

GRUPPO DI LAVORO INTERSOCIETARIO SULLE TROMBOSI VENOSE DISTALI ISOLATE

(SOCIETA' SCIENTIFICHE SIAPAV, SIDV-GIUV, CIF)

STUDIO COLLABORATIVO SU:

**EFFICACIA E SICUREZZA DI UN PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO DELLA TVP
DISTALE ISOLATA.**

(versione finale Giugno 2002)

Lo studio è promosso dal Board del
**Gruppo di Lavoro Intersocietario
sulle Trombosi Venose Distali Isolate**

PREMESSA

Il trattamento ottimale della trombosi venosa profonda distale isolata (TVPDI) sintomatica è tuttora controverso. Alcuni raccomandano l'anticoagulazione in tutti i casi, senza però definirne la durata ottimale (Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice, Ed. Mosby 1998). Altri consigliano l'anticoagulazione o in alternativa eseguire indagini ecodoppler seriate per diagnosticare eventuale propagazione prossimale (Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill 1998). Altri infine riconoscono che il management delle TVPDI è controverso e che è un approccio sicuro non anticoagulare il paziente se l'indagine seriale non dimostra estensione prossimale (The Washington Manual of Medical Therapeutics, Lippincot-Raven 1998).

Alcuni autori hanno raccomandato il trattamento con sola eparina nei casi di TVPDI sintomatica (1). Altri hanno invece concluso raccomandando un trattamento anticoagulante per 3 mesi (2) o per 6 settimane (3) (4).

Recentemente, in uno studio ben condotto (5) circa duecento pazienti con TVPDI sono stati randomizzati a ricevere il trattamento anticoagulante con eparina e poi con antitocoagulanti orale per 3 mesi o per 6 settimane; l'incidenza degli eventi tromboembolici in tutto il follow up è stata appena del 3,4% e del 2,0% rispettivamente nei due gruppi. Gli autori concludono che un trattamento di 6 settimane è più che sufficiente.

Un altro studio ha preso in considerazione pazienti con trombosi isolata delle vene muscolari del polpaccio (6). Due diversi trattamenti sono stati paragonati: eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dose piena (due somministrazioni al dì) per dieci giorni o nessun trattamento salvo compressione elastica e controllo, salvo iniziare il trattamento anticoagulante in caso di estensione della trombosi alle vene profonde. Nel primo gruppo non si sono verificate estensione alle vene profonde, cosa che si è verificata invece nel 25% dei casi del secondo gruppo. Gli autori consigliano quindi un trattamento breve con EBPM in questa condizione clinica.

Da quanto detto sopra si evince che le evidenze cliniche consigliano un trattamento breve, ma non vi sono standard terapeutici definiti. Il più rilevante punto di riferimento è

rappresentato dal trattamento con eparina e poi con anticoagulante orale per sole sei settimane. Ciò tuttavia contrasta con le varie difficoltà di intraprendere una terapia così complessa per un periodo così breve periodo. Infatti la brevità del trattamento non riduce il rischio emorragico degli anticoagulanti orali che è noto essere particolarmente rilevante nei primi tre mesi di terapia (7).

Possiamo ragionevolmente concludere che il trattamento ottimale delle TVPDI è tuttora non stabilito e che vi è necessità di uno studio ampio che fornisca prove di efficacia e sicurezza di un periodo relativamente breve di una terapia semplice da eseguire e a basso rischio emorragico.

SCOPO DELLO STUDIO

È quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento delle TVPDI sintomatiche basato sull'impiego di EBPM, dapprima a dosi piene terapeutiche per una settimana (due somministrazioni/die), seguito da un periodo di tre settimane a metà dose (una somministrazione/die).

Lo studio ha l'obiettivo di coinvolgere il più alto numero di Centri o singoli professionisti; per favorirne la partecipazione deve pertanto avere caratteristiche di semplicità e di facile eseguibilità.

DISEGNO DELLO STUDIO

Ai pazienti con più di 18 anni, con TVPDI (di qualsiasi vena del polpaccio) sintomatica e dimostrata obiettivamente (ecocolordoppler o flebografia), viene prescritto un trattamento con EBPM per complessive 4 settimane.

Al termine delle 4 settimane di terapia deve essere obbligatoriamente eseguita una visita medica e il controllo dell'ecocolordoppler al fine di registrare l'evoluzione dell'evento trombotico.

Tutti i pazienti saranno visitati o contattati telefonicamente dopo tre mesi (quattro mesi dall'inizio della terapia eparinica).

Tutti i centri partecipanti sono invitati a fare un follow-up prolungato dei pazienti ammessi allo studio al fine di valutare l'incidenza di sindrome post-flebitica e di insufficienza venosa.

Il protocollo di trattamento in oggetto non prevede l'ospedalizzazione del paziente con TVP distale isolata.

Al momento dell'arruolamento, alla fine del trattamento, al controllo al quarto mese e in tutti i casi in cui si verifichi un end-point dello studio occorre compilare le appropriate schede di raccolta dati; le schede vanno spedite via fax o per via informatica al coordinatore dello studio (Dott. Gualtiero Palareti)

TRATTAMENTO

Al momento della diagnosi e dopo aver escluso i criteri di esclusione su base anamnestica si inizia il trattamento con EBPM.

1° settimana = dose giornaliera terapeutica (pro Kg di peso corporeo) per trombosi venosa profonda (ad esempio = enoxaparina 1000 U/10 Kg sottocute per due volte al dì) per 7 giorni.

2°-4° settimana = metà dose giornaliera (ad esempio = enoxaparina 1000 U/10 Kg sottocute una volta al dì) per i successivi 21 giorni.

A tutti i pazienti sarà prescritta contenzione elastica dell'arto mediante calza (almeno a gambaleto), grado di compressione di almeno 18-22 mmHg o più.

Possono essere prescritti farmaci antiinfiammatori o antidolorifici. È sconsigliabile l'associazione con aspirina o altri antiaggreganti. Gli anticoagulanti orale non sono previsti nel protocollo.

Qualora si verifichi un end-point primario che deve essere documentato obiettivamente (risalita della TVP o complicanza tromboembolica) il paziente esce dallo studio. A quel punto si raccomanda di trattare il paziente con dose piena di EBPM e di embriare tale trattamento con anticoagulanti orali secondo le comuni raccomandazioni

CRITERI DI INCLUSIONE E ESCLUSIONE

Inclusi tutti i pazienti

con > 18 anni, ambulatoriali, sintomatici, ai quali viene fatta diagnosi con ecocolordoppler (o flebografica) di primo episodio di TVP distale isolata (definizione: trombosi interessante tutte le vene profonde al di sotto della triforcazione poplitea e senza alcun coinvolgimento di vene profonde prossimali).

Esclusi tutti i pazienti

- con < 18 anni
- con TVP sviluppatasi durante ricovero ospedaliero,
- con pregressa TVP prossimale o distale nello stesso arto;
- con emorragie gravi in atto
- con anamnesi positiva per insufficienza renale od epatica grave, diatesi emorragica, piastrinopenia severa (< 50.000), reazioni anomale a precedenti somministrazioni di eparina
- donne in gravidanza
- che non danno il consenso all'impiego anonimo di dati clinici personali.

END POINT DELLO STUDIO:

Primari = prossimalizzazione della TVP distale o comparsa di embolia polmonare clinicamente manifesta; entrambi gli eventi devono essere documentati obiettivamente.

Secondari = estensione a livello distale della TVP (interessamento di altra vena o estensione ad altro comparto); eventi emorragici durante il trattamento.

ACCERTAMENTI

Ecocolordoppler (conservare e produrre foto) alla diagnosi e dopo 4 settimane (fine terapia eparinica), anche prima in caso di aggravamento dei sintomi;

Emocromo completo (con conta piastrine) entro i primi giorni del trattamento, e ripetuto entro la 3^o-4^o settimana dall'arruolamento.

Copia di lettera di dimissione dall'Ospedale in caso di ricovero per estensione della trombosi venosa profonda o embolia polmonare

COMITATI PER LA GESTIONE DELLO STUDIO

- a) Steering Committee: Tutto il Board del Gruppo di Lavoro Intersocietario
- b) Coordinatore dello studio: Gualtiero Palareti (Bologna)
- c) Safety Committee: Gaetano Scondotto (Bologna), Marisa Bonifacio (Roma), Elsa Marchitelli (Roma)
- d) Adjudication Committee: Arcangelo De Fabritiis (Bologna), Rita Pepe (Roma), Daniele Righi (Firenze)

- e) Organizzazione della raccolta dati e loro elaborazione: Pierluigi Antignani (Roma), Roberto Parisi (Venezia), Raffaele Pesavento (Castelfranco Veneto)
- f) Segreteria Organizzativa: Gualtiero Palareti e Andrea Caniato (Bologna)

Composizione del Board del Gruppo di Lavoro Intersocietario sulle Trombosi Venose Distali Isolate:

Gualtiero Palareti (Bologna) Coordinatore
Claudio Allegra (Roma)
Giuseppe Maria Andreozzi (Padova)
Federico Annoni (Milano)
Pierluigi Antignani (Roma)
Marisa Bonifacio (Roma)
Arcangelo De Fabritiis (Bologna)
Elsa Marchitelli (Roma)
Roberto Parisi (Venezia)
Rita Pepe (Roma)
Raffaele Pesavento (Castelfranco Veneto)
Daniele Righi (Firenze)
Santo Signorelli (Catania)
Fabio Verlato (Padova)

Invitato Alfredo Spreafico (Ditta Aventis Pharma)

Bibliografia

1. Moreno-Cabral R, Kistner RL, Nordyke RA. Importance of calf vein thrombophlebitis. *Surgery* 1976; 80: 735-42.
2. Giachino A. Relationship between deep-vein thrombosis in the calf and fatal pulmonary embolism. *Can J Surg* 1988; 31: 129-30.
3. Lohr JM, Kerr TM, Lutter KS, Cranley RD, Spirtoff K, Cranley JJ. Lower Extremity Calf Thrombosis - To Treat or Not to Treat. *J Vasc Surg* 1991; 14: 618-623.
4. Astermark J, Bjorgell O, Linden E, Lethagen S, Nilsson P, Berntorp E. Low recurrence rate after deep calf-vein thrombosis with 6 weeks of oral anticoagulation. *J Intern Med* 1998; 244: 79-82.
5. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, DemolombeRague S, Durieu I, Nony P, Sanson C, Boissel JP. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453-2460.
6. Schwarz T, Schmidt B, Beyer J, Schellong SM. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2001;

12: 597-599.

7. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception- cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8.

