

Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti con emorragia cerebrale spontanea

Prophylaxis of venous thrombosis in patients with spontaneous intracerebral bleeding

Emanuele Rezoagli¹, Walter Ageno¹, Luca Masotti², Daniel Godoy³, Mario Di Napoli⁴, Alejandro Rabinstein⁵

¹ Dipartimento di Medicina Clinica, Università dell'Insubria, Varese

² Medicina Interna, Ospedale di Cecina, ASL 6 Livorno

³ Neuroanimazione, Sanatorio Pasteur, Catamarca, Argentina

⁴ Neurologia, Ospedale Generale San Camillo de' Lellis, Rieti

⁵ Neuroscience Intensive Care Unit, Mayo Clinic, Rochester, USA

Abstract

Spontaneous intracerebral haemorrhage (SIH) represents a severe clinical event that is associated with high rates of mortality and morbidity. Only a minority of SIH patients receive surgical treatment, whereas the majority are treated conservatively. Venous thromboembolism (VTE) is one of the most common complications in SIH patients and a potential cause of death. Because of the lack of adequate evidences from the literature, the risk to benefit ratio of pharmacologic prophylaxis of VTE, represented on the one hand by hematoma enlargement and/or rebleeding and on the other hand by an expected reduction of the risk of VTE, remains controversial. Mechanical prophylaxis is a potentially safer alternative, but the efficacy of this approach is uncertain. In the absence of specific clinical guidelines containing clear-cut recommendations, physicians have insufficient tools to assist their therapeutic decisions.

Keywords

Intracranial bleeding; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism; Prophylaxis; Low molecular weight heparin; Unfractionated heparin; Physical methods

Corresponding author

Prof. Walter Ageno
U.O. Medicina I
Ospedale di Circolo
Viale Borri 57
21100 Varese, Italia
E-mail: agewal@yahoo.com
Tel: +39 0332 278831

Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo

L'emorragia cerebrale spontanea (ECS) deriva dalla rottura dei vasi cerebrali [1]. L'evidenza radiologica di ECS al momento dell'ictus è presente nel 10-15% di tutti i pazienti con *ictus cerebri* [2]. L'incidenza di ECS è 24,6/100.000 abitanti/anno in tutto il mondo (range = 1,8-129,6/100.000 abitanti/anno) [3]: è stimato che più di due milioni dei circa 15 milioni di *ictus cerebri* siano ECS, ogni anno [2]. Negli ultimi decenni, i ricoveri in Ospedale per ECS sono aumentati del 18% [4]. L'ECS è gravata sia da un alto tasso di mortalità, che è vicino al 40% a 30 giorni dall'evento acuto (range = 13,1-61%) [3], con la metà dei decessi che si manifesta entro i primi 2 giorni [2], e a circa il 54,7% a un anno (range = 46-63,6%) [3]; sia da un alto tasso di morbidità, motivo di completo recupero a 12 mesi di solo il 12-33% dei pazienti, a causa delle sequele neurologiche residue [3].

I pazienti con ECS hanno un rischio di risanguinamento o di progressione del sanguinamento relativamente alto, specialmente entro le prime 24 ore [5,6], che diventa molto alto nei pazienti che assumono terapia anticoagulante al momento dell'evento [7]. Un aumento del volume dell'ematoma è visibile nel 38% dei soggetti nelle prime 24 ore e nei due terzi di questa popolazione tale ingrandimento diviene evidente nella prima ora dall'inizio della sintomatologia [1,5]. L'incremento dell'ematoma sembra essere causato o dal continuo sanguinamento dal sito iniziale o da un ulteriore sanguinamento da piccoli vasi adiacenti danneggiati, che provocano emorragie satelliti alla periferia del coagulo [1,8,9]. L'espansione dell'ematoma è stata ricondotta a svariati fattori di rischio tra cui l'abuso alcolico, ematomi con conformazioni irregolari, ipofibrinogenemia, ridotti livelli di protrombina, diabete mellito e patologie epatiche [1,5,10-16]. L'ampliamento dell'ematoma è direttamente associato con il peggioramento della prognosi, dunque tutti gli sforzi che puntino a limitare questa crescita sono di estrema importanza [5,6,17].

I pazienti con ECS hanno un rischio incrementato di sviluppare complicanze tromboemboliche venose [18,19], fino a quattro volte più alto rispetto a quello dei pazienti con ictus ischemico [20]. Una revisione del database del *National Hospital Discharge Survey* dal 1979 al 2003, che include più di 1,6 milioni di pazienti con ECS, rivela un'incidenza di tromboembolismo venoso (TEV) sintomatico del 1,93%, con embolia polmonare (EP) nel 0,68% dei pazienti e trombosi venosa profonda (TVP) nel 1,37% [21]. Complessivamente, l'incidenza stimata di TEV sintomatico si attesta attorno al 2-3%, con un valore di mortalità legato a EP del 5% di questi pazienti [22].

Diviene dunque chiaro che la prevenzione del TEV dovrebbe diventare un importante risultato da raggiungere nella gestione di pazienti con ECS.

Il primo obiettivo è quello di identificare la presenza di fattori predittivi di TEV dopo ECS. Sulla base di risultati di pochi studi sono stati individuati i seguenti fattori che si associano a un più alto rischio di sviluppo di TEV [23-26]:

- età avanzata;
- sesso femminile;
- obesità;
- immobilizzazione prolungata;
- paralisi degli arti;
- localizzazione lobare;
- ampio diametro dell'ECS;
- punteggio maggiore o uguale a 12 della *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS).

A questo potrebbe aggiungersi l'effetto di farmaci impiegati per il reversal in emergenza della terapia anticoagulante, come i concentrati del complesso protrombinico, il plasma fresco congelato, la vitamina K1 e soprattutto il fattore VII ricombinante attivato [27]. È possibile che questi trattamenti portino a un aumento del rischio di TEV, ma l'entità di tale rischio non è completamente nota [27,28].

La profilassi meccanica con le calze elastiche a compressione graduata (CECG) e/o con la compressione pneumatica intermittente (CPI) si è dimostrata efficace nei pazienti chirurgici per la prevenzione del

TEV ed è considerata la prima scelta nei soggetti con controindicazioni alla profilassi farmacologica [29]. Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dei trials CLOTS (*Clots in Legs Or sTockings after Stroke*) I e II [30,31]. Lo studio CLOTS I, che ha arruolato circa 2.500 pazienti, 232 dei quali inclusi per ECS, ha fallito nel dimostrare che le CECG a monocollant (sopra il ginocchio) potevano ridurre il rischio di TVP sintomatica e asintomatica nei pazienti con *ictus cerebri* rispetto al placebo (10% vs 10,5% di eventi di TVP rispettivamente) [30]. Lo studio CLOTS II, che ha arruolato 365 pazienti con ECS, ha mostrato una riduzione nell'incidenza delle TVP prossimali dall'8,8% nei pazienti che indossavano CECG a gambaletto (sotto il ginocchio) al 6,3% nei pazienti che indossavano CECG sopra il ginocchio [31]. Sfortunatamente, nessuno dei due trial ha riportato una sotto-analisi *ad hoc* per i pazienti con ECS. Uno studio ha confrontato le CECG da sole con CECG associate a CPI per la profilassi del TEV dopo ECS e ha concluso che l'associazione delle due strategie ha determinato una significativa riduzione del rischio di TEV rispetto all'utilizzo delle sole CECG (16,9% vs 4%) [32], a conferma del suggerimento generale secondo cui la combinazione della CPI con le CECG possa migliorare l'efficacia della singola strategia terapeutica.

Un numero ridotto di studi ha analizzato il ruolo della profilassi farmacologica nei pazienti con ECS [33-41]. Di questi studi, che hanno incluso nel complesso più di 1.700 pazienti con ECS, tre erano trial randomizzati controllati (RCT), di cui uno però era in parte un duplicato, con l'aggiunta di 22 nuovi pazienti ai 46 arruolati nel precedente studio [33,34,40], mentre sei erano studi retrospettivi di coorte [35-39,41], tre dei quali con un gruppo di controllo [36-38].

Gli outcome maggiormente considerati nei diversi studi sono stati: l'incremento di volume dell'ECS [37-41], la ripresa dei sanguinamenti [33-36] e gli eventi di TEV [33-41].

Gli studi hanno valutato sia eparina non frazionata (ENF) sia eparine a basso peso molecolare (EBPM) e il trattamento veniva iniziato entro 48 ore dal ricovero in Ospedale in un'elevata percentuale di pazienti ed entro 4 giorni nella maggioranza dei casi.

Recentemente, Paciaroni e colleghi hanno realizzato una meta-analisi di questi studi, includendo alla fine nell'analisi quattro studi controllati, di cui due RCT [42]. Gli Autori hanno riportato una significativa riduzione del rischio di EP sintomatica e asintomatica (risk ratio (RR) = 0,37; IC 95% = 0,17-0,80), senza alcun effetto sul rischio di TVP sintomatica e asintomatica (RR = 0,77; IC 95% = 0,44-1,34; p = 0,36) e nessun effetto sul rischio di mortalità da qualunque causa (RR = 0,76; IC 95% = 0,57-1,03). Dato di interesse, non vi sono stati segnali di incremento del rischio di aumento volumetrico dell'ematoma (RR = 1,42; IC 95% = 0,57-3,53) [42]. Né gli studi disponibili, né la meta-analisi degli stessi sono comunque sufficienti per trarre delle informazioni fondate su solide evidenze.

Dopo la pubblicazione di questa meta-analisi, Wu e collaboratori hanno pubblicato uno studio sulla sicurezza della profilassi farmacologica nei pazienti con ECS, con o senza sanguinamento intra-ventricolare [41]. Questo studio ha mostrato che sia l'EBPM che l'ENF sono efficaci nel ridurre il rischio di TEV, ed entrambe sono sicure rispetto all'ingrossamento dell'ematoma, somministrate sia entro 48 ore sia entro quattro giorni [41].

Per quanto riguarda le linee guida disponibili [2,20,43-49], esiste una certa uniformità nelle raccomandazioni, che sono ovviamente basate su livelli di evidenza molto bassi, riflettendo la necessità di studi clinici più rigorosi e meglio progettati. Tutte le linee guida sostanzialmente concordano sul ruolo della profilassi meccanica nei pazienti con ECS per prevenire il TEV, e suggeriscono di iniziare la loro applicazione il prima possibile. Sebbene con un basso grado di raccomandazione, più linee guida sostengono l'associazione delle CECG e della CPI. C'è sicuramente maggior cautela quando si raccomanda la profilassi farmacologica e questa raccomandazione non è condivisa da tutte le linee guida. In generale, si suggerisce di considerare l'uso di strategie farmacologiche per pazienti ad alto rischio di TEV, ma solo dopo che la stabilizzazione del paziente sia documentata, ovvero dopo la dimostrazione della cessazione del sanguinamento valutata sia in base alla stabilità clinica sia per mezzo di una TC di controllo.

Bibliografia

1. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373: 1632-44
2. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, et al; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108-29
3. Van Asch C, Luitse MA, Rinkel GE, van der Tweel I, Klijn CM. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 167-76
4. Qureshi AI, Suri MF, Nasar A, Kirmani JF, Ezzeddine MA, Divani AA, Giles WH. Changes in cost and outcome among US patients with stroke hospitalized in 1990 to 1991 and those hospitalized in 2000 to 2001. *Stroke* 2007; 38: 2180-4
5. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175-81
6. Steiner T, Bösel J. Options to Restrict Hematoma Expansion After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2010;41:402-9
7. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P; for CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 2293-6
8. Sutherland GR, Auer RN. Primary intracerebral hemorrhage. *J Clin Neuroscience* 2006; 13: 511-7
9. Towfighi A, Greenberg SM, Rosand J. Treatment and prevention of primary intracerebral hemorrhage. *Seminars Neurology* 2005; 25: 445-52
10. Qureshi AI, Thurim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Eng J Med* 2001; 344: 1450-60
11. Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral hemorrhage. *Lancet Neurol* 2005; 4: 662-72
12. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1999; 28: 2370-5
13. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage. Relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004; 35: 1364-7
14. Rincon F, Mayer SA. Novel therapies for intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 94-100
15. Badjatia N, Rosand J. Intracerebral hemorrhage. *The Neurologist* 2005; 11: 311-24
16. Fewel ME, Thompson G, Hoff JT. Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurg Focus* 2003; 15: 1-16
17. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63: 1059-64
18. Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 384-9
19. Raslan AM, Fields JD, Bhardwaj A. Prophylaxis for venous thrombo-embolism in neurocritical care: a critical appraisal. *Neurocritic Care* 2010; 12: 297-309
20. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133 (6 Suppl): 630S-69S
21. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1731-3

22. Wijdicks EF, Scott JP. Pulmonary embolism associated with acute stroke. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 297-300
23. Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L et al. Risk of thromboembolism following intracerebral hemorrhage. *Neurocritical Care* 2009; 10: 28-34
24. Kim KS, Brophy GM. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11: 28-33
25. Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, Toratani N, Yoshimura S, Kawano H, et al. Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 313-9
26. Ogata T, Yasaka M, Wakugawa Y, Inoue T, Ibayashi S, Okada Y. Deep vein thrombosis after acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2008; 272: 83-6
27. Masotti L, Di Napoli M, Godoy DA, Rafanelli D, Liumbruno G, Koumpouros N, et al. The practical management of intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Intern J Stroke* 2011; 6: 228-40
28. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, García RC, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 82-92
29. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381-453
30. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, Rudd A, Bowler G. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1958-65
31. The CLOTS (Clots in Legs or Stockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 553-62
32. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniach A, Renault A, et al; VICTORIAh (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intra-cerebral Acute hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65: 865-9
33. Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 1182-3
34. Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 466-7
35. Kleindienst A, Harvey HB, Mater E, Bronst J, Flack J, Herenz K, Haupt WF, Scon R. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145: 1085-91
36. Harvey RL, Lovell LL, Belanger N, Roth EJ. The effectiveness of anticoagulant and antiplatelet agents in preventing venous thromboembolism during stroke rehabilitation: a historical cohort study. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1070-5
37. Tetri S, Hakala J, Juvela S, Saloheimo P, Pyhtinen J, Rusanen H, et al. Safety of lowdose subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intracerebral haemorrhage. *Thromb Res* 2008; 123: 206-12
38. Wasay M, Khan S, Zaki KS, Khealani BA, Kamal A, Azam I, Khatri IA. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral hemorrhage. *J Pak Med Assoc* 2008; 58: 362-4

39. Orken DN, Kenangil G, Ozkurt H, Guner C, Gundogdu L, Basak M, Forta H. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurologist* 2009; 15: 329-31
40. Kiphuth IC, Staykov D, Köhrmann M, Struffert T, Richter G, Bardutzky J, et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 146-50
41. Wu TC, Kasam M, Harun N, Hallevi H, Bektas H, Acosta I, et al. Pharmacological deep vein thrombosis prophylaxis does not lead to hematoma expansion in intracerebral hemorrhage with intraventricular extension. *Stroke* 2011; 42: 705-9
42. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and Safety of Anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage. A Meta-Analysis of Controlled Studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 893-8
43. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. Second Edition 2004. Disponibile su: <http://www.rcplondon.ac.uk/resources/stroke-guidelines>
44. The European Stroke Initiative Writing Committee and the writing committee for the EUSI Executive committee. Recommendations for the management of intracranial hemorrhage-Part I: Spontaneous Intracerebral hemorrhage. *Cerebrovas Dis* 2006; 22: 294-316
45. Ageno W, Agnelli G, Checchia G, Cimminiello C, Paciaroni M, Palareti G, et al; Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Prevention of venous thromboembolism in immobilizer neurological patients: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009; 124: e26-e31
46. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. Third Edition 2008. Disponibile su: <http://www.rcplondon.ac.uk/resources/stroke-guidelines>
47. National Institute for Health and Clinical Excellence CG92. Venous thromboembolism –reducing the risk: NICE guidelines. Disponibile su: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG92>
48. National Institute for Health and Clinical Excellence CG68. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack. Disponibile su: <http://www.nice.org.uk/CG68>
49. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for Stroke management 2010. Disponibile su: <http://www.strokefoundation.com.au/clinical-guidelines>