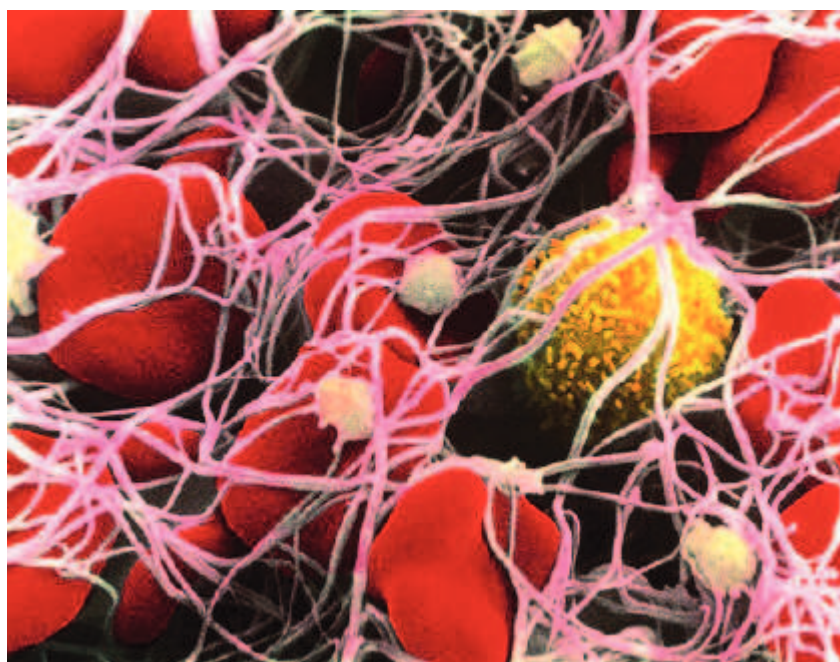




A.S.L. CN2

*Azienda Sanitaria Locale
di Alba e Bra*

***Corretto utilizzo di Eparine e Fondaparinux
nell'ambito di profilassi e trattamento dei
Tromboembolismi***



1° stesura - 1° revisione
luglio 2010 - giugno 2013

Azienda Sanitaria Locale CN2 - Alba e Bra
Via Vida, 10 – 12051 Alba (CN)
<http://www.aslcn2.it>
Direttore Generale: Dott. F. Morabito
Direttore Sanitario: Dott. P. Tofanini
Direttore Amministrativo: Dott. G. Cassissa

Documento elaborato dal Gruppo di Lavoro,
approvato dai Direttori delle S.O.C. di riferimento,
dalla Commissione Farmaceutica Interna
e dalla Commissione Terapeutica Aziendale.

GRUPPO DI LAVORO

Dr.ssa E. Actis – Direttore SOC Cardiologia
Dr. P. Allione – Medico SOC Oncologia
Dr. E. Aluffi - Direttore SOC Medicina e Chirurgia d'Urgenza
Dr. S. Bertolo – Dirigente Medico SOC Ortopedia
Dr. G. Cagnazzo – Medico di Medicina Generale
Dr.ssa M.T. Capalbo – Medico SOC Chirurgia Alba
Dr.ssa A. Cappelletti – Medico SOC Nefrologia e Dialisi
Dr. A. Dellaselva – Medico SOC Anestesia e Rianimazione
Dr. M. Giraudò – Medico SOC Neurologia
Dr. S. Lacquaniti – Medico SOC Urologia
Dr.ssa M.C. Marengo – Medico di Medicina Generale
Dr. L. Monchiero - Direttore Distretto Alba
Dr.ssa I. Pabon - Medico SOC Anestesia e Rianimazione
Dr.ssa V. Recalenda – Farmacista SOC Farmacia Ospedaliera
Dr. F. Riella – Direttore ff. SOC Farmacia Ospedaliera
Dr.ssa S. Stefani – Direttore SOS Ematologia
Dr. D. Tagliati – Medico SOC Ostetricia-Ginecologia
Dr. A. Tarani - Medico SOC Ostetricia-Ginecologia
Dr. G. Torre – Medico SOC Chirurgia Generale Bra

Segreteria Organizzativa e Scientifica:

Farmacia Ospedaliera – dr.ssa V. Recalenda - tel. 0173.316217/693 (Alba); 0172.420121 (Bra); e-mail: vrecalenda@aslc2.it

Indice

Introduzione	pag. 3
Metodi	pag. 4
Cenni di farmacologia	pag. 5
Indicazioni e posologia di EBPM e fondaparinux	pag. 9
Controindicazioni di EBPM e fondaparinux	pag. 12
Raccomandazioni generali	pag. 14
Profilassi e anestesia loco-regionale	pag. 15
Profilassi in terapia intensiva	pag. 15
Profilassi e insufficienza renale	pag. 16
Profilassi in chirurgia generale	pag. 17
Profilassi in chirurgia urologica	pag. 19
Profilassi in chirurgia ortopedica	pag. 21
Profilassi in chirurgia toracica	pag. 23
Profilassi in Medicina	pag. 25
Focus su paziente oncologico	pag. 28
Focus sul paziente della Sala Gessi	pag. 28
Focus su paziente in gravidanza e puerperio	pag. 28
Profilassi in Cardiologia	pag. 30
Profilassi del Tromboembolismo arterioso.....	pag. 31
Terapia del Tromboembolismo	pag. 32
Profilassi e trattamento in corso di Trombocitopenie.....	pag. 34
Glossario delle abbreviazioni	pag. 37
APPENDICE: "Modalità utilizzo farmaci per HIT.....	pag. 39

INTRODUZIONE

Questo documento nasce dal lavoro di un Gruppo di Specialisti appartenenti all'ASL CN2 a cui la Commissione Farmaceutica Interna dell'Azienda, presieduta dal Direttore Sanitario dr. Tofanini, ha demandato il compito di individuare corretti percorsi terapeutici di utilizzo di Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) e/o Fondaparinux nell'ambito della prevenzione degli eventi tromboembolici nelle varie discipline mediche.

Sottoposto all'approvazione dei relativi Responsabili di Struttura, e della Commissione Terapeutica Aziendale, questo documento si propone come strumento terapeutico condiviso e validato.

Si sottolinea che si tratta di una *guida aziendale*, pertanto i farmaci indicati e le raccomandazioni d'uso fanno riferimento ai principi attivi presenti nel Prontuario Terapeutico Aziendale di utilizzo consolidato in ogni specifica realtà al momento della stesura della presente edizione o delle sue revisioni. Resta inteso che in caso di variazioni apportate al Prontuario Aziendale le stesse verranno apportate al presente protocollo.

Tuttavia le indicazioni e le modalità d'uso di tutti i principi attivi in commercio sono riportati nella tabella a pag. 9. Si raccomanda comunque di consultare le schede tecniche dei singoli farmaci riguardo le indicazioni, i dosaggi e le controindicazioni.

La decisione di attuare la profilassi nel singolo paziente deve essere presa dal medico combinando le conoscenze espresse dai consigli contenuti in questa guida con il giudizio clinico (rischio di trombosi, rischi legati alle metodiche di profilassi ecc). In questa ottica il medico può doversi discostare dalle raccomandazioni fornite giustificandolo nella cartella clinica.

Si ricorda inoltre che non è possibile ricorrere diffusamente e sistematicamente a terapie farmacologiche a carico del SSN, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio (riportate in Scheda Tecnica) e che eventuali profili di responsabilità personale, anche il danno erariale, restano in capo al singolo medico prescrittore.

Nella prima revisione (giugno 2013) è stata aggiornata la Profilassi Chirurgica, la Profilassi del Tromboembolismo Arterioso, la profilassi e trattamento in corso di Trombocitopenie, ed è stato aggiunto il paragrafo *Focus sul paziente della Sala Gessi*.

A breve verrà aggiornata la Profilassi nel paziente Medico e l'utilizzo di mezzi non farmacologici (calze elastiche, compressione pneumatica intermittente, ecc...).

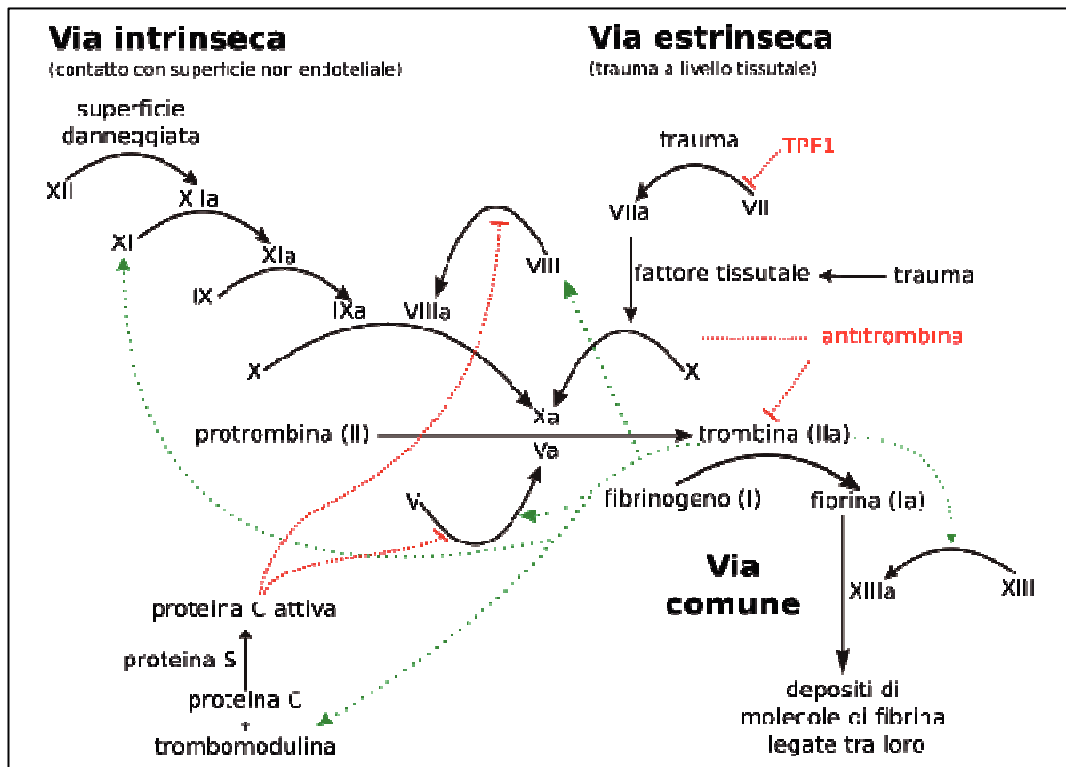
METODI

Le Linee Guida utilizzate per la stesura del documento sono le seguenti:

- Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino, Linee Guida Aziendali per la profilassi della Malattia Tromboembolica Venosa (aggiornamento marzo 2008)
- Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141 Supplement.
- Antithrombotic And Thrombolytic Therapy, 8th Ed. *Chest* 2008;133;71S-109S
- NICE. Venous thromboembolism: reducing the risk. Full guideline (Gennaio 2010)
- NICE. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Full guideline (Giugno 2012)
- Linee Guida delle Società Scientifiche Nazionali e Internazionali delle singole specialità mediche trattate.

Sono inoltre state utilizzate le Schede Tecniche dei singoli farmaci in commercio al momento della stesura.

CENNI DI FARMACOLOGIA



CASCATA DELLA COAGULAZIONE

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta un'importante problema di salute pubblica a livello mondiale la cui rilevanza è aumentata negli ultimi anni per via soprattutto del progressivo invecchiamento della popolazione e del maggior ricorso a interventi chirurgici. Da un punto di vista clinico, il TEV può essere considerato come una singola entità patologica caratterizzata da due manifestazioni cliniche: la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare.

La **trombosi venosa profonda** dall'occlusione di una vena profonda in seguito alla formazione di un trombo (un coagulo di sangue costituito da fibrina, piastrine, globuli rossi e bianchi), che può determinare l'arresto parziale o totale del flusso ematico all'interno della vena stessa con comparsa di sintomi quali dolore cronico e tumefazione dell'arto.

L'**embolia polmonare** è una grave condizione patologica che nei gruppi a maggior rischio può manifestarsi con una frequenza superiore al 5%. Essa si verifica quando una parte del trombo denominata embolo si stacca dal vaso e, attraverso il circolo ematico, giunge al polmone, arrestandosi in uno dei rami terminali dei vasi polmonari e impedendo al sangue ossigenato di circolare liberamente verso il cuore. I rischi associati a embolia polmonare possono variare da morte improvvisa a danni permanenti a livello degli organi vitali.

Principi generali di profilassi e trattamento della malattia tromboembolica

Sulla base delle attuali linee guida internazionali, la profilassi del TEV è da considerare preferibile rispetto al suo trattamento in quanto i sintomi precoci rappresentano dei fattori predittivi inattendibili per eventi tromboembolici clinicamente significativi, anche se la comparsa di un'embolia polmonare fatale può verificarsi senza preavviso.

La prevenzione del TEV può essere realizzata tramite l'utilizzo di dispositivi meccanici o mediante il ricorso a un'appropriata terapia farmacologica.

Essa può inoltre variare in funzione dei fattori di rischio legati al singolo paziente e/o della tipologia di intervento chirurgico disposto.

Profilassi meccanica

Nei pazienti a elevato rischio, l'uso di calze a compressione graduata, da sole o in associazione a una profilassi farmacologica, riduce il rischio di trombosi venosa profonda.

Le linee guida NICE (National Institute for Clinical Excellence) raccomandano l'utilizzo di tali dispositivi in tutti i pazienti sottoposti a interventi chirurgici in regime di ricovero ospedaliero (ad eccezione di quelli con patologie delle arterie periferiche); la profilassi dovrebbe essere iniziata al momento del ricovero e protratta fino al recupero del consueto livello di mobilità.

Profilassi farmacologica

Gli anticoagulanti sono farmaci se agiscono inibendo la sintesi o l'attivazione di alcuni fattori della coagulazione. Si suddividono in due categorie: farmaci iniettivi quali eparina non frazionata, eparine a basso peso molecolare (LWMH) e fondaparinux e anticoagulanti orali (sostanzialmente warfarin e acenocumarolo); nuovi anticoagulanti orali, dal meccanismo d'azione innovativo, sono in fase di prima commercializzazione.

Anticoagulanti orali

Queste molecole non vengono usate in profilassi chirurgica di TVP per la necessità di monitorare strettamente l'INR, ma soprattutto per l'aumento del rischio di sanguinamento che portano a seguito di interventi chirurgici.

Warfarin (Coumadin®)

Agisce interferendo con il metabolismo della vitamina K determinando la produzione dei fattori di coagulazione II, VII, IX e X inattivi, con un effetto che raggiunge la sua massima intensità nell'arco di 48-72 ore.

Assunto per os, viene completamente assorbito e ben tollerato. La dose iniziale nell'adulto è generalmente 5 mg/die per 2-4 giorni e successivamente di 2-10 mg/die.

Il warfarin passa la placenta e nel primo trimestre di gravidanza può avere effetti teratogeni o causare emorragie fetali.

I principali limiti legati al suo utilizzo riguardano la necessità, per ogni singolo paziente, di un costante adattamento delle dosi in funzione dei valori di INR (International normalized ratio, compreso generalmente tra 2 e 3 con target di 2,5), e il rischio di interazioni farmacologiche essenzialmente di tipo farmacocinetico.

Acenocumarolo (Sintrom®)

Ha lo stesso meccanismo d'azione del warfarin ed alcune caratteristiche farmacocinetiche simili come il buon assorbimento per os ed il metabolismo epatico. Ha però potenza maggiore a parità di dose ed una emivita più breve. Le dosi iniziali non dovrebbero superare i 4-8 mg, mentre per la prosecuzione della terapia la disponibilità di compresse da 1 mg consente una maggiore flessibilità. Non ci sono studi che dimostrano vantaggi dell'acenocumarolo rispetto al warfarin, ma la più lunga emivita di quest'ultimo sembra favorire il mantenimento del paziente nell'intervallo terapeutico.

Dopo inizio o sospensione dell'acenocumarolo, infatti, le variazioni di INR attese sono più rapide: questo può portare ad una maggiore agilità nella gestione delle manovre invasive, ma anche a problemi di stabilità dell'INR rendendone necessari controlli più frequenti.

Eparina non frazionata

L'eparina naturale ha rappresentato il primo trattamento anticoagulante della storia essendo disponibile da oltre 70 anni. Agisce catalizzando ed amplificando l'inattivazione di numerosi fattori della coagulazione attivati, principalmente il IIa e il Xa, da parte dell'antitrombina.

La sua farmacocinetica è caratterizzata da un'azione rapida ma di breve durata e da una scarsa biodisponibilità, soprattutto a basse dosi. Data la variabilità individuale, l'uso terapeutico va monitorato con il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT compreso tra 1,5 e 2,5). I suoi effetti possono essere rapidamente contrastati sospendendone l'infusione o attraverso la somministrazione di protamina solfato, uno specifico agente neutralizzante. Oltre al rischio emorragico il principale evento avverso associato al suo utilizzo riguardano la trombocitopenia indotta dall'eparina (HIT).

Eparine a basso peso molecolare

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM), ottenute mediante depolimerizzazione dell'eparina non frazionata, furono messe a punto per superarne i limiti e gli svantaggi. Rispetto all'eparina naturale, esse hanno migliore e più prevedibile farmacocinetica, non richiedono un monitoraggio della coagulazione e presentano un più basso rischio HIT. Oltre a questo, negli studi di confronto sulla profilassi del TEV, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, hanno mostrato maggiore efficacia e praticità d'uso (monosomministrazione).

Dal punto di vista del meccanismo d'azione, hanno una maggiore attività inibitoria sul fattore Xa ed un minore effetto inibitorio sulla trombina (IIa), che interviene nelle fasi finali del meccanismo di coagulazione. Queste proprietà sarebbero alla base dei vantaggi e della superiorità delle EBPM rispetto all'eparina non frazionata o alla terapia anticoagulante orale. La capacità di inibire il fattore Xa piuttosto che la trombina varia nei diversi preparati di EBPM: ed è per questo motivo che una volta iniziata la terapia con una fra le tante EBPM è necessario proseguire il trattamento con lo stesso farmaco, anche se tutte le molecole della classe hanno una comparabile efficacia dal punto di vista dei risultati clinici. Le EBPM si possono usare in gravidanza.

Fondaparinux

Il fondaparinux sodico è un pentasaccaride sintetico che agisce da inibitore indiretto del fattore Xa. Dal momento che non da legami aspecifici con cellule o proteine plasmatiche diverse dall'antitrombina, può essere somministrato ad una dose fissa, senza necessità di monitorare i processi coagulativi. Le dosi attualmente registrate sono 2.5 mg per la profilassi del TEV e da 5-7.5 mg, a seconda del peso corporeo nella terapia. Come per le EBPM, la clearance è renale: la somministrazione è controindicata in caso di IR grave (Clearance della creatinina <30ml/min) ed è necessario ridurre il dosaggio in caso di IR moderata (Clearance della creatinina <50ml/min).

Il solfato di protamina non è efficace nell'inibire l'azione del fondaparinux ed eventuali complicanze emorragiche che richiedano una neutralizzazione dell'effetto sono state sperimentalmente trattate con fattore VIIa ricombinante. A causa dei dati insufficienti, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza.

I nuovi farmaci

Dabigatran è un inibitore diretto, reversibile della trombina, sia quella libera che quella legata alla fibrina. Le sue principali caratteristiche riguardano: la possibilità di somministrazione orale in dose fissa, un basso potenziale di interazioni farmacologiche (il farmaco non interagisce col citocromo P450), nessun rischio di HIT e nessuna necessità di monitoraggio dei parametri della coagulazione o della conta piastrinica.

L'effetto anticoagulante del dabigatran, e la frequenza delle emorragie, aumentano in presenza di insufficienza renale e con l'età avanzata. In caso di sovradosaggio, non esiste un antidoto per dabigatran. Nell'eventualità di complicazioni emorragiche, il trattamento deve essere sospeso, mantenendo una adeguata diuresi, e preso in considerazione un trattamento appropriato (es. emostasi chirurgica o trasfusione di plasma fresco congelato).

Le indicazioni registrate prevedono la profilassi primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Il trattamento deve iniziare entro 1-4 ore dalla conclusione dell'intervento con una capsula da 110 mg e deve continuare dal giorno successivo con 2 capsule (220 mg) una volta al giorno per un totale di 28-35 giorni.

Rivaroxaban è un inibitore diretto del fattore Xa. L'azione mirata degli inibitori diretti del fattore Xa regola la produzione di trombina più che contrastare l'azione della trombina stessa, il che permette di mantenere la corretta risposta di coagulazione in caso di danno ai tessuti.

Le indicazioni sono le stesse del dabigatran, quindi "Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio". La dose raccomandata è di 10 mg di rivaroxaban una volta al giorno per via orale e deve essere assunta 6-10 ore dopo l'intervento, a condizione che sia stata ottenuta l'emostasi.

La durata del trattamento dipende dal rischio individuale di tromboembolismo venoso, determinato dal tipo di intervento chirurgico ortopedico. Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore all'anca, si raccomanda un trattamento di 5 settimane. Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore al ginocchio, si raccomanda un trattamento di 2 settimane.

Non sono necessari adattamenti posologici nei pazienti con lieve insufficienza renale (clearance della creatinina 50-80 ml/min) o moderata insufficienza renale (clearance della creatinina 30-49 ml/min), mentre limitati dati clinici relativi ai pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina 15 - 29 ml/min) indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban aumentano in misura significativa in questa popolazione di pazienti.

INDICAZIONI E POSOLOGIA

(per informazioni complete circa le indicazioni e la posologia si rimanda al testo integrale del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)

	parnaparina (in PTA)	enoxaparina (in PTA)	nadroparina (in PTA)	fondaparinux (in PTA)	Reviparina (non in PTA)	Bemiparina (non in PTA)	Dalteparina (non in PTA-a esaurim.)
PROFILASSI TVP CHIR GEN	3200 UI prima dell'intervento; poi ogni 3200 UI/24 ore	Rischio moderato: 2000 UI prima dell'intervento, poi 2000UI/24h. Alto rischio: 4000 UI prima dell'intervento poi 4000 UI/24h	2850 UI prima dell'intervento, poi 2850 UI/die	chir ADDOMINALE: 2,5 mg 6h dopo l'intervento e poi 2,5 mg/die	1750 UI prima dell'intervento, poi 1750 UI/die	2500 UI 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento, poi 2500 UI/24h	2500 UI prima dell'intervento, poi 2500 UI/die
PROFILASSI TVP CHIR ORT	4250 UI prima dell'intervento e poi 4250 UI/24h	4000 UI prima dell'intervento, poi 4000 UI/die	38 UI/kg 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento; quindi 38 UI/kg/die fino al 3° giorno postoperatorio; 57 UI/kg/die dal 4° giorno postoperatorio.	chir ORTOPEDICA MAGGIORE: 2,5 mg 6h dopo l'intervento e poi 2,5 mg/die	4200 UI prima dell'intervento, poi 4200 UI/die	3500 UI 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento, poi 3500 UI/24h	5000 UI prima dell'intervento, poi 5000 UI/die
PROFILASSI TVP IN PAZ NON CHIRURGICI E A RISCHIO TVP	pz a rischio maggiore: 4250 UI/die per almeno 10gg	pz. allettati: 4000 UI/die per 6- 14gg (può essere appropriato un trattamento di più lunga durata: fino a quando esiste un rischio tromboembolico e fino alla deambulazione del paziente)	NO	pz. immobilizzati: 2,5 mg/die per massimo 8gg	pz a rischio maggiore: 4200 UI/die	NO	NO
PROFILASSI COAGULAZIONE IN EMODIALISI	NO	100 UI/kg nella linea arteriosa del circuitto, all'inizio di una seduta di 4 ore.	64,6 UI/kg all'inizio della seduta di durata < o = 4 ore	NO	NO	2500 UI (se <60kg) o 3500 UI (se >60kg) nella linea arteriosa del circuitto all'inizio di una seduta di durata < o = 4 ore	5000 UI all'inizio della seduta di durata < o = 4 ore
TRATTAMENTO TVP	6400 UI x2/die per almeno 7-10 giorni (si può iniziare con 12800UI e.v. lenta per 3-5gg). Dopo la fase acuta si può continuare con 8500 UI/die o 6450 UI/die o 4250 UI/die per altri 10-20gg	CON E SENZA EP: 100UI/kg ogni 12h per 10gg	92,7 UI/kg ogni 12 ore (oppure 171 UI/kg/die) per 10 gg	EP ACUTA, ECCETTO NEI PAZIENTI EMODINAMICA- MENTE INSTABILI O CHE RICHIEDONO TROMBOLISI O EMBOLECTOMIA POLMO- NARE: 7,5 mg/die se 50-100 kg; 5 mg/die se <50 kg; 10mg/die se >100kg fino a anticoag orale	CON E SENZA EP: 175 U.I. aXa pro kg di peso da ripartirsi in 2 iniezioni sottocutanee nelle 24 ore per 5-10 giorni consecutivi.	CON E SENZA EP DURANTE LA FASE ACUTA:115 UI/kg di peso, una volta al giorno, per 7±2 gg.	200 UI/kg 1 v/die (max 18000 UI/die in dose singola). Alto rischio emorragico: 100UI/kg/12h
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio non-Q	NO	100 UI/kg ogni 12 ore contemporaneamente ad ASA per os (da 100 a 325 mg al giorno) per almeno 2 gg e fino a stabilizzazione.	Bolo ev iniziale di 86 UI/kg, poi 86 UI/kg sc ogni 12h, in associazione ad ASA ad una dose max di 325mg/die	2,5 mg/die per 8 gg al massimo	NO	NO	120 UI/kg/12h (max 10000 UI/12h) per almeno 6gg. Segue: 5000 UI o 7500 UI (a seconda del peso) 2 v/die per max 45 gg
ALTRE INDICAZIONI				TRATTAMENTO DELLA TVS SINTOMATICA SPONTANEA ACUTA DEGLI ARTI INFERIORI	PREVENZIONE DEGLI EVENTI ACUTI IN PTCA		

CONTROINDICAZIONI DI EPARINE E FONDAPARINUX (tratte dalle Schede Tecniche)

EPARINA NON FRAZIONATA

CONTROINDICAZIONI

- ipersensibilità al farmaco
- qualora non possano essere condotti ad appropriati intervalli i test di coagulazione (ENF a dosi anticoagulanti)
- con uno stato emorragico non controllato
- anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva (per ENF a dosi anticoagulanti);
- accidenti cerebrovascolari emorragici;
- periodo di attività terapeutica delle antivitamine K
- grave trombocitopenia/trombosi
- trombocitopenia da eparina/trombosi

CAUTELA D'USO

- patologie nelle quali vi sia rischio di emorragie:
 - endocardite batterica sub-acuta,
 - grave ipertensione non controllata;
 - aumentata tendenza alle emorragie (sindromi emofiliche o carenza di fattori della coagulazione, trombocitopenie ed alcune porpore vascolari emorragiche).
 - patologie gastroenterologiche a rischio emorragico
 - durante e immediatamente dopo rachicentesi o anestesia spinale o interventi chirurgici maggiori a carico del cervello, della colonna vertebrale o dell'occhio;
 - malattie epatiche con alterazioni dei parametri della coagulazione e/o varici esofagee
 - minaccia d'aborto.
- insufficienza epatica
- insufficienza renale

EBPM

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità all'eparina o ai suoi derivati, comprese le EBPM
- Anamnesi positiva per trombocitopenia con lo stesso principio attivo
- Endocardite infettiva acuta
- Sanguinamento attivo
- Disturbi dell'emostasi
- Accidenti cerebrovascolari emorragici, traumi cranioencefalici gravi
- Lesioni organiche a rischio di sanguinamento (a carico del SNC, dell'apparato visivo e uditivo, ulcera peptica in fase attiva, sindrome emorragica, ictus emorragico)
- Insufficienza renale grave. Nefropatie.
- Pancreopatie gravi
- L'anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva è controindicata in quei pazienti che ricevono eparina per motivazioni diverse dalla profilassi.
- Gravidanza e allattamento
- Bambini
- Trombocitopenia da eparina/trombosi
- Grave trombocitopenia/trombosi

CAUTELA D'USO

- Condizioni di sanguinamento potenzialmente aumentato, come:
 - disturbi dell'emostasi;
 - storia di ulcera peptica;
 - ipertensione arteriosa grave;
 - retinopatia diabetica o ipertensiva;
 - recente chirurgia neurologica, oftalmologica o ORL
- Insufficienza renale lieve-moderata
- Insufficienza epatica
- Anestesia spinale o peridurale, analgesia epidurale, puntura lombare
- Protesi meccaniche valvolari cardiache
- Situazioni con K plasmatico elevato
- Utilizzo concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi:
 - *associazioni sconsigliate*: ticlopidina, salicilati, FANS, antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, sulfpirazone, ecc.)
 - *associazioni che richiedono precauzioni d'uso*: anticoagulanti orali (warfarin, acenocumarolo), destrano, glucocorticoidi

FONDAPARINUX

CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità al principio attivo;
- endocardite batterica acuta;
- sanguinamenti in atto;
- insufficienza renale grave
- non deve essere usata l'anestesia spinale/epidurale in caso di intervento chirurgico in pazienti che ricevono fondaparinux per il trattamento del TEV
- utilizzo concomitante di sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia: desirudina, agenti fibrinolitici, antagonisti del recettore GP IIb/IIIa, eparina o EBPM.
- Gravidanza
- Allattamento
- Bambini

CAUTELA D'USO

- Insufficienza epatica grave
- pazienti emodinamicamente instabili (dosi anticoagulanti)
- recente intervento chirurgico (< 3 giorni), e comunque utilizzare soltanto una volta ristabilita l'emostasi chirurgica.
- aumentato rischio di emorragie (cautela):
 - disturbi emorragici congeniti o acquisiti,
 - patologia gastrointestinale ulcerativa in fase attiva
 - emorragia intracranica recente
 - dopo chirurgia cerebrale, spinale od oftalmica
- utilizzo concomitante di sostanze che possono aumentare il rischio di emorragia: antagonisti della vitamina K, acido acetilsalicylico, dipiridamolo, sulfpirazone, ticlopidina o clopidogrel e FANS
- Basso peso corporeo (<50 kg)
- Insufficienza renale moderata
- trombocitopenia da eparina

RACCOMANDAZIONI GENERALI

- Si raccomanda che tutti i pazienti ammessi nelle unità di degenza, mediche o chirurgiche, siano valutati per il loro rischio tromboembolico.
- Lo screening degli stati di trombofilia molecolare non è raccomandato ai fini della profilassi per la MTEV
- Nei pazienti in cui vi è l'indicazione all'uso della profilassi con anticoagulanti (eparine o dicumarolici) si raccomanda di valutare la presenza di fattori che ne controindichino l'uso
- Nei pazienti ad elevato rischio di sanguinamento o altre controindicazioni all'uso dei farmaci anticoagulanti (eparine o dicumarolici) si raccomanda l'utilizzo delle CE o della CPI
- Poiché esistono metodi di profilassi più efficaci, l'uso dell'aspirina o altri antiaggreganti non è raccomandato come unico metodo per la profilassi della MTEV
- In tutti i pazienti sottoposti a profilassi con eparina (ENF o EBPM) si raccomanda l'esecuzione di un esame emocromocitometrico basale, e quindi di monitorare la conta piastrinica ogni 2-3 giorni sino al 14° giorno o alla sospensione della somministrazione di eparina
- Per i pazienti in trattamento con eparina (ENF o EBPM) o che le hanno ricevute nelle due settimane precedenti, si raccomanda di escludere la diagnosi di HIT se la conta piastrinica scende del 50% e/o si verifica un evento trombotico tra il giorno 4 e 14 dall'inizio della terapia con eparina anche se il paziente non sta più ricevendo l'eparina quando si verifica la trombocitopenia o la trombosi
- Poiché la deambulazione precoce riduce il rischio di MTEV, tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a deambulare il più precocemente possibile
- La coesistenza di più fattori di rischio determina un incremento cumulativo del rischio di MTEV
- Nelle donne in cui si programma un intervento chirurgico si deve bilanciare l'eccesso di rischio conferito dall'uso di anticoncezionali estroprogestinici con il rischio di sospendere la terapia anticoncezionale 4-6 settimane prima dell'intervento (gravidanza non voluta, effetto della chirurgia e dell'anestesia sulla gravidanza, rischio di un aborto)
- Nei pazienti trattati con ENF, particolarmente se anziani, con peso <50 kg o in insufficienza renale si consiglia il controllo periodico dei valori di aPTT
- La scelta della dose di ENF (5000 U/8 ore vs 5000 U/12 ore) dovrebbe essere fatta considerando il rischio tromboembolico ed il rischio di sanguinamento
- Nella scelta del farmaco da utilizzare per la profilassi si consiglia di considerare che:
 - L'EBPM rispetto all'ENF conferisce un minor rischio di piastrinopenia indotta da eparina
 - L'EBPM rispetto all'ENF ha una maggior facilità d'uso
 - Nei pazienti con grave insufficienza renale l'ENF può essere monitorizzata mediante il dosaggio dell'aPTT
- L'associazione dell'eparina (ENF o EBPM) a dosi profilattiche con la terapia antiaggregante sembra sicura; tuttavia, poiché tale associazione può aumentare il rischio di sanguinamento, il medico dovrà decidere sulla base del singolo paziente se i vantaggi siano maggiori dei rischi
- Per i pazienti con storia di trombocitopenia indotta da eparina che necessitino della profilassi per la MTEV si consiglia la consulenza di un ematologo. Le opzioni profilattiche includono l'uso di mezzi fisici, gli analoghi dell'irudina (unico farmaco disponibile in Italia con l'indicazione per la HIT), il dermatansolfato, e il fondaparinux

PROFILASSI E ANESTESIA LOCO-REGIONALE

La letteratura internazionale raccomanda:

- un periodo di 12 ore tra l'ultima somministrazione di EBPM e l'esecuzione del blocco spinale o la rimozione di catetere perdurale.
- Un intervallo di 4 ore tra l'esecuzione del blocco spinale o la rimozione del catetere perdurale e la dose successiva di EBPM
- Nei pazienti in cui la puntura è stata traumatica si raccomanda di postporre la continuazione della profilassi farmacologica (utilizzare mezzi fisici di profilassi)
- Un intervallo di 4 ore tra l'esecuzione del blocco spinale o la rimozione del catetere perdurale e le dosi precedenti o successive di eparina calcica non frazionata
- Nei pazienti in terapia con eparina sodica ev un intervallo di almeno 1 ora tra l'esecuzione del blocco e somministrazione dell'eparina sodica e un intervallo di 4 ore tra la sospensione dell'eparina e la puntura spinale o la rimozione del catetere
- Gli antinfiammatori non steroidei e l'aspirina non sembrano aumentare il rischio di ematoma perispinale, pertanto non è necessaria la loro sospensione prima della puntura spinale
- Nei pazienti in terapia con clopidogrel o ticlopidina viene consigliata la sospensione del farmaco prima della puntura spinale 7 e 14 gg prima rispettivamente
- Nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali è raccomandato un I.N.R. < 1,5 per l'esecuzione del blocco o la rimozione del catetere perdurale
- Nell'associazione tra antiaggreganti ed eparine, poiché il rischio di ematoma spinale può aumentare, la decisione riguardo il tipo di anestesia e riguardo la sospensione della terapia antiaggregante deve essere presa valutando rischi e benefici delle diverse opzioni.

PROFILASSI IN TERAPIA INTENSIVA

Il paziente ricoverato in terapia intensiva è un paziente ad alto rischio di manifestazioni tromboemboliche sia per la patologia di base che ha determinato il ricovero (sepsi, traumatismi, BPCO, stati di coma a diversa eziopatogenesi) sia per la presenza nello stesso paziente di più fattori addizionali per malattia tromboembolica (età avanzata, obesità, allettamento, etc).

La letteratura internazionale raccomanda:

- Se alto rischio di sanguinamento: mezzi fisici fino alla riduzione di tale rischio
- Se rischio moderato (patologie mediche o postchirurgiche): Enoxaparina 4000 U.I. sc ogni 24 ore
- Se rischio più alto (trauma maggiore, dopo chirurgia ortopedica o chirurgia oncologica): Enoxaparina 4000 U.I. sc ogni 24 ore eventualmente associata a mezzi fisici.

PROFILASSI E INSUFFICIENZA RENALE

Nei pazienti con aumento dei livelli di creatinemia e nei pazienti anziani (anche con livelli di creatinemia nel range di normalità) si consiglia di stimare il filtrato glomerulare (eGFR).
Possono essere utilizzate le seguenti formule:

MDRD modificata :

$eGFR [ml./min] = [(175 * Cr - 1,154) * (età - 0,203) * (0,742 \text{ se femmina})]$

http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm

Cockcroft-Gault:

$eGFR [ml./min] = [(0,85 \text{ se femmina}) * (140 - età) * peso] : (72 * creatinina)$

<http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>

Nei pazienti con Insufficienza Renale severa (eGFR < 30 ml./min), soprattutto quando associata ad età avanzata e/o basso peso corporeo (< 50 Kg) o quando si prevede una profilassi prolungata si suggerisce cautela nell'uso dell'EBPM.

Nei pazienti con Insufficienza Renale severa (ClCr < 20 ml./min) non si dovrebbe utilizzare il Fondaparinux

Nei pazienti con insufficienza renale severa, in assenza di dati della letteratura che possano guidare le scelte terapeutiche del clinico, si suggeriscono le seguenti opzioni:

- Monitoraggio attento dei segni e sintomi di sanguinamento
- Considerare la sospensione di altri farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento
- Uso di mezzi non farmacologici di profilassi (CE o CPI): ad esempio nei pazienti chirurgici a rischio moderato tale metodica si è dimostrata efficace e non aumenta il rischio di sanguinamento
- Uso dell'Eparina non frazionata.
- Riduzione empirica della dose di EBPM o fondaparinux come specificato nella scheda tecnica del farmaco.

Modalità di riduzione della dose di Eparina Calcica Enoxaparina e Nadroparina nei pazienti con Insufficienza Renale

Profilassi medica	
eGFR < 30 ml./min.	Eparina calcica 0,2 ml. X 2 s.c./ 24 ore
eGFR < 30 ml./min.	Enoxaparina 2000 U.I. in pazienti a basso rischio
eGFR < 30 ml./min.	Enoxaparina 4000 U.I. in pazienti ad alto rischio

Profilassi chirurgica	
eGFR < 30 ml./min.	Nadroparina 2850UI 24/ore
eGFR < 30 ml./min.	Enoxaparina 2000 U.I.

PROFILASSI IN CHIRURGIA GENERALE

FATTORI DI RISCHIO

- **Età** Il rischio aumenta in maniera esponenziale con l'età
- **Obesità** il rischio aumenta di circa tre volte BMI >30
- **IVC** Il rischio aumenta del 50% dopo chirurgia generale maggiore (per le varici è basso).
- **Pregressa TEV** La chirurgia aumenta il rischio di recidiva del 5%
- **Viaggio prolungato**
- **Malattia infiammatoria intestinale**
- **Malattie mieloproliferative**
- **Neoplasia** Il rischio aumenta 7 volte in caso di malattia
- **Trombofilia congenita** carenza degli inibitori della coagulazione
- **Sindrome da anticorpi antifosfolipidi**
- **Iperomocisteinemia**
- **Terapia ormonale** contraccettivi orali, terapia sostitutiva triplicano il rischio
- **Gravidanza e puerperio** Il rischio aumenta di circa 10 volte
- **Immobilizzazione** per più di 3 giorni aumenta il rischio di circa 10 volte
- **Anestesia** Il rischio raddoppia con l'anestesia generale vs ad anestesia spinale/epidurale.
- **Presenza di un catetere venoso centrale**

Rischio	Tipo di chirurgia	Profilassi farmacologica
BASSO	Chirurgia minore; pazienti <40 anni senza fattori di rischio addizionali	No terapia
MODERATO	<u>Chirurgia minore</u> in pazienti con fattori aggiuntivi di rischio. <u>Chirurgia maggiore</u> in pazienti <40 anni. <u>Chirurgia minore</u> in pazienti fra 40 e 60 anni senza rischi addizionali.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARNAPARINA 3200 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ ENOXAPARINA: 2000 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ NADROPARINA: 2850 UI 12h prima, poi ogni 24h DURATA : 5-10 gg post-intervento (30gg x neoplasie)
ALTO	Chirurgia in pazienti >60 anni o fra 40 e 60 anni con fattori di rischio addizionale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARNAPARINA 4250 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ ENOXAPARINA: 4000 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ NADROPARINA: 3800 UI 12h prima, poi ogni 24h DURATA : 5-10 gg post-intervento (30gg x neoplasie)
ALTISSIMO	Chirurgia maggiore in pazienti con fattori di rischio multipli	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARNAPARINA 4250 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ ENOXAPARINA: 4000 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ NADROPARINA: 3800 UI 12h prima, poi ogni 24h DURATA : 5-10 gg post-intervento (30gg x neoplasie)

La scelta di quale molecola utilizzare, tra quelle disponibili nel PTA, va' effettuata in base al criterio della minimizzazione del costo della terapia (minor prezzo d'acquisto del farmaco). Con i prezzi attualmente in vigore, l'EBPM a costo minore è la PARNAPARINA.

Al criterio della minimizzazione dei costi fanno eccezione i pazienti che necessitano di un approccio farmacologico personalizzato, ovvero:

- *in dialisi*
- *con insufficienza renale acuta o cronica*
- *per continuità terapeutica*
- *che presentano quadri clinici complessi (es. difetti della coagulazione, piastrinopenie, piastrinopatie, ...)*

NOTE

- Nei pazienti ad altissimo rischio di sanguinamento: CE (IA)
- Inizio della profilassi 12 ore prima anche perché molti interventi sono in anestesia spinale o viene posizionato catetere peridurale antalgico (BPC)
- Pazienti in terapia antiaggregante sospendono la terapia 5 gg prima ed iniziano la terapia con EBPM
- Pazienti in terapia con anticoagulanti orali sospendono la TAO 5-6 gg prima e sostituiscono con EBPM a dosi profilattiche da continuare per 7 gg dopo l'intervento

PROFILASSI IN CHIRURGIA UROLOGICA

Fattori di rischio per TVP perioperatoria

- Età >40; il rischio aumenta con l'aumentare dell'età
- Gravidanza e Post-partum (<30gg)
- Storia di TVP o embolia polmonare
- Contraccettivi oronali o terapia sostitutiva
- Neoplasia attiva o terapia per neoplasia
- Sindrome nefrosica
- Patologie mediche acute (infezioni, insuff. Cardiaca ecc.)
- Malattia infiammatoria intestinale
- Immobilizzazione (paralisi, gesso, allettamento)
- Malattie mieloproliferative e paraproteinemie
- Viaggio prolungato prime dell'intervento
- LAC, anticorpi anticardiolipina
- Vene varicose
- Condizioni trombofiliche molecolari
- Obesità grave (BMI: F>28, M>30)

Rischio	Tipo di chirurgia	Profilassi farmacologica
<u>BASSO</u>	Chirurgia minore (es: idrocelectomia..) in paz. con età < 40 aa senza fattori rischio addizionale	
<u>MODERATO</u>	Chirurgia minore in paz. con fattori aggiuntivi di rischio e/o con età compresa tra 40-60 aa Chirurgia maggiore (es: nefrectomia, ATV ...) in paz. con età < 40aa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARNAPARINA 3200 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ ENOXAPARINA: 2000 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ NADROPARINA: 2850 UI 12h prima, poi ogni 24h <p><u>DURATA</u>: 14 gg (30gg x neoplasie)</p>
<u>ALTO</u>	Chirurgia in paz. con età > 60 aa o tra 40 – 60 aa con fattori di rischio addizionali Chirurgia maggiore in paz. con fattori di rischio multipli	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARNAPARINA 4250 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ ENOXAPARINA: 4000 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ NADROPARINA: 3800 UI 12h prima, poi ogni 24h <p><u>DURATA</u>: 21 gg (30gg x neoplasie)</p>

La scelta di quale molecola utilizzare, tra quelle disponibili nel PTA, va' effettuata in base al criterio della minimizzazione del costo della terapia (minor prezzo d'acquisto del farmaco). Con i prezzi attualmente in vigore, l'EBPM a costo minore è la PARNAPARINA.

Al criterio della minimizzazione dei costi fanno eccezione i pazienti che necessitano di un approccio farmacologico personalizzato, ovvero:

- *in dialisi*
- *con insufficienza renale acuta o cronica*
- *per continuità terapeutica*
- *che presentano quadri clinici complessi (es. difetti della coagulazione, piastrinopenie, piastrinopatie, ...)*

PROFILASSI IN CHIRURGIA ORTOPEDICA

Fattori di rischio per TVP perioperatoria:

- Età >40; il rischio aumenta con l'aumentare dell'età
- Gravidanza e Post-partuum (<30 giorni)
- Storia di TVP o embolia polmonare
- Contraccettivi ormonali o Terapia sostitutiva ormonale
- Neoplasia attiva o terapia per neoplasia
- Sindrome nefrosica
- Patologie mediche acute (infezioni, insuff. cardiaca, ecc)
- Malattia infiammatoria intestinale
- Immobilizzazione (paralisi, gesso, allettamento)
- Malattie mieloproliferative e paraproteinemie
- Viaggio prolungato prima dell'intervento
- LAC, anticorpi anticardiolipina
- Vene varicose
- Condizioni Trombofiliche Molecolari
- Obesità grave (BMI: F >28, M>30)

Rischio	Tipo di chirurgia	Profilassi farmacologica
<u>BASSO</u>	Artroscopia spalla, piede piatto, RMS arto superiore	Vedi note in basso "interventi agli arti superiori"
<u>MODERATO</u>	Artroscopia ginocchio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARNAPARINA 4250 UI 12 h. prima e 12 h dopo, poi 1f./die ▪ ENOXAPARINA 4000 U.I. 12 h. prima e 12 h dopo, poi 1f./die ▪ NADROPARINA (vedi dosaggio nella Tab. sottostante) <u>DURATA:</u> 2 settimane (30gg x neoplasie)
<u>ALTO</u>	Chirurgia varia piede, RMS arto inferiore	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARNAPARINA 4250 UI 12 h. prima e 12 h dopo, poi 1f./die ▪ ENOXAPARINA 4000 U.I.12 h. prima e 12 h dopo, poi 1f./die ▪ NADROPARINA (vedi dosaggio nella Tab. sottostante) <u>DURATA:</u> 3 settimane (30gg x neoplasie)

<u>ALTISSIMO</u>	Protesi, Traumatologia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARNAPARINA 4250 UI 12 h. prima e 12 h dopo, poi 1f./die ▪ ENOXAPARINA 4000 U.I. 12 h. prima e 12 h dopo, poi 1f./die ▪ NADROPARINA (vedi dosaggio nella Tab. sottostante) <p><u>DURATA</u>: 5 settimane</p>
-------------------------	------------------------	---

Schema dosaggio NADROPARINA:

Peso corporeo	12 ore prima, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al giorno fino al 3° giorno postoperatorio incluso		Dal 4° giorno postoperatorio in avanti	
	Volume	UI	Volume	UI
< 50 kg	0,2 ml	1900	0,3 ml	2850
50 - 69 kg	0,3 ml	2850	0,4 ml	3800
≥ 70 kg	0,4 ml	3800	0,6 ml	5700

La scelta di quale molecola utilizzare, tra quelle disponibili nel PTA, va' effettuata in base al criterio della minimizzazione del costo della terapia (minor prezzo d'acquisto del farmaco). Con i prezzi attualmente in vigore, l'EBPM a costo minore è la PARNAPARINA.

Al criterio della minimizzazione dei costi fanno eccezione i pazienti che necessitano di un approccio farmacologico personalizzato, ovvero:

- *in dialisi*
- *con insufficienza renale acuta o cronica*
- *per continuità terapeutica*
- *che presentano quadri clinici complessi (es. difetti della coagulazione, piastrinopenie, piastrinopatie, ...)*

PROFILASSI IN CHIRURGIA TORACICA

Fattori di rischio per TVP perioperatoria:

- Età >40; il rischio aumenta con l'aumentare dell'età
- Gravidanza e Post-partuum (<30 giorni)
- Storia di TVP o embolia polmonare
- Contraccettivi ormonali o Terapia sostitutiva ormonale
- Neoplasia attiva o terapia per neoplasia
- Sindrome nefrosica
- Patologie mediche acute (infezioni, insuff. cardiaca, ecc)
- Malattia infiammatoria intestinale
- Immobilizzazione (paralisi, gesso, allettamento)
- Malattie mieloproliferative e paraproteinemie
- Viaggio prolungato prima dell'intervento
- LAC, anticorpi anticardiolipina
- Vene varicose
- Condizioni Trombofiliche Molecolari
- Obesità grave (BMI: F >28, M>30)

Rischio	Tipo di chirurgia	FdR del paziente	Profilassi farmacologica
BASSO	Esempi: Mediastinoscopia, pleuroscopia	-	Nessuna
		+	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARNAPARINA 3200 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ ENOXAPARINA: 2000 UI 12h prima, poi ogni 24h ▪ NADROPARINA: 2850 UI 12h prima, poi ogni 24h
ALTO	Esempi: resezione polmonare toracosopia o toracotomica	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARNAPARINA 4250 UI 12 h. prima e 12 h dopo, poi 1f./die ▪ ENOXAPARINA 4000 U.I. 12 h. prima e 12 h dopo, poi 1f./die ▪ NADROPARINA (vedi dosaggio nella Tab. sottostante)
		+	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PARNAPARINA 4250 UI 12 h. prima e 12 h dopo, poi 1f./die ▪ ENOXAPARINA 4000 U.I. 12 h. prima e 12 h dopo, poi 1f./die ▪ NADROPARINA (vedi dosaggio nella Tab. sottostante) Associata a mezzi meccanici

La scelta di quale molecola utilizzare, tra quelle disponibili nel PTA, va' effettuata in base al criterio della minimizzazione del costo della terapia (minor prezzo d'acquisto del farmaco). Con i prezzi attualmente in vigore, l'EBPM a costo minore è la PARNAPARINA.

Al criterio della minimizzazione dei costi fanno eccezione i pazienti che necessitano di un approccio farmacologico personalizzato, ovvero:

- *in dialisi*
- *con insufficienza renale acuta o cronica*
- *per continuità terapeutica*
- *che presentano quadri clinici complessi (es. difetti della coagulazione, piastrinopenie, piastrinopatie, ...)*

NOTE:

- Il rischio aumenta in presenza di più fattori di rischio o in presenza di alcuni fattori di rischio quali neoplasia attiva, storia di TVP, età avanzata (>60 aa)
- Nei casi in cui il paziente sia sottoposto ad anestesia spinale o epidurale vedere le raccomandazioni specifiche sulla Linea Guida
- Per dosaggi e indicazioni consultare il "foglio illustrativo" allegato alla confezione del farmaco
- Si raccomanda una durata della profilassi compresa tra i 5 e 10 giorni post-operatori
- La profilassi può essere prolungata fino a 4 settimane totali nei pazienti non deambulanti o con un rischio tromboembolico molto elevato
- Nei pazienti sottoposti a profilassi con eparine si raccomanda l'esecuzione di un emocromo basale e ogni 2-3 giorni sino al 10-14° giorno
- In caso di utilizzo di ENF in pazienti molto anziani, con insufficienza renale o basso peso corporeo, si consiglia il monitoraggio dei valori di PTT
- Nei pazienti con insufficienza renale e GFR<30 ml/min aumenta il rischio di accumulo dei EBPM e fondaparinux con un conseguente aumento del rischio di sanguinamento: le opzioni disponibili prevedono l'uso di mezzi fisici, la riduzione empirica della dose di EBPM o l'utilizzo dell'ENF con monitoraggio del PTT. Nel dubbio consultare uno specialista
- Valutare le controindicazioni all'uso delle eparine (vedi Tabella pag. 10 e 11)

<u>ALTO</u>	Chirurgia in paz. con età > 60 aa o tra 40 – 60 aa con fattori di rischio addizionali Chirurgia maggiore in paz. con fattori di rischio multipli	DP + CE ENOXAPARINA SODICA 4000 U.I. 1 f. 12 h. prima e 1f./die x 21 gg . (nelle neoplasie 30 gg.)
--------------------	---	--

DP: deambulazione precoce; CE: calze elastiche

PROFILASSI IN MEDICINA

Fattori di rischio e livelli di attenzione

Paziente immobilizzato per ≥ 3 giorni + età >40 anni
+ 1 delle seguenti condizioni cliniche acute

- ictus cerebrale con emiparesi *
- sepsi
- insufficienza respiratoria acuta con ventilazione
- insufficienza respiratoria acuta senza ventilazione
- scompenso cardiaco acuto NYHA III-IV
- IMA
- IBD
- patologie reumatiche acute
- ischemia critica di un arto
- patologia infettiva acuta

OPPURE

- storia di TVP
- neoplasia attiva (comprese malattie mieloproliferative e paraproteinemie) o chemioterapia in atto
- disturbi trombotici **
- sindrome nefrosica
- terapia EP (contraccettiva o terapia sostitutiva)
- età ≥ 60 anni
- gravidanza o puerperio
- obesità grave [BMI > 28 (F), > 30 (M)]
- stato di disidratazione
- poliglobulia o trombocitosi
- varici di grado severo

IMPOSTA PROFILASSI:

ENOXAPARINA 4.000 U sc/24 ore (1A)
PARNAPARINA 4.250 U sc/24 ore nei pazienti ad alto rischio
(vd stratificazione del rischio 3)
FONDAPARINUX 2.5 mg/die in particolari pazienti ad alto rischio
(vd stratificazione del rischio 4)
EPARINA NON FRAZIONATA 5.000 U sc/8 ore

Legenda:

Rosso: alto livello di attenzione
Arancione: medio livello
Verde: basso livello
*o** vedi in raccomandazioni

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

PAZIENTE ALLETTATO (>= 3 GG) CON PIU' DI 40 ANNI

RISCHIO ACUTO	-Ictus ischemico con paralisi -Insuff respiratoria ventilata -Sepsi	<i>rischio alto</i>	<i>rischio altissimo</i>
	-Scompenso NYHA III – IV -IMA -BPCO riacut senza ventilazione -Riacutizzazione di IBD -Patologia reumatica acuta	<i>rischio alto</i>	<i>rischio alto</i>
	-altra patologia infettiva acuta	<i>rischio medio</i>	
	-allettamento improvviso	<i>rischio basso</i>	
		- obesità - poliglobulia - trombocitosi - disidratazione - varici di gr.severo	- s. nefrosica - contraccettivi - gravidanza - età >=60 anni
	RISCHIO DI BASE		

1. Non ci sono dati che permettano di affermare che i pazienti a basso rischio possano essere profilassati solo con mezzi meccanici
2. Per tutte le condizioni di rischio l'enoxaparina ha indicazioni di profilassi
3. La parnaparina ha indicazioni per il paziente ad alto rischio di TVP
4. Il fondaparinux al momento, in base agli studi eseguiti, ha indicazione se il paziente è allettato da almeno 4 giorni, ha almeno 60 anni, insufficienza cardiaca NYHA III-IV e/o patologia respiratoria acuta e/o patologia acuta infettiva o infiammatoria
5. Per il paziente ad altissimo rischio viene suggerita la combinazione di eparina e mezzi compressivi (*Circulation 2004*)

RACCOMANDAZIONI

* Pazienti con ictus ischemico cerebrale

- Prevenzione di TVP con Eparina a dosi profilattiche (eparina calcica 5000 U x 2 o EBPM) nei pazienti ad alto rischio (plegici, alterazione stato di coscienza, obesi, allettati, precedente patologia venosa arti inferiori), da iniziare al momento dell'ospedalizzazione.

- In pazienti non a rischio elevato per trombosi venose profonde, il ricorso sistematico all'eparina comporta un bilancio beneficio/rischio di complicanze emorragiche cerebrali o sistemiche inaccettabile
 - L'utilizzo delle calze elastiche compressive, in base ai risultati dello studio CLOTS, non risulta indicato sistematicamente nei pazienti con ictus ischemico
 - In caso di controindicazione all'uso di eparina, o qualora il rischio di sanguinamento risulti elevato (infarti cerebrali di grosse dimensioni, ipertensione arteriosa non controllata), è indicato l'utilizzo di mezzi meccanici, in particolare la compressione pneumatica intermittente. L'eparina potrà essere iniziata successivamente, superata la fase di elevato rischio (generalmente dopo 48 ore, previa esecuzione di TC encefalo)
 - La mobilizzazione precoce e l'idratazione sono sempre indicate per la prevenzione delle trombosi venose profonde.
- Nei pazienti con ictus ischemico, in caso di trombolisi endovenosa, l'uso dell'eparina a basse dosi dovrebbe essere posticipato di 24 ore.

* **Pazienti con emorragia cerebrale**

Nei pazienti con emorragia cerebrale (spontanea o post-traumatica), si raccomanda l'uso di mezzi meccanici, in particolare compressione pneumatica intermittente (di seconda scelta le calze elastiche antitrombo), fino a stabilizzazione del quadro. In caso di rischio elevato di TVP (pazienti plegici, alterazione stato di coscienza, obesi, allettati, precedente patologia venosa arti inferiori) o impossibilità all'utilizzo della compressione pneumatica intermittente, l'eparina non frazionata o EBPM a dosi profilattiche può essere aggiunta ai mezzi fisici a stabilità della lesione, quando si ritiene che il rischio di peggioramento della lesione emorragica sia superato (generalmente dopo 2-5 giorni).

**** Le situazioni trombofiliche genetiche maggiormente correlate al TEV** risultano essere l'APC resistance, il fattore V di Leiden, il deficit di AT III/proteina C/proteina S, l'iperomocisteina plasmatica, la mutazione della protrombina e l'incremento dei fattori VII, VIII, IX e XI. (*Edmonds et al ANZ Journal of Surgery 2004, Rocha et al Vascular Health and Risk Management 2007*)

Inoltre va aggiunta la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) con sola storia di poliabortività.

- Se il paziente ha controindicazioni all'uso di anticoagulanti si raccomanda l'uso della profilassi con mezzi meccanici (1B)
- Nei pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina < 30 ml/min si raccomanda l'uso di ENF con monitoraggio dell'aPTT (2C). Controindicato il fondaparinux per la sua escrezione prevalentemente renale (si rimanda comunque alla parte nefrologica)
- Per i pazienti con forte sospetto (o diagnosi) di HIT (trombocitopenia da eparina) con o senza eventi trombotici, si raccomanda, per la profilassi, la sostituzione dell'eparina con mezzi fisici, analoghi dell'irudina (1C), fondaparinux (2C) o dermatansolfato. Lo stesso vale per i pazienti già con storia di trombocitopenia indotta da eparina che necessitano della profilassi; in ogni caso si consiglia la consulenza di un ematologo.

- Nei pazienti sottoposti a terapia con eparine si raccomanda l'esecuzione di un emocromo basale e ogni 2-3 giorni dal 4° al 14° giorno (2C)
- Per i pazienti che iniziano l'EBPM o ENF, ma sono stati trattati con ENF nei precedenti 100 giorni o la cui storia di esposizione a eparine è incerta, si raccomanda una conta piastrinica basale e la ripetizione nel giro di 24 ore dall'inizio dell'eparina (1C)

FOCUS SU PAZIENTE ONCOLOGICO

Le complicanze tromboemboliche influenzano significativamente la morbilità e la mortalità dei pazienti affetti da malattie neoplastiche.

La presenza di una patologia oncologica è inoltre un fattore di rischio validato e deve essere considerato nella valutazione complessiva del rischio al fine di individuare i pazienti da sottoporre a profilassi primaria.

Lo studio clinico più rilevante condotto per valutare l'impatto della profilassi eparinica in pazienti oncologici è lo studio PROTECHT (*Agnelli G et al, Lancet Oncol 2009;10:943-49*), un trial clinico randomizzato in doppio cieco. Sono stati arruolati pazienti ambulatoriali con neoplasie metastatiche o localmente avanzate del polmone, del tratto gastroenterico, del pancreas, dell'ovaio e della mammella. I partecipanti hanno ricevuto un trattamento profilattico con nadroparina 3800 IU sottocute al dì o placebo per tutta la durata della chemioterapia o per un massimo di 4 mesi. Lo studio ha evidenziato una minore incidenza di TEV nei pazienti sottoposti a profilassi rispetto al gruppo placebo ($p=0.20$).

Una ulteriore analisi dei risultati (*Agnelli G et al, ESMO 2010*) ha evidenziato tuttavia come la riduzione del rischio tromboembolico risulti significativamente maggiore in pazienti oncologici ambulatoriali classificati ad alto rischio calcolato secondo il "risk-model" KORANA (che prende in considerazione 5 variabili: la conta piastrinica, la sede della neoplasia, livelli di emoglobina e leucociti e il body mass index).

Proprio alla luce di questi dati è stata prevista una estensione nell'indicazione (legge 648/96) per la nadroparina calcica in profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KORANA >3) [con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo].

FOCUS SU PAZIENTE DELLA SALA GESSI

Per quanto riguarda la prescrizione di EBPM a pazienti con fratture e/o gessi (apparecchi di immobilizzazione) agli arti inferiori, si concorda che la profilassi antitromboembolica debba essere effettuata sempre fino a rimozione del gesso e fino a ripresa del carico nei pazienti over 40 e nei pazienti anche con meno di 40 e più di 18 anni, ma che presentino qualche fattore di rischio aggiuntivo. Si ricorda che le EBPM sono concedibili SSN solo per pazienti che presentano rischio elevato di TEV.

FOCUS SU PAZIENTE IN GRAVIDANZA E PUERPUERIO

Durante la gravidanza il rischio relativo di TEV aumenta di 5-10 volte. La sua insorgenza in gravidanza dipende dalla concomitante presenza di più fattori di rischio nella stessa donna.

Fattori di rischio in gravidanza: trombofilia ereditaria, obesità, parità superiore a 4, età superiore a 35 anni, fumo, storia personale o familiare di TEV, stasi.

Fattori di rischio nel puerperio (4-6 settimane dopo il parto): taglio cesareo, emo-concentrazione, liberazione in circolo di fattore tessutale a seguito del distacco della placenta.

Sia le EBPM che gli anticoagulanti orali non passano nel latte materno e possono quindi essere assunti con sicurezza durante il periodo dell'allattamento. Tuttavia, visto che le schede tecniche dei farmaci contengono avvertimenti di controindicazione, è sempre necessario la paziente sui possibili vantaggi/svantaggi dell'uso di tali farmaci ed ottenerne il consenso.

In donne che assumono anticoagulanti orali sine die, appena il test di gravidanza risulta positivo, è necessario sostituire anticoagulanti orali (che sono teratogeni) con EBPM o ENF a dosi variabili a seconda delle indicazioni alla terapia anticoagulante.

Pazienti con pregresso episodio di TEV secondario, senza altri fattori di rischio	Nessuna profilassi farmacologia durante la gravidanza
Pazienti con pregresso episodio di TEV idiomatico o secondario, ma con altri fattori di rischio in atto	Durante tutta la gravidanza e il puerperio: EBPM sc (2000-4000 UI/24h) o ENF sc (5000 UI/12h); in alternativa nel puerperio anticoagulanti orali
Stati trombotici ereditari con e senza pregresso TEV	Durante tutta la gravidanza e il puerperio: EBPM sc (2000-4000 UI/24h) o ENF sc (5000 UI/12h); in alternativa nel puerperio anticoagulanti orali
Anticorpi antifosfolipidi, con o senza pregresso TEV, con o senza aborti ricorrenti	Durante tutta la gravidanza e il puerperio: ASA (75mg/die) EBPM sc (2000-4000 UI/24h) o ENF sc (5000 UI/12h) per tutta la gravidanza; in alternativa nel puerperio anticoagulanti orali
Deficit ereditario di antitrombina con o senza pregresso TEV	Durante tutta la gravidanza e il puerperio: EBPM sc a dosi terapeutiche (>150UI/kg/die) o ENF sc ogni 12 h (monitorare aPTT 1.5-2.5 a 6h dall'iniezione) nel 1°trimestre, poi anticoagulanti nel 2° e 3°, poi eparina al parto; in alternativa nel puerperio anticoagulanti orali
Profilassi primaria in caso di taglio cesareo elettivo, senza altri fattori di rischio	<ul style="list-style-type: none">• Mobilizzazione precoce• Calze elastiche• EBPM sc (2000-4000UI/24h) per 7-10gg• ENF sc (5000 UI/12h) per 7-10gg
Profilassi primaria in caso di taglio cesareo elettivo, con altri fattori di rischio	per tutto il puerperio: <ul style="list-style-type: none">• EBPM sc (4000 UI/24h)• ENF sc (5000-7500 UI/12h)• Anticoagulanti orali

ENF=Eparina Calcica

PROFILASSI IN CARDIOLOGIA

SCA STEMI	
<p>Paziente trattato con Trombolisi (TNK) o che effettua PTCA primaria</p>	<p>Bolo di ENF 60 UI/Kg massimo 4000 UI seguita da infusione continua di</p> <ul style="list-style-type: none"> • ENF 12.500 UI in 250 cc a 21 ml/h per 48 h per pz con peso \geq 70kg • ENF 12.500 UI in 250 cc a 18 ml/h per 48 h in pz con peso $<$ 70kg <p>aggiustando successivamente la dose in modo da mantenere PTT tra 50" e 70"</p>
<p>a) pazienti trattati con trombolisi, dopo le 48 h di eparina NF , che non hanno ancora eseguito l'indagine emodinamica :</p> <p>b) paz che hanno eseguito PTCA , primaria o elettiva, in fibrillazione atriale:</p> <p>c) paz che non hanno effettuato trombolisi né PTCA primaria :</p> <p>d) paz che non hanno eseguito trombolisi né PTCA primaria o elettiva :</p>	<p>Trattamento con EBPM Enoxaparina o Fondaparinux secondo schema seguente:</p> <p>-ENOXAPARINA Pazienti fino a 75 anni Enoxaparina 100 UI/Kg s.c.ogni 12 h, fino ad esecuzione dell'indagine emodinamica Pazienti > 75 anni Enoxaparina 75 UI/Kg s.c. ogni 12 h (per un massimo di 7500UI b.d) fino ad esecuzione dell'indagine emodinamica</p> <p>-FONDAPARINUX Fondaparinux 2,5 1 f e.v. (bolo) (solo nella fase acuta) seguita il giorno dopo da Fondaparinux 2,5 1 f s.c. da somministrare per un massimo di 8 giorni. Fondaparinux 2,5 mg in tutti gli altri casi.</p>

Pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina tra 50 e 20 ml/h: riduzione dose a 1,5 mg di Fondaparinux. Per clearance $<$ 20 ml/h: ENF secondo schema precedente (SCA STEMI)

SCA NSTEMI	<p>- ENOXAPARINA Pazienti fino a 75 anni Enoxaparina bolo 3000 UI e.v. immediatamente seguita da enoxaparina 100 UI/Kg s.c. ogni 12 h per 48-72 h Pazienti > 75 anni enoxaparina 75 UI/Kg s.c. ogni 12 h (per un massimo di 7500UI b.d) per 48-72 h.</p> <p>- FONDAPARINUX Fondaparinux 2.5 1 f s.c. da somministrare per un massimo di 8 giorni.</p>
-------------------	---

Pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina tra 50 e 20 ml/h riduzione dose a 1,5 mg di Fondaparinux. Per clearance $<$ 20 ml/h ENF secondo schema precedente (SCA STEMI).

PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO ARTERIOSO

La chirurgia nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali (TAO) è un problema rilevante nella pratica ospedaliera per il numero crescente di pazienti in TAO, spesso in età avanzata e con patologie associate (~700.000 di cui 1/3 con età maggiore di 65 anni), e per le aumentate indicazioni agli interventi chirurgici di elezione (la chirurgia è due volte più frequente in pazienti >65 anni rispetto a <65 anni).

In occasione di interventi chirurgici o manovre invasive l'interruzione della TAO può aumentare il rischio tromboembolico (TE); la sua continuazione può invece aumentare il rischio di emorragie.

La scelta del trattamento più idoneo dipende da:

- rischio TE inerente alle diverse situazioni cliniche per le quali è stata prescritta la TAO e specifico del paziente.
- rischio emorragico legato alla TAO perioperatoria, al tipo e sede di intervento, alle condizioni cliniche associate (epatopatia, nefropatia), all'assunzione di farmaci interferenti con l'emostasi e alla possibilità di adottare idonee misure emostatiche locali.
- conseguenze cliniche dell'evento TE o emorragico.

Le condizioni a rischio sono le seguenti:

- **Condizioni ad elevato rischio di tromboembolismo**
 - Fibrillazione atriale associata a valvulopatia mitralica
 - Protesi meccaniche mitraliche
 - Protesi meccaniche aortiche di prima generazione
 - Trombosi venosa profonda recente (entro 1-3 mesi)
- **Condizioni a moderato o basso rischio di tromboembolismo**
 - Protesi meccaniche aortiche di nuova generazione
 - Fibrillazione atriale non valvolare
 - Trombosi venosa profonda non recente
- **Fattori di rischio generici**
 - Età maggiore di 75 anni
 - Ipertensione arteriosa
 - Insufficienza ventricolare sinistra

La FCSA - Federazione Centri Per La Diagnosi Della Trombosi E La Sorveglianza Delle Terapie Antitrombotiche (tenendo conto delle principali linee-guida sull'argomento: ACC/AHA, ACPP) suggerisce la "Terapia Ponte", secondo le seguenti modalità:

➤ **ELEVATO rischio tromboembolico:**

Bridging da TAO a EBPM a dosi intorno al 70% di quelle terapeutiche. Usare dosi di EBPM secondo lo schema:

peso del paziente	Parnaparina	Enoxaparina
< 50 kg	3200 U x 2/die	2000 U x 2/die s.c.
50-69 kg	4250 U x 2/die	4000 U x 2/die s.c.
70-89 kg	6400 U x 2/die	6000 U x 2/die s.c.
90-110 kg	-----	8000 U x 2/die s.c.
> 110 kg	-----	10000 U x 2/die s.c.

➤ **BASSO-MODERATO rischio tromboembolico:**

Passaggio da TAO ad EBPM a dosi profilattiche:

- Parnaparina 4250 U/die
- Enoxaparina 4000U/die

Si ricorda che le EBPM per la Terapia-ponte da TAO è un utilizzo off-label, autorizzato dalla C.F.I. dell'ASL Cn2 e, pertanto, distribuito direttamente.

TERAPIA DEL TROMBOEMBOLISMO

- raccomandazioni -

TVP

- Per i pazienti per cui si abbia un importante sospetto clinico di trombosi venosa profonda, si raccomanda di iniziare il trattamento anticoagulante senza attendere l'esito dei test diagnostici (1C).
- Nei pazienti con TVP acuta si raccomanda trattamento con EBPM o ENF o fondaparinux per almeno 5 giorni e finché l'INR non sia ≥ 2 per 24 ore (1C). L'inizio della TAO è raccomandato dal primo giorno di trattamento con EBPM, ENF o fondaparinux (1A).
- Nel paziente con TVP in fase acuta si raccomanda il trattamento con EBPM una o due volte al giorno piuttosto che la terapia con ENF ev (1C, 1A)
- Nei pazienti con insufficienza renale grave si consiglia di utilizzare ENF (2C).
- Se si sceglie ENF sc, si raccomanda una dose iniziale di 17.500 U oppure 250U/kg due volte al dì con successivi aggiustamenti di dosaggio in base all'aPTT (1C)
- Per i pazienti che abbiano una TVP prossimale sintomatica si raccomanda l'uso di un'elasto-compressione con gradiente di pressione alla caviglia di 30-40 mmHg se possibile (1A). La terapia compressiva, che può includere l'uso di bendaggi in acuto, dovrebbe essere iniziata il prima possibile dopo l'inizio della TAO e dovrebbe essere continuata per un minimo di due anni o più a lungo se il paziente lamenta sintomi della sindrome post-trombotica

TROMBOSI VENOSE SUPERFICIALI

- Per i pazienti con trombosi venose superficiali si raccomandano dosi profilattiche o intermedie di EBPM (2B) o dosi intermedie di ENF (2B) per almeno 4 settimane. Si sconsiglia l'utilizzo contemporaneo di FANS per os (2B)

TEP

- Per i pazienti in cui sia stata obiettivata la TEP si raccomanda terapia a breve termine con EBPM (1A) sc, ENF ev (1A), ENF sc monitorata (1A), ENF sc a dosaggio fisso (1A) o fondaparinux sc (1A). Tali pazienti dovrebbero essere routinariamente selezionati per il trattamento trombolitico, raccomandato per i pazienti con evidenza di compromissione emodinamica a meno che non intervengano controindicazioni maggiori per rischio di sanguinamento (1B)
- Per i pazienti in cui sia forte il sospetto di TEP si raccomanda di iniziare il trattamento con anticoagulanti nell'attesa dei test diagnostici (1C)
- Nei pazienti con TEP acuta si raccomanda trattamento iniziale con EBPM, ENF o fondaparinux per almeno 5 giorni e finché l'INR non sia > 2 per almeno 24 ore (1C). La terapia anticoagulante orale andrebbe iniziata sin dal primo giorno (1A)

- Nei pazienti con TEP acuta, se si sceglie l'ENF ev, si raccomanda che dopo il bolo iniziale di 80 U/kg o 5.000 U, si proceda con infusione continua (iniziando con 18U/kg/h) con aggiustamenti in base all'aPTT (1C)
- Se si sceglie ENF sc, si raccomanda una dose iniziale di 17.500 U oppure 250U/kg due volte al dì con successivi aggiustamenti di dosaggio in base all'aPTT (1C)
- Nei pazienti con TEP acuta non massiva si raccomanda trattamento iniziale con EBPM piuttosto che ENF ev (1A). Per le EBPM viene raccomandato il monitoraggio in routine dei livelli di attività anti-fattore Xa (1A)
- Nei pazienti con insufficienza renale grave si consiglia di utilizzare ENF (2C).

ICTUS ISCHEMICO

- In caso di ictus cardioembolico risulta indicato procrastinare la terapia anticoagulante di 48 ore (somministrando nel frattempo ASA 300 mg) per il rischio di infarcimento emorragico. Prima di iniziare la terapia eparinica si raccomanda l'esecuzione di TC encefalo di controllo. In caso di ictus esteso > 1/3 dell'emisfero o se presenza di infarcimento ematico a 48 ore la terapia anticoagulante andrà instaurata dopo almeno 14 giorni, a stabilizzazione della lesione ischemica. A seguire è raccomandata la TAO con INR tra 2-3.
- in caso di dissecazione carotidea/vertebrale, stenosi carotidea subocclusiva in attesa dell'intervento chirurgico vascolare o TIA in rapida successione è indicata terapia con eparina ev o EBPM a dosi anticoagulanti (tranne in caso di ictus esteso oltre 1/3 dell'emisfero).
- In caso di trombosi dei seni venosi è indicata terapia con eparina ev o EBPM a dosi anticoagulanti anche in presenza di infarto emorragico. Successiva TAO con INR 2-3.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Nei pazienti sottoposti a terapia con eparine si raccomanda l'esecuzione di un emocromo basale e ogni 2-3 giorni dal 4° al 14° giorno (2C) • Per i pazienti che iniziano l'EBPM o ENF, ma sono stati trattati con ENF nei precedenti 100 giorni o la cui storia di esposizione a eparine è incerta, si raccomanda una conta piastrinica basale e la ripetizione nel giro di 24 ore dall'inizio dell'eparina (1C) • Per i pazienti con forte sospetto (o diagnosi) di HIT (trombocitopenia da eparina) con o senza eventi trombotici, si raccomanda la sostituzione dell'eparina con fondaparinux (2C), analoghi dell'irudina (1C) o dermatansolfato. Lo stesso vale per i pazienti già con storia di trombocitopenia indotta da eparina |
|---|

PROFILASSI E TRATTAMENTO IN CORSO DI TROMBOCITOPENIE

La condizione di trombocitopenia è indicata per livelli piastrinici inferiori a 100.000 elementi per μl , anche se in assenza di manifestazioni cliniche emorragiche. Le cause di trombocitopenia sono molteplici:

1. riduzione delle sintesi midollare (forme congenite e familiari, infezioni, farmaci, radiazioni, metastatizzazione midollare da parte di tumore, sindromi mielodisplastiche)
2. aumentata distruzione periferica (morbo di Werlhof-PTI, HIT, CID, porpora trombotica-trombocitopenica/sindrome emolitico uremica, infezioni, HIV, sindrome da anticorpi antifosfolipidi)
3. alterata distribuzione della massa piastrinica (sequestro splenico in splenomegalia, diluizione da trasfusioni di plasma).

Il valore di piastrine al di sotto del quale possono comparire complicanze emorragiche non è ben determinabile poiché in parte dipendente dal meccanismo eziopatogenetico.

In ogni caso per quanto riguarda il valore minimo di piastrine al di sotto del quale è preferibile astenersi dalla profilassi e al trattamento del tromboembolismo, pur in assenza di dati chiari in letteratura, è di 50.000/ μl .

Il clinico dovrà comunque valutare l'indicazione alla profilassi e alla terapia considerando la patologia di base del singolo p.te, le comorbidità, il rischio emorragico, tenendo in considerazione il rapporto rischio-beneficio di ogni opzione terapeutica.

Particolare attenzione va posta per i pazienti con piastrinopenia secondaria a Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi, per i quali è aumentato il rischio trombotico, a prescindere dai valori piastrinici.

TERAPIA IN PAZIENTI CON HIT O PREGRESSA HIT

1. profilassi in pregressa HIT
2. terapia anticoagulante in pregressa HIT
3. HIT in corso di profilassi antitrombotica o in corso di eparina \geq

La ricerca di anticorpi HIT solo nei pazienti che devono fare CCH o chirurgia vascolare

Se presente piastrinopenia eseguire SCORE 4T per valutare probabilità di HIT

	2 punti	1 punto	0 punti
Trombocitopenia	Caduta \geq 50% o Nadir 20.000 PLTS	Caduta 30-50% o Nadir 10-19.000 PLTS	Caduta $<$ 10% o nadir $<$ 10.000 PLTS
Tempo della piastrinopenia	5-10 giorni o \leq 1 giorno se eparina nei precedenti 30 giorni	$>$ 10 giorni o \leq 1 giorno se eparina nei precedenti 30-100 giorni	\leq 1 giorno e non eparina
Trombosi o altre complicanze	Trombosi, necrosi cutanea in sede di puntura sc, reazione sistemica dopo bolo	Trombosi asintomatica ricorrente progressiva lesioni eritematose	no
Altre cause di trombocitopenia	Escluse	Possibili	definite

SCORE:

- < 3 HIT rischio basso
- 4-6 HIT rischio moderato
- > 6 HIT rischio alto

Tempi di controllo piastrine

Dosaggio PLTS di base prima di iniziare sia ENF che EBPM

Calcolo rischio di HIT

Rischio HIT > 1% (pz. Post-operati + eparina NF in dosi profilattiche o dosi terapeutiche, pz. Medici con K) (II C)

EPARINA NF o EBPM

PLTS il 4° giorno

Ogni 3 giorni fino al 15° giorno

Rischio HIT < 1%: pz. Post-operati + boli di eparina, post-operati + EBPM in dosi profilattiche e terapeutiche, pz medici con eparina NF a dosi profilattiche o terapeutiche, pz medici + EBPM a dosi profilattiche o terapeutiche, pz in terapia intensiva, pz medici che fanno boli di eparina, pz ostetriche) (II C)

Non monitoraggio delle piastrine

Se il pz. È stato esposto a eparina < 100 giorni controllo PLTS dopo 1 giorno

1. PROFILASSI IN PREGRESSA HIT

Profilassi TVP:

- FONDAPARINUX (livello C)
- TAO (livello C)
- DERMATAN SOLFATO (livello D) solo uso ospedaliero

2. TERAPIA ANTICOAGULANTE IN PAZIENTI CON PREGRESSA HIT (> 3 mesi)

- FONDAPARINUX a dosi piene ed embrocazione con TAO (II C)
Peso pz < 50 Kg 5 mg sc die
Peso pz 50-100 Kg 7.5 mg sc die
Peso > 100 Kg 10 mg sc die
- ARGATROBAN (livello C)
Pz. Con IRC (livello B)

Pregressa HIT e dialisi

Uso di citrato (II C)

Pregressa HIT anticorpi anti-eparina neg che richiedono chirurgia cardiaca

- ENF all'inizio
- BIVALURIDINA (livello B)
no bolo iniziale
infusione 0.15-0.20 mg/kg/h ev target PTT 1.5-2.5 volte PTT base

Pregressa HIT anticorpi anti-eparina positivi che richiedono chirurgia cardiaca

BIVALURIDINA (II C)

Pregressa HIT e coronarografia e/o PTCA

BIVALURIDINA

3. HIT IN PROFILASSI TROMBOEMBOLICA O IN CORSO DI EPARINA

- Eseguire 4T score
 - Rischio basso: prosegue eparina
 - Rischio HIT moderato o alto:
- Sospensione immediata di eparina
- ARGATROBAN da iniziare dopo 1-2 ore dalla sospensione di eparina

HIT con trombocitopenia severa

Trasfusione di piastrine solo se sanguinamento o se procedure invasive con alto rischio di sanguinamento

HIT isolata:

Sospensione immediata di eparina e EBPM

ARGATROBAN (II C) di scelta nei pz. Con IRC (livello II C)

DANAPAROID (II C)

Pazienti con HIT acuta e subacuta e anticorpi positivi che richiedono chirurgia cardiaca urgente

BIVALURIDINA (II C)

Chirurgia cardiaca non urgente

Ritardare la chirurgia se possibile fino a quando HIT è risolta e anticorpi negativi

Pazienti con HIT acuta e subacuta che richiedono coronarografia e/o PTCA

BIVALURIDINA (II B)

ARGATROBAN (II C)

HIT acuta e subacuta e gravidanza (rara)

FONDAPARINUX se danaparoid non disponibili (II C)

HIT complicate da trombosi (HITT)

Sospensione immediata di tutte le forme di eparina

ARGATROBAN (II C) nei pz. con IRC (II C)

Prosecuzione TAO HIT isolata 4 settimane

HITT 3 mesi

Appendice: protocollo utilizzo farmaci x HIT

GLOSSARIO DELLE ABBREVIAZIONI

BPC	buona pratica clinica
BPCO	broncopneumopatia cronico ostruttiva
BMI	Body Mass Index (Indice di massa corporea)
CE	calze elastiche
CHT	chemioterapia
CPI	compressione pneumatica intermittente
DP	deambulazione precoce
EBPM	eparine a basso peso molecolare
ENF	eparine non frazionate
EP	embolia polmonare
IMA	infarto miocardio acuto
LAC	lupus anticoagulant
MTEV	malattia tromboembolica venosa
NSTEMI	infarto miocardio senza sovraslivellamento ST
PTT	tempo di tromboplastina parziale
SCA	sindrome coronaria acuta
STEMI	infarto miocardio con sovraslivellamento ST
TAO	terapia anticoagulante orale
TEP	tromboembolia polmonare
TEV	tromboembolismo venoso
TVP	trombosi venosa profonda