

PROTOCOLLO DI RICERCA:

DESIC - DEEP VEIN THROMBOSIS SCREENING IN INTENSIVE CARE

TROMBOSI VENOSA PROFONDA IN TERAPIA INTENSIVA

Federica Marini

Anestesia e Rianimazione Ospedale Santa Maria Nuova – Azienda Sanitaria Firenze

Francesco Dentali

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi dell'Insubria - Varese

- ✓ Coordinatori scientifici dello studio: Federica Marini - Francesco Dentali
- ✓ Co-sperimentatori: Armando Sarti, Angelo Raffaele De Gaudio, Stefano Romagnoli
- ✓ Co-sperimentatori: Responsabili dello studio per le Terapie Intensive italiane che aderiscono

La malattia tromboembolica venosa (TEV) o tromboembolismo venoso è una delle patologie più comuni del sistema circolatorio. Nei paesi occidentali si calcola sia la terza malattia cardiovascolare

più frequente dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus, con un caso ogni 1.000 abitanti per anno (1). Le principali linee guida disponibili sulla profilassi del TEV in Terapia Intensiva (TI) sottolineano che si tratta di una popolazione ad alto rischio di trombosi venosa profonda (TVP), ma estremamente eterogenea per la quale è arduo stratificare il rischio trombotico individuale e nella quale è necessario ripetere una valutazione quotidiana del rischio trombotico e del rischio emorragico, influenzati non solo dalla patologia del paziente, ma anche dalle procedure e terapie attuate durante il ricovero. Nonostante gli sforzi di questi ultimi anni, la prevalenza di TVP è per i pazienti in Unità di Terapia Intensiva ancora elevata, dal 9 al 15%, e si associa a un aumento di morbilità e mortalità sia nel periodo di degenza in TI, sia nel periodo complessivo di degenza ospedaliera (2).

La popolazione di pazienti ricoverati in TI è estremamente eterogenea potendo essere medica, chirurgica o con trauma. In queste diverse classi di pazienti, i rischi trombotico ed emorragico si combinano in modo variabile e per ogni paziente va valutata quotidianamente la profilassi

antitrombotica ottimale: solo meccanica o farmacologica e meccanica. Per esempio, in un paziente con recente emorragia chirurgica e/o traumatica, la somministrazione di emoderivati e di farmaci come le amine, l'inserimento di cateteri venosi centrali e così via fanno sbilanciare l'equilibrio trombotico/emorragico in senso pro trombotico (3). Inoltre markers di TVP come il D-dimero non hanno un valore predittivo accettabile in questi pazienti così come la storia clinica e l'esame fisico (4). Il paziente ricoverato in TI può non essere capace di comunicare i sintomi in quanto sottoposto a sedazione o per la patologia di base. I segni fisici come l'edema di un arto sono difficili da individuare nel malato critico perché sono pazienti che mantengono per lungo periodo la posizione supina con motilità ridotta e l'edema bilaterale è frequente. In base a queste premesse appare ovvio che molti eventi trombotici non vengono rilevati fino a che non hanno una maggiore estensione o non si complicano con una embolia polmonare (EP).

Si ricorda che circa il 30% dei pazienti critici ammessi in TI presentano al momento dell'ammissione insufficienza renale o la svilupperanno nel corso del ricovero. Questi pazienti hanno un rischio di sviluppare TVP quattro volte maggiore rispetto ai pazienti che non svilupperanno insufficienza renale. Allo stesso tempo i pazienti con insufficienza renale sono predisposti al sanguinamento per la disfunzione delle piastrine, per le multiple comorbidità e coagulopatie e il concomitante utilizzo di farmaci antiaggreganti e/o anticoagulanti. L'utilizzo di eparine a basso peso molecolare in questi pazienti è oggetto di discussione: è stato visto che in pazienti con clearance della creatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ l'incidenza di sanguinamenti o trombosi è in relazione alle comorbidità del paziente e non all'utilizzo di tromboprolifassi (nel caso dello studio in oggetto è stata utilizzata dalteparina) (5).

In un recente studio viene riconfermato il concetto che qualsiasi tipo di tromboprolifassi con eparina diminuisce il rischio di trombosi venosa ed embolia polmonare nel paziente critico medico-chirurgico e che i sanguinamenti maggiori e la mortalità non appaiono significativamente aumentati dalla tromboprolifassi con eparina (6).

La ventilazione meccanica, sia invasiva che non invasiva, è pratica comune in TI e la ventilazione prolungata aumenta l'incidenza di TVP: in uno studio è stato rilevato il 23,6% di TVP in pazienti in ventilazione meccanica $>$ di 7 giorni, nonostante una adeguata profilassi (7). Non vi sono studi che differenziano l'incidenza di TVP tra ventilazione meccanica invasiva e non invasiva anche se dobbiamo considerare che il paziente in ventilazione meccanica non invasiva generalmente non è sottoposto a sedazione.

Quindi esistono nel paziente critico fattori di rischio presenti prima dell'ammissione in TI e fattori di rischio acquisiti, come la sepsi e lo shock settico con la necessità di utilizzo di amine vasoattive, la ventilazione meccanica invasiva e non (8), l'utilizzo di cateteri venosi centrali anche di grande

calibro per l'uso di tecniche di ultrafiltrazione e dialisi, decapneizzazione e ECMO (9), la sedazione e l'eventuale curarizzazione e così via (10). A questo si aggiunge la possibile recente chirurgia.

Verosimilmente poi una parte delle complicanze tromboemboliche polmonari non vengono rilevate perché paucisintomatiche e poco manifeste, ma possono avere un importante impatto sulla degenza in terapia intensiva, in ospedale e addirittura sulla mortalità. La diagnosi non può essere clinica ma è basata sulla valutazione dell'asse venoso periferico e/o polmonare mediante tecniche di imaging.

Per l'asse venoso periferico la tecnica attualmente considerata di riferimento è l'ecografia a compressione degli arti inferiori perché non invasiva, ripetibile ed eseguibile al letto del malato.

Uno screening frequente dello sviluppo di TVP mediante una metodica validata e di basso costo come la ultrasonografia a compressione potrebbe permettere di instaurare precocemente una adeguata terapia antitrombotica in questi pazienti evitando che l'evento si complichino con l'embolia polmonare. La sensibilità e la specificità è per TVP >90% nelle vene del distretto femoro-popliteo, mentre scende al 65-70% negli altri distretti (1).

Limiti della metodica rimangono una sensibilità e specificità operatore dipendente e la mancanza di una standardizzazione sia dei distretti venosi da esplorare, sia dei tempi in cui l'esame deve essere eseguito per un miglior rapporto costo/beneficio.

Al momento non esistono studi di alta qualità (RCT) che abbiano valutato l'impatto di questo screening su end points importanti dal punto di vista clinico e gestionale del paziente come la durata del ricovero in TI, la durata totale del ricovero e la mortalità.

Obiettivi dello studio

- ✓ Obiettivo primario dello studio sarà valutare l'impatto dello screening periodico mediante metodica ultrasonografica a compressione degli arti inferiori sulla durata della degenza in terapia intensiva e sulla durata totale del ricovero.

Obiettivi secondari dello studio saranno:

- ✓ valutare l'impatto dello screening periodico mediante metodica ultrasonografica a compressione degli arti inferiori sulla mortalità.
- ✓ Valutare l'impatto dello screening periodico mediante metodica ultrasonografica a compressione degli arti inferiori sulla durata della ventilazione meccanica (invasiva e non invasiva).
- ✓ Validare degli score di rischio sullo sviluppo di TVP in questi pazienti.

Materiali e metodi

Il protocollo definitivo dello studio verrà valutato dal comitato etico del centro coordinatore (Varese) per l'approvazione e verrà poi presentato ai comitati etici dei centri partecipanti.

Centri arruolatori

Lo studio verrà patrocinato e svolto all'interno della Società Italiana di Terapia Intensiva (SITI). Sedici centri in tutta Italia saranno coinvolti nell'arruolamento dei pazienti (lista allegata)

Popolazione in studio

Criteri di Inclusione ed Esclusione

Saranno potenzialmente includibili nello studio tutti i pazienti ammessi in Terapia Intensiva di età \geq 18 anni. La durata prevista del ricovero dovrà essere di almeno 72h.

Saranno esclusi dallo studio i pazienti in terapia anticoagulante in corso al momento dell'ingresso in terapia intensiva per un pregresso evento tromboembolico venoso e/o per altre ragioni (fibrillazione atriale, valvuloprotesi meccanica, altro), i pazienti con degenza in ospedale prima dell'ingresso in terapia intensiva \geq 72 h e coloro con diagnosi clinica di TVP al momento dell'ingresso in terapia intensiva.

A tutti i pazienti o delegati, nel rispetto delle vigenti normative sulla privacy, verrà chiesto di leggere e firmare un consenso informato.

Metodica

L'obiettivo è eseguire uno studio randomizzato controllato. Il periodo in esame è di 1 anno, tra il 15 settembre 2016 e il 15 settembre 2017. A tutti i pazienti che soddisferanno i criteri di inclusione ed esclusione verranno raccolte le caratteristiche di base.

I pazienti verranno randomizzati ad eseguire una ecografia a compressione entro 6-12 h dall'inclusione nello studio e ogni 48 h (\pm 12 h) per i successivi 8 gg o prima in caso di precoce dimissione dalla terapia intensiva. La randomizzazione verrà effettuata tramite generazione di numeri casuali mediante computer. Verrà utilizzata metodica Eco-Color-Doppler con l'utilizzo di sonda lineare 5-7.5 Mhz; si suggerisce di esplorare la vena femorale comune, la vena femorale superficiale in sede prossimale, media e distale e poplitea di descrivere, sede per sede, il tipo di ostruzione come occlusiva, sub occlusiva (specificandolo spessore del materiale residuo in millimetri) e pervio. Si suggerisce di valutare la compressibilità venosa in 6 sedi dalla vena femorale comune alla triforcazione della vena poplitea. Sarà definita TVP una incompleta compressibilità venosa in uno o più segmenti (4). L'esame sarà condotto dal medico rianimatore,

adeguatamente istruito all'esecuzione della metodica con training di tutoraggio di almeno 6 settimane. Quando possibile, in caso di reperto positivo, il dato sarà confermato da un angiologo ecografista. In tal modo la variabilità esame intra e inter operatore è ridotta.

In tutti i pazienti verrà registrata la durata totale del ricovero, la durata del ricovero in terapia intensiva e la mortalità intra-ricovero e a 30 gg dall'inizio dello studio. I pazienti verranno richiamati per una visita di controllo (ove possibile); in alternativa le informazioni riguardanti il follow up, verranno raccolte tramite telefonata.

Per la valutazione del rischio di TVP nel paziente post-chirurgico verrà utilizzato lo score di Caprini.

1 punto Età 41-60	2 punti Età 61-74	3 punti Età ≥ 75	5 punti Stroke < 1 mese
Chirurgia minore	Chirurgia artroscopica	Storia personale di TEV	Artroprotesi elettiva
BMI > 25 kg/m ²	Chirurgia laparotomica maggiore (> 45 min)	Storia familiare di TEV	Frattura di anca, pelvi o gamba
Edema di gamba	Chirurgia laparoscopica (> 45 min)	Fattore V Leiden	Trauma acuto del midollo spinale
Vene varicose	Neoplasia maligna	Mutazione G20210A della protrombina	
Gravidanza o puerperio	Confinamento a letto (> 72 ore)	Anticoagulante lupico	
Storia di aborti ricorrenti o inspiegabili	Immobilizzazione in apparecchio gessato	Anticorpi anticardiolipina	
Contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva	Catetere venoso centrale	Elevati valori di omocisteina	
Sepsi (< 1 mese)		HIT	
Grave malattia polmonare, inclusa polmonite (< 1 mese)		Altri stati trombofilici congeniti o acquisiti	
Insufficienza respiratoria			
Infarto acuto del miocardio			
Scopenso cardiaco (< 1 mese)			
Malattia infiammatoria cronica intestinale			
Paziente medico allattato			

Per la valutazione del rischio di TVP per il paziente medico (non chirurgico) verrà utilizzato lo score di Padua.

Fattore di rischio	Punti
Cancro attivo *	3
Progresso TEV (esclusa trombosi venosa superficiale)	3
Ridotta mobilizzazione ^	3
Trombofilia nota °	3
Trauma e/o chirurgia recente (< 1 mese)	2
Età avanzata (> 70 anni)	1
Insufficienza cardiaca e/o respiratoria	1
Infarto del miocardio o stroke acuti	1
Infezione acuta e/o malattia reumatica	1
Obesità (BMI > 30)	1
Trattamento ormonale in atto	1

Rischio Alto: score > 4

** Presenza di metastasi e/o chemio o radioterapia nei precedenti 6 mesi*

^ Movimento limitato al percorso letto-bagno per almeno 3 giorni

° Deficit di antitrombina, proteina C o S, mutazioni per fattore V Leiden o protrombina, s. da anticorpi antifosfolipidi (11)

Il tipo di profilassi e la durata saranno effettuati in considerazione delle linee guida vigenti sulla profilassi del malato in terapia intensiva (12).

Per ogni paziente verrà impostata profilassi farmacologica e meccanica (se non controindicate) in base al rischio emorragico e alla funzionalità renale (per ogni paziente verrà calcolata creatinina, azotemia e clearance della creatinina secondo la formula di Cockcroft e Gault).

Come dati aggiuntivi verranno registrati fattori di rischio propri del malato critico quali la presenza di ventilazione meccanica invasiva e non e la durata, la presenza di catetere venoso centrale e la sede, l'utilizzo di tecniche di ultrafiltrazione, dialisi, ossigenazione o decapneizzazione, la sedazione profonda, trasfusione di sangue /o plasma e l'utilizzo di amine.

Raccolta dati

I dati saranno trattati in modo confidenziale secondo quanto previsto dalle normative vigenti con particolare riferimento al decreto legislativo 30 giugno 2003, n.196 “Codice in materia di protezione dei dati personali (GU n. 174 del 29/07/2003-Supplemento Ordinario n.123) e Linee Guida per i trattamenti dei dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali” emanate dal Garante per la protezione dei dati personali il 24/07/2008.

I dati saranno raccolti a cura della S.I.T.I Società Italiana di Terapia Intensiva e analizzati all’interno dell’Unità di Ricerca Clinica dell’Università dell’Insubria di Varese.

Considerazioni Statistiche

Non essendoci al momento in letteratura dati da cui partire per stimare la potenziale efficacia di uno screening attivo della TVP nel migliorare i parametri suddetti non è al momento possibile effettuare un calcolo formale del sample size. Verrà quindi effettuato uno studio pilota.

Per ottenere una stima valida della potenziale efficacia dello screening appare ragionevole arruolare almeno 200 pazienti per gruppo per un totale di 400 pazienti.

Le caratteristiche di base dei pazienti verranno sintetizzate nella maniera consueta: media e deviazione standard per le variabili continue (o mediana e range in caso di distribuzione non gaussiana) e percentuale per le variabili dicotomiche.

Gli end points primari verranno confrontati attraverso un t-test (o attraverso il test di Wilcoxon-mann-whitney in caso di distribuzione non gaussiana) per le variabili continue e il chi-square test o il Fisher's exact test per le variabili dicotomiche inizialmente e successivamente attraverso una regressione multipla lineare in cui verranno introdotte nel modello anche le caratteristiche risultate statisticamente differenti all'analisi uni variata. Tale metodologia verrà utilizzata in considerazione delle potenziali differenze tra i due gruppi nonostante la randomizzazione dovute al relativamente piccolo campione di popolazione.

Considerazioni Etiche

Lo studio verrà condotto nel rispetto delle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP), nella piena osservanza di tutte le leggi e norme vigenti in materia di sperimentazioni cliniche ed in accordo con i principi etici dettati dalla dichiarazione di Helsinki ultima versione.

L'inizio dello studio sarà subordinato alla preventiva approvazione del protocollo da parte del Comitato Etico competente (Varese).

Lo Sperimentatore dovrà condurre lo studio in conformità al protocollo approvato dal Comitato Etico e in accordo con le Norme di Buona Pratica Clinica (ICH/GCP) e con le disposizioni normative applicabili.

Lo Sperimentatore non dovrà attuare alcuna deviazione dal protocollo né alcuna modifica dello stesso senza accordo con il promotore e senza revisione/approvazione da parte del Comitato Etico competente, eccetto quando ciò sia necessario al fine di eliminare un rischio immediato per i soggetti.

Il Promotore avrà il compito di comunicare inizio, termine, interruzione della sperimentazione nonché i relativi risultati, alle Autorità Competenti e ai Comitati Etici interessati.

Consenso informato

Il Promotore fornirà un apposito consenso informato, parte integrante del protocollo, che dovrà essere approvato dal Comitato Etico insieme al protocollo. Le eventuali versioni modificate del consenso informato di ogni singolo centro dovranno essere inviate insieme alla documentazione di approvazione dello studio al Promotore.

Lo Sperimentatore informerà adeguatamente il paziente degli obiettivi, metodi, benefici e rischi potenziali derivanti dalla partecipazione allo studio.

Il soggetto dovrà essere informato che la partecipazione allo studio è volontaria e che potrà ritirare il proprio consenso alla partecipazione allo studio in qualsiasi momento lo desideri.

Lo Sperimentatore dovrà anche informare il soggetto che l'assistenza medica che riceverà non dipenderà in alcun modo dalla decisione presa dallo stesso soggetto di non partecipare allo studio.

Ogni aggiornamento del foglio informativo e del modulo di consenso informato dovrà essere sottoposto all'attenzione del soggetto, spiegato e quindi datato e firmato.

Il paziente firmerà e daterà il Consenso Informato e riceverà una copia di questo. Tutti i consensi informati saranno archiviati dallo Sperimentatore nell'Investigator File.

Considerato quanto affermato nella *Convenzione di Oviedo* e, in particolare, all'art. 15 del *Protocollo aggiuntivo sulla ricerca biomedica*, nella *Dichiarazione di Helsinki* (WMA- Ottobre 2013), nel parere 16 ottobre 2012 dal Comitato Nazionale di Bioetica e di quanto previsto dall'art. 35 del *Regolamento UE n. 536/2014* del Parlamento Europeo e del Consiglio (16 aprile 2014), l'arruolamento di pazienti incapaci di manifestare il proprio consenso alla ricerca, in assenza del rappresentante legale o dell'amministratore di sostegno, è possibile purché i benefici previsti, per i soggetti coinvolti e per la salute come interesse della collettività (nelle accezioni ammissibili), giustifichino i rischi e gli inconvenienti prevedibili. L'ecografia a compressione è comunque un esame privo di qualsiasi rischio di effetti collaterali e privo di rischi biologici per il paziente. I pazienti non in grado di manifestare al momento dell'arruolamento il consenso a partecipare allo studio ma che durante lo studio riacquisteranno un normale livello e contenuto della loro coscienza potranno comunque ritirarsi dalla partecipazione nello studio in qualsiasi momento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Linee guida per la profilassi e il tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati
Consiglio Sanitario Regionale Anno di pubblicazione: 2011
- 2) "Tromboprophylaxis in intensive care unit: focus in intensive care unit on medicalsurgical Patients". Cook DJ et al. Crit Care Med 2010; 38: S72-82.
- 3) "Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence,

incidence, and risk factors”.Cook DJ et al. Crit Care Med 2005; 33: 1565-1571.

4) “Deep venous thrombosis: clinically silent in the intensive care unit” Crowther M. et al. Journal of Critical Care (2005) 20,334-340.

5) “Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors” Cook D. et al. Critical Care 2008,12:R32.

6) “Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials” Alhazzani W. et al. Crit care Med 2013;41:2088-2098.

7) “Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis” Ibrahim E. et al Crit Care Med 2002 Apr;30(4):771-4

8) “Prevention of venous thromboembolism in the ICU” Geerts W. et al Chest 2003;124;357S-363S

9) “ A prospective study for a focused, surgeon-performed ultrasound examination for the detection of occult common femoral vein thrombosis in critically ill patients” Rozycki G et al. Arch Surg. 2004;139:275-280.

10) “Clinically important deep vein thrombosis in the intensive care unit: a survey of intensivists” Cook D. et al. Critical Care 2004, 8:R145-R152.

11) “Terapia antitrombotica” Agnelli A., Moia (“Commenti alle Linee Guida 2012 dell’American College of Chest Physicians” Ed Sanofi

12)“Prevention of VTE in Nonsurgical Patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Thrombosis, 9th ed: American College of Practice Guidelines”Dentali F., Akl E.A., Cook D.J., Balekian A.A.Chest 2012;141;e195S-e226S