEV, ecc.) e variabili cliniche (durata della degenza ospedaliera, tempo operatorio, ecc.) nonché la compromissione neurologica sono associate a un aumento del rischio di TEV postoperatorio⁴⁵⁻⁴⁷. Tuttavia, non c'è consenso sul profilo di rischio di TEV quando si tratta di indicazioni chirurgiche, tecniche operatorie ed estensione dell'intervento chirurgico.

Interventi di chirurgia vertebrale ad alto rischio. È stato dimostrato che l'indicazione oncologica per la chirurgia vertebrale aumenta il rischio di TEV con un'incidenza riportata vicina a 11.3%⁴⁸⁻⁵³. In uno studio sul database del *National Surgical Quality Improvement Project* (NSQIP) su 22434 pazienti, una diagnosi di tumore ha determinato un odds ratio (OR) di 5.07 per lo sviluppo di TEV postoperatorio, mentre una diagnosi di cancro diffuso comportava un OR di 6.83⁴⁹. Questa relazione è stata anche chiarita separatamente per interventi cervicali e toracolombari, con studi che riportano un OR rispettivamente di 5.2 o 1.8^{50,51}. Inoltre, qualsiasi intervento chirurgico per infezione o che richieda un ricovero in ICU dovrebbe essere considerato ad alto rischio^{51,54,55}. Molti studi hanno dimostrato che l'infezione aumenta il rischio di TEV, con un OR di 18.5 in una coorte di 85 TEV abbinata con rapporto 1:2 e un'incidenza del 10.7% in uno studio su database di 357926 pazienti^{51,55}. Similmente, uno studio retrospettivo su 6869 pazienti con 1269 ricoveri postoperatori in terapia intensiva ha riportato un'incidenza di TEV del 10.2% nel gruppo in terapia intensiva e del 2.5% nel gruppo non in terapia intensiva, nonostante un maggiore uso di profilassi farmacologica nel primo gruppo⁵⁴. È stato anche dimostrato che traumi o fratture, come indicazioni per la chirurgia vertebrale, aumentano il rischio di TEV; quindi, questi interventi dovrebbero essere considerati ad alto rischio^{51,53,56-58}. In uno studio retrospettivo su 7156 pazienti, una diagnosi di frattura era associata ad un aumentato rischio di TEV (OR 8.3), nonostante un maggior uso di profilassi farmacologica in questo gruppo di pazienti⁵⁸. In un altro studio retrospettivo su 195 pazienti, il tasso di TEV è stato 9.2% tra i pazienti con frattura rispetto a 2.3% nel gruppo senza frattura (OR 4.5)⁵⁷. In uno studio retrospettivo su 6869 pazienti è stato anche dimostrato che la frattura è un fattore predittivo indipendente di EP (OR 6.9)⁵³.

Anche gli interventi in più tempi e gli approcci chirurgici combinati aumentano il rischio di TEV ^{45,51,55,59,60}. Un'analisi di coorte abbinata con rapporto 1:2 di 85 TEV postoperatori ha rilevato che sia la chirurgia in più tempi (OR 28.0) sia l'approccio combinato (OR 7.5) aumentano il rischio di TEV ⁵¹. Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato che gli interventi lombari hanno un rischio maggiore di TEV rispetto a quelli cervicali ^{46,48,55,58,61-65}. Tuttavia, è stato dimostrato che un approccio anteriore al rachide lombare e un approccio posteriore al rachide cervicale aumentano il rischio di TEV rispetto alle loro controparti posteriore e anteriore, rispettivamente ^{45,55,66}. Uno studio del database NIS (*Nationwide Inpatient Sample*) su 273396 interventi cervicali ha rilevato un'incidenza postoperatoria di TEV del 2.0% nell'artrodesi cervicale posteriore rispetto allo 0.4% nella discectomia e artrodesi cervicale anteriore (ACDF) ⁶⁶.

Il numero di livelli chirurgici è un altro fattore che potrebbe aumentare il rischio di TEV ^{51,57,67-69}. Un'analisi di coorte abbinata in rapporto 1:2 di 85 TEV postoperatori ha identificato due o più livelli chirurgici come fattore di rischio (OR 7.5) e altri studi hanno riportato un aumento del rischio utilizzando vari *cut-off* per il numero di livelli ^{51,55,67-69}. Inoltre, un database francese ha dimostrato un "effetto dose" per l'impianto di viti peduncolari, con un aumento del rischio di TEV del 40% per 1-5 viti, del 69% per 6-9 viti e del 117% per > 10 viti ⁴⁵.

Interventi di chirurgia vertebrale a basso rischio. Mentre la maggior parte degli interventi pediatrici elettivi sono considerati a basso rischio di TEV ^{70,71}, i pazienti sottoposti a intervento chirurgico per scoliosi congenita, scoliosi/cifoscoliosi sindromica, fratture toracolombari e quelli che necessitano di ricovero in terapia intensiva o immobilizzazione prolungata hanno un rischio di TEV relativamente maggiore rispetto ai pazienti che si sottopongono ad intervento chirurgico per scoliosi idiopatica ⁷². Inoltre, la microdiscectomia, l'ACDF e la decompressione lombare o cervicale (cioè laminectomia, emilaminectomia e laminotomia) hanno dimostrato un basso rischio di TEV postoperatorio, con tassi < 0.2% per ciascuna procedura ⁷³. Alcuni studi hanno suggerito che gli interventi di artrodesi possono aumentare il rischio di TEV ^{55,67,74,75}. Tuttavia, questa affermazione è stata ampiamente contestata e uno studio retrospettivo su 6869 pazienti ha dimostrato che l'artrodesi ha in realtà ridotto il rischio di riammissione a 30 giorni per TEV (OR 0.59). Inoltre, non è stato dimostrato alcun aumento del rischio negli interventi di revisione ⁵⁵. Di conseguenza, il profilo di rischio di TEV dell'artrodesi vertebrale e della chirurgia di revisione non può essere determinato in modo assoluto e i

chirurghi dovrebbero piuttosto considerare l'indicazione chirurgica, la posizione, l'approccio e il numero di livelli nella valutazione del rischio di TEV.

La spiegazione di queste relazioni è multifattoriale. Quando si valutano questi interventi chirurgici, è importante considerare la Triade di Virchow, costituita da stasi del flusso sanguigno, danno endoteliale e ipercoagulabilità ⁷⁶. L'immobilità postoperatoria può spiegare l'aumento del rischio negli interventi su trauma, nella terapia intensiva, negli interventi in più tempi, nell'approccio combinato e nel multilivello, mentre l'ipercoagulabilità può spiegare l'aumento del rischio negli interventi oncologici, traumatologici e su infezioni ^{77,78}. Sono necessari ulteriori studi, che includano varie procedure chirurgiche e valutazioni del rischio di TEV, per delineare ulteriormente gli interventi ad alto e basso rischio nell'ambito della chirurgia vertebrale.

Bibliografia

45. Bouyer B, Rudnichi A, Dray-Spira R, Zureik M, Coste J. Thromboembolic risk after lumbar spine surgery: a cohort study on 325 000 French patients. *J Thromb Haemost*. 2018 Jun 12;16(8):1537-45.
46. Buchanan IA, Lin M, Donoho DA, Ding L, Giannotta SL, Attenello F, Mack WJ, Liu JC. Venous Thromboembolism After Degenerative Spine Surgery: A Nationwide Readmissions Database Analysis. *World Neurosurg*. 2019 May; 125:e165-74.
47. Glotzbecker MP, Bono CM, Wood KB, Harris MB. Thromboembolic disease in spinal surgery: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Feb 1;34(3):291-303.
48. Yoshioka K, Murakami H, Demura S, Kato S, Hayashi H, Inoue K, Ota T, Shinmura K, Yokogawa N, Fang X, Tsuchiya H. Comparative study of the prevalence of venous thromboembolism after elective spinal surgery. *Orthopedics*. 2013 Feb; 36(2):e223-8.
49. Piper K, Algattas H, DeAndrea-Lazarus IA, Kimmell KT, Li YM, Walter KA, Silberstein HJ, Vates GE. Risk factors associated with venous thromboembolism in patients undergoing spine surgery. *J Neurosurg Spine*. 2017 Jan;26(1):90-6.
50. Sebastian AS, Currier BL, Kakar S, Nguyen EC, Wagie AE, Habermann ES, Nassr A. Risk Factors for Venous Thromboembolism following Thoracolumbar Surgery: Analysis of 43,777 Patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program 2005 to 2012. *Global Spine J*. 2016 Dec; 6(8):738-43.

51. Sebastian AS, Currier BL, Clarke MJ, Larson D, Huddleston PM 3rd, Nassr A. Thromboembolic Disease after Cervical Spine Surgery: A Review of 5,405 Surgical Procedures and Matched Cohort Analysis. *Global Spine J.* 2016 Aug;6(5):465-71.
52. Groot OQ, Ogink PT, Paulino Pereira NR, Ferrone ML, Harris MB, Lozano-Calderon SA, Schoenfeld AJ, Schwab JH. High Risk of Symptomatic Venous Thromboembolism After Surgery for Spine Metastatic Bone Lesions: A Retrospective Study. *Clin Orthop Relat Res.* 2019 Jul;477(7):1674-86.
53. Cloney MB, Driscoll CB, Yamaguchi JT, Hopkins B, Dahdaleh NS. Comparison of inpatient versus post-discharge venous thromboembolic events after spinal surgery: A single institution series of 6869 consecutive patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Sep; 196:105982.
54. Cloney MB, Goergen J, Hopkins BS, Dhillon ES, Dahdaleh NS. Factors associated with venous thromboembolic events following ICU admission in patients undergoing spinal surgery: an analysis of 1269 consecutive patients. *J Neurosurg Spine.* 2018 Oct 12;30(1):99-105.
55. Schairer WW, Pedtke AC, Hu SS. Venous Thromboembolism After Spine Surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014 May 15;39(11):911-8.
56. Cloney M, Dhillon ES, Roberts H, Smith ZA, Koski TR, Dahdaleh NS. Predictors of Readmissions and Reoperations Related to Venous Thromboembolic Events After Spine Surgery: A Single-Institution Experience with 6869 Patients. *World Neurosurg.* 2018 Mar;111:e91-7.
57. Cloney MB, Yamaguchi JT, Dhillon ES, Hopkins B, Smith ZA, Koski TR, Dahdaleh NS. Venous thromboembolism events following spinal fractures: A single center experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018 Nov;174:7-12.
58. Fischer CR, Wang E, Steinmetz L, Vasquez-Montes D, Buckland A, Bendo J, Frempong-Boadu A, Errico T, FISCHER CR. Prevalence of Risk Factors for Hospital-Acquired Venous Thromboembolism in Neurosurgery and Orthopedic Spine Surgery Patients. *Int J Spine Surg.* 2020 Feb 29;14(1):79-86.
59. Edwards CC 2nd, Lessing NL, Ford L, Edwards CC. Deep Vein Thrombosis After Complex Posterior Spine Surgery: Does Staged Surgery Make a Difference? *Spine Deform.* 2018 Mar - Apr;6(2):141-7.
60. Gephart MGH, Zygourakis CC, Arrigo RT, Kalanithi PSA, Lad SP, Boakye M. Venous thromboembolism after thoracic/thoracolumbar spinal fusion. *World Neurosurg.* 2012 Nov;78(5):545-52.

61. Platzner P, Thalhammer G, Jandl M, Obradovic A, Benesch T, Vecsei V, Gaebler C. Thromboembolic complications after spinal surgery in trauma patients. *Acta Orthop*. 2006 Oct;77(5):755-60.
62. Yoshioka K, Murakami H, Demura S, Kato S, Tsuchiya H. Prevalence and risk factors for development of venous thromboembolism after degenerative spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Mar 1;40(5):E301-6.
63. Wang T, Yang SD, Huang WZ, Liu FY, Wang H, Ding WY. Factors predicting venous thromboembolism after spine surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec; 95(52):e5776.
64. Xin WQ, Xin QQ, Ming HL, Gao YL, Zhao Y, Gao YK, Yang X. Predictable Risk Factors of Spontaneous Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Spine Surgery. *World Neurosurg*. 2019 Jul;127:451-63.
65. Oda T, Fuji T, Kato Y, Fujita S, Kanemitsu N. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Nov 15;25(22):2962-7.
66. Oglesby M, Fineberg SJ, Patel AA, Pelton MA, Singh K. The incidence and mortality of thromboembolic events in cervical spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Apr 20;38(9):E521-7.
67. Rojas-Tomba F, Gormaz-Talavera I, Menéndez-Quintanilla IE, Moriel-Durán J, García de Quevedo-Puerta D, Villanueva-Pareja F. [Incidence and risk factors of venous thromboembolism in major spinal surgery with no chemical or mechanical prophylaxis.] *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2016 Mar-Apr;60(2): 133-40. [Spanish.]
68. Hohl JB, Lee JY, Rayappa SP, Nabb CE, Devin CJ, Kang JD, Ward WT, Donaldson WF 3rd. Prevalence of venous thromboembolic events after elective major thoracolumbar degenerative spine surgery. *J Spinal Disord Tech*. 2015 Jun;28(5): E310-5.
69. Yamasaki K, Hoshino M, Omori K, Igarashi H, Tsuruta T, Miyakata H, Nemoto Y, Matsuzaki H, Iriuchishima T. Prevalence and risk factors of deep vein thrombosis in patients undergoing lumbar spine surgery. *J Orthop Sci*. 2017 Nov;22(6):1021-5.
70. Shore BJ, Hall M, Matheney TH, Snyder B, Trenor CC 3rd, Berry JG. Incidence of Pediatric Venous Thromboembolism After Elective Spine and Lower-Extremity Surgery in Children With Neuromuscular Complex Chronic Conditions: Do we Need Prophylaxis? *J Pediatr Orthop*. 2020 May/Jun;40(5):e375-9.
71. Erkilinc M, Clarke A, Poe-Kochert C, Thompson GH, Hardesty CK, O'Malley N, Mistovich RJ. Is There Value in Venous Thromboembolism Chemoprophylaxis After Pediatric Scoliosis Surgery? A 28-Year Single Center Study. *J Pediatr Orthop*. 2021 Mar 1;41(3):138-42.

72. Jain A, Karas DJ, Skolasky RL, Sponseller PD. Thromboembolic complications in children after spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Jul 15;39(16): 1325-9.
73. Smith JS, Fu KMG, Polly DW Jr, Sansur CA, Berven SH, Broadstone PA, Choma TJ, Goytan MJ, Noordeen HH, Knapp DR Jr, Hart RA, Donaldson WF 3rd, Perra JH, Boachie-Adjei O, Shaffrey CI. Complication rates of three common spine procedures and rates of thromboembolism following spine surgery based on 108,419 procedures: a report from the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Nov 15;35(24):2140-9.
74. Zhang L, Cao H, Chen Y, Jiao G. Risk factors for venous thromboembolism following spinal surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17;99(29): e20954.
75. Sansone JM, del Rio AM, Anderson PA. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Feb;92(2):304-13.
76. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008 Oct;143(2):180-90.
77. Kawai K, Watanabe T. Colorectal cancer and hypercoagulability. *Surg Today*. 2014 May;44(5):797-803.
78. Chu AJ. Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview. *Int J Inflam*. 2011; 2011:367284.

Q3 - Il timore di un ematoma epidurale influenza la scelta in merito alla profilassi del TEV dopo un intervento di chirurgia vertebrale?

Risposta/Raccomandazione. L'ematoma epidurale è una complicanza postoperatoria temuta ma rara dopo un intervento chirurgico alla colonna vertebrale, con tassi di manifestazione sintomatica che vanno da 0% a 1.8%. Sebbene non esistano prove pubblicate per definire con precisione la sicurezza della profilassi farmacologica, sembra che nel postoperatorio gli anticoagulanti possano essere somministrati in dosi non terapeutiche senza un aumento del rischio di ematoma epidurale spinale. Sono necessari studi prospettici per bilanciare meglio i rischi e i benefici della profilassi anticoagulante per quanto concerne gli ematomi epidurali spinali e il TEV.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.30%, in disaccordo 0.00%, astenuti 3.70% (forte consenso).

Razionale. Le parole chiave utilizzate nella ricerca su PubMed, Cochrane Library ed Embase sono state "epidural hematoma" (ematoma epidurale), "spine surgery" (chirurgia vertebrale) e "venous

thromboembolism" (tromboembolismo venoso). Gli studi sono stati inclusi se indagavano sugli ematomi epidurali spinali e sulla profilassi farmacologica di qualsiasi tipo e non sono stati esclusi se non riportavano chiaramente il TEV o il metodo di *screening* del TEV, mentre sono stati esclusi i *case report* e le serie di casi. Sono stati controllati i riferimenti bibliografici degli studi inclusi. Dagli studi sono stati poi estratti vari dati, tra cui il metodo di profilassi farmacologica, lo *screening* del TEV e i tassi postoperatori di TEV sintomatico ed ematoma epidurale. In totale, sono stati inclusi 14 studi per l'estrazione dei dati dopo la revisione completa (Tab. II).

I chirurghi vertebrali devono ponderare i rischi della profilassi farmacologica, che includono emorragie e complicanze emorragiche come l'ematoma epidurale spinale, rispetto ai benefici della prevenzione del TEV. Gli studi riportano un tasso di TEV postoperatorio sintomatico del 1.5-31% e di ematoma epidurale spinale sintomatico dello 0-1.8%⁷⁹⁻⁸³. Entrambi i tassi sono degni di nota, soprattutto considerando che l'ematoma epidurale può portare a gravi complicanze neurologiche. Di conseguenza la precisione di indicazione, agente, dose e tempi per la profilassi è imprescindibile dopo un intervento di chirurgia vertebrale^{81,84}. Nel 1998 in uno studio controllato randomizzato multicentrico di livello I, Agnelli et al.⁸⁵ hanno confrontato l'uso di calze compressive (CS) da sole (n = 15) con 40 mg al giorno di enoxaparina iniziata entro 24 ore per 7 giorni in combinazione con CS (n = 31) dopo interventi di chirurgia vertebrale in elezione. Nessun paziente ha sviluppato un ematoma epidurale spinale e il tasso di TEV non è stato riportato. In modo non specifico per la chirurgia vertebrale, gli autori hanno concluso che l'enoxaparina combinata con CS era più efficace nella prevenzione del TEV sintomatico rispetto alle sole CS e non aumentava il rischio di sanguinamento eccessivo a seguito di interventi intracranici e spinali. In un recente studio del 2021 di Thota et al.⁸⁶ 888 pazienti che avevano ricevuto anticoagulanti sono stati abbinati in base al punteggio di propensione a 888 pazienti che non ne avevano ricevuti nell'ambito di interventi elettivi di chirurgia vertebrale. Non è stata rilevata alcuna differenza nel tasso di TEV sintomatico; tuttavia, le probabilità di reinterventi non pianificati per ematoma erano maggiori per coloro che avevano ricevuto farmaci anticoagulanti (OR = 7.5, 95% [IC] = 2.0-28.3, p < 0.01).

Cox et al.⁸⁷ hanno confrontato il tasso di TEV ed ematoma epidurale prima e dopo una modifica del protocollo (passando da una profilassi variabile operatore dipendente, 24 ore dopo l'intervento chirurgico, a un regime di 5.000 U di eparina somministrata per via sottocutanea 3 volte al giorno, con la prima dose data

immediatamente dopo l'intervento). Il tasso di TEV è diminuito con il protocollo più aggressivo (3.3% vs 1.5%; $p < 0.01$) e non è stata riscontrata alcuna differenza nella comparsa di ematoma epidurale (0.6% contro 0.4%; $p = 0.58$). Gerlach et al.⁸⁸ hanno incluso retrospettivamente 1954 interventi di chirurgia vertebrale su livelli diversi. Tutti i pazienti hanno ricevuto di routine 0.3 ml di nadroparina entro 24 ore dall'intervento chirurgico e CS. Solo 1 (0.05%) paziente ha avuto una TVP e 8 (0.4%) pazienti hanno sviluppato un ematoma epidurale, 3 dei quali sono stati dimessi con un deficit neurologico residuo. Gli autori hanno concluso che la nadroparina somministrata precocemente è sicura e non è associata ad un maggior rischio di ematoma epidurale postoperatorio.

Uribe et al.⁸⁹ hanno esaminato l'ematoma epidurale spinale postoperatorio ritardato, definito come comparso 3 giorni dopo l'intervento chirurgico, in 4018 pazienti che si sono svegliati dall'intervento invariati dal punto di vista neurologico. Non è stato utilizzato alcun protocollo di profilassi standard e gli eventi di TEV non sono stati studiati. Sette (0.2%) pazienti hanno sviluppato un ematoma epidurale spinale, 4 dei quali avevano ricevuto eparina sottocutanea. Dhillon et al. hanno confrontato 1904 (28%) pazienti che avevano ricevuto vari anticoagulanti con 4965 (72%) pazienti che non ne avevano ricevuto nessuno. Il rischio di ematomi epidurali in entrambi i gruppi è risultato basso (entrambi 0.2%; $p = 0.62$). Gli autori affermano che la somministrazione di 5000 U di eparina, 40 mg di enoxaparina, 2500 o 5000 U di dalteparina o 2.5 mg di fondaparinux entro 3 giorni dall'intervento è sicura per i pazienti sottoposti a interventi di chirurgia vertebrale.

La maggior parte degli studi suggerisce che non c'è alcuna differenza nei tassi di ematoma epidurale tra profilassi farmacologica postoperatoria e nessuna profilassi^{82,83,85,87-96}, ad eccezione di Hohenberger et al.⁹⁷. Questi autori hanno esaminato gli ematomi epidurali in uno studio retrospettivo caso-controllo abbinato 1:3 di 6024 pazienti sottoposti a intervento di decompressione vertebrale. Quarantadue pazienti con un ematoma epidurale sono stati confrontati con 126 pazienti abbinati per procedura chirurgica, anno, sesso ed età. L'uso di anticoagulanti (acido acetilsalicilico, Coumadin® e rivaroxaban) è risultato associato ad un aumentato rischio di ematomi epidurali (OR, 3.32 [1.50-7.38]; $p < 0.01$), ma non è stato fornito il tasso di TEV né è stato effettuato il controllo dei fattori confondenti. In tre studi caso-controllo simili, (Awad, Kao e Wang)⁹⁸⁻¹⁰⁰, l'uso di anticoagulanti non era associato ad un maggior rischio di ematomi epidurali. Ad esempio, uno studio caso-controllo 1:3 simile ha dimostrato che 32 pazienti con ematoma epidurale spinale e 102 controlli abbinati senza ematoma avevano ricevuto anticoagulanti rispettivamente nel 41% (13/32) e nel 51% (52/102) dei casi⁹⁸.

È interessante notare lo studio di Cunningham et al.¹⁰¹, che ha esaminato l'influenza della profilassi farmacologica preoperatoria, anziché postoperatoria, sul TEV e sul tasso di ematoma epidurale. In 3870 procedure spinali elettive, il 37% (1428) aveva ricevuto profilassi farmacologica preoperatoria. Diciannove (0.5%) pazienti hanno avuto un TEV, 9 (47%) dei quali avevano ricevuto la profilassi farmacologica preoperatoria ($p = 0.35$). Sedici (0.4%) pazienti hanno sviluppato un ematoma epidurale spinale, 7 (44%) dei quali nel preoperatorio avevano ricevuto 5.000 unità di eparina per via sottocutanea ($p = 0.61$). Gli autori hanno concluso che la profilassi farmacologica preoperatoria non influenza il tasso di TEV e di ematomi epidurali spinali.

Diversi studi hanno identificato i fattori di rischio per lo sviluppo di ematomi epidurali spinali, che comprendono trasfusione perioperatoria⁹¹, elevata perdita ematica intraoperatoria (> 1 litro)⁹⁸, valori patologici della coagulazione, fumo di sigaretta⁹⁷, uso intraoperatorio di gel per la copertura della dura madre, drenaggio postoperatorio¹⁰⁰, aumento dell'età, obesità, chirurgia multilivello e riparazione di lesione durale¹⁰². Sebbene nessuno studio abbia esaminato in modo specifico l'uso di anticoagulanti in questi pazienti ad alto rischio, si può decidere di astenersi dal somministrare la profilassi farmacologica.

È difficile trarre conclusioni dagli studi considerati, data l'eterogeneità dei metodi di profilassi e *screening* del TEV, degli interventi chirurgici e delle tipologie di pazienti. In particolare, tempistica e dosaggio della profilassi farmacologica variano tra gli studi o non sono specificati. Inoltre, la qualità dei singoli studi è scarsa e il livello di evidenza è basso. Il fatto che gli ematomi epidurali spinali siano relativamente rari e potenzialmente letali complica ulteriormente e in modo significativo lo studio di questa complicanza⁸¹. Ad esempio, la progettazione di uno studio clinico che confronti due diverse strategie di profilassi richiederebbe 18519 pazienti (differenza 0.2% vs 0.1%) o 1002 pazienti (differenza 3.6% vs 1.8%) per l'80% di potenza.

In considerazione di queste limitazioni, la ricerca futura dovrebbe fornire dati granulari su tipo, dosaggio e tempistica degli anticoagulanti e risultati relativi all'ematoma epidurale stratificati per l'indicazione e l'uso di profilassi farmacologica. Date le gravi complicanze neurologiche degli ematomi epidurali, sono necessari anche studi prospettici per delineare l'uso sicuro di vari anticoagulanti dopo un intervento chirurgico, nonché le relative tempistiche e posologie ideali.

Tabella III. Caratteristiche degli studi inclusi (n = 14)

Autore, anno	Livello di evidenza	Pazienti	Tipo di intervento	Profilassi farmacologica	Metodi di screening	TEV % (n)	Ematoma epidurale % (n)
Agnelli, 1998 ⁸⁵	I	15 31	NS	CS CS + EBPM entro 24 ore	<i>Imaging</i> di routine al giorno 8	ND ND	0% 0%
Al-Duajaili, 2012 ⁸²	IV	158	NS	CS + EBPM 40 mg entro 12 ore	Clinico + US di routine	TVP = 0.6% (1)	1.8% (3)
Amiri, 2013 ⁹⁰	IV	4568	Vari	Terapia anticoagulante entro 24 ore	NS	ND	0.2% (10)
Cloney, 2018 ⁹¹	IV	6869	Vari	Varie 28% (1904); nessuna 72% (4965) *	NS	2.5% (170)	0.2% (13)
Cox, 2014 ⁸⁷	IV	941 992	NS	CS + Eparina 5000 U 3 volte al giorno dopo 24 ore Operatore dipendente, 24 ore dopo l'intervento	NS	3.3% (31); TVP = 2.7% (25); EP = 0.6% (6) 1.5% (15)	0.6% (6) 0.4% (4)
Dhillon, 2017 ⁹²	IV	1904 4965	Vari	Profilassi farmacologica # Nessuna	NS	3.6% (69); TVP = 3.2% (60); EP = 0.8% (15) 2.0% (101); TVP = 1.7% (82); EP = 0.6% (30)	0.2% (4) 0.2% (9)
Dickman, 1992 ⁹³	IV	104	Fissazione posteriore con viti peduncolari	PCS	NS	TVP = 2.9% (3)	1.0% (1)
Gerlach, 2004 ⁸⁸	IV	1954	Vari, multilivello	EBPM entro 24 ore + CS	Clinico	TVP = 0.1% (1)	0.7% (13)
Groot, 2019 ⁸⁵	IV	637	Metastasi spinali	Varie 86% (548); nessuna 14% (89)	Clinico	11% (72); TVP = 6.1% (40); EP = 6.0% (38)	1.1% (7)
Park, 2019 ⁹⁴	IV	21261	Vari	Varie 7.9% (1678); nessuna 92.1% (19583) ^	NS	2.1% (444); TVP = 1.7% (370); EP = 0.4% (84)	0
Platzer, 2006 ⁹⁵	IV	978	Trauma	EBPM (792); EBM + CS (153)	Clinico	2.2% (22); TVP = 1.7% (17); EP = 0.9% (9)	0
continua							

Tabella III. (segue)							
Autore, anno	Livello di evidenza	Pazienti	Tipo di intervento	Profilassi farmacologica	Metodi di screening	TEV % (n)	Ematoma epidurale % (n)
Uribe, 2003 ⁸⁹	IV	4018	NS	NS; 4 ematomi epidurali spinali con eparina sottocute	NS	ND	0.2% (7)
Strom, 2013 ⁹⁶	IV	367	Decompressione cervicale e lombare	EBPM entro 36 ore	NS	3.8% (14); TVP = 2.7% (10); EP = 1.1% (4)	0
Thota, 2021 ⁸⁶	IV	888 ~ 888	Elettivo	Nessun anticoagulante Nessuna	Clinico	0.9% (8); EP = 0.3% (3) 1.0% (9); EP = 0.3% (3)	2.0% (18) 0.2% (2)
*Profilassi farmacologica costituita da eparina 5000 U, enoxaparina 40 mg, dalteparina 2500 U o 5000 U o fondaparinux 2.5 mg di somministrati da 1 giorno prima a 3 giorni dopo l'intervento. #Profilassi farmacologica costituita da uno dei seguenti agenti somministrato tra 1 giorno prima e 3 giorni dopo l'intervento: eparina 5000 U, enoxaparina 40 mg, dalteparina 2500 U o 5000 U o fondaparinux 2.5 mg. ^Profilassi farmacologica costituita da uno dei seguenti farmaci: acido acetilsalicilico, inibitore diretto della trombina, inibitori del fattore Xa, eparina a basso peso molecolare, eparina non frazionata e warfarin. ~Abbinati in base a punteggio di propensione iniziando con 3536 pazienti in cui si abbinava un singolo paziente che non riceveva anticoagulanti con un singolo paziente che li assumeva. Tutti i tassi di TEV presentati sono relativi a TEV sintomatico. TEV= tromboembolismo venoso; NS= non specificato; CS= calze compressive; EBPM= eparina a basso peso molecolare; ND= non disponibile; US= ecografia; TVP= trombosi venosa profonda; EP= embolia polmonare; PCS= calze compressive pneumatiche.							

Bibliografia

79. Nicol M, Sun Y, Craig N, Wardlaw D. Incidence of thromboembolic complications in lumbar spinal surgery in 1,111 patients. Eur Spine J. 2009 Oct; 18(10):1548-52.
80. Leon L, Rodriguez H, Tawk RG, Ondra SL, Labropoulos N, Morasch MD. The prophylactic use of inferior vena cava filters in patients undergoing high-risk spinal surgery. Ann Vasc Surg. 2005 May;19(3):442-7.
81. Glotzbecker MP, Bono CM, Wood KB, Harris MB. Thromboembolic disease in spinal surgery: a systematic review. Spine (Phila Pa 1976). 2009 Feb 1;34(3):291-303.
82. Al-Dujaili TM, Majer CN, Madhoun TE, Kassis SZ, Saleh AA. Deep venous thrombosis in spine surgery patients: incidence and hematoma formation. Int Surg. 2012 Apr-Jun;97(2):150-4.
83. Groot OQ, Ogink PT, Paulino Pereira NR, Ferrone ML, Harris MB, Lozano-Calderon SA, Schoenfeld AJ, Schwab JH. High Risk of Symptomatic Venous Thromboembolism After Surgery for Spine Metastatic Bone Lesions: A Retrospective Study. Clin Orthop Relat Res. 2019 Jul;477(7):1674-86.

84. Glotzbecker MP, Bono CM, Harris MB, Brick G, Heary RF, Wood KB. Surgeon practices regarding postoperative thromboembolic prophylaxis after high-risk spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Dec 15;33(26):2915-21.
85. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, Beltrametti C, Damiani M, Andrioli GC, Pugliese R, Iorio A, Brambilla G. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998 Jul 9;339(2):80-5.
86. Thota DR, Bagley CA, Tamimi MA, Nakonezny PA, Van Hal M. Anticoagulation in Elective Spine Cases: Rates of Hematomas Versus Thromboembolic Disease. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2021 Jul 1;46(13):901-6.
87. Cox JB, Weaver KJ, Neal DW, Jacob RP, Hoh DJ. Decreased incidence of venous thromboembolism after spine surgery with early multimodal prophylaxis: Clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2014 Oct;21(4):677-84.
88. Gerlach R, Raabe A, Beck J, Woszczyk A, Seifert V. Postoperative nadroparin administration for prophylaxis of thromboembolic events is not associated with an increased risk of hemorrhage after spinal surgery. *Eur Spine J*. 2004 Feb;13(1):9-13.
89. Uribe J, Moza K, Jimenez O, Green B, Levi ADO. Delayed postoperative spinal epidural hematomas. *Spine J*. 2003 Mar-Apr;3(2):125-9.
90. Amiri AR, Fouyas IP, Cro S, Casey ATH. Postoperative spinal epidural hematoma (SEH): incidence, risk factors, onset, and management. *Spine J*. 2013 Feb;13(2):134-40.
91. Cloney M, Dhillon ES, Roberts H, Smith ZA, Koski TR, Dahdaleh NS. Predictors of Readmissions and Reoperations Related to Venous Thromboembolic Events After Spine Surgery: A Single-Institution Experience with 6869 Patients. *World Neurosurg*. 2018 Mar;111:e91-7.
92. Dhillon ES, Khanna R, Cloney M, Roberts H, Cybulski GR, Koski TR, Smith ZA, Dahdaleh NS. Timing and risks of chemoprophylaxis after spinal surgery: a single-center experience with 6869 consecutive patients. *J Neurosurg Spine*. 2017 Dec; 27(6):681-93.
93. Dickman CA, Fessler RG, MacMillan M, Haid RW. Transpedicular screw-rod fixation of the lumbar spine: operative technique and outcome in 104 cases. *J Neurosurg*. 1992 Dec;77(6):860-70.
94. Park JH, Lee KE, Yu YM, Park YH, Choi SA. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism After Spine Surgery in Korean Patients. *World Neurosurg*. 2019 Aug;128:e289-307.

95. Platzer P, Thalhammer G, Jaindl M, Obradovic A, Benesch T, Vecsei V, Gaebler C. Thromboembolic complications after spinal surgery in trauma patients. *Acta Orthop*. 2006 Oct;77(5):755-60.
96. Strom RG, Frempong-Boadu AK. Low-molecular-weight heparin prophylaxis 24 to 36 hours after degenerative spine surgery: risk of hemorrhage and venous thromboembolism. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Nov 1;38(23):E1498-502.
97. Hohenberger C, Zeman F, H'ohne J, Ullrich OW, Brawanski A, Schebesch KM. Symptomatic Postoperative Spinal Epidural Hematoma after Spinal Decompression Surgery: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2020 Jul;81(4):290-6.
98. Awad JN, Kebaish KM, Donigan J, Cohen DB, Kostuik JP. Analysis of the risk factors for the development of post-operative spinal epidural haematoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Sep;87(9):1248-52.
99. Wang L, Wang H, Sun Z, Chen Z, Sun C, Li W. Incidence and Risk Factors for Symptomatic Spinal Epidural Hematoma Following Posterior Thoracic Spinal Surgery in a Single Institute. *Global Spine J*. 2020 Dec 17:2192568220979141.
100. Kao FC, Tsai TT, Chen LH, Lai PL, Fu TS, Niu CC, Ho NY, Chen WJ, Chang CJ. Symptomatic epidural hematoma after lumbar decompression surgery. *Eur Spine J*. 2015 Feb;24(2):348-57.
101. Cunningham JE, Swamy G, Thomas KC. Does preoperative DVT chemoprophylaxis in spinal surgery affect the incidence of thromboembolic complications and spinal epidural hematomas? *J Spinal Disord Tech*. 2011 Jun; 24(4):E31-4.
102. Knusel K, Du JY, Ren B, Kim CY, Ahn UM, Ahn NU. Symptomatic Epidural Hematoma after Elective Posterior Lumbar Decompression: Incidence, Timing, Risk Factors, and Associated Complications. *HSS J*. 2020 Dec;16(Suppl 2):230-7.

Q4 - Dopo un intervento di chirurgia vertebrale quando si può iniziare la profilassi farmacologica del TEV, se deve essere utilizzata?

Risposta/Raccomandazione. La profilassi farmacologica per il TEV può essere iniziata probabilmente entro 24-48 ore dopo artrodesi lombari elettive ed entro 48 ore dall'intervento nei pazienti considerati a più alto rischio di sanguinamento. I benefici della profilassi farmacologica devono essere attentamente ponderati rispetto ai rischi di emorragia e formazione di ematomi.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 88.46%, in disaccordo 0.00%, astenuti 11.54% (forte consenso).

Razionale. Il TEV è un evento avverso rilevante dopo un intervento di chirurgia vertebrale che potrebbe essere ridotto al minimo con un regime di profilassi appropriato. L'uso di profilassi deve comunque essere controbilanciato rispetto ai rischi associati a qualsiasi intervento, come emorragia, problemi della ferita, ecc. Nella chirurgia vertebrale si teme, in particolare, la possibilità di ematoma che potrebbe provocare la compressione del midollo spinale/ dei nervi e le possibili sequele neurologiche.

Le considerazioni sul rischio/beneficio dell'uso di tromboprofilassi dipendono dalla consapevolezza dell'incidenza di esiti sfavorevoli nonché dei rischi associati; sfortunatamente in letteratura questi fattori sono riportati con numeri variabili. Altri quesiti di questa sezione valutano quali specifici farmaci dovrebbero essere considerati per la tromboprofilassi dopo interventi di chirurgia vertebrale, quale sia raccomandato e se ci siano variabili chirurgiche/procedurali/cliniche che devono influenzare la decisione. Per il presente quesito è stata valutata la letteratura in merito a quando si possa iniziare la tromboprofilassi farmacologica dopo interventi alla colonna vertebrale, qualora debba essere utilizzata. Valutazione della letteratura. Se attuata, la tromboprofilassi farmacologica è particolarmente importante nel periodo di massimo rischio. Una valutazione del database del *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) ha rivelato che la TVP è stata diagnosticata a una media di 10.5 giorni dopo chirurgia cervicale anteriore e 8 giorni dopo chirurgia lombare posteriore ¹⁰³. Nei primi giorni l'incidenza non era alta, ma potrebbe esserci un ritardo dalla comparsa al rilevamento; quindi, è difficile trarre conclusioni da queste informazioni.

Un recente sondaggio su 370 neurochirurghi ha evidenziato la varietà di opinioni in merito alla tempistica sicura della profilassi farmacologica dopo chirurgia vertebrale ¹⁰⁴. Per la chirurgia vertebrale elettiva non complicata, la maggior parte degli intervistati era a proprio agio nell'iniziare la profilassi farmacologica il 1° giorno postoperatorio (59.1%), seguito dal 2° giorno (23.5%) e dal 3° giorno (9.4%), con un range di 0-14 giorni (media 1.6 giorni). Gli intervistati con più anni di esperienza nella pratica hanno raccomandato di iniziare la profilassi farmacologica più tardi.

Un altro sondaggio su 193 chirurghi vertebrali, tra chirurghi ortopedici e neurochirurghi, ha posto domande simili sul tempo di inizio della profilassi farmacologica dopo un intervento di chirurgia vertebrale ad alto rischio ¹⁰⁵. La risposta più comune è stata 48 ore dopo l'intervento chirurgico (21 su 94, 22%), ma le singole risposte variavano ampiamente: meno di 24 ore (12%), 24 ore (15%), 72 ore (13%) e 96 ore (10%). Alcuni

hanno dichiarato che avrebbero iniziato la profilassi farmacologica prima dell'intervento chirurgico, altri che non l'avrebbero mai usata. Si è osservato che la base più comune per questa decisione era l'esperienza personale.

In termini di revisioni retrospettive, un gruppo di studio ha valutato i pazienti sottoposti ad artrodesi lombari elettive in uno o in due tempi presso un unico istituto con alti volumi ¹⁰⁶ e ha riscontrato che le probabilità di sviluppare un TEV entro 30 giorni erano ridotte nei pazienti che avevano ricevuto la profilassi farmacologica entro 24 ore dall'intervento (OR = 0.189, p = 0.025) senza differenze nei tassi di sanguinamento. In gruppo di pazienti con trauma, uno studio ha suggerito di iniziare la profilassi farmacologica entro 48 ore dall'intervento ¹⁰⁷.

Un altro studio monocentrico retrospettivo ha rilevato una maggior prevalenza di TEV a 30 giorni nei pazienti che avevano ricevuto la profilassi farmacologica da 1 giorno prima a 3 giorni dopo l'intervento rispetto ai pazienti senza profilassi farmacologica (presumibilmente in relazione a differenze nei gruppi di pazienti non randomizzati), ma nessuna differenza nei tassi di ematoma epidurale ¹⁰⁸. Anche altri studi non hanno riscontrato alcun aumento di ematomi epidurali con la profilassi farmacologica ^{108,109}, eccettuato uno che invece ha rilevato un aumento ¹¹⁰. Sfortunatamente, questi studi non hanno valutato in modo specifico la tempistica di inizio della profilassi farmacologica.

Conclusioni. Esistono probabilmente valutazioni di rischio/beneficio diverse per la profilassi farmacologica in base al rischio inerente a sottopopolazioni di pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale. Ciò si traduce in un equilibrio tra ridurre al minimo il TEV ed evitare l'ematoma epidurale. Non è stato identificato alcuno studio prospettico che aiuti a rispondere al presente quesito. Studi retrospettivi sembrano suggerire che la tromboprofilassi farmacologica possa essere iniziata entro 24 o 48 ore. I sondaggi sono stati contrastanti, con molti intervistati che in base all'esperienza hanno indicato il primo giorno postoperatorio. In assenza di dati più definiti, l'interpretazione delle attuali prove/opinioni suggerisce di indicare la tromboprofilassi farmacologica postoperatoria il primo giorno dopo un intervento di chirurgia vertebrale. Questo deve comunque essere valutato in base alle singole situazioni e bilanciato dall'indicazione contrastante di alcune prove di aumento del rischio di ematoma epidurale.

Bibliografia

103. Bohl DD, Webb ML, Lukasiewicz AM, Samuel AM, Basques BA, Ahn J, Singh K, Vaccaro AR, Grauer JN. Timing of Complications After Spinal Fusion Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Oct 1;40(19):1527-35.
104. Adeeb N, Hattab T, Savardekar A, Jumah F, Griessenauer CJ, Musmar B, Adeeb A, Trosclair K, Guthikonda B. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Elective Neurosurgery: A Survey of Board-Certified Neurosurgeons in the United States and Updated Literature Review. *World Neurosurg*. 2021 Jun; 150:e631-8.
105. Glotzbecker MP, Bono CM, Harris MB, Brick G, Heary RF, Wood KB. Surgeon practices regarding postoperative thromboembolic prophylaxis after high-risk spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Dec 15;33(26):2915-21.
106. Kiguchi MM, Schobel H, TenEyck E, Earls B, Pan-Chen S, Freedman E, Ives AL, Rungkitwattanakul D, Mo F, Woo EY. The risks and benefits of early venous thromboembolism prophylaxis after elective spinal surgery: A single-centre experience. *J Perioper Pract*. 2021 Jul 23:17504589211002070.
107. Zeeshan M, Khan M, O’Keeffe T, Pollack N, Hamidi M, Kulvatunyou N, Sakran JV, Gries L, Joseph B. Optimal timing of initiation of thromboprophylaxis in spine trauma managed operatively: A nationwide propensity-matched analysis of trauma quality improvement program. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018 Aug;85(2):387-92.
108. Dhillon ES, Khanna R, Cloney M, Roberts H, Cybulski GR, Koski TR, Smith ZA, Dahdaleh NS. Timing and risks of chemoprophylaxis after spinal surgery: a single-center experience with 6869 consecutive patients. *J Neurosurg Spine*. 2017 Dec;27(6):681-93.
109. Cox JB, Weaver KJ, Neal DW, Jacob RP, Hoh DJ. Decreased incidence of venous thromboembolism after spine surgery with early multimodal prophylaxis: Clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2014 Oct;21(4):677-84.
110. McLynn RP, Diaz-Collado PJ, Ottesen TD, Ondeck NT, Cui JJ, Bovonratwet P, Shultz BN, Grauer JN. Risk factors and pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in elective spine surgery. *Spine J*. 2018 Jun;18(6):970-8.

Q5 - Se la profilassi per il TEV deve essere somministrata a pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale, il numero di livelli, e/o la sede anatomica e/o l'approccio chirurgico (cioè mininvasivo) influenzano la scelta della tromboprofilassi?

Raccomandazione. Alcune prove suggeriscono che la profilassi farmacologica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale lombare multilivello, specialmente se eseguita attraverso un approccio anteriore.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.30%, in disaccordo 0.00%, astenuti 3.70% (forte consenso).

Razionale. In chirurgia vertebrale vengono utilizzati molti metodi di tromboprofilassi, tra cui calze elastiche a compressione (CS), dispositivi pneumatici di compressione sequenziale (SCD), eparina a basso peso molecolare (EBPM), eparina e filtri per la vena cava inferiore (IVC). La mancanza di chiare prove cliniche di superiorità ha portato a un'ampia variabilità nelle preferenze del chirurgo rispetto a quelle espresse in altri ambiti ortopedici, come la traumatologia dell'arto inferiore o l'artroprotesi di ginocchio e anca, per i quali le prove cliniche sono più robuste ¹¹¹. L'*American College of Chest Physicians* (ACCP) ha sconsigliato la profilassi di routine per interventi di chirurgia vertebrale elettivi nei pazienti senza fattori di rischio significativi, e una combinazione di profilassi meccanica e farmacologica nei pazienti con fattori di rischio multipli ¹¹². Un'ovvia variabile confondente è il fatto che gli interventi chirurgici multilivello hanno un tempo operatorio più lungo, che è un noto fattore di rischio indipendente per TEV ¹¹³⁻¹¹⁵. Ciononostante, in uno studio prospettico che ha confrontato l'effetto della SCD su 100 pazienti sottoposti a corpectomia e fusione cervicale anteriore a livello singolo (ACCF) con 100 pazienti sottoposti ad ACCF/fusione posteriore multilivello, Epstein et al. hanno riscontrato un evento di TEV nel primo gruppo e 7 nel secondo ¹¹⁶. Inoltre in uno studio caso-controllo, Hohl et al. hanno osservato che se trattati con la sola compressione meccanica, i pazienti sottoposti a chirurgia elettiva degenerativa toracolombare che comportava l'artrodesi di ≥ 5 segmenti mostravano una prevalenza del 2.3% di EP ¹¹⁷. È stato osservato che i pazienti ad alto rischio di TEV, ovvero quelli sottoposti a intervento chirurgico su più di 5 segmenti, ad approccio combinato anteriore/posteriore e a manipolazione ileocavale, hanno un tasso ridotto (OR 3.7) di EP quando ricevono filtro IVC e profilassi farmacologica postoperatoria con EBPM ^{118,119}. Pochi altri studi hanno rilevato che il posizionamento di filtri IVC in pazienti ad alto rischio era protettivo contro il TEV ¹²⁰⁻¹²².

In termini di sede anatomica, in uno studio su 134 pazienti Oda et al. hanno riscontrato una maggiore incidenza di TVP durante la chirurgia lombare (26.5%) rispetto agli interventi chirurgici cervicali (5.6%) e toracici (14.3%). È importante notare che nessun paziente in questo studio ha ricevuto alcuna profilassi per il TEV e nessuno dei pazienti ha sviluppato segni clinici di EP; tutti gli eventi di TEV sono stati rilevati mediante flebografia di routine ¹²³. Rokito et al. hanno condotto uno studio controllato randomizzato per esaminare l'uso di CS, CS + SCD e SCD + warfarin in 329 pazienti sottoposti a interventi di chirurgia vertebrale ricostruttiva maggiore nella regione cervicale, toracica e/o lombare. Non c'era alcun vantaggio nell'uso del warfarin e l'uso di CS + SCD è risultato adeguato alla maggior parte degli interventi, indipendentemente dal livello spinale su cui si operava ¹²⁴. Il tasso di TVP riportato dopo chirurgia vertebrale, che va da 0.6% a 6%, è molto basso ^{117,122,125-127}. Secondo le linee guida dell'ACCP per la prevenzione della trombosi venosa, l'approccio anteriore e quello combinato anteriore/posteriore sono uno dei fattori di alto rischio di TEV ¹¹². Diventa difficile chiarire la causalità associata a questi fattori di rischio specifici dell'approccio da altri fattori dei pazienti ad alto rischio. Si ritiene che il rischio associato agli approcci anteriore e anteriore/posteriore sia correlato alla manipolazione intraoperatoria dei vasi iliaci e dei grandi vasi ^{118,119,122,128,129}. Oda et al. mediante flebografia hanno riscontrato un'incidenza del 15.5% di TVP asintomatica dopo chirurgia vertebrale posteriore senza alcuna profilassi ¹²³. In una coorte retrospettiva Dearborn et al. hanno riscontrato un'incidenza di EP del 6.1% nei pazienti sottoposti a interventi con l'approccio anteriore e posteriore rispetto a 0.5% nel gruppo di pazienti operati con l'approccio posteriore ¹³⁰. In questi pazienti era stata effettuata solo profilassi meccanica. Pateder et al. hanno condotto uno studio simile con l'aggiunta di profilassi farmacologica mediante warfarin, EBPM o eparina, in base alla disponibilità e al giudizio del chirurgo. Si è osservata un'incidenza di EP del 3% con approcci anteriori e combinati e dello 0.65% con approcci posteriori. L'apparente diminuzione dell'incidenza nell'approccio anteriore, rispetto a Dearborn et al., è stata attribuita alla profilassi farmacologica che impedisce la formazione di trombi dopo il danno endoteliale ai grandi vasi ¹²⁹. Questo meccanismo è supportato dall'incidenza dello 0.65% nell'approccio posteriore, simile a Dearborn et al., suggerendo che un approccio posteriore possa non ugualmente beneficiare della profilassi farmacologica aggiunta. Pateder et al. hanno anche notato che gli approcci anteriori sul lato destro, che richiedono la manipolazione della vena cava, hanno avuto un tasso più elevato di EP rispetto agli approcci sul lato sinistro, che richiedono la manipolazione dell'aorta (13.3% contro 2.3%) ¹²⁹.

Aumentando la diatriba, McLynn et al. hanno confrontato il database del NSQIP con una coorte retrospettiva e hanno trovato prove contrastanti sulla necessità di tromboprofilassi, dimostrando che interventi multi-livello o approcci chirurgici specifici non sono associati con un aumento del rischio di TEV ¹²⁵. Inoltre, gli autori non hanno riscontrato una riduzione del TEV con la profilassi farmacologica (rischio relativo [RR] = 1.32 p = 0.421) mentre hanno rilevato un aumento nell'insorgenza di ematomi che richiedono reintervento con la profilassi rispetto all'assenza di profilassi (0.62% vs 0.08%; RR = 7.80, p = 0.020). Pendharker et al. hanno osservato una diminuzione del tasso di TEV nel gruppo di pazienti sottoposti a discectomia lombare microscopica in uno studio su 42025 pazienti in cui sono stati confrontati i risultati della macrodiscectomia lombare rispetto alla microdiscectomia ¹³¹. Il rischio associato a una profilassi farmacologica del TEV inopportuna è il sanguinamento eccessivo, in particolare gli ematomi epidurali, per la possibilità di un danno neurologico devastante. Pertanto, il rischio di un possibile TEV deve essere ponderato rispetto al rischio di somministrare la tromboprofilassi ai pazienti sottoposti a interventi di chirurgia vertebrale.

Bibliografia

111. Glotzbecker MP, Bono CM, Harris MB, Brick G, Heary RF, Wood KB. Surgeon practices regarding postoperative thromboembolic prophylaxis after high-risk spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Dec 15;33(26):2915-21.
112. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Schünemann HJ. Proceedings of the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. *Chest*. 2004 Sep;126(3)(Suppl):172S-696S.
113. Zigler JE, Ohnmeiss DD. Comparison of 2-Level Versus 1-Level Total Disc Replacement: Results From a Prospective FDA-Regulated Trial. *SAS J*. 2008 Sep 1; 2(3):140-4.
114. Kim JYS, Khavanin N, Rambachan A, McCarthy RJ, Mlodinow AS, De Oliveria GS Jr, Stock MC, Gust MJ, Mahvi DM. Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA Surg*. 2015 Feb;150(2):110-7.
115. Kim BD, Hsu WK, De Oliveira GS Jr, Saha S, Kim JYS. Operative duration as an independent risk factor for postoperative complications in single-level lumbar fusion: an analysis of 4588 surgical cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Mar 15;39(6):510-20.
116. Epstein NE. Intermittent pneumatic compression stocking prophylaxis against deep venous thrombosis in anterior cervical spinal surgery: a prospective efficacy study in 200 patients and literature review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Nov 15; 30(22):2538-43.

117. Hohl JB, Lee JY, Rayappa SP, Nabb CE, Devin CJ, Kang JD, Ward WT, Donaldson WF 3rd. Prevalence of venous thromboembolic events after elective major thoracolumbar degenerative spine surgery. *J Spinal Disord Tech*. 2015 Jun; 28(5):E310-5.
118. McClendon J Jr, O'shaughnessy BA, Smith TR, Sugrue PA, Halpin RJ, Morasch M, Koski T, Ondra SL. Comprehensive assessment of prophylactic preoperative inferior vena cava filters for major spinal reconstruction in adults. *Spine (Phila Pa1976)*. 2012 Jun 1;37(13):1122-9.
119. McClendon J Jr, Smith TR, O'Shaughnessy BA, Sugrue PA, Thompson SE, Koski TR. Time to Event Analysis for the Development of Venous Thromboembolism After Spinal Fusion $\geq$ 5 Levels. *World Neurosurg*. 2015 Sep;84(3):826-33.
120. Leon L, Rodriguez H, Tawakoli R, Ondra SL, Labropoulos N, Morasch MD. The prophylactic use of inferior vena cava filters in patients undergoing high-risk spinal surgery. *Ann Vasc Surg*. 2005 May;19(3):442-7.
121. Rosner MK, Kuklo TR, Tawakoli R, Moquin R, Ondra SL. Prophylactic placement of an inferior vena cava filter in high-risk patients undergoing spinal reconstruction. *Neurosurg Focus*. 2004 Oct 15;17(4):E6.
122. Glotzbecker MP, Bono CM, Wood KB, Harris MB. Thromboembolic disease in spinal surgery: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Feb 1;34(3):291-303.
123. Oda T, Fuji T, Kato Y, Fujita S, Kanemitsu N. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Nov 15;25(22):2962-7.
124. Rokito SE, Schwartz MC, Neuwirth MG. Deep vein thrombosis after major reconstructive spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Apr 1;21(7):853-8, discussion :859.
125. McLynn RP, Diaz-Collado PJ, Ottesen TD, Ondeck NT, Cui JJ, Bovonratwet P, Shultz BN, Grauer JN. Risk factors and pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in elective spine surgery. *Spine J*. 2018 Jun;18(6):970-8.
126. Smith SF, Simpson JM, Sekhon LHS. Prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgical oncology: review of 2779 admissions over a 9-year period. *Neurosurg Focus*. 2004 Oct 15;17(4):E4.
127. Du W, Zhao C, Wang J, Liu J, Shen B, Zheng Y. Comparison of rivaroxaban and parnaparin for preventing venous thromboembolism after lumbar spine surgery. *J Orthop Surg Res*. 2015 May 23;10:78.
128. Platzer P, Thalhammer G, Jandl M, Obradovic A, Benesch T, Vecsei V, Gaebler C. Thromboembolic complications after spinal surgery in trauma patients. *Acta Orthop*. 2006 Oct;77(5):755-60.

129. Pateder DB, Gonzales RA, Kebaish KM, Antezana DF, Cohen DB, Chang JY, Kostuik JP. Pulmonary embolism after adult spinal deformity surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Feb 1;33(3):301-5.
130. Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB, Bradford DS. Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999 Jul 15; 24(14):1471-6.
131. Pendharkar AV, Rezaii PG, Ho AL, Sussman ES, Purger DA, Veeravagu A, Ratliff JK, Desai AM. Propensity-matched comparison of outcomes and cost after macroscopic and microscopic lumbar discectomy using a national longitudinal database. *Neurosurg Focus*. 2018 May;44(5):E12.

Q6 - L'ASA è una profilassi farmacologica valida per il TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale?

Risposta/Raccomandazione. Sebbene l'acido acetilsalicilico (ASA) possa ridurre il TEV dopo interventi ortopedici, non ci sono studi di alta qualità che affrontino questo problema nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale. Si raccomanda che i chirurghi soppesino i potenziali benefici della profilassi farmacologica con i rischi noti di aumento del sanguinamento.

Forza della Raccomandazione. Consenso.

Voto dei delegati. D'accordo 96.43%, in disaccordo 0.00%, astenuti 3.57% (forte consenso).

Razionale. Il TEV conseguente a interventi ortopedici è una complicanza temuta in quanto può portare a EP fatale. L'incidenza di TEV dopo interventi chirurgici alla colonna vertebrale non è ben stabilita, con tassi pubblicati che variano da 0.3 a 31%¹³²⁻¹³⁸. Attualmente non esiste un protocollo specifico per la profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale, probabilmente a causa dell'eterogeneità dei casi operati dai chirurghi vertebrali. Un altro motivo è che la tromboprofilassi farmacologica nella chirurgia vertebrale può aumentare il rischio emorragico e la formazione di ematomi, che possono tradursi in compressione del midollo e paralisi¹³⁹. Sebbene prove robuste supportino l'efficacia della profilassi con ASA dopo interventi di artroprotesi di anca e di ginocchio¹⁴⁰⁻¹⁴⁴, le prove nella chirurgia vertebrale sono estremamente limitate e l'eterogeneità degli studi non consente di trarre conclusioni forti sull'uso di ASA per la prevenzione del TEV. L'unico studio prospettico sulla profilassi farmacologica della TVP in chirurgia vertebrale non ha riscontrato incidenza di TVP acuta in 117 pazienti sottoposti ad artrodesi lombare posteriore e trattati con 600 mg di ASA due volte al giorno (bis in die [BID])¹⁴⁵.

Un altro studio, retrospettivo, ha confrontato in due coorti di pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale l'assenza di profilassi vs la tromboprofilassi con 150 mg di ASA al giorno. Il gruppo senza profilassi, che comprendeva 697 interventi, di cui 554 erano descritti come laminotomie, decompressioni o enucleazioni del disco e 143 erano artrodesi posterolaterali, ha avuto due casi di TVP e nessuna EP per un tasso complessivo di TEV dello 0.29%. Il gruppo sottoposto a profilassi con ASA consisteva in 414 interventi, 272 dei quali erano diversi da artrodesi, come sopra descritto, mentre i restanti 142 erano artrodesi; in questo gruppo si è avuto un caso di TVP e nessun caso di EP per un tasso di TEV dello 0.24%. Pertanto, utilizzando l'ASA per la profilassi non è stata osservata nessuna differenza nei tassi di TEV ¹⁴⁶.

In uno studio retrospettivo su 637 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per metastasi spinali, a partire da 48 ore dopo l'intervento sono stati somministrati vari tipi di farmaci per la tromboprofilassi, tra cui EBPM, eparina sottocutanea, ASA e warfarin. Si è sviluppato TEV sintomatico nell'11% dei pazienti che avevano utilizzato qualsiasi profilassi farmacologica e nell'11% dei pazienti che non ne aveva ricevuta nessuna ¹⁴⁷.

In una revisione retrospettiva di dati raccolti prospetticamente, 200 pazienti sottoposti ad artrodesi intersomatica lombare anteriore (ALIF) hanno ricevuto EBPM e tinzaparina la sera prima dell'intervento e poi ogni giorno per 3-5 giorni durante il ricovero, e poi ASA ogni giorno per 4 settimane in regime ambulatoriale. Non si è verificato alcun TEV o sanguinamento in nessuno di questi pazienti ¹⁴⁸.

Infine, in uno studio retrospettivo su 83839 pazienti sottoposti a discectomia e ACDF o PLF, i pazienti hanno ricevuto ASA, eparina non frazionata (ENF) o EBPM il giorno dell'intervento. Circa 1872 pazienti (2.23%) hanno ricevuto ASA. Non è stata osservata nessuna differenza nell'incidenza di TEV tra questi gruppi, tuttavia, i pazienti che ricevevano ASA avevano maggiori probabilità di richiedere una trasfusione di sangue (1.48 [1.17-1.86]) ¹⁴⁹.

Conclusione. C'è carenza di studi che indaghino sull'uso di ASA come profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale. Gli studi esistenti sono di bassa qualità e non conclusivi. Sebbene l'ASA si sia dimostrata efficace per la prevenzione del TEV a seguito di altri interventi ortopedici, la sua efficacia come profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale non è provata.

Bibliografia

132. Catre MG. Anticoagulation in spinal surgery. A critical review of the literature. Can J Surg. 1997 Dec;40(6):413-9.

133. Ferree BA. Deep venous thrombosis following lumbar laminotomy and laminectomy. *Orthopedics*. 1994 Jan;17(1):35-8.
134. Ferree BA, Stern PJ, Jolson RS, Roberts JM 5th, Kahn A 3rd. Deep venous thrombosis after spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1993 Mar 1;18(3):315-9.
135. Ferree BA, Wright AM. Deep venous thrombosis following posterior lumbar spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1993 Jun 15;18(8):1079-82.
136. Leon L, Rodriguez H, Tawk RG, Ondra SL, Labropoulos N, Morasch MD. The prophylactic use of inferior vena cava filters in patients undergoing high-risk spinal surgery. *Ann Vasc Surg*. 2005 May;19(3):442-7.
137. Oda T, Fuji T, Kato Y, Fujita S, Kanemitsu N. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Nov 15;25(22):2962-7.
138. Rokito SE, Schwartz MC, Neuwirth MG. Deep vein thrombosis after major reconstructive spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Apr 1;21(7):853-8, discussion :859.
139. Yi S, Yoon DH, Kim KN, Kim SH, Shin HC. Postoperative spinal epidural hematoma: risk factor and clinical outcome. *Yonsei Med J*. 2006 Jun 30;47(3): 326-32.
140. Hood BR, Cowen ME, Zheng HT, Hughes RE, Singal B, Hallstrom BR. Association of Aspirin With Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty Compared With Other Anticoagulants: A Noninferiority Analysis. *JAMA Surg*. 2019 Jan 1;154(1):65-72.
141. Farey JE, An VVG, Sidhu V, Karunaratne S, Harris IA. Aspirin versus enoxaparin for the initial prevention of venous thromboembolism following elective arthroplasty of the hip or knee: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2021 Feb;107(1):102606.
142. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, Kahn SR, Gross P, Forsythe M, Pelet S, Fisher W, Belzile E, Dolan S, Crowther M, Bohm E, MacDonald SJ, Gofton W, Kim P, Zukor D, Pleasance S, Andreou P, Doucette S, Theriault C, Abianui A, Carrier M, Kovacs MJ, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Vendittoli PA. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8): 699-707.
143. Xu J, Kanagaratnam A, Cao JY, Chaggar GS, Bruce W. A comparison of aspirin against rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty: A meta-analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020 Jan-Apr;28(1): 2309499019896024.

144. Wilson DGG, Poole WEC, Chauhan SK, Rogers BA. Systematic review of aspirin for thromboprophylaxis in modern elective total hip and knee arthroplasty. Bone Joint J. 2016 Aug;98-B(8):1056-61.
145. Nelson LD Jr, Montgomery SP, Dameron TB Jr, Nelson RB. Deep vein thrombosis in lumbar spinal fusion: a prospective study of antiembolic and pneumatic compression stockings. J South Orthop Assoc. 1996 Fall;5(3):181-4.
146. Nicol M, Sun Y, Craig N, Wardlaw D. Incidence of thromboembolic complications in lumbar spinal surgery in 1,111 patients. Eur Spine J. 2009 Oct; 18(10):1548-52.
147. Groot OQ, Ogink PT, Paulino Pereira NR, Ferrone ML, Harris MB, Lozano-Calderon SA, Schoenfeld AJ, Schwab JH. High Risk of Symptomatic Venous Thromboembolism After Surgery for Spine Metastatic Bone Lesions: A Retrospective Study. Clin Orthop Relat Res. 2019 Jul;477(7):1674-86.
148. Vint H, Mawdsley MJ, Coe C, Jensen CD, Kasis AG. The Incidence of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Anterior Lumbar Interbody Fusion: A Proposed Thromboprophylactic Regime. Int J Spine Surg. 2021 Apr; 15(2):348-52.
149. Fiasconaro M, Poeran J, Liu J, Wilson LA, Memtsoudis SG. Venous thromboembolism and prophylaxis therapy after elective spine surgery: a population-based study. Can J Anaesth. 2021 Mar;68(3):345-57.

Q7 - Qual è il protocollo ottimale per la gestione dei pazienti che assumono ASA per una patologia non correlata alla colonna vertebrale prima di un intervento di chirurgia vertebrale?

Risposta/Raccomandazione. L'ASA a basso dosaggio (LD-ASA) (81 mg-500 mg), utilizzata per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, può essere interrotta per un periodo che va da uno e fino a tre giorni prima di un intervento chirurgico alla colonna vertebrale. Per dosi di ASA > 1 g al giorno, il farmaco deve essere interrotto per almeno sette giorni prima dell'intervento. Tuttavia nei pazienti con una lunga storia cardiaca, è ragionevole mantenere la LD-ASA (81 mg) per tutto l'intervento alla colonna vertebrale.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 89.29%, in disaccordo 10.71%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. L'ASA, che è comunemente usata per i pazienti con malattie cardiovascolari, inibisce irreversibilmente l'aggregazione delle piastrine, che di solito richiedono da sette a dieci giorni per rigenerarsi

completamente ¹⁵⁰. L'interruzione dell'ASA prima di un intervento chirurgico non cardiaco è stata associata a un effetto *rebound* di ipercoagulazione e ad un aumento da 5 a 10 volte del tasso di mortalità relativo a infarto miocardico acuto ^{151,152}. Park et al. hanno studiato la tempistica di interruzione dell'ASA prima dell'artrodesi lombare a uno o due livelli (tre-sette giorni vs sette-dieci giorni prima dell'intervento chirurgico) ¹⁵³ valutando tre gruppi: pazienti mai trattati con ASA vs pazienti che avevano interrotto l'ASA da tre a sette giorni prima dell'intervento vs pazienti che avevano interrotto l'ASA da sette a dieci giorni prima dell'intervento ¹⁵³. I pazienti che avevano interrotto l'ASA da tre a sette giorni prima dell'intervento sono andati incontro a un drenaggio chirurgico maggiore e di durata più lunga rispetto agli altri due gruppi ¹⁵³. Inoltre, se l'ASA veniva interrotta più di sette giorni prima dell'intervento, non c'era alcuna differenza significativa nel rischio emorragico rispetto agli altri due gruppi ¹⁵³. D'altra parte, Kang et al. nell'ambito dei pazienti sottoposti ad artrodesi vertebrale hanno confrontato pazienti mai trattati con ASA vs pazienti che avevano interrotto LD-ASA (100 mg) almeno sette giorni prima dell'intervento chirurgico ¹⁵⁴. Il secondo gruppo ha sperimentato un aumento significativo dei tassi di emorragia postoperatoria, maggiori richieste di trasfusione e complicanze della ferita anche se l'ASA era stata interrotta almeno sette giorni prima dell'intervento ¹⁵⁴. Ciononostante, gli autori hanno raccomandato di interrompere LD-ASA sette giorni prima dell'intervento ¹⁵⁴. In un altro studio, Park et al. hanno diviso in tre gruppi i pazienti sottoposti ad artrodesi lombare a due o più livelli: pazienti mai trattati con ASA (gruppo I, 38 pazienti) vs pazienti che avevano interrotto ASA una settimana prima dell'intervento (gruppo II, 38 pazienti) vs pazienti che avevano continuato LD-ASA durante l'intervento chirurgico (gruppo III, 30 pazienti) ¹⁵⁵. Si è riscontrato che LD-ASA aumentava significativamente il sanguinamento nei gruppi II e III rispetto ai pazienti mai trattati con il farmaco ¹⁵⁵. Inoltre, l'utilizzo aggiuntivo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) era una variabile confondente che aumentava la perdita ematica perioperatoria in tutti e tre i gruppi ¹⁵⁵. Pertanto, nel perioperatorio si suggerisce di sospendere anche i FANS. D'altro canto Cuellar et al. hanno analizzato retrospettivamente 200 pazienti con stent cardiaci che sono stati randomizzati per un gruppo che ha subito un intervento di chirurgia vertebrale durante l'assunzione di ASA (81 mg o 325 mg; 100 pazienti) o un gruppo che ha interrotto l'ASA cinque giorni prima dell'intervento (100 pazienti) ¹⁵⁶. Gli autori hanno dimostrato che i pazienti che non avevano interrotto l'ASA presentavano una durata più breve dell'ospedalizzazione, una riduzione del tempo operatorio, una perdita ematica simile e tassi complessivi di complicanze e riammissioni paragonabili ai pazienti che avevano interrotto il farmaco

cinque giorni prima dell'intervento ¹⁵⁶. E, soprattutto, nei pazienti che hanno continuato l'ASA non si è osservato alcun aumento rilevante nel tasso di formazione di ematomi epidurali ¹⁵⁶. Analogamente, Soleman et al. hanno analizzato retrospettivamente 102 pazienti sottoposti a chirurgia di decompressione lombare non strumentata ¹⁵⁷ e confrontato i rischi perioperatori di sanguinamento e complicanze cardiovascolari dei pazienti trattati con 100 mg al giorno di ASA (40 pazienti) rispetto a un gruppo di controllo che aveva interrotto il farmaco (62 pazienti) ¹⁵⁷. La continuazione dell'ASA ha dimostrato di essere sicura e di non comportare un aumento per rischio di morbidità, perdita ematica perioperatoria, tempo chirurgico o durata del ricovero ¹⁵⁷. Ciononostante, un paziente che ha proseguito la LD-ASA ha sviluppato un ematoma epidurale con conseguente paralisi irreversibile ¹⁵⁷, complicanza che mette in discussione la sicurezza di continuare l'ASA nel perioperatorio in chirurgia vertebrale.

Più recentemente l'*American Society of Regional Anesthesia* (ASRA) ha pubblicato delle linee guida sulla gestione degli anticoagulanti nei pazienti sottoposti a procedure interventistiche della colonna vertebrale e del dolore. L'ASRA ha concluso che l'intervento chirurgico può essere eseguito in sicurezza dopo interruzione dell'ASA come segue: dopo 12 ore se l'LD-ASA (< 1 g) è utilizzata per la prevenzione secondaria e dopo tre giorni se l'ASA è utilizzata per la prevenzione primaria ¹⁵⁸. Questo tempo di interruzione è esteso a una settimana prima dell'intervento per dosi di ASA maggiori di 1 g al giorno ¹⁵⁸. L'ASRA ha anche suggerito che l'ASA al dosaggio di 81 mg può essere ragionevolmente continuata nei pazienti con lunga storia cardiaca (cioè con stent a rilascio di farmaco), considerato che i suoi potenziali benefici superano il rischio di sanguinamento chirurgico maggiore ¹⁵⁸. Questa raccomandazione è stata supportata da altri studi recenti, che sostengono la sicurezza di proseguire i farmaci antiaggreganti durante tutta la chirurgia vertebrale ^{159,160}.

Nonostante i dati contrastanti, la profilassi con LD-ASA (81 mg-500 mg) di solito può essere interrotta da uno a tre giorni prima dell'intervento di chirurgia vertebrale, mentre se la dose di ASA è superiore a 1 g al giorno deve essere interrotta una settimana prima dell'intervento. Nei pazienti con una lunga storia cardiaca, è ragionevole mantenere la LD-ASA (81 mg) durante tutto l'intervento chirurgico alla colonna vertebrale.

Bibliografia

150. Park HJ, Kwon KY, Woo JH. Comparison of blood loss according to use of aspirin in lumbar fusion patients. *Eur Spine J.* 2014 Aug;23(8):1777-82.

151. Chassot PG, Marcucci C, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician*. 2010 Dec 15;82(12):1484-9.
152. Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. Should more patients continue aspirin therapy perioperatively?: clinical impact of aspirin withdrawal syndrome. *Ann Surg*. 2012 May;255(5):811-9.
153. Park JH, Ahn Y, Choi BS, Choi KT, Lee K, Kim SH, Roh SW. Antithrombotic effects of aspirin on 1- or 2-level lumbar spinal fusion surgery: a comparison between 2 groups discontinuing aspirin use before and after 7 days prior to surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Aug 15;38(18):1561-5.
154. Kang SB, Cho KJ, Moon KH, Jung JH, Jung SJ. Does low-dose aspirin increase blood loss after spinal fusion surgery? *Spine J*. 2011 Apr;11(4):303-7.
155. Park JH, Ahn Y, Choi BS, Choi KT, Lee K, Kim SH, Roh SW. Antithrombotic effects of aspirin on 1- or 2-level lumbar spinal fusion surgery: a comparison between 2 groups discontinuing aspirin use before and after 7 days prior to surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Aug 15;38(18):1561-5.
156. Cuellar JM, Petrizzo A, Vaswani R, Goldstein JA, Bendo JA. Does aspirin administration increase perioperative morbidity in patients with cardiac stents undergoing spinal surgery? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 May 1;40(9):629-35.
157. Soleman J, Baumgarten P, Perrig WN, Fandino J, Fathi AR. Non-instrumented extradural lumbar spine surgery under low-dose acetylsalicylic acid: a comparative risk analysis study. *Eur Spine J*. 2016 Mar;25(3):732-9.
158. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, Buvanendran A, De Andres J, Deer T, Rauck R, Huntoon MA. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain*. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Apr;43(3):225-62.
159. Shin WS, Ahn DK, Lee JS, Yoo IS, Lee HY. The Influence of Antiplatelet Drug Medication on Spine Surgery. *Clin Orthop Surg*. 2018 Sep;10(3):380-4.
160. Zhang C, Wang G, Liu X, Li Y, Sun J. Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(46):e8603.

Q8 - Qual è il protocollo ottimale per la gestione dei pazienti in trattamento con warfarin per una patologia non vertebrale prima di un intervento di chirurgia vertebrale?

Risposta/Raccomandazione. Il warfarin (Coumadin®) deve essere interrotto almeno 5 giorni prima di un intervento chirurgico alla colonna vertebrale e l'obiettivo del rapporto internazionale normalizzato (INR) deve essere 1.2 o inferiore.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 92.86%, in disaccordo 3.57%, astenuti 3.57% (forte consenso).

Razionale. Il warfarin, un antagonista della vitamina K (emivita di 36-42 ore), riduce la funzione dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X bloccando l'enzima vitaminaK-epossido reductasi ¹⁶¹. È un anticoagulante usato comunemente per il trattamento della TVP e dell'EP, e per la prevenzione degli incidenti cerebrovascolari nei pazienti con fibrillazione atriale, cardiopatia valvolare o valvole cardiache artificiali. La continuazione perioperatoria del warfarin può essere associata ad un aumentato rischio emorragico ¹⁶². Rokito et al. hanno riportato che nei pazienti sottoposti a chirurgia spinale ricostruttiva maggiore l'uso perioperatorio di warfarin può essere associato grave perdita ematica (> 800 ml), mentre non aggiunge alcun beneficio nella prevenzione della TVP rispetto all'uso di CS e SCD ¹⁶³. Benzon et al. hanno studiato l'effetto anticoagulante residuo del warfarin cinque giorni dopo la sua interruzione. Nella maggior parte dei pazienti (n = 21) l'INR si è normalizzato a meno di 1.2, valore che è stato considerato appropriato per interventi neuroassiali sicuri ¹⁶⁴. Un numero esiguo di pazienti (n = 2) aveva valori di INR di 1.3 o 1.4, ma la sicurezza di questo range di INR per iniezioni neuroassiali è stata considerata non conclusiva ¹⁶⁴. Narouze et al. e l'ASRA hanno pubblicato linee guida che raccomandano di interrompere il warfarin da cinque a sei giorni prima di procedure interventistiche della colonna vertebrale e del dolore, con un obiettivo di INR di 1.4 o inferiore ¹⁶⁵. Mentre la maggior parte dei dati disponibili suggerisce che sospendere il warfarin per un minimo di cinque giorni preoperatori sia ragionevolmente sicuro nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia vertebrale, si teme un aumento della perdita ematica operatoria anche dopo sette giorni di sospensione del warfarin. Young et al. hanno valutato 263 pazienti sottoposti a chirurgia lombare elettiva che comprendeva laminectomia con e senza artrodesi posterolaterale strumentata ¹⁶⁶. Tutti i pazienti in terapia con warfarin hanno interrotto l'anticoagulante sette giorni prima dell'intervento chirurgico ¹⁶⁶. Si è osservato che rispetto ai pazienti non trattati con warfarin (n =

250), i pazienti in terapia con warfarin (n = 13) hanno avuto un aumento significativo della perdita ematica intraoperatoria (839 ml vs 441 ml) e delle trasfusioni di sangue nel postoperatorio (23% vs 7.4%, p = 0.04) ¹⁶⁶. Nonostante i dati limitati sulla chirurgia neurologica e vertebrale, si raccomanda l'interruzione del warfarin per un minimo di cinque giorni preoperatori. Inoltre, mentre un obiettivo INR di 1.4 o meno è accettabile, un range più conservativo di 1.2 o meno è appropriato per interventi di chirurgia vertebrale sicuri.

Bibliografia

161. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2) (Suppl):e44S-88S.
162. Coumadin. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 1954. 163. Rokito SE, Schwartz MC, Neuwirth MG. Deep vein thrombosis after major reconstructive spinal surgery. Spine (Phila Pa 1976). 1996 Apr 1;21(7):853-8, discussion :859.
164. Benzon HT, Asher Y, Kendall MC, Vida L, McCarthy RJ, Green D. Clotting-factor concentrations 5 days after discontinuation of warfarin. Reg Anesth Pain Med. 2018 Aug;43(6):616-20.
165. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, Buvanendran A, De Andres J, Deer T, Rauck R, Huntoon MA. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. Reg Anesth Pain Med. 2018 Apr;43(3):225-62.
166. Young EY, Ahmadinia K, Bajwa N, Ahn NU. Does chronic warfarin cause increased blood loss and transfusion during lumbar spinal surgery? Spine J. 2013 Oct;13(10):1253-8.

Q9 - Nei pazienti in trattamento anticoagulante per una patologia non vertebrale, è necessaria una terapia ponte perioperatoria dopo interruzione dell'anticoagulante prima di un intervento di chirurgia vertebrale?

Risposta/Raccomandazione. La terapia anticoagulante ponte (*bridging*) perioperatoria non è superiore al placebo nella prevenzione degli eventi tromboembolici in seguito all'interruzione dell'anticoagulazione prima di un intervento di chirurgia vertebrale. Inoltre, il *bridging* può essere associato a un aumento del rischio di sanguinamento maggiore.

Se il *bridging* è contemplato in pazienti ad alto rischio, e a discrezione del medico curante, l'ENF e l'EBPM rappresentano opzioni ragionevoli.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 89.29%, in disaccordo 3.57%, astenuti 7.14% (forte consenso).

Razionale. L'interruzione preoperatoria della terapia anticoagulante è comunemente praticata per mitigare il rischio di sanguinamento e di ematoma neuroassiale ¹⁶⁷⁻¹⁷⁰. La sospensione degli anticoagulanti può tuttavia promuovere eventi tromboembolici in pazienti ad alto rischio con cardiopatia valvolare, fibrillazione atriale, ictus ischemico o TEV.

Il concetto di *bridging* è stato quindi ipotizzato per ridurre al minimo il rischio di eventi tromboembolici nel periodo perioperatorio dopo l'interruzione della terapia anticoagulante. In uno studio randomizzato in doppio cieco, Douketis et al. hanno riportato un rischio paragonabile di eventi tromboembolici arteriosi con o senza l'uso di *bridging* perioperatorio con EBPM rispetto al placebo, dopo sospensione del warfarin in pazienti con fibrillazione atriale ¹⁷¹. Gli autori hanno sconsigliato l'uso di *bridging* per la mancanza di superiorità nella prevenzione degli eventi tromboembolici e il rischio associato di sanguinamento maggiore ¹⁷¹. Comunque, questo studio non era specifico per la chirurgia vertebrale ed escludeva i pazienti con una storia di valvola cardiaca meccanica, ictus o TEV nelle 12 settimane precedenti l'intervento ¹⁷¹.

In un altro studio Steinberg et al. hanno riportato un tasso di sanguinamento più alto se durante l'interruzione perioperatoria della terapia anticoagulante veniva implementato un *bridging* con EBPM o ENF) (OR = 3.84) ¹⁷² e, di conseguenza, hanno sconsigliato l'uso di routine del *bridging* ¹⁷². Anche questo studio non era specifico per i pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale ¹⁷². Nel 2009, la *North American Spine Society* (NASS) ha formulato linee guida cliniche per l'uso della terapia antitrombotica nella chirurgia vertebrale e il consenso

pubblicato non supportava un *bridging* perioperatorio ideale ¹⁷³. Il gruppo di lavoro ha anche sostenuto che il momento ideale per sospendere la terapia anticoagulante prima dell'intervento chirurgico è unico per l'emivita di eliminazione di ciascun farmaco ¹⁷³. Se è previsto un *bridging* nei pazienti ad alto rischio, nonostante le prove limitate, il gruppo di lavoro ha indicato l'ENF o l'EBPM per via endovenosa quali agenti anticoagulanti accettabili per il *bridging* dopo il warfarin, sostenendo comunque che l'eparina per via endovenosa è più controllabile e prevedibile dell'EBPM ¹⁷³. Un *bridging* con eparina per via endovenosa deve essere interrotto 4-6 ore prima dell'intervento chirurgico (sulla base di un'emivita di 1-2 ore) e può essere ripreso 24 ore dopo l'intervento ^{169,174}. In alternativa, il *bridging* con enoxaparina deve essere interrotto 24 ore prima dell'intervento chirurgico (sulla base di un'emivita di 4-7 ore) e può essere ripreso 12-24 ore dopo l'intervento ¹⁶⁹.

In conclusione, nonostante l'evidenza limitata relativa alla chirurgia della colonna vertebrale, il *bridging* perioperatorio non è superiore al placebo nella prevenzione degli eventi tromboembolici dopo l'interruzione della terapia anticoagulante prima dell'intervento, inoltre può essere associato a un rischio più elevato di sanguinamento maggiore. Se si prevede un *bridging* nei pazienti ad alto rischio, l'ENF e l'EBPM sono opzioni accettabili.

Bibliografia

167. Rokito SE, Schwartz MC, Neuwirth MG. Deep vein thrombosis after major reconstructive spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Apr 1;21(7):853-8, discussion :859.
168. Coumadin. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 1954.
169. Narouze S, Benzon HT, Provenzano D, Buvanendran A, De Andres J, Deer T, Rauck R, Huntoon MA. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain*. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Apr;43(3): 225-62.
170. Young EY, Ahmadinia K, Bajwa N, Ahn NU. Does chronic warfarin cause increased blood loss and transfusion during lumbar spinal surgery? *Spine J*. 2013 Oct;13(10):1253-8.

171. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AGG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):823-33.
172. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW, Sherwood MW, Chang P, Piccini JP, Ansell J; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation*. 2015 Feb 3;131(5): 488-94.
173. Bono CM, Watters WC 3rd, Heggeness MH, Resnick DK, Shaffer WO, Baisden J, Ben-Galim P, Easa JE, Fernand R, Lamer T, Matz PG, Mendel RC, Patel RK, Reitman CA, Toton JF. An evidence-based clinical guideline for the use of antithrombotic therapies in spine surgery. *Spine J*. 2009 Dec;9(12):1046-51.
174. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Apr;43(3):263-309.

Q10 - I pazienti con trauma vertebrale necessitano di profilassi di routine per il TEV prima e dopo l'intervento chirurgico?

Risposta/Raccomandazione. I pazienti che subiscono una lesione traumatica della colonna vertebrale sono ad aumentato rischio di TEV. Le raccomandazioni per la profilassi del TEV prima e dopo un intervento chirurgico nei traumi della colonna vertebrale variano in base a fattori pertinenti come la presenza di lesione midollare (LM), il segmento di colonna interessato e l'età.

Forza della Raccomandazione. Moderata.

Voto dei delegati. D'accordo 100.00%, in disaccordo 0.00%, astenuti 0.00% (forte consenso unanime).

Razionale. Comprendere l'uso della tromboprofilassi nella chirurgia vertebrale traumatologica è molto importante nella pratica clinica in quanto aiuta nella pianificazione e gestione dell'intervento chirurgico. La letteratura attuale è carente in termini di standard di pratica e sono necessarie nuove ricerche.

Il TEV, che comprende la TVP e l'EP, è una delle complicanze più comuni della chirurgia articolare maggiore, con un'incidenza compresa tra 2.9% e 3.7%¹⁷⁵. Sebbene ci sia stata attenzione per l'incidenza del TEV in altri interventi di chirurgia ortopedica maggiore, come il trattamento d'emergenza delle fratture di femore e l'artroprotesi di anca/ginocchio, la letteratura si rivela lacunosa esaminando l'incidenza di TEV dopo un intervento di chirurgia vertebrale. Il tasso di TEV nella chirurgia vertebrale varia da 3% a 31% in base alla tipologia di pazienti e alla metodologia diagnostica^{176,177}. Ad oggi non esiste un chiaro consenso o uno standard di pratica per la profilassi del TEV nella chirurgia traumatologica vertebrale. In un ampio studio condotto da Glotzbecker et al. nel 2008, 94 chirurghi vertebrali ortopedici e neurologici, con interesse clinico e volume consolidati nella chirurgia traumatologica vertebrale, hanno risposto a domande incentrate su varie questioni, tra cui il rischio percepito di TVP, EP, ematoma epidurale postoperatorio, agenti di profilassi farmacologica preferiti, punto temporale sicuro per l'inizio della profilassi farmacologica e uso di IVC. Gli autori hanno concluso che esiste un'ampia variabilità nelle pratiche relative alla tromboprofilassi nella chirurgia traumatologica vertebrale, che probabilmente si è prodotta per la scarsità di prove scientifiche in letteratura^{178,179}.

La profilassi del TEV nella chirurgia traumatologica vertebrale può essere stratificata in base alla presenza o all'assenza di LM. Nei pazienti senza LM significativa, la funzione neurologica è conservata, con mobilità degli arti e diminuzione della stasi venosa. L'incidenza di TEV riportata nei pazienti con LM varia da 2% al 45.2%¹⁸⁰⁻¹⁸³. In un ampio studio di popolazione su un totale di 47916 pazienti taiwanesi con LM, gli autori hanno rilevato un rischio di TVP aumentato di 2.5 volte e un rischio di EP aumentato di 1.6 volte rispetto ai controlli¹⁸⁴. In un'analisi di Ploumis et al. gli autori hanno riscontrato che la prevalenza della TVP era significativamente più bassa nei pazienti senza LM rispetto ai pazienti con LM (OR = 6.0; intervallo di confidenza al 95% [IC] = 2.9-12.7). Inoltre, i pazienti con una LM acuta che stavano assumendo anticoagulanti orali hanno avuto un numero significativamente inferiore di episodi di EP (OR = 0.1; IC 95% = da 0.01 a 0.63) rispetto ai pazienti che non li assumevano. L'inizio della tromboprofilassi entro le prime due settimane dalla lesione ha comportato un numero significativamente inferiore di eventi di TVP rispetto all'inizio ritardato (OR = 0.2; IC 95% = da 0.1 a 0.4)¹⁸⁵. Nei pazienti con trauma vertebrale con LM associata, si raccomanda di iniziare la profilassi del TEV il prima possibile e una volta ritenuta sicura.

I fattori di rischio per TEV nei pazienti con LM includono l'età avanzata, l'obesità, la paralisi flaccida e il cancro. L'età come fattore di rischio è molto importante, numerosi studi hanno dimostrato che tra i pazienti con LM gli anziani hanno maggiori probabilità di sviluppare TEV ^{186,187}. In uno studio condotto da Jones et al. su un totale di 16240 pazienti con LM, gli autori hanno concluso che i pazienti di età < 30 anni avevano un rischio minore di sviluppare un evento tromboembolico ¹⁸⁸. Il rischio è maggiore nei primi tre mesi dopo la lesione. Nei pazienti anziani con LM, la profilassi del TEV deve essere somministrata rigorosamente prima e dopo l'intervento.

Oltre alla presenza o all'assenza di LM, anche il segmento della colonna vertebrale svolge un ruolo importante nel decidere se la profilassi per la TVP debba essere somministrata prima e dopo l'intervento chirurgico. In un altro articolo di Ploumis et al. gli autori hanno intervistato venticinque traumatologi vertebrali in merito alla gestione della tromboprofilassi in pazienti con fratture della colonna vertebrale (con e senza LM concomitante). Si è concluso che la profilassi postoperatoria del TEV è necessaria nella maggior parte dei casi chirurgici di trauma del rachide cervicale con LM associata e nei traumi del rachide toracolombare con o senza LM. Si è comunque convenuto che la tromboprofilassi postoperatoria non fosse necessaria dopo traumi del rachide cervicale senza LM. Si raccomanda di iniziare la profilassi del TEV il prima possibile nei casi di LM o in tutti i casi di ritardo chirurgico. L'attuale raccomandazione è che la tromboprofilassi farmacologica debba essere somministrata per almeno tre mesi dopo la lesione ¹⁸⁹.

Sebbene sia probabile che i pazienti con fratture vertebrali ricevano la profilassi del TEV prima e dopo l'intervento, è dimostrato in letteratura che questi pazienti hanno ancora un tasso elevato di TEV rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale elettiva ¹⁹⁰. Uno dei motivi principali per cui molti chirurghi possono essere riluttanti a iniziare la profilassi del TEV nelle prime fasi della lesione o perfino subito dopo l'intervento è il possibile aumento del rischio di complicanze emorragiche (soprattutto ematoma epidurale), neurologiche e di cicatrizzazione delle ferite che possono verificarsi in alcuni pazienti ^{191,192}. In uno studio di Kim et al., gli autori hanno analizzato 206 pazienti sottoposti a sintesi chirurgica di fratture vertebrali. Quarantotto (23%) pazienti hanno ricevuto una tromboprofilassi precoce (< 48 ore) e 158 pazienti (76.7%) una tromboprofilassi tardiva ($\geq$ 48 ore). Non si sono riscontrate differenze tra i due gruppi nelle complicanze emorragiche o neurologiche, di fatto nessuno dei pazienti in entrambi i gruppi ha sviluppato complicanze emorragiche ¹⁹³. In uno studio più recente Zeeshan et al. hanno avuto risultati simili. Un totale di 3554 pazienti sono stati

equamente abbinati (1772 tromboprofilassi precoce; 1772 tromboprofilassi tardiva). I pazienti che nel trattamento chirurgico del trauma vertebrale hanno ricevuto una profilassi precoce (< 48 ore) sono andati incontro a tassi ridotti di TVP rispetto a quelli che l'hanno ricevuta più tardi (2.1% vs 10.8%, $p < 0.01$) senza un aumento di rischio emorragico e mortalità ¹⁹⁴. Nonostante la ricerca, sulla base di sondaggi dei chirurghi vertebrali 178,179 resta un'ampia variazione nella profilassi del TEV per i pazienti con trauma della colonna vertebrale. Nei pazienti con trauma vertebrale con LM concomitante, l'EBPM è più efficace nella prevenzione della TVP rispetto all'ENF con minori complicanze emorragiche. L'uso di antagonisti della vitamina K è risultato anche più efficace nel prevenire l'EP ^{185,195}. Inoltre, secondo Glotzbecker et al., la maggior parte dei chirurghi intervistati ha selezionato l'EBPM come agente di scelta per la profilassi farmacologica, con eparina sottocutanea e Coumadin® rispettivamente come seconda e terza scelta più comune. In molti casi nel periodo postoperatorio il farmaco anticoagulante può essere ritardato per timore di complicanze emorragiche o neurologiche. I filtri IVC possono invece essere utilizzati per prevenire un'EP ¹⁷⁹.

Come accennato in precedenza, non esiste un chiaro standard di pratica per la somministrazione di profilassi per il TEV ai pazienti che subiscono un trauma alla colonna vertebrale. C'è un'ampia variabilità della pratica relativa alla tromboprofilassi nella chirurgia vertebrale traumatologica. Sono necessarie ulteriori ricerche che esaminino l'epidemiologia del TEV nella chirurgia vertebrale e il rapporto rischio-beneficio della tromboprofilassi.

Bibliografia

175. Bjørnara BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Mar; 88(3):386-91.
176. Brambilla S, Ruosi C, La Maida GA, Caserta S. Prevention of venous thromboembolism in spinal surgery. *Eur Spine J.* 2004 Feb;13(1):1-8.
177. Glotzbecker MP, Bono CM, Wood KB, Harris MB. Thromboembolic disease in spinal surgery: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Feb 1;34(3):291-303.
178. Bryson DJ, Uzoigwe CE, Braybrooke J. Thromboprophylaxis in spinal surgery: a survey. *J Orthop Surg Res.* 2012 Mar 29;7:14.

179. Glotzbecker MP, Bono CM, Harris MB, Brick G, Heary RF, Wood KB. Surgeon practices regarding postoperative thromboembolic prophylaxis after high-risk spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Dec 15;33(26):2915-21.
180. Dhall SS, Hadley MN, Aarabi B, Gelb DE, Hurlbert RJ, Rozzelle CJ, Ryken TC, Theodore N, Walters BC. Deep venous thrombosis and thromboembolism in patients with cervical spinal cord injuries. *Neurosurgery*. 2013 Mar;72(Suppl 2):244-54.
181. Teasell RW, Hsieh JT, Aubut JAL, Eng JJ, Krassioukov A, Tu L; Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Review Research Team. Venous thromboembolism after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Feb;90(2):232-45.
182. Germing A, Schakrouf M, Lindstaedt M, Grewe P, Meindl R, M'ugge A. Serial compression B-scan and Doppler sonography for the screening of deep venous thrombosis in patients with spinal cord injuries. *J Clin Ultrasound*. 2010 Jan;38(1):17-20.
183. Giorgi Pierfranceschi M, Donadini MP, Dentali F, Ageno W, Marazzi M, Bocchi R, Imberti D. The short- and long-term risk of venous thromboembolism in patients with acute spinal cord injury: a prospective cohort study. *Thromb Haemost*. 2013 Jan;109(1):34-8.
184. Chung WS, Lin CL, Chang SN, Chung HA, Sung FC, Kao CH. Increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in patients with spinal cord injury: a nationwide cohort prospective study. *Thromb Res*. 2014 Apr;133(4):579-84.
185. Ploumis A, Ponnappan RK, Maltenfort MG, Patel RX, Bessey JT, Albert TJ, Harrop JS, Fisher CG, Bono CM, Vaccaro AR. Thromboprophylaxis in patients with acute spinal injuries: an evidence-based analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Nov;91(11):2568-76.
186. Maung AA, Schuster KM, Kaplan LJ, Maerz LL, Davis KA. Risk of venous thromboembolism after spinal cord injury: not all levels are the same. *J Trauma*. 2011 Nov;71(5):1241-5.
187. Paffrath T, Wafaisade A, Lefering R, Simanski C, Bouillon B, Spanholtz T, Wutzler S, Maegele M; Trauma Registry of DGU. Venous thromboembolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. *Injury*. 2010 Jan;41(1):97-101.

188. Jones T, Ugalde V, Franks P, Zhou H, White RH. Venous thromboembolism after spinal cord injury: incidence, time course, and associated risk factors in 16,240 adults and children. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Dec;86(12):2240-7.
189. Green D, Hartwig D, Chen D, Soltysik RC, Yarnold PR. Spinal Cord Injury Risk Assessment for Thromboembolism (SPIRATE Study). *Am J Phys Med Rehabil*. 2003 Dec;82(12):950-6.
190. Ploumis A, Ponnappan RK, Bessey JT, Patel R, Vaccaro AR. Thromboprophylaxis in spinal trauma surgery: consensus among spine trauma surgeons. *Spine J*. 2009 Jul;9(7):530-6.
191. Cloney MB, Yamaguchi JT, Dhillon ES, Hopkins B, Smith ZA, Koski TR, Dahdaleh NS. Venous thromboembolism events following spinal fractures: A single center experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Nov;174:7-12.
192. Awad JN, Kebaish KM, Donigan J, Cohen DB, Kostuik JP. Analysis of the risk factors for the development of post-operative spinal epidural haematoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Sep;87(9):1248-52.
193. Kim DY, Kobayashi L, Chang D, Fortlage D, Coimbra R. Early pharmacological venous thromboembolism prophylaxis is safe after operative fixation of traumatic spine fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Mar 1;40(5):299-304.
194. Zeeshan M, Khan M, O'Keeffe T, Pollack N, Hamidi M, Kulvatunyou N, Sakran JV, Gries L, Joseph B. Optimal timing of initiation of thromboprophylaxis in spine trauma managed operatively: A nationwide propensity-matched analysis of trauma quality improvement program. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018 Aug;85(2):387-92.
195. Green D, Rossi EC, Yao JS, Flinn WR, Spies SM. Deep vein thrombosis in spinal cord injury: effect of prophylaxis with calf compression, aspirin, and dipyridamole. *Paraplegia*. 1982 Aug;20(4):227-34.

Q11 - La presenza di una lacerazione durale influenza la scelta della profilassi per il TEV dopo un intervento chirurgico alla colonna vertebrale?

Risposta/Raccomandazione. Dopo un intervento di chirurgia vertebrale il tasso di TEV è significativamente più alto nei pazienti in cui si verifica una durotomia accidentale (quasi 1.5 volte) rispetto ai pazienti in cui non si verifica. Pertanto, nei pazienti con lacerazioni durali conseguenti a chirurgia vertebrale, devono essere considerate terapie di profilassi del TEV energiche.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 92.31%, in disaccordo 3.85%, astenuti 3.85% (forte consenso).

Razionale. Le complicanze nella chirurgia vertebrale tendono a verificarsi a gruppi, poiché patologie spinali complesse portano a un tasso più elevato di successivi eventi avversi. Lacerazioni durali involontarie durante un intervento di chirurgia vertebrale sono associate a un aumento delle complicanze ospedaliere, del carico sanitario e dei tassi di riammissione¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. In un'analisi retrospettiva Alluri et al. hanno riscontrato che il TEV si è verificato nel 1.3% dei pazienti con una lacerazione durale rispetto allo 0.9% dei pazienti senza lacerazione (OR 1.46, $p < 0.001$)¹⁹⁹. Analogamente, la TVP e l'EP si sono verificate rispettivamente nel 1% e nel 1% dei pazienti con una lacerazione durale e solo nello 0.7% e 0.7% dei pazienti che non avevano subito una durotomia (OR 1.36, $p = 0.03$ per TVP, OR 1.48, $p = 0.01$ per EP). Questa relazione è stata osservata dopo aver abbinato specifiche variabili demografiche e di comorbidità associate alle complicanze tromboemboliche. Un altro studio di coorte osservazionale di Durand et al. ha esaminato 86212 pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale nel database del *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) dal 2012 al 2015²⁰⁰. Gli autori hanno identificato le lesioni durali a presentazione tardiva (LPDT) utilizzando le procedure di reintervento o riammissione definite dai codici CPT (*Current Procedural Terminology*) specifici per la durotomia. Dopo aggiustamento per fattori inerenti al paziente e all'intervento, i pazienti con LPDT avevano tassi più elevati di infezione del sito chirurgico (OR 2.54, $p < 0.0001$), riapertura della ferita (OR 2.24, $p < 0.0001$), sepsi (OR 2.19, $p < 0.0001$) e TEV (OR 1.71, $p < 0.0001$). Gli autori hanno suggerito che la predisposizione dei pazienti con LPDT all'infezione della ferita e alla conseguente batteriemia possono portare a un rischio più alto di eventi tromboembolici²⁰¹. Sebbene la patogenesi sottostante allo sviluppo di TEV nella sepsi non sia chiara, si ritiene che l'eziologia sia il risultato di diversi fattori associati alle lacerazioni durali, tra cui l'immobilità e l'attivazione dei percorsi trombo-infiammatori²⁰²⁻²⁰⁴.

In un altro studio retrospettivo che ha utilizzato il database del NIS Yoshihara et al. hanno analizzato i risultati dei pazienti dopo durotomie accidentali nella chirurgia del rachide cervicale¹⁹⁶. In questo studio, la degenza ospedaliera media nei pazienti con lacerazioni durali è stata più lunga di 1.4 giorni rispetto ai pazienti senza lacerazioni (4.6 vs 3.0 giorni, $p < 0.001$). I tassi di complicanze neurologiche (3.0 vs 0.4%, $p < 0.001$) (incluso attacco ischemico transitorio [TIA]/ictus) e di EP (1.8 vs 0.2%, $p < 0.001$) sono stati significativamente più alti nel gruppo di pazienti con lacerazione durale.

I metodi attuali di gestione postoperatoria delle lesioni durali includono il drenaggio lombare subaracnoideo e/o il riposo a letto postoperatorio, che possono portare a un'immobilizzazione prolungata e alla conseguente stasi venosa, aumentando così le probabilità di TEV ^{196,198,205-207}. In uno studio che ha esaminato il riposo a letto per un tempo superiore o inferiore a 24 ore per lacerazione durale lombare accidentale dopo laminectomia, si è riscontrato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di complicanze mediche nel gruppo di riposo a letto > 24 ore ($p = 0.0003$), che comprendevano tassi maggiori di TVP (4.2 vs 0%) ²⁰⁸. Lo studio era però sottodimensionato per confrontare statisticamente i tassi di TVP.

In aggiunta all'immobilità postoperatoria, l'aumento dei tassi di TEV nei pazienti con lacerazioni durali può essere attribuito all'aumento dei tempi operatori. In uno studio di coorte prospettico di pazienti sottoposti a interventi di discectomia o laminectomia, Smorgick et al. hanno riscontrato che la riparazione intraoperatoria di una durotomia accidentale aumentava significativamente la durata dell'intervento (146 ± 59 vs. 110 ± 54 minuti; $p = 0.0025$) ²⁰⁹. Un altro studio osservazionale prospettico di Weber et al. ha mostrato che una lesione durale accidentale aveva prolungato la durata dell'intervento da 116 a 153 minuti ($p < 0.0001$), in pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale elettiva per patologie degenerative del rachide cervicale, toracico o lombare ²¹⁰. L'infiammazione e il danno endoteliale che si verificano durante l'intervento chirurgico, in combinazione con l'immobilità associata a una durata prolungata dell'intervento, possono avviare la cascata della coagulazione e aumentare la formazione di trombi ²¹¹⁻²¹⁵. È stato dimostrato che l'ischemia e la stasi venosa, che si verificano durante l'intervento chirurgico, possono anche portare allo sviluppo di TVP attraverso la sovraregolazione della P-selectina e delle microparticelle protrombotiche locali ^{216,217}. Pochi studi nella letteratura sulla colonna vertebrale hanno esaminato l'effetto diretto di tempi operatori più lunghi sul rischio di TEV ²¹⁸. Uno studio di coorte prospettico di Inoue et al. utilizzando la tomografia computerizzata multidetettore indiretta (MDCT) in 100 pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale ha rilevato che la durata dell'intervento non era significativamente diversa nei pazienti che avevano (87) e non avevano (13) sviluppato TEV ²¹⁹. Questo studio era però limitato in termini di dimensioni della coorte e durate degli interventi. Schoenfeld et al. esaminando 27730 pazienti nel set di dati NSQIP, hanno rilevato che un tempo operatorio superiore a 261 minuti era associato al rischio di sviluppare TVP (OR: 3.1 intervallo di confidenza 95% [IC]: 2.3-4.1) ed EP (OR: 3.15 95% IC: 2.1-4.7); tuttavia questo tempo operatorio è significativamente più lungo di quello rilevato in precedenti studi sulla durotomia accidentale ²²⁰. Sono necessari ulteriori studi incentrati sulla

relazione tra tempo operatorio e rischio di TEV nella chirurgia vertebrale per determinare una soglia di durata dell'intervento chirurgico. La relazione tra lacerazioni durali e sviluppo di TEV è probabilmente multifattoriale e può essere attribuita a una patologia più complessa, una durata operatoria più lunga, un'immobilità postoperatoria prolungata e al rischio di infezione post-chirurgica. Di conseguenza, un approccio standardizzato alla profilassi del TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia vertebrale elettiva deve considerare questi fattori di rischio, nonché i fattori di rischio individuali e le comorbidità preesistenti, per avviare un'adeguata profilassi postoperatoria. Al momento gli strumenti di stratificazione del rischio, come i punteggi di Rogers e di Caprini, non tengono adeguatamente conto delle variabili intraoperatorie, come la complessità dell'intervento, soprattutto in caso di lacerazione durale^{221,222}. I dati negli studi sulla lacerazione durale sono stati limitati anche agli eventi intraospedalieri che possono sottostimare la reale incidenza di complicanze e mortalità. In considerazione di queste limitazioni, i medici dovrebbero tenere conto dei fattori di rischio preoperatori e intraoperatori identificabili in caso di lacerazione durale, per avviare interventi di profilassi come una terapia anticoagulante più aggressiva e basata su prove nei pazienti a rischio.

Bibliografia

196. Yoshihara H, Yoneoka D. Incidental dural tear in cervical spine surgery: analysis of a nationwide database. *J Spinal Disord Tech*. 2015 Feb;28(1):19-24.
197. Takenaka S, Makino T, Sakai Y, Kashii M, Iwasaki M, Yoshikawa H, Kaito T. Dural tear is associated with an increased rate of other perioperative complications in primary lumbar spine surgery for degenerative diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(1):e13970.
198. Wang JC, Bohlman HH, Riew KD. Dural tears secondary to operations on the lumbar spine. Management and results after a two-year-minimum follow-up of eightyeight patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1998 Dec;80(12):1728-32.
199. Alluri R, Kang HP, Bouz G, Wang J, Hah RJ. The True Effect of a Lumbar Dural Tear on Complications and Cost. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020 Feb 1;45(3):E155-62.
200. Durand WM, DePasse JM, Kuris EO, Yang J, Daniels AH. Late-presenting dural tear: incidence, risk factors, and associated complications. *Spine J*. 2018 Nov; 18(11):2043-50.

201. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, Men S, Pendleton RC, Kraiss LW, Weyrich AS, Grissom CK, Zimmerman GA, Rondina MT. VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest*. 2015 Nov;148(5):1224-30.
202. 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 May 28; 161(10):1268-79.
203. Cook D, Attia J, Weaver B, McDonald E, Meade M, Crowther M. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2000 Dec;15(4):127-32.
204. 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 Jun;24(2):197-205.
205. Cammisa FP Jr, Girardi FP, Sangani PK, Parvataneni HK, Cadag S, Sandhu HS. Incidental durotomy in spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Oct 15;25(20): 2663-7.
206. Eismont FJ, Wiesel SW, Rothman RH. Treatment of dural tears associated with spinal surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 1981 Sep;63(7):1132-6.
207. Yang SD, Ding WY, Yang DL, Shen Y, Zhang YZ, Feng SQ, Zhao FD. Prevalence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Lumbar Interbody Fusion Surgery: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(48):e2205.
208. Radcliff KE, Sidhu GD, Kepler CK, Gruskay J, Anderson DG, Hilibrand A, Albert TJ, Vaccaro AR. Complications of Flat Bedrest Following Incidental Dural Repair. *J Spinal Disord Tech*. 2012. Epub ahead of print.
209. Smorgick Y, Baker KC, Herkowitz H, Montgomery D, Badve SA, Bachison C, Ericksen S, Fischgrund JS. Predisposing factors for dural tear in patients undergoing lumbar spine surgery. *J Neurosurg Spine*. 2015 May;22(5):483-6.
210. Weber C, Piek J, Gunawan D. Health care costs of incidental durotomies and postoperative cerebrospinal fluid leaks after elective spinal surgery. *Eur Spine J*. 2015 Sep;24(9):2065-8.
211. Jaffer AK, Barsoum WK, Krebs V, Hurbanek JG, Morra N, Brotman DJ. Duration of anesthesia and venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. *Mayo Clin Proc*. 2005 Jun;80(6):732-8.
212. Xenos ES, Vargas HD, Davenport DL. Association of blood transfusion and venous thromboembolism after colorectal cancer resection. *Thromb Res*. 2012 May; 129(5):568-72.

213. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ*. 2002 Oct 19;325(7369):887-90.
214. Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration*. 2003 Jan-Feb;70(1):7-30.
215. Peterson, C.W. Venous Thrombosis: An Overview. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1986, 6: 12S-17S. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1986.tb04025.x>
216. Eppihimer MJ, Schaub RG. P-Selectin-dependent inhibition of thrombosis during venous stasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Nov;20(11):2483-8.
217. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):387-91.
218. McLynn RP, Diaz-Collado PJ, Ottesen TD, Ondeck NT, Cui JJ, Bovonratwet P, Shultz BN, Grauer JN. Risk factors and pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism in elective spine surgery. *Spine J*. 2018 Jun;18(6):970-8.
219. Inoue H, Watanabe H, Okami H, Kimura A, Takeshita K. The Rate of Venous Thromboembolism Before and After Spine Surgery as Determined with Indirect Multidetector CT. *JB JS Open Access*. 2018 Aug 15;3(3):e0015.
220. Schoenfeld AJ, Herzog JP, Dunn JC, Bader JO, Belmont PJ Jr. Patient-based and surgical characteristics associated with the acute development of deep venous thrombosis and pulmonary embolism after spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Oct 1;38(21):1892-8.
221. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007 Jun;204(6):1211-21.
222. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010 Feb;251(2):344-50.

Q12 - I pazienti pediatrici sottoposti a interventi di chirurgia vertebrale maggiore necessitano di una profilassi di routine per il TEV?

Risposta/Raccomandazione. La somministrazione di routine di profilassi farmacologica per il TEV per gli interventi spinali maggiori nei pazienti pediatrici non è supportata dalle prove attuali. La profilassi farmacologica deve essere limitata ai pazienti con molteplici fattori di rischio. Esiste una controversia circa l'utilità della profilassi meccanica, sebbene presenti un rischio minimo.

Forza della Raccomandazione. Limitata.

Voto dei delegati. D'accordo 96.30%, in disaccordo 3.57%, astenuti 0.00% (forte consenso).

Razionale. Al momento non esistono linee guida ampiamente accettate per la profilassi del TEV nei pazienti ortopedici pediatrici e la maggioranza dei chirurghi ortopedici pediatrici non è a conoscenza del protocollo di tromboprofilassi del proprio istituto ²²³. In uno studio internazionale su bambini gravemente malati, il 17.6% di 2484 pazienti soddisfaceva i criteri delle linee guida dell'ACCP per la profilassi farmacologica, tuttavia, quasi 2/3 di quei pazienti non hanno ricevuto la profilassi per mancanza di prove ²²⁴.

L'incidenza di TEV nei pazienti ortopedici pediatrici proviene principalmente da tre registri centrali esistenti (Canada, Germania e Paesi Bassi) e risulta essere 5.3 per 10000 ricoveri ospedalieri e 0.7 per 100000 bambini. I fattori di rischio per TEV nei pazienti pediatrici finora documentati includono l'intubazione, il ricovero in unità di terapia intensiva (UTI), la trasfusione di sangue, la chirurgia maggiore, il posizionamento di cateteri venosi centrali e una permanenza più lunga in terapia intensiva ²²⁵. L'incidenza stimata di TEV a seguito di artrodesi spinale nei bambini è 0.21% e i fattori di rischio includono bambini adolescenti e bambini con diagnosi di scoliosi congenita, deformità spinali sindromiche, cifoscoliosi o fratture toracolumbari ²²⁶. In uno studio di follow-up a 28 anni sulla chirurgia della scoliosi pediatrica, Erkilinc et al. hanno riscontrato un tasso di TVP degli arti inferiori dello 0.13% in 1471 pazienti e a nessun paziente è stata diagnosticata un'EP ²²⁷.

Esistono dati scarsi in merito all'utilità della profilassi del TEV nei pazienti pediatrici sottoposti a interventi di chirurgia vertebrale maggiore. Peraltro, a causa dell'incidenza estremamente bassa di TEV nei pazienti pediatrici, fino ad oggi nessuno studio ha identificato un chiaro beneficio. In una revisione retrospettiva di 73 pazienti di età compresa tra 14 e 19 anni sottoposti ad artrodesi vertebrale posteriore per scoliosi idiopatica adolescenziale (AIS), non sono state identificate TVP o EP in nessun paziente, indipendentemente dal fatto che fosse stata utilizzata la profilassi farmacologica ²²⁸. In uno studio retrospettivo multicentrico del 2020,

l'incidenza di TEV dopo chirurgia elettiva della colonna vertebrale e degli arti inferiori nei bambini con malattie neuromuscolari croniche complesse è stata di 4 su 10000 e solo il 4% aveva utilizzato la profilassi farmacologica. Inoltre, solo il 10% aveva fatto uso di dispositivi di compressione, sollevando la domanda se la profilassi meccanica debba perfino essere raccomandata in questo gruppo di pazienti²²⁵. Anche la letteratura asiatica ha dimostrato che, fatta eccezione per i pazienti con lesioni del midollo spinale, l'uso di routine di anticoagulanti per la chirurgia vertebrale nei bambini non è raccomandato²²⁹⁻²³¹.

Esistono pochissimi studi sulle possibili complicanze della profilassi farmacologica nei pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia vertebrale. Uno studio del 2019 sulla tromboprofilassi farmacologica nei pazienti con AIS ha mostrato una differenza statisticamente non significativa nel drenaggio postoperatorio e nella quantità di essudato della ferita, che erano maggiori nei pazienti sottoposti a profilassi farmacologica postoperatoria rispetto ai pazienti che non l'avevano ricevuta. La durata del ricovero è stata significativamente più breve nel gruppo non sottoposto a profilassi farmacologica. Gli autori non hanno trovato una correlazione tra il momento di inizio della profilassi farmacologica e le complicanze riportate²²⁸.

Per valutare lo standard di cura tra esperti, quarantasette chirurghi della colonna vertebrale (chirurghi ortopedici vertebrali e neurochirurghi) sono stati intervistati sulle tendenze attuali nella somministrazione perioperatoria di tromboprofilassi in chirurgia spinale. La profilassi farmacologica era utilizzata per fratture della colonna con LM dal 91% dei chirurghi rispetto al 62% che la utilizzava per fratture della colonna senza LM. Risultati simili sono stati osservati negli interventi toracolombari anteriori rispetto agli interventi toracolombari posteriori. Quasi la metà dei chirurghi ha sperimentato complicanze con l'EBPM, che comprendono ematomi epidurali, ematomi retrofaringei, trombocitopenia ed ematomi della ferita²³².

Bibliografia

223. Murphy RF, Williams D, Hogue GD, Spence DD, Epps H, Chambers HG, Shore BJ. Prophylaxis for pediatric venous thromboembolism: current status and changes across pediatric orthopaedic society of North America From 2011. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020 May 1;28(9):388-94.

224. Otten D. A Multinational Study of Thromboprophylaxis Practice in Critically Ill Children: Faustino E, Hanson S, Spinella P, et al *Crit Care Med* 2014; 42: 1232–40. *J Emerg Med*. 2014 Aug 1;47(2):258.

225. Shore BJ, Hall M, Matheney TH, Snyder B, Trenor CC 3rd, Berry JG. Incidence of Pediatric Venous Thromboembolism After Elective Spine and Lower-Extremity Surgery in Children With Neuromuscular Complex Chronic Conditions: Do we Need Prophylaxis? *J Pediatr Orthop*. 2020 May/Jun;40(5):e375-9.
226. Jain A, Karas DJ, Skolasky RL, Sponseller PD. Thromboembolic complications in children after spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Jul 15;39(16): 1325-9.
227. Erkilinc M, Clarke A, Poe-Kochert C, Thompson GH, Hardesty CK, O'Malley N, Mistovich RJ. Is there value in venous thromboembolism chemoprophylaxis after pediatric scoliosis surgery? A 28-year single center study. *J Pediatr Orthop*. 2021 Mar 1;41(3):138-42.
228. Kochai A, Cicekli O, Bayam L, Turker M, Sariyilmaz K, Erkorkmaz  U. Is pharmacological anticoagulant prophylaxis necessary for adolescent idiopathic scoliosis surgery? *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(29):e16552.
229. Cheang MY, Yeo TT, Chou N, Lwin S, Ng ZX. Is anticoagulation for venous thromboembolism safe for Asian elective neurosurgical patients? A single centre study. *ANZ J Surg*. 2019 Jul;89(7-8):919-24.
230. Do JG, Kim H, Sung DH. Incidence of deep vein thrombosis after spinal cord injury in Korean patients at acute rehabilitation unit. *J Korean Med Sci*. 2013 Sep;28(9):1382-7.
231. Rathore MF, Hanif S, New PW, Butt AW, Aasi MH, Khan SU. The prevalence of deep vein thrombosis in a cohort of patients with spinal cord injury following the Pakistan earthquake of October 2005. *Spinal Cord*. 2008 Jul;46(7):523-6.
232. Ploumis A, Ponnappan RK, Sarbello J, Dvorak M, Fehlings MG, Baron E, Anand N, Okonkwo DO, Patel A, Vaccaro AR. Thromboprophylaxis in traumatic and elective spinal surgery: analysis of questionnaire response and current practice of spine trauma surgeons. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Feb 1;35(3):323-9.

5. Revisione esterna

Al termine dell'intero processo di ricerca e analisi della letteratura e di formulazione e condivisione del panel delle raccomandazioni, il testo integrale, corredato delle relative appendici, è stato sottoposto alla revisione da parte di due esperti esterni indipendenti, con competenze cliniche e metodologiche.

Il feedback dei revisori è stato condiviso con il panel e non ha condotto a modifiche di rilievo del documento.

6. Applicabilità

Le strategie preventive e terapeutiche oggetto delle raccomandazioni sono conformi con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza e sono indirizzate a ridurre la variabilità clinica e a migliorare l'utilizzo delle risorse.

Ostacoli all'applicazione

- Variabilità nei contesti organizzativi (es. differenze regionali, disponibilità di risorse, carico di lavoro).
- Possibile resistenza al cambiamento da parte degli operatori in assenza di formazione specifica.
- Complessità clinica dei pazienti ortopedici, spesso con comorbidità che richiedono personalizzazione della profilassi.
- Limitata disponibilità di sistemi strutturati per il monitoraggio degli esiti e dell'aderenza alle raccomandazioni.

Suggerimenti e strumenti per l'implementazione

- Integrazione delle raccomandazioni nei protocolli locali, nei PDTA e nelle cartelle cliniche informatizzate.
- Realizzazione di eventi formativi e workshop multidisciplinari per medici, infermieri e farmacisti ospedalieri.
- Utilizzo degli indicatori di processo e di esito riportati nell'**Allegato B** come strumento di monitoraggio continuo.
- Attivazione di audit clinici periodici e feedback di performance ai team ortopedici.

7. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni

Tutti i componenti del gruppo di sviluppo delle RBPCA hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse (vedi **Allegato B**), che il CTS non ha ritenuto, in alcun caso, potenzialmente o palesemente rilevanti. Pertanto, tali conflitti non hanno influenzato la procedura di raccolta del consenso.

Nessun finanziamento è stato impiegato per la stesura di questa RBPCA.

8. Aggiornamento del documento di RBPCA

È previsto un aggiornamento del documento entro tre anni dalla sua pubblicazione sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità. Qualora, nel corso di tale periodo, emergano nuove evidenze che modifichino la forza e/o la direzione anche di una sola raccomandazione, sarà necessario procedere all'aggiornamento della stessa.

9. Lista degli allegati

Allegato A – Strategie di ricerca

In questo allegato sono riportate le strategie di ricerca, disponibili anche online in lingua inglese come supplemento del jbjs.org (<http://links.lww.com/JBJS/G864>; ultimo accesso: 23 aprile 2025).

Allegato B – Indicatori di processo e di esito

In questo allegato sono riportati gli indicatori di processo e di esito associati alle raccomandazioni della RBPCA sul TEV. Gli indicatori sono organizzati per ambito chirurgico e corredati di descrizione, tipo (processo o esito), formula di calcolo, target atteso e fonte di riferimento. Essi rappresentano strumenti operativi per il monitoraggio e la valutazione dell'implementazione delle raccomandazioni cliniche.

Allegato C – Dichiarazioni di interesse dei componenti del gruppo di sviluppo della RBPCA

In questo allegato sono riportate le dichiarazioni di interesse di tutti i componenti del gruppo di sviluppo della RBPCA.

Elenco degli acronimi usati nel testo

AA	gradiente di ossigeno alveolo-arterioso
AAHKS	American Association of Hip and Knee Surgeons
AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
AAP	American Academy of Pediatrics
AAST	American Association for the Surgery of Trauma
ABC	assessment of blood consumption
ACC	American College of Cardiologists
ACCF	corpectomia e fusione cervicale anteriore
ACCP	American College of Chest Physicians
ACDF	discectomia e artrodesi cervicale anteriore
ACFAS	American College of Foot and Ankle Surgeons
ACLR	ricostruzione del legamento crociato anteriore
ACR	American College of Radiology
ACS	American College of Surgeons
ACSNSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
AERD	malattia respiratoria esacerbata dall'aspirina
AES	calza antitrombo
AHA	American Heart Association
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AI	arto inferiore
AIS	scoliosi idiopatica adolescenziale
ALIF	artrodesi intersomatica lombare anteriore
AOFAS	American Orthopedic Foot & Ankle Society
AP	arteria polmonare
aPTT	tempo di tromboplastina parziale attivata
AR	artrite reumatoide
ARDS	sindrome da distress respiratorio acuto

ASA	acido acetilsalicilico
ASA (punteggio)	American Society of Anesthesiologist
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
ASRA	American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine
ATI	interruzione dell'antitrombotico
ATR	rottura del tendine d'Achille
AUC	area sotto la curva
AVK	antagonisti della vitamina K
BATT	Bleeding Audit for Trauma & Triage
BCIS	sindrome da impianto di cemento osseo
BES	Best Evidence Statement
bid	bis in die
BKP	cifoplastica con palloncino
BPCO	broncopneumopatia cronica ostruttiva
BSSH	British Society for the Surgery of the Hand
CHA2DS2 VASC	Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, prior Stroke or TIA or thromboembolism, Vascular disease, Age, Sex category
CAD	malattia coronarica
CCI	Charlson Comorbidity Index
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CDT	trombolisi diretta da catetere
CEM	College of Emergency Medicine
CI	intervallo di confidenza
CKD	malattia renale cronica
CLD	malattia epatica cronica
CMS	Centers for Medicare and Medicaid Services
CNCG	Centro Nazionale Clinical Governance ed eccellenza delle cure

COA	compendio sulla valutazione degli esiti clinici
CPG	linee guida di pratica clinica
CPM	mobilizzazione passiva continua
CPT	Current Procedural Terminology
CrCl	clearance della creatinina
CS	calze compressive
CSM	mielopatia spondiloscopica cervicale
CTA	angiografia tomografica computerizzata
CTEPH	ipertensione polmonare tromboembolica cronica
CTPA	angiografia polmonare con tomografia computerizzata
CTPAA	angiografia tomografica computerizzata dell'arteria polmonare
CTV	flebografia con tomografia computerizzata
CUS	ecografia compressiva
CVC	catetere venoso centrale
CVD	malattie cardiovascolari
DAPT	terapia antiaggregante doppia
DD	D-dimero
DFO	osteotomia femorale distale
DFU	ulcera del piede diabetico
DM	diabete mellito
DOAC	anticoagulanti orali ad azione diretta
DRG	diagnosis related groups
DUS	ecografia duplex (ecodoppler)
EBPM	eparina a basso peso molecolare
EEM	evento emorragico maggiore
EH	ematoma epidurale
ENF	eparina non frazionata
EP	embolia polmonare

ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ES vs	European Society for Vascular Surgery
ESA	European Society of Anesthesia
ESAIC	European Society of Anesthesiology and Intensive Care
ESC	European Society of Cardiology
ESRD	malattia renale allo stadio terminale
eTC	tomografia computerizzata con contrasto
ev	somministrazione endovenosa
eXDP	prodotti di degradazione della fibrina reticolata derivati da elastasi
FA	fibrillazione atriale
FAIS	sindrome da conflitto femoroacetabolare
FANS	antinfiammatori non steroidei
FAO	osteoplastica femoroacetabolare
FAST	Focused Assessment with Sonography for Trauma
FC	frequenza cardiaca
FC/SBP	frequenza cardiaca/pressione sistolica
FDA	Food and Drug Administration
FDP	prodotti di degradazione della fibrina
FES	sindrome da embolia grassosa
FFP	plasma fresco congelato
FGC	catena gamma del fibrinogeno
FM	monomero di fibrina
FNF	frattura del collo del femore
FRM	marcatori correlati alla fibrina
GCS	calze a compressione graduata
GCS (punteggio)	Glasgow Coma Scale
GEMNet	Emergency Medicine Network
GFR	velocità di filtrazione glomerulare

GI	gastrointestinale
GMP-140	proteina di membrana dei granuli
GWAS	genome-wide association study
HA	endoprotesi
HA	artroscopia dell'anca
Hb	emoglobina
HFS	osteosintesi di frattura femorale
HISS	Head Injury Severity Score
HIT	trombocitopenia indotta da eparina
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
HR	hazard ratio
HRS	Heart Rhythm Society
HSS	sindrome di Hughes-Stovin
HTO	osteotomia tibiale prossimale
I&D	incisione e drenaggio
IC	intervallo di confidenza
ICD9-CM	classificazione internazionale delle malattie versione 9-modifica clinica
ICSH	International Council for Standardization in Hematology
ICU	unità di terapia intensiva
IDVDT	trombosi venosa profonda distale isolata
IgG4-RD	malattia IgG4-correlata
IMC	indice di massa corporea
INR	rapporto internazionale normalizzato
IPCD	dispositivi di compressione pneumatica intermittente
IRC	insufficienza renale cronica
ISS	Injury Severity Score
ISTH	International Society on Thrombosis and Hemostasis
IVC	filtri per la vena cava inferiore

KID	Kid's Inpatient Database
LCA	legamento crociato anteriore
LD-ASA	acido acetilsalicilico a basso dosaggio
LDUFH	ENF a basso dosaggio
LGPC	linee guida di pratica clinica
LM	lesione midollare
LOA	lisi delle aderenze
LOE	livello di evidenza
LPDT	lesioni durali a presentazione tardiva
LR	rapporto di verosimiglianza
L-TRIP	Leiden-Thrombosis Risk Prediction
MA	ampiezza massima
MCD	dispositivo di compressione meccanica
MDCT	tomografia computerizzata multidetettore
MEGA	Multiple Environmental and Genetic Assessment
MICI	malattia infiammatoria intestinale cronica
MP	microparticelle
MP-TF	fattore tessutale delle microparticelle
MRI	risonanza magnetica
MRV	flebografia a risonanza magnetica
MSKI	infezione muscoloscheletrica
MTHFR	metilentetraidrofolato riduttasi
MUA	mobilizzazione in narcosi
MVC	trauma della strada
NASS	North American Spine Society
NET	trappole extracellulari dei neutrofili
NHS	National Health System
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

NIH	National Institute of Health
NIS	National Inpatient Sample
NMA	Network Meta-Analysis
NR	non riportato
NSQIP	National Surgical Quality Improvement Program
OCP	pillola contraccettiva orale
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OR	odds ratio
ORIF	osteosintesi a cielo aperto
PaCO ₂	pressione parziale dell'anidride carbonica
PACT	previsione della coagulopatia acuta da trauma
PAI1	inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno
PAO	osteotomia periacetabolare
PaO ₂	pressione parziale di ossigeno
PAOI	indice ostruttivo dell'arteria polmonare
PAP	pressione media dell'arteria polmonare
PAS	sarcoma dell'arteria polmonare
PAWP	pressione d'incuneamento capillare polmonare
PCA	proteina C attivata
PCC	concentrato di complesso protrombinico
PCDT	trombolisi farmaco-meccanica diretta da catetere
PCS	Polish Consensus Statement
PEA	endoarterectomia polmonare
PESI	indice di gravità dell'embolia polmonare
PF	frammento 1+2 della protrombina
PFR	protesizzazione femoro-rotulea
PH	ipertensione polmonare
PHIS	Pediatric Health Information System

PJI	infezione articolare periprotetica
PLF	artrodesi lombare posteriore
PMG	sostituzione protesica monocompartimentale del ginocchio
PMMA	polimetilmetacrilato
po	per bocca
PT	tempo di protrombina
PTA	artroprotesi d'anca
PTABS	artroprotesi d'anca bilaterale simultanea
PTC	artroprotesi di caviglia
PTG	artroprotesi di ginocchio
PTGBS	artroprotesi di ginocchio bilaterale simultanea
PTS	artroprotesi di spalla
PTS (sindrome)	sindrome post-trombotica
PVL	leucocidina Panton-Valentine
PVP	vertebroplastica percutanea
QALY	anno di vita aggiustata per la qualità
QOL	qualità della vita
RAPT	Risk Assessment and Prediction Tool
RBC	globuli rossi
RBC	Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale
RCR	riparazione della cuffia dei rotatori
RCT	studio controllato randomizzato
RM	risonanza magnetica
RM-NCTI	risonanza magnetica senza mezzo di contrasto
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROTEM	tromboelastometria rotazionale
RPTS	artroprotesi inversa di spalla
RR	rischio relativo

SBP	pressione sistolica
SC	somministrazione sottocutanea
SCD	dispositivi pneumatici di compressione sequenziale
SERM	modulatori selettivi del recettore degli estrogeni
SF	fibrina solubile
SFAR	French Society of Anaesthesia and Intensive Care
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SKLR	Swedish Knee Ligament Register
SNP	single-nucleotide polymorphism
SpO2	saturazione percentuale di ossigeno
SSI	infezione del sito chirurgico
SSRI/SNRI	inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina /della noradrenalina
TA	arterite di Takayasu
TAC	tomografia assiale computerizzata
TAT	complesso trombina-antitrombina III
TC	tomografia computerizzata
TCC	test di coagulazione convenzionali
TEA	artroprotesi di gomito
TEE	ecocardiografia transesofagea
TEG	tromboelastografia
TEV	tromboembolismo venoso
TG	generazione di trombina
TIA	attacco ischemico transitorio
TIP	trauma, immobilizzazione e caratteristiche dei pazienti
TJR	sostituzione protesica articolare totale
t-PAIC	complesso inibitore dell'attivatore tessutale del plasminogeno
TTO	osteotomia del tubercolo tibiale
TVAS	trombosi venosa profonda degli arti superiori

TVC	test viscoelastici della coagulazione
TVP	trombosi venosa profonda
Tvs	trombosi venosa superficiale
TXA	acido tranexamico
UEDVT	trombosi venosa profonda degli arti superiori
US	controllo ecografico
UTI	unità di terapia intensiva
V/Q	ventilazione-perfusione
Vd	distribuzione del volume
VFG	velocità di filtrazione glomerulare
VHD	cardiopatía valvolare
VIPTT	trombocitopenia trombotica immunitaria protrombotica indotta dal vaccino
VUS	ecografia venosa
VV	vene varicose
VWD	malattia di Von Willebrand
WALANT	wide-awake local anesthesia no tourniquet
WMD	differenza di media ponderata