

Un tipico caso di trombosi venosa superficiale ambulatoriale

Background

Il tromboembolismo venoso (TEV) riconosce diversi fattori di rischio ed è rappresentato da diverse espressioni cliniche (trombosi venose superficiali e trombosi venose profonde di organi o distretti, trombo-embolie polmonari). I fattori di rischio più rappresentativi per le trombosi venose profonde e le tromboembolie polmonari sono sintetizzati dallo score di Padua¹ (Tab. I), come riportato nelle ultime linee guida ACCP², mentre molto minori sono gli studi clinici controllati che documentano le insorgenze, i fattori di rischio, le presentazioni cliniche, i trattamenti e gli outcome delle trombosi venose superficiali. Ecco perché nella pratica clinica quotidiana si è soliti considerare per la trombosi venosa superficiale gli stessi fattori di rischio della trombosi venosa profonda, sebbene studi clinici a riguardo scarseggino, in particolare se si ricercano casistiche numericamente significative.

Tale sottostima della patologia trombotica venosa superficiale è legata a una ormai vecchia concezione della stessa come non aggressiva e raramente associata a complicazioni, quali la disfunzione d'organo e la diffusione ai sistemi venosi profondi e/o le embolizzazioni al circolo polmonare, mentre diversi studi hanno dimostrato la non esiguità di tali complicanze^{3,4}.

Storia clinica

M.S. 70 anni, affetto da ipertensione arte-

TABELLA I.
Padua Prediction Score¹.

Fattori di rischio	Punteggio
Cancro in fase attiva	3
Pregresso TEV	3
Mobilità ridotta*	3
Conosciuta condizione trombofilica**	3
Recente (\leq 1 mese) trauma e/o chirurgia	2
Età \geq 70 anni	1
Scompenso cardiaco NYHA III/IV e/o insufficienza respiratoria	1
IMA o ictus ischemico	1
Infezione acuta e/o malattia reumatica	1
Obesità (IMC \geq 30)	1
Trattamento ormonale in corso	1

* Allettato, ma si reca autonomamente ai servizi igienici. ** Difetti di antitrombina, proteina C o S, fattore V di Leiden, mutazione G 20201A della protrombina, sindrome da anticorpi antifosfolipidi. La profilassi è indicata nei pazienti con punteggio pari o superiore a 4.

riosa e sindrome varicosa primitiva bilaterale con due pregressi episodi di trombosi venosa superficiale (entrambi gli arti interessati), viene immobilizzato per 7 giorni per un trauma senza frattura dell'arto inferiore sinistro distale (caviglia). Viene prescritta per l'intero periodo di immobilizzazione trombo profilassi farmacologica con parnaparin 4250 U die per la contemporanea presenza di più di due fattori di rischio per TEV: l'età, precedenti trombotici e l'immobilità. A distanza di 2 giorni dal

termine di tale immobilizzazione il paziente presenta episodio febbrile con pollachiuria e stranguria. Dopo esecuzione di esame urine e urinocoltura (positiva per *E. coli*), viene programmata terapia antibiotica con ciprofloxacina 750 al di per 6 giorni, senza allettamento del paziente. La sintomatologia relativa all'infezione delle vie urinarie va migliorando nei giorni successivi ma, a distanza di 3 giorni dall'esordio clinico, il paziente riferisce difficoltà deambulatorie con edema dell'intero arto inferiore sinistro

ed eritema infiammatorio dolente dell'intero cordone varicoso di safena interna, sino al terzo prossimale di coscia. Viene programmato un esame ecodoppler venoso degli arti inferiori, che conferma il sospetto clinico di trombosi venosa superficiale recidiva dell'intero asse safenico e di parte della crosse SF, senza coinvolgimento né prossimale né distale del circolo venoso profondo. Il paziente non presentava, a tale momento, dispnea né dolore toracico, per questo motivo non vengono eseguiti ulteriori step diagnostici e, avendo praticato sino a pochi giorni prima dosaggi tromboprolattici di eparina a basso peso molecolare, viene programmata una terapia con parnaparin 8500 U die per 10 giorni seguito da parnaparin 6400 U die per i successivi 30 giorni, associata a terapia antalgica al bisogno. La sintomatologia algica e l'edema dolente lungo il decorso safenico migliorano dopo 3 giorni di trattamento e l'esame ecodoppler di controllo, eseguito dopo un mese dalla diagnosi oggettiva, mostra pervietà subtotale dell'asse safenico con incontinenza marcata dello stesso come espressione della sindrome post-trombotica.

Discussione

La gestione profilattica dei fattori di rischio per TEV prevede la profilassi farmacologica sino alla rimozione del fattore di rischio, ma questa concezione probabilmente è ancora da perfezionare. In ogni caso una messe sempre maggiore di dati ci informa sulla correlazione clinica, oltre che fisiopatologica, tra infiammazione ed episodi trombotici venosi⁵, sia per i pazienti ospedalizzati sia

per quelli ambulatoriali. Tale messe di dati si concentra, tuttavia, sui pazienti con trombosi venose profonde, mentre quelle riguardanti i pazienti affetti da trombosi venose superficiali diagnosticate con metodi oggettivi sono più rare.

La conoscenza e la rivalutazione ad horas dei fattori di rischio e l'approccio diagnostico con una diagnosi oggettiva rappresenta, comunque, un presupposto fondamentale per stratificare il rischio del paziente affetto da trombosi venosa sia superficiale sia profonda.

Studi clinici controllati sugli outcome a medio termine dei pazienti con trombosi venosa superficiale iniziano a essere presenti nella letteratura scientifica recente. Lo studio Calisto⁶ ha studiato la validità di fondaparinux 2,5 mg/die per il trattamento della trombosi venosa superficiale e gli outcome a 3 mesi dei pazienti arruolati. Limite principale di questo studio è stato il confronto con placebo. A questo ha fatto seguito lo studio Steflux⁷ che ha valutato l'efficacia di un'eparina a basso peso molecolare (parnaparin) nel trattamento acuto e nel trattamento a medio termine dei pazienti affetti da trombosi venosa superficiale, dimostrando efficacia contro uno schema posologico differente di eparina a basso peso molecolare e non vs. placebo come nello studio Calisto. Ci si aspetta pertanto un'introduzione delle eparine a basso peso molecolare nelle linee guida internazionali e nelle schede tecniche che riguardano il trattamento.

Scarseggiano, tuttavia, studi che valutino l'efficacia del trattamento antitrombotico a lungo termine, se si considerano i tassi di

recidiva locale, i tassi di recidiva in altre sedi e i tassi di embolizzazione polmonare.

Bibliografia

- 1 Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7.
- 2 Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. *Chest Physicians Evidence-Based Clinical Thrombosis, 9th ed: American College of Antithrombotic therapy and prevention of prevention of VTE in nonsurgical patients: practice guidelines*. *Chest* 2012;141:e195S-226.
- 3 Quéré I, Leizorovicz A, Galanaud JP, et al. *Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis (POST) Study Investigators. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging*. *J Vasc Surg* 2012;56:1032-8.
- 4 Wiseman DN, Harrison J. A retrospective review of the use of thromboprophylaxis in patients who subsequently developed a venous thromboembolism after discharge from hospital. *N Z Med J* 2010;123:37-49.
- 5 Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. RIETE Investigators. *Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry*. *Respir Res* 2013;14:75.
- 6 Leizorovicz A, Becker F, Buchmüller A, et al. *Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension: lessons from the CALISTO study*. *Blood* 2013;122:1724-9.
- 7 Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (Parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012;10:1026-35.

Commento

Dal punto di vista del medico di medicina generale (MMG) il caso suscita alcune considerazioni, cliniche, medico-legali e amministrative.

La prima riguarda la necessità di terapie adeguate anche in caso di trombosi venosa superficiale (TVS). Spesso, infatti, si ritiene che questa sia una patologia “minore” e si tende a un uso di dosaggi di eparine a basso peso molecolare (EBPM) insufficienti e/o di periodi terapeutici troppo brevi, esponendo il paziente al rischio di recidive. Nella pratica quotidiana appare anche sotto-utilizzato l'ecodoppler, sia per valutare l'estensione della patologia, sia per confermare la risoluzione più o meno completa della stessa. Per altro i tempi d'attesa per questo esame rendono oggettivamente non semplice l'uso sistematico di questo esame. È quindi auspicabile che localmente si concordino modalità adeguate di accesso rapido all'ecodoppler.

La seconda considerazione riguarda l'utilizzo off-label dell'EBPM. Come riportato dall'Autore, attualmente questa indicazione non è riportata in scheda tecnica. La responsabilità della prescrizione sempre a carico di colui che firma la ricetta, indipendentemente dal fatto che vi sia il supporto di un'indicazione specialistica. La legge in merito all'uso off-label dei farmaci è molto chiara (art. 3, comma 2 Legge 94/1998):

“In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, comma 4, del D.L. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale”.

La terza considerazione riguarda la prescrivibilità a carico del SSN. Sebbene il paziente la consideri scontata, questo non è il caso, dato che non è ammessa per uso off-label. Questo espone chi firma la ricetta SSN a precise responsabilità legali ed economiche.

Fortunatamente i controlli in questi casi sono solitamente (ma non sempre) “elastici”, in considerazione delle indicazioni ufficiali delle società scientifiche in merito alla terapia della TVS e della sostanziale mancanza di alternative, se non fondaparinux¹. Ciò non toglie che si tratti di un problema rilevante, soprattutto oggi in clima di “risparmio forzoso” che può spingere gli amministratori a cercare di evitare la prescrizione o, peggio, a rivalersi sui prescrittori per il recupero dei costi dei farmaci.

È auspicabile che questa situazione venga risolta al più presto.

Alessandro Filippi
Responsabile Area Cardiovascolare, SIMG

¹ Con però limitazioni ben precise: “I pazienti eleggibili al trattamento con fondaparinux 2,5 mg devono manifestare una trombosi venosa superficiale spontanea degli arti inferiori, acuta, sintomatica e isolata degli arti inferiori, di lunghezza pari ad almeno 5 cm e documentata da indagine ultrasonografica o da altri esami obiettivi. Il trattamento deve essere iniziato appena possibile subito dopo la diagnosi e dopo l'esclusione di trombosi venosa profonda (TVP) concomitante o di trombosi venosa superficiale entro 3 cm dalla giunzione safeno-femorale. Il trattamento deve essere continuato per un minimo di 30 giorni e fino a un massimo di 45 giorni nei pazienti a elevato rischio di complicanze tromboemboliche”.