

Nautilus

Viaggio al Centro
della Salute



TRIMESTRALE SCIENTIFICO DI PATOLOGIA VASCOLARE

Anno XII - N. 2, 2018 - ISSN 1973-7564

www.nautilussalute.com

EDITORIALE

Comunicazione, formazione
Giovanni B. Agus

LEADING ARTICLE

Predittori dell'ulcera venosa nei pazienti con TVP:
strategie di prevenzione e trattamento
Giuseppe M. Andreozzi

ARTICOLI ORIGINALI

Titocotoccati: da slogan ammiccante a progetto per una
prevenzione proattiva della arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori
Claudio Novali

Profilassi antitromboembolica in chirurgia ortopedica
Giovanni B. Agus, M. Alice Agus

CASI CLINICI

La difficile arte di distinguere il nuovo dal vecchio e dall'artefatto
Diego Tonello

CULTURA

Dalì Universe come modello di insegnamento e apprendimento in medicina
Francesco Carelli

CAMMEO

La letteratura, l'arte e la musica rendono i futuri medici migliori

Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

Direttore responsabile

Mauro Rissa

Direttore scientifico

Giovanni B. Agus Milano

Steering Committee

Giovanni B. Agus Milano
Raffaele Pesavento Padova

Board scientifico

Claudio Allegra	Roma
Giuseppe Maria Andreozzi	Padova
Pier Luigi Antignani	Roma
Stefano De Franciscis	Catanzaro
Giovanni de Gaetano	Campobasso
Vincenzo Gasbarro	Ferrara
Arkadiusz Javien	Bydgoszcz, Polonia
Oscar Maletti	Modena
Andrew N. Nicolaidis	Cipro
Gualtiero Palareti	Bologna
Hugo Partsch	Vienna, Austria
Michel Perrin	Chaussieue, Francia
Paolo Prandoni	Padova
Carlo Pratesi	Firenze
Maurizio Puttini	Milano
Eberhard Rabe	Bonn, Germania
Angelo Scuderi	San Paolo, Brasile
Carlo Setacci	Siena
Roberto Simkin	Buenos Aires, Argentina
Andrea Stella	Bologna
Adriana Visonà	Castelfranco Veneto (TV)
Paolo Zamboni	Ferrara

Segreteria di redazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura

12.000 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 139
del 07/03/2007

© Copyright 2018 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere
fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

SOMMARIO

EDITORIALE

Comunicazione, formazione 4
Giovanni B. Agus

LEADING ARTICLE

Predittori dell'ulcera venosa nei pazienti con
TVP: strategie di prevenzione e trattamento 6
Giuseppe M. Andreozzi

ARTICOLI ORIGINALI

Titocotoccati: da slogan ammiccante a
progetto per una prevenzione proattiva della
arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori 14
Claudio Novali

Profilassi antitromboembolica
in chirurgia ortopedica 16
Giovanni B. Agus, M. Alice Agus

CASI CLINICI

La difficile arte di distinguere il nuovo
dal vecchio e dall'artefatto 20
Diego Tonello

CULTURA

Dalì Universe come modello di insegnamento
e apprendimento in medicina 23
Francesco Carelli

CAMMEO

La letteratura, l'arte e la musica rendono
i futuri medici migliori 25



Comunicazione, formazione

Insolito taglio di editoriale, questo, ma mi è parso utile partire dall'originalità del contributo di Claudio Novali, ben noto esponente della Scuola milanese di chirurgia vascolare, da lungo tempo radicato in Piemonte tanto come protagonista clinico quanto come promotore di cultura e comunicazione medica. Parla di un tema centrale della patologia vascolare, l'arteriopatia obliterante periferica con un neologismo quasi di taglio pubblicitario: *Titoccotoccati*. Non è solo uno slogan ammiccante ma un vero progetto per una prevenzione proattiva della AOP.

Il *counselling* o miglior rapporto medico-paziente nell'affrontare le patologie vascolari croniche periferiche paradossalmente considerate tra una condizione di benignità o, al contrario, foriera di "paure" spesso ingiustificate per le numerose persone che ne sono interessate, e che non necessariamente andranno a incorrere in lesioni trofiche gangrenose ad alto rischio di amputazione o ulcerative ad alto rischio disabilitante.

La comunicazione tra medico e paziente è pertanto in via di rivalutazione in un'epoca in cui l'informazione sanitaria dilaga attraverso nuove modalità digitali, per lo più estranee al medico, trascinandosi queste molte inesattezze e finanche *fake news* che portano a pratiche terapeutiche non verificate come utili o efficaci.

Sulla AOP potremmo citare numerose valide prese di posizione che non possono prescindere dall'insegnamento di un maestro di angiologia quale fu Mauro Bartolo, sia che ne comunicasse i principi tramite trattatistica medica (*Profilassi e terapia dell'arteriosclerosi*. Lombardo Ed-Roma 1981) che attraverso il mezzo letterario, più proprio all'informazione del pubblico (Prima che sia tardi. SIPIS-Roma 1994). Opportunamente Claudio Novali ricorda l'importanza dell'*autodiagnosi* e questa non può che essere ricondotta al passaggio dal modello a lungo imperante della medicina *disease centred* alla medicina centrata sul paziente (*patient centred*) che pone come scopo della visita medica il raggiungimento di una diagnosi corretta, ma allo stesso tempo la comprensione del vissuto/prospettiva del paziente e l'intervento attraverso strategie terapeutiche che muovano da entrambi (cfr: *Comunicazione e performance professionale: metodi e strumenti*. Quaderni FAD/ECM de La professione. Medicina, scienza e società. Modulo 1 Elementi teorici della comunicazione. 2015; n. 2. Modulo 2 La comunicazione medico-paziente e tra operatori sanitari. 2016; n. 2).

Non lasceremo infine passare il tema della AOP unicamente come lotta e prevenzione delle amputazioni, perché la *claudicatio intermittens* ancorché segnale premonitore risulta assai invalidante, ma non per questo sempre chirurgica. E sarà opportuno citare il contributo farmacologico italiano di lunga data e spessore grazie a farmaci come la L-carnitina e il sulodexide.

Detto questo, si noterà l'assonanza con il *leading article* di Giuseppe M. Andreozzi in termini di prevenzione di altra importante vasculopatia periferica, la sindrome post-trombotica. I fattori predittivi dell'ulcera venosa in questi pazienti chiedono infatti una rinnovata visione di strategie di prevenzione



e trattamento. Il primo dato rilevante di questo articolo espressamente scritto per Nautilus riguarda la nuova pubblicazione del registro RIETE su 1.866 pazienti, che propone ben 4 fattori predittivi di sviluppo di ulcera venosa a un anno dall'evento indice TVP. Poiché oggi l'interesse del paziente e dei clinici nella prevenzione della SPT si concentra sugli stadi più severi e l'ulcera venosa è la manifestazione severa più frequente e debilitante della SPT, il razionale di prevenzione r-TVP post-AC (ad es. 3-6 mesi di trattamento) e della SPT severa - le ulcere venose su tutte -, coincide nella linea temporale e trova fra le evidenze terapeutiche il farmaco italiano ben consolidato sulodexide sia per le ulcere venose croniche (trattamento e prevenzione recidive) che per la prevenzione r-TVP post-AC (SURVET), con un ottimo *net clinical benefit* grazie al rischio emorragico praticamente assente, ed un profilo farmacologico adatto sotto il profilo della buona pratica clinica per i pazienti con fattori predittivi di sviluppare un'ulcera a 12 mesi dall'evento indice, grazie al razionale antinfiammatorio e antitrombotico di parete ben documentato ed a studi retrospettivi sulla prevenzione SPT.

Un **corso** che ha saputo conquistarsi uno spazio significativo nella formazione medica, giungendo quest'anno alla sua XXXIII edizione, è il Corso Teorico-Pratico di chirurgia artroscopica che il suo presidente Fabrizio Pellacci di Bologna brillantemente e con caparbieta ha saputo far crescere con contributi, tra gli altri, di importanti esperti USA, in particolare della Mayo Clinic. Non poteva mancare in un settore come quello ortopedico l'approfondimento sulla profilassi tromboembolica. Riportiamo in questo numero un'analisi in tal senso che comunque si voglia affrontare il problema vede tuttora la centralità delle eparine a basso peso molecolare.

Riguardo alla sezione **casì clinici**, ritroviamo la preziosa firma di Diego Tonello che si sofferma sulla difficile arte di distinguere il nuovo dal vecchio e dall'artefatto, in tema basilico di embolia polmonare. La **sezione cultura**, in qualche modo si ricollega alla visione modernamente olistica di una formazione che deve ancorarsi alla componente classica della formazione del medico moderno, non ridotto a solo esecutore di tecnologie. Francesco Carelli, medico di medicina generale ed eminente rappresentante di Euract parte dalla mostra *Dalì Universe* come modello di insegnamento e apprendimento in medicina.

In coerenza ai precedenti assunti, il **Cammeo**, dal *Journal of General Internal Medicine*, ci documenta come la letteratura, l'arte e la musica rendono i futuri medici più "buoni", confermando l'importanza delle *Medical Humanities* nella formazione e nella pratica medica.

Giovanni B. Agus



Predittori dell'ulcera venosa nei pazienti con TVP: strategie di prevenzione e trattamento

Giuseppe Maria Andreozzi

Professore Emerito di Angiologia, Azienda Ospedaliera Università di Padova

Riassunto

L'ulcera venosa degli arti inferiori è la più frequente espressione clinica debilitante della sindrome post-trombotica (SPT) severa, con una prevalenza fino al 10% dei pazienti con pregressa TVP nel lungo periodo (1-5 anni). Benché clinicamente noti da tempo, i fattori predittivi della comparsa di un'ulcera venosa TVP correlata, sino ad oggi non erano stati oggetto di un studio ad hoc.

Una nuova indagine del registro RIETE ha valutato l'evoluzione dei sintomi e dei segni della SPT su 1.866 pazienti in un periodo di follow-up di 3 anni, con l'obiettivo primario di identificare i fattori predittivi a 1 anno dell'episodio di TVP acuta, e quello secondario di registrare l'incidenza di ulcere post-trombotiche in 3 anni.

L'incidenza è stata del 2,7% a 1 anno, del 4,3% a 2 anni, e del 7,1% a 3 anni. I predittori indipendenti più rilevanti per la comparsa di un'ulcera post-trombotica sono risultati le recidive trombotiche, una preesistente malattia varicosa, il genere maschile, il diabete e l'obesità. La qualità e la durata del trattamento anticoagulante, al contrario, non hanno mostrato di incidere sul rischio di sviluppo dell'ulcera TVP correlata.

Una recente survey canadese ha mostrato come gli outcome maggiormente percepiti come rilevanti nel trattamento del paziente post-trombotico sono la morte, la recidiva trombotica, l'emorragia e la SPT severa, e su di essi dovrebbe concentrarsi il management di questi pazienti. Nell'ottica di raggiungere questi obiettivi, la letteratura più recente suggerisce

di stabilire la durata ottimale del trattamento anticoagulante sulla base delle indicazioni dei protocolli DULCIS e MORGAGNI (D-dimero e residuo trombotico) e adottare una terapia con DOACs, quando il rapporto rischio/beneficio tra recidiva e sanguinamento lo consente, o con Sulodexide, nei pazienti con elevato rischio emorragico o con più di 75 anni. Il Sulodexide, tra l'altro, presenta anche solide evidenze sulla prevenzione a lungo termine della SPT grazie alle sue caratteristiche antitrombotiche, antinfiammatorie e di sicurezza di impiego.

INTRODUZIONE

La sindrome post-trombotica (SPT) consiste nelle manifestazioni croniche di insufficienza venosa (CEAP C3-C6) che seguono una trombosi venosa profonda (TVP). Nonostante l'insufficienza venosa primaria (varici) sia epidemiologicamente più rilevante (60%) rispetto alla sindrome post-trombotica, l'ulcera venosa più frequente e severa è quella post-trombotica (2/3 vs. 1/3). La prognosi è sempre severa, sia per i lunghi tempi di guarigione, sia per l'elevata tendenza a recidivare (fino al 70-80% dei casi), sia per l'elevato impatto socio-economico e sulla qualità di vita.

La prevalenza della SPT a 5-8 anni dall'evento acuto è intorno al 30%, con manifestazioni severe (ulcera) nel 9-10% dei casi. Essa è correlata soprattutto all'intervallo temporale tra l'evento acuto e lo sviluppo della SPT, alla presenza di reflusso, e alla qualità e durata del trattamento anticoagulante. Questi dati epidemiologici sono stati confermati recentemente dal registro RIETE, che segnala una prevalenza del 7% a tre anni.



Nella pratica clinica quotidiana sarebbe molto importante poter individuare precocemente, anche al momento della fase acuta, i pazienti con rischio maggiore di evolvere verso una SPT di grado severo.

FATTORI PREDITTIVI PER LE ULCERE TVP CORRELATE

L'obiettivo primario della citata pubblicazione dal registro RIETE (1.866 pazienti con TVP e follow-up di tre anni) era l'individuazione di fattori predittivi di sviluppo di ulcera post-trombotica, mentre l'obiettivo secondario era la prevalenza di sintomi e segni di SPT. Il follow-up a un anno ha valutato tutti i 1.866 pazienti arruolati; al secondo anno i pazienti valutati sono stati 1.254 (67%), e 842 (45%) al termine del 3° anno.

I potenziali fattori predittivi considerati sono stati età, genere, presenza di malattie croniche cardiache e polmonari, diabete, obesità, preesistente arteriopatía periferica o malattia varicosa, cancro attivo, TEV non provocato e sedi del TEV, emocromo, recidiva di

TEV, terapia anticoagulante, compressione elastica. L'incidenza cumulativa a 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 2,7%, 4,3%, e 7,1%. La prevalenza dei segni di SPT è aumentata gradualmente nel tempo, come peraltro già riferito in passato sempre dal medesimo registro, tuttavia, sottolineano gli autori nel citato articolo, la prevalenza complessiva dei sintomi è rimasta invariata durante i tre anni, e nessun paziente, privo di sintomi al primo anno, ha sviluppato un'ulcera negli anni successivi.

La tabella 1 riporta i risultati dell'analisi multivariata (hazard ratio con intervallo di confidenza del 95%) delle variabili che all'analisi univariata hanno mostrato una significatività uguale o inferiore a 0,10.

Da essa si evince che i principali fattori predittivi sono le recidive trombotiche (HR 5,5), una preesistente malattia varicosa (HR 3,2), il genere maschile (HR 2,5), il diabete (HR 2,3) e un BMI \geq 30 (HR 1,8).

La recidiva trombotica e una preesistente insufficienza venosa primaria sono i fattori predittivi più importanti

Fattori di rischio per l'ulcera SPT correlata a 1, 2 e 3 anni in pazienti con TVP +/- EP (analisi multivariata)

Caratteristiche	Primo anno (1.866 pazienti, 50 ulcere) HR [95% CI]	Secondo anno (1.254 pazienti, 54 ulcere) HR [95% CI]	Terzo anno (842 pazienti, 60 ulcere) HR [95% CI]
Maschi	2.5 [1.3-5.1]	-	-
Diabete	2.3 [1.1-4.7]	-	-
Obesità (BMI \geq 30 kg/m ²)	1.8 [0.9-3.3]	1.7 [0.9-3.1]	1.7 [1.0-3.1]
Patologia varicosa al basale	3.2 [1.7-6.1]	2.2 [1.2-4.2]	1.9 [1.0-3.5]
TEV in anamnesi	5.5 [2.8-10.9]	4.7 [2.4-9.4]	3.6 [1.9-7.0]
Conta delle piastrine > 450,000/ μ L	-	7.3 [2.2-24.4]	-
TVP prossimale isolata	-	-	-
TVP distale isolata	-	0.5 [0.1-3.9]	1.6 [0.4-7.1]
TVP ed EP	-	0.3 [0.1-0.7]	0.4 [0.2-0.8]
Filtro vena cava	-	3.2 [1.0-9.8]	-

Abbreviazioni: **BMI**: indice massa corporea; **CI**: intervallo di confidenza; **DTV**: trombosi venosa profonda; **HR**: hazard ratio; **PE**: embolia polmonare; **PTS**: sindrome post-trombotica; **VTE**: tromboembolismo venoso.

Nota: solo le variabili che hanno raggiunto un p-value \leq 0,10 nell'analisi multivariata sono stati inclusi nel modello

Tab. 1 - Analisi multivariata dei potenziali fattori predittivi per l'ulcera post-trombotica



e indipendenti. Purtroppo il registro è carente sui dati emodinamici; non sappiamo se la presenza di varici sia stata omolaterale alla TVP o meno, né se nel corso del follow-up sia comparsa una ricanalizzazione del trombo associata o meno a reflusso significativo.

L'associazione tra il rischio di un'ulcera post-trombotica ed il genere maschile potrebbe essere dovuta alla più elevata incidenza di recidive nel maschio. Il valore predittivo del diabete è risultato significativo solo al primo anno di follow-up, e non era confermato nelle valutazioni successive probabilmente per la riduzione della numerosità del campione. Gli autori sottolineano che il ruolo predittivo del diabete, se confermato da analisi su popolazioni più ampie, potrebbe giustificare la frequenza di eziologia mista che viene segnalata non di rado in studi di vulnologia. L'obesità, pur non raggiungendo la significatività statistica, viene giudicata dagli autori come molto rilevante. L'aumento del-

le piastrine (HR 7,3 [2,2-24,4]) è suggerito come un marcatore infiammatorio, ma il dato non è solido e meriterebbe più approfondite valutazioni difficilmente realizzabili in un'analisi da dati di registro. La compressione elastica non sembra essere protettiva nei confronti della comparsa dell'ulcera; tuttavia questo dato non è affidabile, come peraltro in altri studi, per la difficoltà nel valutare la *compliance* dei pazienti all'uso della calza, e l'elastocompressione rimane fortemente raccomandata dagli autori.

Nessuna associazione è emersa tra durata e qualità della terapia anticoagulante e la comparsa di ulcera post-trombotica.

Nelle conclusioni, gli autori sottolineano particolarmente l'opportunità di monitorare nel tempo i fattori predittivi più importanti, che raddoppiano la probabilità di sviluppare un'ulcera venosa a 1 anno dall'evento TVP indice.

Survey sulla importanza degli outcome clinici nella SPT e nel TEV

	% Responders	Rating (1-5)	Deviazione standard	p-value (riferito a SPT lieve + moderata + severa)
SPT (tutti i sintomi e segni) / Insufficienza venosa	41%	3.38	0.88	-
SPT severa (lesioni cutanee e ulcerazioni)	78%	4.21	0.86	< 0.01
r-TVP	76%	4.28	1.12	< 0.01
r-EP	85%	4.58	0.87	< 0.01
r-TEV	80%	4.43	1.00	< 0.01
Emorragia maggiore	82%	4.46	0.83	< 0.01
Ulcera venosa	70%	4.07	0.95	< 0.01
Qualità di Vita (QdV)	66%	3.99	0.85	< 0.01
Morte	93%	4.70	0.68	< 0.01
Giorni lavorativi persi	30%	3.06	1.07	0.05
Residuo trombotico	16%	2.42	1.11	< 0.01
Costi	23%	2.93	1.0	< 0.01
Visite al PS	25%	2.82	1.11	< 0.01

Tab. 2 - Peso degli outcome clinici nel management del dopo TEV



PREVENZIONE DELLA SINDROME POST-TROMBOTICA

Un suggerimento è quello di considerare come punti chiave del management post-trombotico un'accurata prevenzione delle recidive, una rigorosa riduzione del BMI e un altrettanto rigoroso impiego dell'elastocompressione, almeno nei pazienti con preesistente malattia varicosa, soprattutto in quelli con presenza di reflusso (> 5"), oltre ad un adeguato controllo del diabete, se presente. A tal proposito è interessante considerare i risultati di una recente indagine canadese sulla percezione dei medici riguardo gli outcome del management post-trombotico. Oltre alla morte, alla recidiva di TEV (EP e TVP) e all'emorragia, la complicazione maggiormente temuta (78%) è la SPT severa (CEAP C4-C6) (Tab. 2).

Anche la recente *consensus* ISTH sulla SPT insiste sull'importanza di contrastare il rischio dell'insufficienza venosa cronica attraverso una modulazione del *pattern* infiammatorio, soprattutto in relazione al grado di ricanalizzazione nei primi mesi dopo l'episodio

di TVP, e indica nel sulodexide una terapia promettente, per le caratteristiche antinfiammatorie, antitrombotiche e di sicurezza d'impiego emerse in recenti studi su pazienti che hanno avuto un episodio trombotico. Tra questi, un'interessante indagine sulla prevenzione a cinque anni, nella quale il trattamento con sulodexide per os (2cps/die) associato all'elastocompressione ha ridotto al 12% l'incidenza di SPT, rispetto al 18% e 23% dei gruppi di controllo. È interessante notare che nella medesima serie di pazienti l'incidenza di recidiva è stata del 4,03% nel gruppo sulodexide, contro il 6% e 8% dei controlli (Fig. 1).

DURATA OTTIMALE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Il management di una TVP acuta prevede tre fasi, il trattamento iniziale, un mantenimento precoce (3-6 mesi) e un'eventuale estensione che può essere definita o indefinita. I criteri per un trattamento esteso a lungo termine si riscontrano in circa il 30% di tutti i pazienti con pregresso TEV, con rischio di recidiva molto elevato (2 o più episodi di recidive non provocate, TVP iliaco-femorale, trombo residuo > 40%, cancro attivo, trombofilia severa, embolia polmonare con pericolo di vita, malattia infiammatoria intestinale), mentre non è giustificato se il rischio di recidiva è inferiore al 5% per anno (circa il 20% di tutti i pazienti con pregresso TEV).

Rimane un 50% di pazienti nei quali un trattamento esteso ridurrebbe certamente il rischio di recidiva, ma aumentando il rischio di sanguinamento, nei quali la decisione clinica deve tener conto del rapporto rischio/beneficio (sanguinamento vs. recidiva) senza dimenticare di considerare anche le preferenze del paziente.

A tal proposito, inoltre, va ricordato l'andamento del *case fatality rate* (CFR) per la recidiva trombotica e l'emorragia, durante il trattamento anticoagulante.

Come si vede nella figura 2, dopo i primi sei mesi dall'evento indice il CFR per la recidiva è molto basso, mentre il CFR

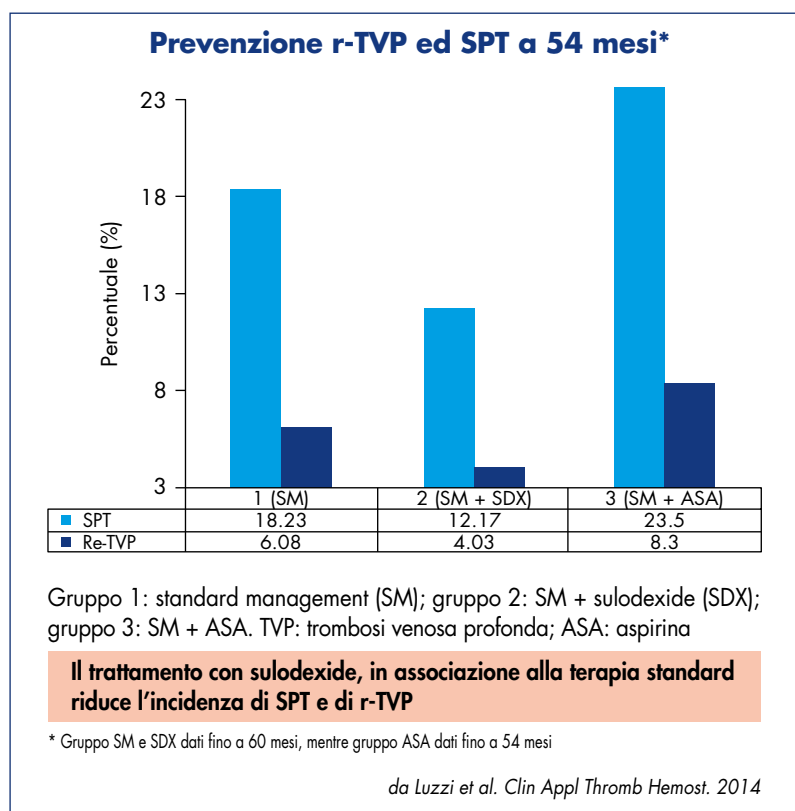


Fig. 1 - Incidenza r-TVP e SPT a 54 mesi



per il sanguinamento rimane più alto e costante nel tempo. Il rapporto rischio/beneficio, in questi pazienti andrebbe pertanto rivalutato almeno una volta l'anno. L'avvento del trattamento con i DOACs ha facilitato la gestione clinico-terapeutica dei pazienti scoagulati, abolendo gli stretti e ravvicinati controlli che hanno caratterizzato il trattamento con AVK, modificando la strategia di decisione clinica, che si basa oggi sull'impiego di score per la valutazione del rischio di retrombosi e quelli per il rischio emorragico, utili per decidere se sospendere o estendere l'anticoagulazione. La validazione di questi score, purtroppo, è limitata a quelli riguardanti il rischio trombotico e il loro impiego nella pratica clinica rimane confinato ai centri di eccellenza specializzati nel management del TEV, prevalentemente per scopi

di ricerca. Al fine di superare questi limiti, di recente sono stati sviluppati due protocolli, il Dulcis ed il Morgagni che offrono un percorso clinico decisionale sulla durata ottimale della terapia anticoagulante di semplice applicazione. In entrambi i casi, l'efficacia della scelta di sospensione del trattamento è stata elevata, con recidive ben al di sotto del 5% per anno fissato dalla ISTH.

Il protocollo DULCIS prevede la sola valutazione del D-dimero, da registrare al momento della decisione clinica e da ripetere fino a due mesi dalla sospensione, proseguendo la terapia anticoagulante in caso di D-dimero positivo (Tab. 3).

Il protocollo Morgagni suggerisce di combinare la valutazione del D-dimero con la valutazione eco-Doppler della ricanalizzazione, con un cut-

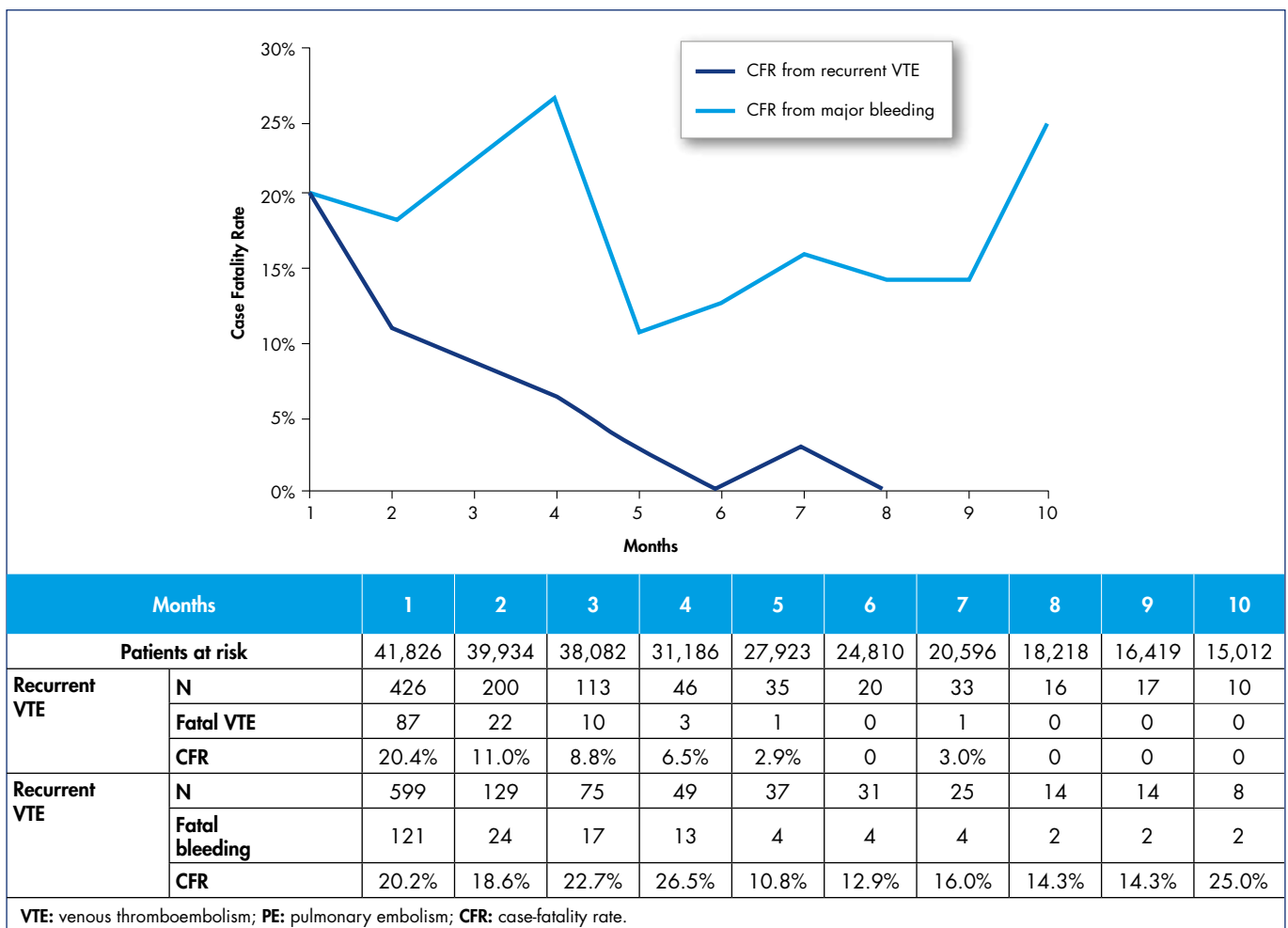


Fig. 2 - Case Fatality Rate per r-TVP ed emorragie maggiori



off del residuo trombotico $\leq 4\text{mm}$, continuando o riprendendo la terapia in caso di positività del D-dimero e/o di presenza di residuo trombotico. Infine va ricordato che il rischio di recidiva è più elevato nei primi 3-6 mesi dalla sospensione della terapia anticoagulante, indipendentemente dalla sede della trombosi e dalla durata della terapia, come rilevato da una metanalisi su sette trial del 2011 e confermato nel più recente studio del protocollo Morgagni (Fig. 3).

Oltre ai DOACs, tra le opzioni terapeutiche disponibili non va dimenticato il Sulodexide, che con lo studio SURVET ha dimostrato di ridurre del 50% il

rischio di recidiva trombotica a due anni. Un'efficacia di certo inferiore a quella dei DOACs, ma degna di grande attenzione per la totale assenza di rischio emorragico maggiore, dato questo estremamente importante soprattutto nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento, come i pazienti anziani, che hanno un intrinseco aumento del rischio emorragico in corso di terapia anticoagulante, possono avere insufficienze epatiche o renali, anche latenti, e hanno maggiore probabilità di avere più comorbidità che impongono di tener conto nella scelta terapeutica delle possibili interazioni farmacologiche. In questa popolazione anziana il sulodexide

Clinical events occurred in the investigated patients

	Negative D-dimer, no anticoagulation (n=528; 829 y)	Positive D-dimer, anticoagulation refused (n=109; 171 y)	Positive D-dimer, anticoagulation resumed (n=373; 601 y)
Primary outcomes, n, % (95% CI)	25 (4.7%; 3.2-6.9)	15 (13.8%; 7.9-21.7)	4 (1.1%; 0.3-2.7)
Incidence per 100 pt-y, % (95% CI)	3.0% (2.0-4.4)	8.8% (5.0-14.1)	0.7% (0.2-1.7)
Major bleeding, n, % (95% CI)	0	0	14 (3.7%; 2.1-6.2)
Incidence per 100 pt-y, % (95% CI)			2.3% (1.3-3.9)

Tab. 3 - Eventi clinici (r-TVP ed emorragie) registrati dallo studio DULCIS a 2 anni, dopo il completamento della prima fase di trattamento anticoagulante (3-12 mesi)

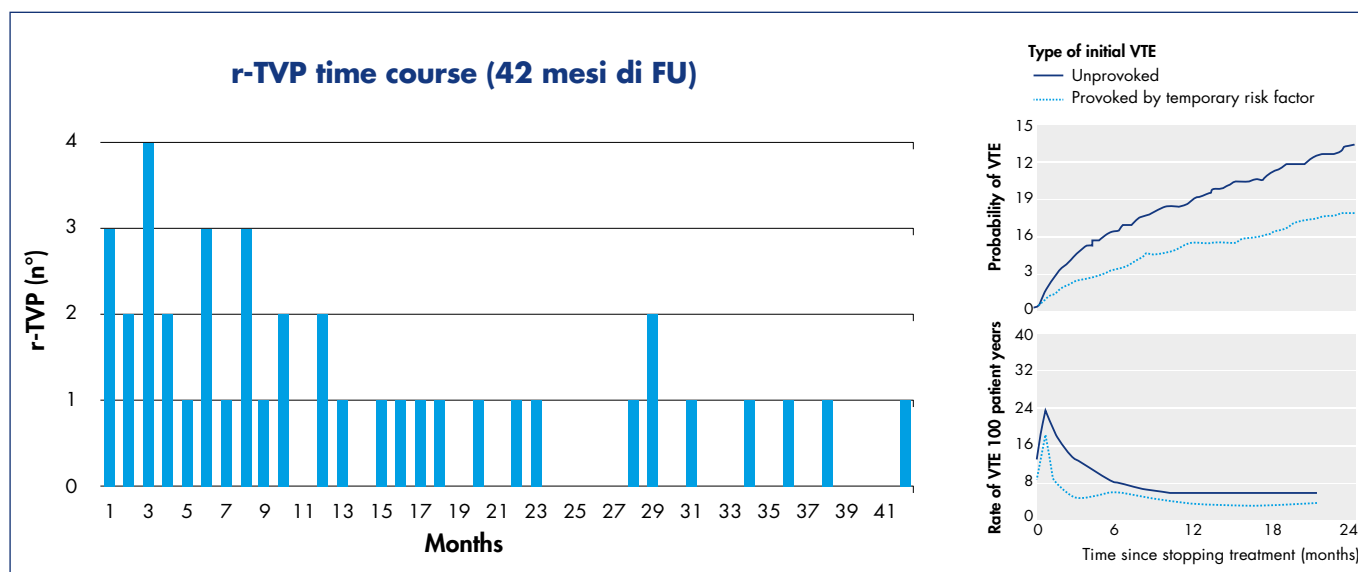


Fig. 3 - Incidenza delle recidive di TVP nel tempo (time course delle r-TVP)



può essere utilizzato in modo sicuro perché non è associato ad aumento del rischio di sanguinamento, non presenta interazioni farmacologiche note, e non compromette la funzione renale. Tra l'altro, molto interessanti sono i risultati di un recente studio comparativo sul beneficio clinico netto nel trattamento a lungo termine del TEV.

Il beneficio clinico netto (Net Clinical Benefit) è calcolato sommando tutte le recidive o le fatalità per tutte le cause, sottraendo la probabilità di assenza di eventi, e ritenendo non idoneo il NCB con intervalli di confidenza che attraversano lo zero. È noto infatti che il consueto concetto di rischio è basato su rapporti (RR o OR) associati a intervalli di confidenza completamente al di sopra o al di sotto dello zero. I risultati di questo studio incoraggiano per il trattamento di lungo termine di pazienti con rischio di recidiva importante e con aumentato rischio di sanguinamento soltanto l'apixaban (2,5 o 5 mg) e il sulodexide (Tab. 4). Nella pubblicazione DOI del medesimo studio, era stata inclusa anche l'ASA (studi WARFARSA e ASPIRE), esclusa poi dalla valutazione finale perché WARFASA mostrava un intervallo di confidenza molto grande e non affidabile, e perché il suo NCB non era stato confermato da ASPIRE.

STRATEGIA TERAPEUTICA PER LA PREVENZIONE r-TVP e SPT DOPO L'ANTICOAGULAZIONE

Da quanto esposto, emerge chiaramente che nella gestione del paziente post-trombotico la prevenzione della recidiva trombotica e prevenzione della SPT divengono, nel tempo, un obiettivo combinato. Al di là dei DOACs, per i quali non disponiamo di dati sulla SPT, l'obiettivo combinato è stato testato solo per ASA e sulodexide. Per quanto concerne ASA, dopo i promettenti risultati sulla r-TVP dello studio WARFASA, non confermato dal successivo ASPIRE, e dei risultati combinati dei due studi (r-TVP HR 0,68 [IC 0,51-0,90]), i dati dello studio Einstein Choice hanno considerevolmente ridotto l'interesse clinico per il farmaco a causa di una minore efficacia associata ad un rischio di sanguinamento equivalente. Per quanto attiene la prevenzione della SPT, ASA in aggiunta al trattamento standard ha mostrato un'efficacia inferiore al solo trattamento standard (cfr. Fig. 1). Al contrario, sulodexide si presenta con ottime credenziali sia per la prevenzione della r-TVP che della SPT, per le già citate caratteristiche antitrombotiche, antinfiammatorie e di farmaco attivo sull'endotelio, con un profilo di sicurezza di prim'ordine ed un beneficio clinico netto di tutto rispetto.

Beneficio clinico netto (NCB), comprensivo degli episodi di emorragia non maggiore clinicamente rilevanti (CRNMB) nei principali trial con anticoagulanti (apixaban, rivaroxaban, dabigatran, sulodexide e aspirina)

Studio	Placebo			Trattamento		
	Episodi (recidive + emorragie)	Nessun episodio	Episodi (%) (95% CI)	Episodi (recidive + emorragie)	Nessun episodio	Episodi (%) (95% CI)
Amplify-extension - apixaban 2,5mg	73+22=95	734	11.5 [9.4-13.8]	14+27=41	799	4.9 [3.5-6.6]
Amplify-extension - apixaban 5mg**	73+22=95	734	11.5 [9.4-13.8]	14+34=48	765	5.9 [4.4-7.8]
RE-SONATE - dabigatran	37+12=49	613	7.4 [5.5-9.7]	3+36=39	642	5.7 [4.1-7.7]
EINSTEIN extension - rivaroxaban	42+7=49	545	8.2 [6.2-10.8]	8+36=44	558	7.3 [5.4-9.7]
SURVET - sulodexide	30+2=32	276	10.4 [7.2-14.3]	15+2=17	290	5.5 [3.3-8.7]
WARFASA - asa 100 mg	43+4=47	150	23.9 [18.1-30.4]	28+4=32	173	15.6 [10.9-21.3]
ASPIRE - asa	73+8=81	330	19.7 [16.0-23.9]	57+14=71	340	17.3 [13.7-21.3]

* L'aspirina è stata molto meno efficace nella prevenzione delle recidive TEV, per cui non è considerata un regime terapeutico efficace nei pazienti TEV che richiedono un trattamento esteso

** Il trial Amplify-Ext ha previsto un solo gruppo placebo, di conseguenza entrambi i dosaggi sono stati confrontati con il medesimo controllo. Le colonne "episodi" riportano il n° di ricorrenze TEV + il n° di emorragie maggiori (MB) ed emorragie non maggiori clinicamente rilevanti (CRNMB). L'indice "Beneficio Clinico Netto" riporta il rapporto fra le percentuali di pazienti senza recidive TEV ed episodi emorragici (MB + CRNMB) nel gruppo trattato rispetto a quello placebo.

Tab. 4 – Beneficio clinico netto (cfr. testo)



Bibliografia

1. Bergan JJ, et al: NEJM 2006, 355:488-98.
2. Andreozzi GM et al: Intern Angiol 1994 13(s1):60.
3. Galanaud JP, et al: Epidemiology of the post-thrombotic syndrome. *Thrombosis Research* 164 (2018) 100–109
4. Andreozzi GM, et al: Quality of Life in Chronic Venous Insufficiency *Int Angiol* 2005 24:272-277.
5. Prandoni P, et al.: The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 1-7.
6. Galanaud JP et al. Predictors of Post-Thrombotic Ulcer after Acute DVT: The RIETE Registry. *Throm Haemost* 2018; 118:320-328.
7. Ikesaka RT, et al: The importance of post thrombotic syndrome as an outcome after deep venous thrombosis: A survey of Canadian thrombosis clinicians. *Thrombosis Research* 159 (2017) 13–15.
8. Ten Cate-Hoeck AJ, et al: Prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2:209–219.
9. Luzzi R et al. The Efficacy of Sulodexide in the Prevention of Post-thrombotic Syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2014, Vol. 20(6) 594-599.
10. Blondon M et al: Secondary Prevention of Venous Thromboembolism One Regimen May Not Fit All. *Circulation.* 2015;132:1856-1859.
11. Kearon C, et al: Subcommittee on control of anticoagulation of the SSC of the ISTH. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting, *J. Thromb. Haemost.* 2010 8:2313–2315.
12. Lecumberri R, et al: Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2013; 110: 834–843.
13. Eichinger S et al. *Circulation.* 2010;121:1630-1636.
14. Tosetto A et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15: 1–8.
15. Rodighiero F et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010 Sep;8(9):2063-5.
16. Palareti G. et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood.* 2014 124(2):196-203.
17. Prandoni P. et al: Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thrombosis Research* 2017 154:35–41.
18. Bouitief F et al. 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 342:d3036.
19. Andreozzi GM et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism *Circulation.* 2015;132:1891-1897.
20. Tomkowski W, et al: Extended use of sulodexide, apixaban, rivaroxaban and dabigatran in venous thromboembolism-indirect comparison of trials. *Int Angiol* 2017 2017 36(5):496-7.
21. Weitz JI, et al EINSTEIN CHOICE Investigators: Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *NEJM* 2017 376(13):1211-1222.



Titoccotoccati: da slogan ammiccante a progetto per una prevenzione proattiva della arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori

Claudio Novali

Direttore Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo; Coordinatore Rete delle Chirurgie Vascolari del Piemonte; Direttore dei Campus Itineranti di Chirurgia Vascolare per la Formazione Continua del Nord-Ovest

Come spesso accade, le cose che nascono per gioco, con il passare del tempo assumono connotati e sviluppano dinamiche che all'inizio non avremmo mai pensato, ma quando queste, hanno caratteristiche di positiva valenza e sono supportate da buonsenso, ecco che allora possono diventare importanti. Per meglio comprendere è necessario fare qualche passo indietro e far parte di questa storia ai lettori. Siamo nel 2014, quando la Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), organizza il suo Congresso Nazionale a Torino. L'organizzazione dell'evento, per il programma scientifico, è nei compiti del Presidente e del Direttivo della stessa, ma al comitato Organizzatore Locale, che per la prima volta, non è un Direttore, ma la "Rete delle Chirurgie Vascolari Piemontesi", viene conferito il compito di realizzare un Progetto da inserire nel palinsesto congressuale. In qualità di Coordinatore regionale della SICVE ho la funzione di "capoclasse" per la messa a fuoco di tale progetto. Chi mi conosce sa che da anni mi occupo di Comunicazione. Sono noti a molti colleghi gli Incontri Cuneesi di Chirurgia Vascolare, dove oltre a dei focus scientifici, molto spazio hanno sempre avuto argomenti di Comunicazione, Mediatici e di Organizzazione del lavoro. A Torino volevamo creare un evento che facesse cambiare il punto di vista delle persone rispetto al nostro ruolo professionale. Per troppo tempo il ruolo del chirurgo vascolare, nell'immaginario collettivo, era stato identificato nell'esperto delle vene. Non che questo ruolo sia disdicevole, o riduttivo, ma lo scenario della nostra attività, alle soglie del terzo mil-

lennio, stava evolvendo in modo vorticoso. Volevamo far uscire dalla torre d'avorio, o al contrario dall'anonimato, gli specialisti della circolazione per portarli in strada per far loro incontrare in maniera diversa le persone. Mutuando il successo del mondo dell'Impresa, dove in occasione del Salone del Mobile di Milano, ciò che fa "cool" non è essere presenti al Salone, ma avere visibilità nel "Fuori Salone", decidemmo di creare un nuovo contenitore para-congressuale a cui demmo il nome di "Fuori Congresso". Il Fuori Congresso viene supportato da uno slogan: se vuoi bene alla tua vita e pensi che valga la pena di conservarla allora vai...

... A R E T E

A - arterie sane (fare prevenzione propositiva)

R - Run - Correre, Camminare e Pedalare in modo consapevole

E - Eat - Mangiare agricolo

T - Think - Pensa positivo. Migliora la tua vita e quella degli altri

E - Educational - Impara a conoscerti e a rispettarli

Sulla base di questo acronimo abbiamo creato una serie di eventi, con la funzione di coinvolgere le persone, arruolate nelle piazze e nei Centri Commerciali della città (La Rinascente, Eataly, Lingotto, ecc).

Particolare attenzione abbiamo posto all'ultimo aspetto, quello educativo. Per dar forma a questo abbiamo



deciso di realizzare e sviluppare un percorso di sensibilizzazione sulle persone, sulle Istituzioni e nei confronti dei *media* su un tema di grande attualità, ma ancora troppo scotomizzato e non sufficientemente considerato dagli operatori della salute, la prevenzione delle amputazioni per cause vascolari. Avevamo bisogno di pensare a qualcosa che fosse in grado di aumentare il livello di attenzione delle persone al tema in oggetto. Portare le persone ad avere una attenzione alla propria salute, al proprio benessere, attraverso una sorta di tentativo di "autodiagnosi". La possibilità di riconoscere da parte di ognuno di noi le pulsazioni arteriose al piede, indicatore (quando non percepito e associato a *claudicatio*) di malattia vascolare arteriosa ostruttiva periferica. Avviare un progetto di "autopalpazione del piede" come elemento semiologico, per aumentare la sensibilità culturale e mediatica al tema della prevenzione delle amputazioni per cause vascolari. Da qui nasce **TITOCOTOCATI**. In tanti anni di attività educativa nelle scuole e nelle Associazioni (da diversi anni facciamo attività *prevenzionale* nelle sedi della Società Operaia di Mutuo Soccorso in Piemonte) alla domanda rivolta al pubblico di quante volte durante una visita medica ci è stato chiesto di togliere il calzino per sentire le pulsazioni al piede, le risposte sono state disarmanti e le percentuali di risposta positiva inferiori al 10%. L'idea di trasformare giovani e meno giovani in *testimonial* di questo progetto, in operatori di buona salute, insegnando loro come fare a percepire il battito sulla arteria pedidia o sulla tibiale posteriore, ci era parso un modo interessante per attirare l'attenzione sulla malattia ostruttiva delle arterie e così avviare un percorso educativo rivolto alla messa a fuoco dei fattori di rischio primitivi e dei comportamenti distorti, responsabili della malattia. La Malattia Vascolare Ostruttiva Arteriosa Periferica, definibile anche come AOP, nelle sue multiformi localizzazioni, è la principale causa di morbi-mortalità nella Società occidentale moderna. Se infarto del miocardio e ictus cerebrale sono percepiti come "male assoluto", il coinvolgimento della malattia agli arti inferiori e il non adeguato riconoscimento e trattamento, sono la inevitabile conseguenza della sua evoluzione verso l'ischemia critica. Condizione, questa, responsabile del danno d'organo e conseguente amputazione maggiore o minore. Molto, oggi, riescono a fare gli specialisti di settore per la cura delle AOP, in particolare la Chirurgia Vascolare attuale grazie alle tecniche di rivascolarizza-

zione endovascolare (angioplastiche, stent, endoprotesi, ecc) più moderne, associate o meno alle tecniche sempre più perfezionate di procedure chirurgiche "open" come le disostruzioni o i by-pass estremi in vena safena e non ultime le frontiere sempre più avanzate delle terapie farmacologiche o delle procedure di salvataggio d'arto mediante l'uso delle cellule staminali ci hanno permesso di migliorare i risultati nel trattamento di questi pazienti. Da un documento di percorso diagnostico terapeutico assistenziale sulle AOP realizzato come rete delle Chirurgie Vascolari piemontesi erano emersi dati epidemiologici preoccupanti. La media di amputazioni di Centri Specialistici ad alto volume supera i 100 casi/anno. In Piemonte si calcolano circa un migliaio di amputazioni/anno tra maggiori e minori e in Italia la media stimata è di circa 10000 casi/anno. Il dato preoccupante è che circa la metà di questi pazienti non aveva mai seguito un percorso protetto per la cura della AOP e sono giunti alla nostra osservazione troppo tardivamente.

TITOCOTOCATI nasce come slogan per portare attenzione sull'importanza di un gesto clinico di competenza medica ma che nulla vieta che possa diventare un "mantra pop", come lo fu l'autopalpazione del seno nelle donne, per aumentare la sensibilità sul problema dei tumori della mammella. Il clinico TI TOCCA per insegnarti a TOCCARE altre persone a identificare il primo e più semplice indicatore di buona qualità della circolazione, in un domino virtuoso. Da slogan ad Associazione Culturale con le diverse funzioni, da quella Educativa a quella che opera sulla Prevenzione Proattiva a quella di ricerca clinica e non ultimo il passaggio ad Associazione per la Difesa dei diritti dei pazienti vascolari. Da qui la creazione di un portale dedicato alla INFORMAZIONE e FORMAZIONE e una serie di manifestazioni pubbliche per raccogliere adesioni e collaborazioni. È di questi giorni il riconoscimento del nostro operato da parte di una grande organizzazione Europea che si occupa di questi temi come la "VAS European Vascular Patients Network", che ci ha inseriti fra i partner del progetto: *PAD & Vascular European Days*, per l'organizzazione della VI Edizione della Giornate Europee su Arteriopatia Periferica & Malattie Vascolari, che si terrà dal 13 al 17 Marzo 2019. Insieme ad altre Associazioni e cultori della materia diciamo BASTA AMPUTAZIONI.



Profilassi antitromboembolica in chirurgia ortopedica

Giovanni B. Agus, M. Alice Agus*

*Ortopedia e Traumatologia, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Il tromboembolismo venoso (TEV) successivo a chirurgia ortopedica elettiva e ad eventi traumatici dell'apparato muscolo-scheletrico, è complicanza ben nota. La trombosi venosa profonda (TVP) e la sindrome post trombotica (SPT) sono relativamente frequenti, mentre l'embolia polmonare (EP) ha un'incidenza bassa, ma è una causa importante di mortalità ospedaliera (1, 2). Il legame tra TEV e ortopedia e traumatologia ha infatti da tempo superato lo scetticismo degli specialisti ortopedici e la profilassi antitromboembolica (ATE) con anticoagulanti è ormai di prassi. Addirittura negli ultimi anni si è verificato un approccio opposto con un'indicazione quasi eccessiva alla somministrazione di farmaci per la profilassi ATE. Questo sia per una maggiore tutela medico legale sia per una mancanza di valutazione corretta del rischio trombotico ed emorragico nel singolo caso. Nella scelta della profilassi ATE è importante valutare i benefici della prevenzioni di patologie tromboemboliche secondarie rispetto al rischio di sanguinamento ad essa correlato.

Emorragie maggiori possono risultare fatali per il paziente, ma anche compromette l'intervento chirurgico. Il rischio trombotico è correlato sia a fattori di rischio personali legati al paziente stesso (storia di TEV pregressa, trombofilia congenita, obesità, recente IMA, terapia estro-progestinica o ormonale sostitutiva, neoplasie, sindrome nefrosica) che alle sue condizioni conseguenti al trauma (allettamento, impedimento alla deambulazione, sepsi). Esistono inoltre dei fattori di rischio legati al tipo di intervento chirurgico (chirurgia maggiore, demolitiva e di lunga durata, posizione prona durante l'intervento, trazioni degli arti e utilizzo di tourniquet). Non vanno sottovalutati i rischi nel trattamento incruento delle lesioni muscolo-scheletriche, apparecchi gessati e tutori che limitano il movimento della

caviglia e l'astensione al carico nella deambulazione comportano un aumento delle complicanze trombotiche. È raccomandato pertanto che ogni paziente che deve essere sottoposto a chirurgia sia valutato mediante l'impiego di "Risk Assessment Models" (RAM) che permettono di quantificare il rischio trombotico e, di conseguenza, guidare l'azione profilattica (3, 4).

Il rischio emorragico in alcuni pazienti comporta una limitazione nell'utilizzo di farmaci anticoagulanti.

Al riguardo non vi è una specifica chiarezza e uniformità di dati nelle linee guida internazionali.

I pazienti vanno valutati caso per caso nel rapporto tra rischio emorragico e rischio trombotico, considerando eventuali sanguinamenti in atto, un'anamnesi personale e familiare positiva per coagulopatie congenite e acquisite, ipertensione arteriosa grave, insufficienza renale e piastrinopenia. Per la valutazione e il controllo durante la terapia anticoagulante del rischio emorragico è necessario eseguire esami ematici per determinare il numero di piastrine, la concentrazione dell'emoglobina e i fattori della coagulazione, sia prima dell'intervento che nella settimana successiva.

A livello internazionale le principali linee guida da tempo disponibili sul tema della profilassi del TEV in chirurgia ortopedica sono:

1. *American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)* sulla prevenzione dell'EP sintomatica nei pazienti sottoposti ad artroplastica totale dell'anca o del ginocchio (2007);
2. *American College of Chest Physicians (ACCP)*: prevenzione del TEV (2016);
3. *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*: riduzione del TEV nei pazienti ricoverati (2010).

Queste linee guida hanno una completezza metodo-



logica con specifiche direttive sui alcuni campi della chirurgia ortopedica (protesica d'anca e ginocchio). Vi è però una carenza nello studio e nelle indicazioni riguardo le problematiche del rischio TEV legate a molti interventi ortopedici e alla traumatologia ortopedica, risultando così incomplete da un punto di vista clinico. Nel 2009 la Siset (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi), la SIOT (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia), l'OTODI (Ortopedici e Traumatologi Ospedalieri d'Italia) e la SIAARTI (Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva) costituirono un gruppo di lavoro con l'intento di produrre un documento per un *consensus* intersocietario sulla profilassi ATE nella gestione dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica quale la protesica d'anca e del ginocchio e nel trattamento delle fratture del collo del femore (5, 6). Successivamente, proprio per la carenza riscontrata nelle linee guida internazionali, c'è stata l'esigenza di allargare l'interesse anche alla traumatologia e al resto della chirurgia ortopedica maggiore e minore. Il gruppo di consenso intersocietario si era posto come obiettivo quello di dare dei possibili suggerimenti sulla metodica da seguire nella patologia ortopedica e traumatologica stilando un documento basato su un'analisi della letteratura e l'esperienza clinica (7).

Tipi di profilassi

- **Profilassi farmacologica:** Eparine a basso peso molecolare (EBPM), principali farmaci utilizzati nella profilassi ATE; Fondaparinux (FON), più efficaci rispetto alle EBPM nella diminuzione delle TVP asintomatiche, ma modesto aumento del sanguinamento; anticoagulanti orali diretti (DOAC), farmaci diretti inibitori del fattore Xa e IIa, assunzione orale, indicati inizialmente solo nella profilassi degli interventi di protesi di ginocchio e anca; Eparina non frazionata (ENF), efficacia inferiore alle EBPM, maggior rischio di trombocitopenia; Dicumatolici (TAO), di più difficile gestione per il mantenimento del range di anticoagulazione terapeutico ma di fatto consolidati da una estesa esperienza; Aspirina, di rilevanza non dimostrata nella profilassi ATE.

- **Profilassi meccanica:** Calze elastiche a compressione graduata: in associazione con terapia farmacologica ne aumentano l'efficacia. Dovrebbero essere

utilizzate nella fase di recupero della mobilità e della deambulazione; pompe a compressione pneumatica intermittente surali o plantari: hanno un'ottima efficacia, ma una complicata gestione da parte dei pazienti e del personale sanitario. La profilassi meccanica si presta invece molto bene nei pazienti che presentano traumi distorsivi del ginocchio e della caviglia di grado elevato, in cui si richiede un periodo di carico sfiorante o progressivo per la guarigione e ai quali vengono confezionati emistivaletti gessati, bendaggi semi rigidi o posizionati tutori che impediscono il movimento della caviglia, ma che comunque vanno sottoposti a profilassi ATE con EBPM fino al recupero della deambulazione e per un periodo non inferiore ai 7 giorni.

Profilassi antitromboembolica nella protesi elettiva di anca e ginocchio

In assenza di profilassi l'incidenza di TVP è attorno al 50% per la chirurgia dell'anca e fino all'80% nella protesizzazione del ginocchio. Nelle protesi d'anca (PTA) si riscontra un rischio maggiore di TVP prossimale e di EP, mentre nelle protesi di ginocchio (PTG) di TVP periferica e nella maggior parte dei casi di fenomeni asintomatici. Negli ultimi anni sono stati ridotti i giorni di ospedalizzazione successivi all'intervento chirurgico, e ciò porta ad una falsa valutazione della diminuzione dell'incidenza del problema. Infatti nella maggior parte dei casi la comparsa di sintomi clinici di TEV compare successivamente, quando il paziente non è più in carico diretto dell'ortopedico. Il rischio di TVP e di EP continua circa fino a tre mesi dopo l'intervento chirurgico. La scelta migliore in base agli studi randomizzati recenti risulta essere l'associazione di una profilassi farmacologica con EBPM associata a una profilassi meccanica. Nei pazienti protesizzati è indicato un iniziale utilizzo delle calze anti-trombo (compressione "da riposo") per il primo periodo in cui il paziente si trova nella condizione di immobilizzazione e la precoce sostituzione con calze a compressione graduata (compressione "da lavoro") nella fase di recupero della deambulazione. I dispositivi di compressione pneumatica intermittente pur avendo trovato una migliore efficacia nella prevenzione delle TVP, come detto, tuttora vengono poco utilizzati data la complicata gestione e la diminuzione dei tempi di allettamento che i nuovi impianti protesici com-



portano. In Italia la profilassi farmacologica con EBPM viene iniziata 12 h prima dell'intervento chirurgico elettivo e si prosegue di norma fino a 35 giorni dopo l'intervento ed il prolungamento della stessa va riservato a quei casi in cui il paziente presenta fattori di rischio aggiuntivi o una condizione secondaria che ne determina un allettamento prolungato. In anni recenti sono divenuti disponibili i nuovi anticoagulanti orali diretti con *single approach* o a somministrazione post-EBPM (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) che hanno dimostrato di essere almeno altrettanto efficaci delle EBPM nella prevenzione delle TEV in seguito ad interventi di protesi di anca e ginocchio. Attualmente la letteratura e l'esperienza pratica è in continua evoluzione sugli effetti e i benefici di questi farmaci, soprattutto nella profilassi ATE dopo PTG. Una non recente meta-analisi aveva dimostrato come la terapia con antiaggregante ha un basso effetto nella prevenzione di TVP, ma migliori risultati nella diminuzione di EP (8). Le complicanze inerenti alla terapia con ASA, quali il maggior sanguinamento e la conseguente necessità di trasfusione oltre che la bassa prevenzione della TVP portano pertanto a non raccomandare la metodica nella profilassi ATE. Deve essere tuttavia ricordato il dato recentissimo come nei pazienti sottoposti ad artroplastica totale dell'anca o del ginocchio, l'aspirina non differisce significativamente dal rivaroxaban ai fini della prevenzione della TVP prossimale o dell'EP. Uno studio canadese condotto su 3.424 pazienti sottolinea come l'aspirina sia significativamente meno costosa e più ampiamente disponibile rispetto ad un anticoagulante di nuova generazione come il rivaroxaban. Lo studio ha esaminato anche la possibilità di estendere il termine della prevenzione della trombosi al di là dei 5 giorni dall'intervento, proseguendo la somministrazione di aspirina, ma ha portato alla conclusione che l'aggiunta di 81 mg complessivi di aspirina ad un regime iniziale basato indifferentemente sull'aspirina o sul rivaroxaban non apporta alcun beneficio addizionale. Nel complesso, comunque, l'aspirina non si è dimostrata inferiore né superiore rispetto al rivaroxaban nella prevenzione di TVP o EP, che rappresentavano l'esito primario considerato nello studio (9). D'altra parte i vantaggi sulla profilassi classica con EBPM rispetto ai DOAC sono emersi anche da una recente meta-analisi italiana (10).

Profilassi antitromboembolica nell'artroscopia di ginocchio

Nella procedura artroscopica l'utilizzo del tourniquet alla radice dell'arto e la distensione dell'articolazione con fisiologica possono aumentare il rischio di TEV. Si è valutato però che l'incidenza di TVP sintomatiche è molto raro, attorno allo 0.6% fino al 9.9%. Questo ci porta davanti ad un dilemma se trattare con terapia farmacologica un vasto numero di pazienti sottoposti ad una comune procedura ortopedica per un prevenire un rischio TEV molto limitato. La valutazione del costo beneficio in questi casi è molto dibattuta. Una meta-analisi di quattro studi randomizzati ha dimostrato che l'incidenza di TVP prossimale e del TEV sintomatico sono attorno allo 0.9% nei pazienti sottoposti a profilassi ATE con EBPM e 3.2% nei pazienti trattati con calze a gradazione graduata.

È necessario inoltre fare una distinzione tra procedure minori quali la meniscectomia selettiva e le procedure maggiori come le ricostruzioni legamentose. Nella chirurgia minore si consiglia di sottoporre a profilassi con EBPM solo i pazienti con fattori di rischio generali, quando l'utilizzo del laccio supera i 60 minuti quando c'è indicazione astensione dal carico nel post operatorio. Nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore vi è indicazione alla profilassi con EBPM da iniziare nel post operatorio fino al recupero del carico completo e comunque per un periodo non inferiore ai 7 giorni.

Profilassi antitromboembolica nelle patologie dell'arto superiore

Il TEV è una rara complicanza dopo la chirurgia elettiva e dopo fratture dell'arto superiore e della spalla. Non vi è indicazione a una profilassi ATE nei casi di osteosintesi cruenta degli arti superiori o nei casi di immobilizzazione con apparecchi gessati, ad eccezione dei pazienti che presentano evidenti fattori di rischio. Solo nei traumatismi complessi dell'omero prossimale che necessitano un lungo periodo di immobilizzazione, nei traumi da schiacciamento e nella chirurgia protesica della spalla è suggerita la profilassi con EBPM da iniziare nel post operatorio e da prolungare per un periodo non inferiore ai 7 gg.



Profilassi antitromboembolica nell'età pediatrica

In ambito pediatrico (pazienti con età inferiore ai 18 anni) rimane aperta la discussione su come comportarsi nella somministrazione di profilassi ATE. In letteratura pochi sono gli studi a riguardo. Nel bambino il rischio trombotico è molto basso e un aumento di questo dato si valuta solo in presenza di fattori di rischio aggiuntivi. Attualmente la scelta nel sottoporre i pazienti in età pediatrica, in accordo con un documento delle linee guida della Regione Toscana, si limita ai pazienti in età puberale e post puberale (con età superiore ai 14-16 anni). La decisione va presa anche in base a fattori di rischio individuali quali obesità, familiarità per TEV precoce, la presenza di cateteri venosi centrali, traumi maggiori o interventi che portano il paziente a lunghi periodi di allettamento.

Profilassi antitromboembolica e tecniche anestesiolgiche in ortopedia

I diversi tipi di tecniche anestesiolgiche nel campo ortopediche influiscono sulla scelta e sul timing di somministrazione della profilassi ATE. L'Anestesia Generale non influisce sulla profilassi ATE, ma determina un aumentato rischio della TVP per un aumento della stasi venosa da vasodilatazione. In letteratura si valuta invece l'effetto positivo nella prevenzione di TEV che ha l'Anestesia Loco Regionale.

In quest'ultima procedura anestesiolgica è però fondamentale rispettare il *timing* nel caso di anestesia peridurale e subaracnoidea, mentre non si evidenziano problemi nel caso di blocchi perineurali.

I farmaci anticoagulanti hanno un effetto sulla formazione dell'ematoma peridurale. Secondo le linee guida la profilassi con EBPM andrebbe sospesa 12 h prima della procedura e ripresa 6-8 h dopo la rimozione del catetere peridurale. Nel caso di pazienti che per rischi aggiuntivi sono sottoposti a dosaggi superiori di EBPM bisognerà sempre rispettare il principi per cui si raccomanda di aspettare il tempo di due emivite del farmaco meno il T max, arrivando a ripresa della somministrazione anche 24h dopo l'estrazione del catetere. Attualmente non esistono dati ufficiale per quando concerne il rapporto tra DOAC e ALR e quindi ad oggi si preferisce non sottoporre ad anestesia con cateteri peridurali

i pazienti in terapia con questi farmaci. Vi è accordo sul preparare i pazienti in terapia con TAO con un piano personalizzato e per valutare la sospensione e la ripresa della terapia anticoagulante orale. Nei pazienti in terapia personale con aspirina per prevenzione primaria, è necessaria la sospensione della stessa 7 gg prima dell'intervento elettivo. Mentre nei pazienti in terapia che assumono l'aspirina come prevenzione secondaria (pregressi episodi cardiovascolari) va continuata ad un dosaggio di 75-100 mg/die. Nel caso di terapia personale con clopidogrel o ticlopidina la sospensione dovrà avvenire rispettivamente 7 e 10 gg prima. La ripresa dell'antiaggregante deve avvenire il prima possibile una volta controllata l'emostasi.

Bibliografia

1. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK et Al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2013; 32: 140-63.
2. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et Al. American College of Chest Physicians 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;141[2 Suppl.]:e278-325.
3. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005; 51:70-8.
4. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ for the 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 Guideline CHEST 2012; 141(2) (Suppl.):7S-47S.
5. Randelli F, Biggi F, Della Rocca G et Al. Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in hip and knee replacement and in femoral neck fracture surgery. *J Orthop Traumatol* 2011;12:69-76.
6. Romanini E, Tucci G, Zanoli G. La prevenzione del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica sostitutiva dell'anca e del ginocchio. *Linee Guida SIOT. G Ital Ortop Traumatol* 2011; 37:162-82.
7. Biggi F, Randelli F, Romanini E, Danelli G, Della Rocca G, Laurora NR, Imberti D, Palareti G, Prisco D. Inter-society consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopaedics and traumatology. *J Orthopaed Traumatol* 2012;DOI: 10.1007/s10195-012-0214-y.
8. Collins R, Baigent C, Sandercock P, Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomized trials: Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Br Med J* 1994;309:1215-7.
9. Anderson D et Al. Study finds aspirin as effective as prescription meds in preventing post-op clots. *N Engl J Med online* 2018, pubblicato il 22/2 doi:10.1056/NEJM oa1712746.
10. Cimminiello C, Prandoni P, Agnelli GC, Di Minno G, Friz HP et Al. Thromboprophylaxis with enoxaparin and direct oral anticoagulants in major orthopedic surgery and acutely ill medical patients: a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017;12:1291-1305.



La difficile arte di distinguere il nuovo dal vecchio e dall'artefatto

Diego Tonello

UOC Angiologia, Ospedale Castelfranco Veneto, Azienda ULSS 8, Regione Veneto

Armida è una bella signora di 52 anni, che non ha mai preso una compressa in vita sua.

È la tipica persona che tutti i medici vorrebbero avere come paziente: mangia molta frutta e verdura fresca, non fuma, non beve e cammina tutte le mattine per almeno un'ora con il suo cagnolino per mantenersi in forma. (Figura 1). Armida insegna lettere in una scuola media. Ha avuto due gravidanze senza particolari problemi. Durante l'estate si concede lunghi viaggi con il marito che da qualche anno è in pensione, visto che i figli ormai si arrangiano a casa anche da soli. Una volta all'anno Armida esegue una serie completa di esami di laboratorio, che non presentano ansiogeni asterischi. Ma circa due mesi fa, mentre faceva la spesa, Armida avverte una sensazione di "peso" epigastrico e dispnea. Preoccupatissima, si reca in Pronto Soccorso dove esegue i primi accertamenti:

- I parametri vitali sono buoni (PAO 150/90 mmHg, FC 102 r, saturazione O₂ in aria ambiente 99%)

- L'ECG mostra una tachicardia sinusale (106 bpm)

- Il primo dosaggio degli indici di miocardiocitolisi è normale, mentre i valori di D-dimero risultano elevati (800 ng/ml).

- La CUS, eseguita in PS, esclude una trombosi venosa profonda prossimale agli arti inferiori.

- Viene infine richiesta un'angio-TC polmonare urgente che evidenzia un'embolia segmentaria nel lobo inferiore destro.

Formulata la diagnosi di embolia polmonare apparentemente non provocata la paziente viene ricoverata in una clinica dove inizia terapia an-

ticoagulante con rivaroxaban 15 mg b.i.d. Durante la degenza esegue uno screening per la ricerca di una neoplasia occulta: i marcatori neoplastici sono negativi (ma dovevano essere chiesti per questo scopo?); l'ecografia dell'addome è normale. Per la presenza di SOF positivo esegue anche degli accertamenti endoscopici che rivelano la presenza di un'ernia jatale ed una iniziale esofagite da reflusso. La colonscopia non evidenzia patologie di rilievo. Sono prescritti anche un PAP test ed una mammografia bilaterale completamente negative. Lo screening trombofilico genetico (mutazione protrombina G20210A, Fattore V Leiden, JAK-2) è negativo. Anche lo screening trombofilico funzionale, pur in costanza di terapia anticoagulante,

appare negativo. Viene esclusa la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi e la rara emoglobinuria parossistica notturna. La paziente, che durante la degenza aveva presentato un episodio di cefalea e valori di pressione arteriosa saltuariamente più elevati della norma, viene sottoposta anche ad una RM cerebrale e ad un ecodoppler delle arterie renali che non fanno emergere novità di rilievo. Dopo circa due settimane di ricovero (sic!), Armida viene dimessa, ma è ancora preoccupata; tutte queste indagini negative non le hanno fornito la causa della sua embolia polmonare e il medico alla dimissione le ha già comunicato la prospettiva di una terapia anticoagulante a tempo indeterminato.

Un mese dopo la dimissione la paziente presenta nuovamente un episodio di dolore oppressivo a livello epigastrico. Questa volta aspetta un



Fig. 1 - Signora con cagnolino



pò a casa. Sa di avere un'ernia jatale ed assume una compressa di pantoprazolo. Il dolore però non passa completamente e quando il marito rientra si fa accompagnare in Pronto Soccorso; l'ECG risulta sovrapponibile al precedente. La troponina è lievemente aumentata e così pure il D-Dimero. L'ipotesi di una recidiva di embolia polmonare appare poco probabile in quanto la paziente è attualmente in terapia con rivaroxaban 20 mg/die e questa volta viene chiesta una consulenza cardiologica. Armida viene infine ricoverata e sottoposta ad una coronarografia che evidenzia una occlusione del ramo marginale dell'arteria coronaria destra. Le altre arterie coronariche appaiono indenni da malattia. Il caso non appare suscettibile a rivascolarizzazione in quanto l'aspetto è compatibile con dissezione e viene deciso di proseguire con terapia medica. Viene introdotta terapia antiaggregante (clopidogrel 75 mg/die) ed ipolipemizzante (atorvastatina 40 mg/die). Inizia basse dosi di beta bloccante, che dopo qualche giorno deve sospendere per bradicardia spiccata. Anche la terapia anti-ipertensiva (ramipril 2.5 mg/die) viene sospesa in terza giornata per ipotensione.

Viene ripetuta la ricerca degli anticorpi anti-fosfolipidi, anti-cardiolipina e del Lupus Anticoagulant, con esito negativo. Negative anche lo screening per vasculite (ANA, ENA, ANCA, FR).

La paziente viene dimessa dopo circa una settimana. Le viene chiesto, a completamento delle indagini, un ecocolorDoppler dei tronchi sovra-aortici e un ecocolorDoppler trans-cranico per escludere un shunt destro-sinistro per cui accede a Servizio di Angiologia dopo qualche giorno. Armida giunge in ambulatorio con tutta la documentazione e il racconto della sua storia lascia perplessi: non c'è familiarità per malattie tromboemboliche venose o cardiovascolari. Risultano due gravidanze a termine senza complicanze. Non aborti spontanei. La paziente aveva inoltre assunto terapia estroprogestinica per dieci anni senza eventi avversi. L'ultima vacanza qualche mese prima l'aveva passata in Val Pusteria dove aveva camminato in salita senza dispnea da sforzo o dolore toracico. Non aveva mai fumato, era tendenzialmente ipotesa e aveva un profilo lipidico ottimale. Inutile dire che l'ecocolorDoppler dei tronchi sovra-aortici era nella norma. L'ecocolorDoppler trans-cranico con mezzo di contrasto gassoso escludeva la presenza di shunt destro-sinistro, e quindi anche l'ipotesi di embolia paradossa. Viene chiesto alla signora di poterle eseguire un ecocolorDoppler venoso degli arti inferiori e la paziente accetta con piacere. L'esame evidenzia degli esiti trombotici occludenti

a carico di una vena peroneale bilateralmente (residuo trombotico di 4 mm). I rimanenti assi venosi profondi e superficiali appaiono pervi e competenti.

La paziente è sorpresa. "Questo esame non me l'hanno mai fatto", dice.

Viene spiegato alla paziente che probabilmente le hanno fatto solo una CUS in Pronto Soccorso per escludere trombosi prossimali e che comunque c'era già una diagnosi di embolia polmonare per cui la terapia anticoagulante era comunque necessaria.

Viene chiesto se avesse mai avuto edemi o dolori alle gambe per il passato. La paziente ci pensa un pò... "Beh, l'anno scorso, quando siamo tornati dall'Australia ho avuto le gambe gonfie per una settimana. Mi ricordo che mi sentivo stanca e mi mancava il fiato quando salivo le scale per andare in camera di letto. Pensavo fosse la stanchezza del lungo viaggio aereo e il "jet lag" e ho cercato di riposare un pò di più. Poi un pò alla volta è passato tutto".

Quali scenari si aprono a questo punto?

La paziente potrebbe aver avuto una trombosi distale dopo un lungo viaggio aereo complicato da un'embolia polmonare ancora un anno fa e l'angio-TC recente potrebbe averne documentato solo gli esiti.

Oppure, l'esito della TC potrebbe essere un falso positivo?

Il dolore epigastrico, che aveva presentato anche nel primo accesso in ospedale, potrebbe in fondo essere stato sempre e solo associato all'occlusione del ramo marginale della coronaria destra. Il punto cruciale è tuttavia la terapia antitrombotica e la sua durata.

La paziente ha davvero presentato prima un'embolia polmonare e poi un infarto miocardico in costanza di terapia anticoagulante? Se pensiamo di sì, è pienamente giustificata la terapia anticoagulante e forse anche quella antiaggregante per tutta la vita.

Se non ne siamo convinti, allora dopo tre mesi dal riscontro occasionale di un'embolia segmentaria, potremmo sospendere il rivaroxaban e proseguire con la sola terapia antiaggregante, evitando di esporre la paziente ad un rischio emorragico troppo elevato.

Senza considerare che non si hanno evidenze certe sulla terapia ottimale della dissezione coronarica spontanea e che in alcuni casi la terapia antitrombotica potrebbe aggravare il quadro clinico portando ad un incremento dell'ematoma intramurale nel falso lume. Riportate diligentemente le ipotesi diagnostiche della consulenza angiologica, si invitava la paziente a tor-



nare dal collega che l'aveva indirizzata, nel quale si deponava la massima fiducia.

Armida sembrava scoraggiata, ma si operò nel senso di sottolineare l'aspetto positivo della sua vicenda. La dissezione coronarica spontanea è una patologia che può essere fatale ed è per lo più riconosciuta dopo un esame autoptico in giovani donne decedute per morte improvvisa. Dopo tutto non solo è ancora viva, ma il check-up estensivo che ha eseguito non ha evidenziato ulteriori patologie di rilievo.

Il rischio di sovradiagnosi di embolia polmonare.

L'embolia polmonare (PE) è una diagnosi clinica comune nei pazienti che si presentano al pronto soccorso e nei pazienti ospedalizzati. La terapia anticoagulante a lungo termine è raccomandata dalle evidenze scientifiche per ridurre il rischio di mortalità e morbilità associata alla recidiva di tromboembolismo venoso polmonare nella fase acuta e, in molti pazienti, anche a tempo indefinito. L'angio-TC polmonare è una metodica ampiamente utilizzata e validata per la diagnosi di embolia polmonare, con elevata sensibilità e specifica quando l'indagine viene condotta in pazienti con alta probabilità clinica pre-test, mentre diventa sorprendentemente inaccurata in pazienti con bassa probabilità pre-test, con tassi di falsi positivi fino al 42%.

Le linee guida attuali, che raccomandano la stratificazione dei pazienti secondo probabilità pre-test, vengono spesso disattese. Molti medici iniziano la terapia anticoagulante e richiedono un'angio-TC polmonare anche con sospetto clinico basso per un evento embolico. Il rischio di emorragia correlata alla terapia anticoagulante non è trascurabile. Una grande meta-analisi nel 2003 ha rilevato un rischio annuale del 7% di sanguinamento maggiore e un'incidenza dello 0,4% di mortalità correlata al sanguinamento in pazienti trattati con terapia anticoagulante orale per tromboembolia venosa per più di 3 mesi. Le implicazioni pratiche della terapia anticoagulante a lungo termine per il paziente sono significative anche in termini di qualità di vita.

Sono descritti in letteratura diversi artefatti che possono portare a diagnosi falsamente positive di embolia polmonare, ma nonostante questo sia noto, l'accordo inter-osservatore varia ampiamente, specialmente nella diagnosi di embolia sub-segmentaria.

Uno studio di Hutchinson e coll. (AJR Am J Roentgenol. 2015) ha evidenziato un numero inaspettatamente elevato di diagnosi di embolia polmonare con angio-TC, con un tasso globale del 25,9% di esami positivi, il

66,7% dei quali era dato un'embolia sub-segmentaria. Le discordanze maggiori tra gli operatori erano nelle diagnosi di embolie di un ramo isolato, nelle embolie segmentarie o sub-segmentarie e nelle embolie delle zone inferiori del polmone. Il valore predittivo positivo in questo studio si attestava al 74.1%.

Gli altri studi in merito evidenziano un tasso di positività per embolia polmonare con angio-TC variabile tra il 14 e il 22%. L'utilizzo sistematico di un punteggio di probabilità pretest (Well o Revised Geneva) può aumentare il tasso di positività fino al 30%.

La reinterpretazione dello stesso esame da un operatore diverso può condurre, nell'11% dei casi, a modificare la diagnosi concludendo con esame negativo, specialmente nei casi di embolia segmentaria.

Le cause più comuni che portano ad una diagnosi di falso positivo sono date da artefatti da movimento, dovuti alla respirazione. In un numero minore dei casi la falsa immagine può essere data dalla scarsa opacizzazione del contrasto, dall'attenuazione del raggio da parte di altre strutture ad alta densità (es. vena cava o atrio pieni di contrasto) o dalla confusione tra strutture vasali e bronchi riempiti di muco.

L'impatto clinico non trascurabile: nel 15 % dei pazienti che esegue una angio-TC viene posta diagnosi di embolia polmonare sub-segmentaria e circa la metà di questi viene trattato con terapia anticoagulante, nonostante il suo tasso di recidiva sia considerato generalmente basso (circa 1%).

Qualora l'indagine porti ad una diagnosi di recidiva embolica, lo specialista sarà chiamato, prima di decidere sulla durata e l'intensità della terapia anticoagulante, a valutare con saggezza le immagini e la clinica del paziente, sapendo che oltre al nuovo, ci può essere anche il vecchio e l'artefatto.

Bibliografia

1. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of Pulmonary Embolism by Pulmonary CT Angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(2):271-7.
2. Tan S, Haramati LB. Overdiagnosis Versus Misdiagnosis of Pulmonary Embolism. *AJR Am J Roentgenol.* 2016; 206(4):W59.
3. Palacio D, Benveniste MF, Betancourt-Cuellar SL, Gladish GW. Multidetector computed tomography pulmonary angiography pitfalls in the evaluation of pulmonary embolism with emphasis in technique. *Semin Roentgenol.* 2015;50(3):217-25.
4. Goy J, Lee J, Levine O, Chaudhry S, Crowther M. Sub-segmental pulmonary embolism in three academic teaching hospitals: a review of management and outcomes. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(2):214-8.



Dalí Universe come modello di insegnamento e apprendimento in medicina

Francesco Carelli

Università di Milano, EURACT Council, Executive Board

Circa 200 lavori provenienti dalla collezione *The Dalí Universe* (una delle più ricche documentazioni della storia artistica di Dalí) sono i protagonisti di un percorso interattivo e multimediale invitando i visitatori in una esperienza coinvolgente e partecipativa, più recentemente in Italia a Bologna in luoghi strategici della città (da novembre 2016 a maggio 2017 in Palazzo Belloni; ed ora nel 2018 al Yang Art Museum, Beijing, Cina). In collaborazione con *IAR Art Resources*, *The Dalí Universe* gestisce una delle più grandi collezioni di sculture di Dalí al mondo. Beniamino Levi, Presidente dello *Stratton Institute*, è molto conosciuto per la

sua attività legata all'arte di Salvador Dalí. Ha al suo attivo l'organizzazione di oltre 100 mostre di grande successo che hanno goduto del favore sia della critica che del pubblico come dimostrano gli oltre 12 milioni di visitatori. Beniamino Levi ha conosciuto molto bene Dalí e tutto il suo entourage. Negli anni 1960 e 1970 ha diretto una delle gallerie più prestigiose d'Italia, la Galleria Levi di Via Montenapoleone di Milano.

La varietà dei lavori esposti nella mostra *The Dalí Universe* rivela le differenti tecniche e materiali utilizzati da Dalí. Vi si comprendono 22 sculture museali compresi 10 lavori in vetro creati nei tardi anni '60 in collaborazione con la famosa cristalleria Daum di Nancy, e 12 oggetti in oro, così come più di 100 lavori grafici da libri illustrati e 4 sculture monumentali (Fig. 1).

Le sculture di vetro create in collaborazione con la cristalleria Daum, in particolare, con il loro aspetto etereo e colori vividi, sono il chiaro collegamento con un mondo più fantasioso. Dalí credeva che il vetro fuso offrisse il perfetto mezzo per "l'espressione della metamorfosi" che trasmetteva la sua percezione surrealista della realtà. Come è stato scritto, Dalí fu più di un grande artista, fu più di un genio capace di reinventarsi, fu uno dei pensatori e filosofi più provocatori del Surrealismo, scrisse libri, diede comizi, ed illustrò le sue idee e i suoi desideri per un periodo di più di 70 anni. Dalí fece quello che nessun'altro artista aveva fatto: andò oltre l'estetica del Surrealismo, andò oltre le sue numerose e spettacolari opere d'arte,



Fig. 1 - L'esposizione ospita quattro sculture monumentali che presentano Dalí nella forma tridimensionale. La "Danza del Tempo II", alta tre metri e raffigurante l'orologio molle, una delle immagini più famose di Dalí, e la scultura monumentale "Profilo del Tempo", illustrano perfettamente il concetto del tempo daliniano.



creò il mito di se stesso. L'aspetto creativo di questo lavoro non convenzionale di organizzazione coinvolge tutti gli aspetti della esposizione, come se fossero un tutto unico. Lo scopo è quello di essere in unisono con l'artista nel trasmettere al pubblico un messaggio emozionale, piuttosto che solo didattico. I multimedia e l'interattività diventano una parte integrale del racconto. I visitatori possono andare in profondità nel labirinto della mente polimerica dell'artista per scoprire i risultati creativi della sua immaginazione.

È un viaggio multidimensionale, dalla bi-dimensionalità della grafica, attraverso la tri-dimensionalità delle sculture, fino alla quarta dimensione virtuale dello spazio e del tempo.

Agli spettatori viene richiesto di continuo di usare tutti i loro sensi per interagire con *Dalì Universe*, dove i suoi lavori sono impostati per comunicare con installazioni interattive (animazione 3D, proiezioni immersive) in un tour fatto di continue scoperte e sorprese.

Nel percorso della esposizione, noi scopriamo l'anima dell'artista, i cui contributi creativi non solo stanno nei dipinti surrealisti, ma toccano i più differenti e fertili ambiti della cultura del ventesimo secolo: dal cinema al *fashion*, dal design all'*advertising*, dalla letteratura alla preparazione culinaria, e dalla psicoanalisi fino alla fisica delle particelle. L'idea, e la sfida sono quelli di immaginare gli spazi espositivi come contenitori, fluidi all'interno e aperti verso l'esterno, in armonia con il territorio. Essi potrebbero essere descritti come centri propulsivi da cui la cultura si diffonde con forza centrifuga coinvolgendo la città facendola partecipante e protagonista.

Per questa ragione, appuntamenti surreali ed eventi a 360 gradi sono stati programmati o avvengono di sorpresa in luoghi non previsti, in collaborazione con le istituzioni od organizzazioni locale, in continua relazione esterna/interna, *online/offline* e reali/virtuali. Ad esempio, una app di accresciuta realtà (*Dalì Experience*) è a disposizione dei visitatori per vedere una visione della città con il "look" di Dalì, e scoprire i suoi strani oggetti sparsi dappertutto sul suo territorio, forse facendo fotografie di distribuire su un social *network*.

Questi tipi di metodi interattivi e multimediali sono probabilmente il futuro, già ormai in sviluppo nei moduli di insegnamento e apprendimento in medicina. Questo sta avvenendo perché:

a) può migliorare gli strumenti per l'insegnante nella preparazione e dimostrazione della massa di materiali su cui gli studenti devono studiare e imparare;

b) permette una interattività con chi apprende sia nel percorso formativo che nell'*assessment* finale;

c) può migliorare attenzione, interesse e coinvolgimento degli studenti e agisce come una linea guida per allargarsi progressivamente in ricerche, studi, considerazioni e scambi di informazioni fra i differenti studenti;

d) il rapido progresso nell'applicazione della tecnologia, area WEB e fonti di ricerca permette una interattività che si approfondisce e si allarga tanto come prima non era stato possibile immaginare.

È la stessa cosa anche nella educazione medica continua (ECM), talvolta così arida e calata dall'alto, mentre la nuova tecnologia può/deve eliminare i fattori negativi e noiosi, spesso non utili nel produrre particolari miglioramenti nella conoscenza e nella qualità. Così il Medico come Educatore dovrebbe sentirsi come un protagonista in questa nuova ambientazione educativa, dove l'interazione con tutto quello che la massa dei media può offrire, dovrebbe essere la norma. Dalì ci mostra la via.

Bibliografia

Francesco Carelli (2017): 'Carellionart The Dalì Universe', London Journal of Primary Care, DOI: 10.1080/17571472.2017.1364743



La letteratura, l'arte e la musica rendono i futuri medici migliori

Una recentissima ricerca pubblicata sul *Journal of General Internal Medicine* e giustamente ripresa anche dal Corriere della Sera riporta l'attenzione all'importanza delle *Medical Humanities* nella formazione e nella pratica medica. Di certo vi sono oggi, purtroppo, medici totalmente presi dall'aspetto tecnologico e sostanzialmente pratico della medicina che storceranno il naso a questi risultati. Infatti, molte facoltà di medicina sembrano produrre medici con una preparazione scientifica solidissima, ma privi di cultura umanistica. Ed è errore grave. Perché invece chi coltiva la lettura e ascolta la musica, chi ama andar per musei, al teatro o al cinema, mostra di avere uno spessore umano migliore di chi non lo fa. Tanto, risulta dall'indagine realizzata su 739 studenti da due importanti scuole di medicina americane, la *Thomas Jefferson University* di Philadelphia e la *Tulane University* di New Orleans. Quelli culturalmente più attivi sono anche più saggi e i meno depressi. Lo studio, coordinato da Salvatore Mangione, ha dimostrato che c'è una correlazione diretta fra fruizione attiva e passiva dell'arte e della letteratura e tre qualità indispensabili per un buon medico: l'empatia, la saggezza e la cosiddetta tolleranza dell'ambiguità, intesa come la capacità di destreggiarsi in situazioni ambigue senza perdere la calma e di elaborare soluzioni creative a situazioni complesse (1).

La medicina come arte

Molti giovani medici sono preparatissimi da un punto di vista delle conoscenze scientifiche e pratiche, ma del tutto inadeguati ad affrontare la condizione umana. Ci si domanda: «Come può un medico entrare in contatto con il paziente se metà del suo tempo lo passa a immettere dati nel computer? E le serie tv lo confermano: il George Clooney di ER era molto più simpatico del Dr. House». Di più, in un articolo apparso nella rubrica *perspective* del *New England Journal Medicine* gli autori denunciano la situazione americana dove più della metà dei medici riportano sintomi significativi di *burnout* - un tasso di più del

doppio rispetto ai professionisti in altri campi - e dove è aumentato in modo allarmante il tasso di depressione, e di suicidio che ha raggiunto ormai il picco di circa 400 casi l'anno (2).

Si dovrebbero curare i medici, a rischio suicidi e depressioni, come noto, con delle "iniezioni" di arte, musica e letteratura. Diversi studi condotti prima a Yale e poi a Harvard avevano già dimostrato che l'esposizione alle arti visive migliora la capacità diagnostica del 40 per cento. Per questo alla *Jefferson University* organizzano uscite ai musei ed anche corsi di disegno, scrittura e teatro. «Il disegno insegna a guardare meglio le cose, mentre scrittura riflessiva e il teatro hanno una funzione catartica. Fino a non molto tempo fa in Germania gli aspiranti medici venivano incoraggiati a studiare uno strumento musicale.

Ogni scuola di medicina aveva una sua orchestra. Quando negli anni 70 questa tradizione tramontò, Die Zeit pubblicò un articolo allarmato in cui si chiedeva: che medici avremo d'ora in poi?» (S. Mangione).

La conclusione della ricerca pubblicata sul *Journal of General Internal Medicine* è che se si vogliono formare dei medici più tolleranti, empatici e resilienti bisogna reintegrare le discipline umanistiche nel curriculum medico, modificando anche i test di accesso che non tengono in alcun conto nessuna di queste qualità umane. Conclude Mangione: «Negli ultimi cent'anni medicina e arte hanno seguito due strade separate. È ora di riconnettere l'emisfero sinistro del cervello con il destro. Per il bene del paziente. E anche del medico».

Bibliografia

1. Mangione S, Chakraborti, Staltari G et Al. Medical Students' Exposure to the Humanities Correlates with Positive Personal Qualities and Reduced Burnout: A Multi-Institutional U.S. Survey. *J Gen Int Med* 2018; 33: 628-34.
2. Dzau VJ, Kirch DG, Nasca TJ. To care is human-collectively confronting the clinician-burnout crisis. *N Engl J Med.* 2018; 378: 312-4.

