



Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del Trattamento Antitrombotico

Formazione a Distanza per MMG



L'impiego delle Eparine nella pratica clinica

Argomenti Modulo 6



Lez. 6.1	La profilassi antitrombotica primaria nei pazienti medici
Lez. 6.2	La profilassi antitrombotica primaria nei pazienti chirurgici
Lez. 6.3	La profilassi antitrombotica secondaria nei pazienti oncologici
Lez. 6.4	Quando è necessario il monitoraggio di laboratorio nei pazienti in trattamento con le Eparine
Lez. 6.5	La piastrinopenia da eparina diagnosi e trattamento
Test Finale	Test di verifica finale

In collaborazione con



www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (**FCSA**)



METIS
Societa' scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005



Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del
Trattamento Antitrombotico
Formazione a Distanza per
MMG



L'impiego delle Eparine nella pratica clinica



Lezione 1

La profilassi antitrombotica
primaria nei pazienti medici

Stratificazione del rischio di TEV

Le linee guida disponibili stratificano i pazienti in 3 o 4 categorie di rischio di TEV

Distinguere diverse fasce di rischio:

- **Basso**: nulla con mobilizzazione precoce
- **Moderato**: profilassi a bassa intensità
- **Alto/molto alto**: profilassi ad alta intensità

Non forniscono mezzi per la valutazione del rischio individuale

Stratificazione del rischio di TEV

La tabella descrive i parametri clinici da considerare nella stratificazione del rischio di TEV nel paziente medico e quindi la definizione della opportunità o meno di profilassi primaria

Table 2—Risk Factors for VTE in Hospitalized Medical Patients^a

Risk Factor	Points
Active cancer ^a	3
Previous VTE (with the exclusion of superficial vein thrombosis)	3
Reduced mobility ^b	3
Already known thrombophilic condition ^c	3
Recent (≤ 1 mo) trauma and/or surgery	2
Elderly age (≥ 70 y)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obesity (BMI ≥ 30)	1
Ongoing hormonal treatment	1

In the Padua Prediction Score risk assessment model, high risk of VTE is defined by a cumulative score ≥ 4 points. In a prospective observational study of 1,180 medical inpatients, 60.3% of patients were low risk and 39.7% were high risk. Among patients who did not receive prophylaxis, VTE occurred in 11.0% of high-risk patients vs 0.3% of low-risk patients (HR, 32.0; 95% CI, 4.1-251.0). Among high-risk patients, the risk of DVT was 6.7%, nonfatal PE 3.9%, and fatal PE 0.4%.^a HR = hazard ratio.

^aPatients with local or distant metastases and/or in whom chemotherapy or radiotherapy had been performed in the previous 6 mo.

^bAnticipated bed rest with bathroom privileges (either because of patient's limitations or on physician's order) for at least 3 d.

^cCarriage of defects of antithrombin, protein C or S, factor V Leiden, G20210A prothrombin mutation, antiphospholipid syndrome.

Di seguito i parametri da valutare nella definizione del rischio di sanguinamento

Table 3—Independent Risk Factors for Bleeding in 10,866 Hospitalized Medical Patient¹⁰

Risk Factor ^a	Total Patients, No. (%) (N = 10,866)	OR (95% CI)
Active gastrointestinal ulcer	236 (2.2)	4.15 (2.21-7.77)
Bleeding in 3 mo before admission	231 (2.2)	3.64 (2.21-5.99)
Platelet count < 50 × 10 ⁹ /L	179 (1.7)	3.37 (1.84-6.18)
Age ≥ 85 y (vs < 40 y)	1,178 (10.8)	2.98 (1.43-6.15)
Hepatic failure (INR > 1.5)	219 (2.0)	2.18 (1.10-4.33)
Severe renal failure (GFR < 30 mL/min/m ²)	1,084 (11.0)	2.14 (1.44-3.20)
ICU or CCU admission	923 (8.5)	2.10 (1.42-3.10)
Central venous catheter	820 (7.5)	1.85 (1.18-2.90)
Rheumatic disease	740 (6.8)	1.78 (1.09-2.89)
Current cancer	1,166 (10.7)	1.78 (1.20-2.63)
Male sex	5,367 (49.4)	1.48 (1.10-1.99)

Data shown were obtained by multiple logistic regression analysis for characteristics at admission independently associated with in-hospital bleeding (major bleeding and clinically relevant nonmajor bleeding combined). GFR = glomerular filtration rate; INR = international normalized ratio.

^aAlthough not specifically studied in medical patients, one would also expect dual antiplatelet therapy to increase the risk of bleeding.

Linee guida per profilassi del TEV nel paziente medico

Le principali linee guida nella profilassi del TEV
ad oggi è disponibile anche la edizione del 2012 della ACCP

Sigla	Linea guida	Ambito
PRETEMED (2007) Spagna	Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI). Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. ³	Ospedale- territorio
ACCP (2008) Nord America	Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). ²	Ospedaliero
NICE (2010) Regno Unito	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> . Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. ⁴	Ospedaliero
ASCO (2007) USA	Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for Venous Thromboembolism. Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. ⁵	Oncologico Ospedale - territorio

Raccomandazioni per il paziente medico acuto ospedalizzato (I)

- For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis who are bleeding or at high risk for major bleeding, we suggest the optimal use of mechanical thromboprophylaxis with graduated compression stockings (GCS) (Grade 2C) or intermittent pneumatic compression (IPC) (Grade 2C), rather than no mechanical thromboprophylaxis
- When bleeding risk decreases, and if VTE risk persists, we suggest that pharmacologic thromboprophylaxis be substituted for mechanical thromboprophylaxis (Grade 2B)

In presenza di un un elevato rischio di emorragie maggiori, viene indicata profilassi meccanica da sostituire con profilassi farmacologica quando il rischio emorragico rientra, almeno parzialmente

9th ACCP Guidelines, 2012

Raccomandazioni per il paziente medico acuto ospedalizzato (II)

- In acutely ill hospitalized medical patients who receive an initial course of thromboprophylaxis, we suggest against extending the duration of thromboprophylaxis beyond the period of patient immobilization or acute hospital stay (Grade 2B)

La prosecuzione del trattamento profilattico non viene indicata al di fuori della permanenza in ospedale in acuto o in caso di immobilizzazione del paziente

9th ACCP Guidelines, 2012

Prophylaxis in Acutely ill Medical Patients

Di seguito gli studi clinici che sono stati condotti nel paziente internistico acuto.

Randomized, placebo-controlled trials in acutely ill hospitalized general medical patients are:

- MEDENOX1- enoxaparin 40 mg daily
- PREVENT2 - dalteparin 5000U daily
- ARTEMIS3 - fondaparinux 2.5 mg daily

I tre principali studi clinici randomizzati, con le rispettive referenze bibliografiche, ed i farmaci utilizzati per la profilassi sono stati, rispettivamente, l'enoxaparina, la dalteparina ed il fondaparinux. Tutti e tre gli studi hanno dimostrato una riduzione tra il 45% ed il 63% degli eventi trombotici nelle due settimane di profilassi dopo l'evento acuto.

Raccomandazioni nel paziente a basso rischio

- In pazienti medici ospedalizzati a basso rischio di trombosi, non viene raccomandato l'uso di profilassi meccanica o farmacologica (Grade 1B).

9th ACCP Guidelines, 2012

Nei pazienti a basso rischio non viene raccomandata alcuna profilassi

Il paziente critico

- In critically ill patients, we suggest against routine ultrasound screening for DVT (Grade 2C).
- For critically ill patients, we suggest using LMWH or LDUH thromboprophylaxis over no prophylaxis (Grade 2C).

Raccomandazioni relative al paziente medico critico rispetto alla inutilità di screening strumentale e alla opportunità di profilassi

9th ACCP Guidelines, 2012

Raccomandazioni nel paziente oncologico

- In outpatients with cancer who have no additional risk factors for VTE, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (Grade 2B) and recommend against the prophylactic use of vitamin K antagonists (Grade 1B).
- In outpatients with solid tumors who have additional risk factors for VTE and who are at low risk of bleeding, we suggest prophylactic dose LMWH or LDUH over no prophylaxis (Grade 2B).
- In outpatients with cancer and indwelling central venous catheters, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (Grade 2B) and suggest against the prophylactic use of vitamin K antagonists (Grade 2C).

Nel paziente oncologico non ospedalizzato, non viene indicata alcuna profilassi in assenza di fattori di rischio aggiuntivi, se vi sono altri fattori di rischio, è opportuna profilassi con LMWH

Recommendations for VTE Prophylaxis in Hospitalized Patients with Cancer

- Hospitalized patients with cancer should be considered candidates for VTE prophylaxis in the absence of bleeding or other contraindications to anticoagulation

La maggior parte delle linee guida raccomanda la profilassi antitrombotica nel paziente oncologico acuto ospedalizzato, a meno che non sussistano delle controindicazioni soprattutto per quanto riguarda il rischio di sanguinamento.

La profilassi farmacologica appare opportuna nei seguenti casi:

- Patologie mediche acute (con immobilizzazione o allettamento)
- Scompenso cardiaco di classe IV (NYHA) o classe III + altri fattori di rischio
- BPCO o grave malattia respiratoria, scompenstate
- Paziente oncologico ospedalizzato per complicanza o altra malattia acuta

Conclusioni

Le linee guida forniscono specifiche raccomandazioni per la profilassi del TEV nei pazienti medici

Ulteriori studi attraverso trial clinici ben condotti sono necessari per i pazienti oncologici.

In collaborazione con



www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (**FCSA**)



METIS
Società scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005



Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del
Trattamento Antitrombotico
Formazione a Distanza per
MMG



L'impiego delle Eparine nella pratica clinica



Lezione 2

La profilassi antitrombotica
primaria nei pazienti chirurgici

Prevenzione del Trombo-Embolismo Venoso (TEV)

- Trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare (EP) sono cumulativamente indicate con il termine di tromboembolismo venoso (TEV)
- Il TEV rappresenta la prima causa di morbosità e mortalità prevenibile fra i pazienti ospedalizzati ed un problema rilevante in molti pazienti, dopo dimissione ospedaliera o ambulatoriali
- La prima manifestazione di TEV può essere costituita da EP fatale: pertanto strategie di prevenzione primaria si rivelano particolarmente utili ed indicate nei pazienti ad elevato rischio

Prevenzione del Trombo-Embolismo Venoso (TEV)

I più importanti fattori di rischio per TEV correlabili al paziente sono: interventi di chirurgia maggiore (rischio che dipende sia dal tipo di chirurgia che di anestesia), gravi traumi (soprattutto agli arti inferiori), immobilità o paresi, cancro e relative terapie, pregressi eventi di TEV, età avanzata, gravidanza e puerperio, terapia ormonale contraccettiva o sostitutiva, patologie internistiche (in particolare ictus, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, malattie infiammatorie croniche intestinali, sindrome nefrosica, malattie mieloproliferative, emoglobinuria parossistica notturna), obesità, presenza di accessi venosi centrali, uso di farmaci (stimolatori dell'eritropoiesi, alcuni antipsicotici), stati trombofilici congeniti o acquisiti.

Ovviamente molti pazienti possono presentare più fattori di rischio che possono sommare o moltiplicare il loro effetto.

Strumenti e strategie per la prevenzione del TEV: mezzi meccanici

- Precoce mobilizzazione del paziente
- Compressione pneumatica intermittente degli arti inferiori (intermittent pneumatic compression, IPC)
- Pompa venosa pneumatica del piede (venous foot pump, VFP)
- Calze a compressione graduata (graduated compression stockings, GCS)

Strumenti e strategie per la prevenzione del TEV: farmaci

- Eparina non frazionata (ENF) a basse dosi
- Eparine a basso peso molecolare (EBPM)
- Pentasaccaride sintetico fondaparinux
- Cumarinici (anti-vitamina K, AVK = warfarin, acenocumarolo)
- Nuovi farmaci anticoagulanti orali (apixaban, dabigatran, rivaroxaban)
- Le linee-guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) 2012 hanno reintrodotta, come possibile opzione in alcuni pazienti, l'acido acetilsalicilico (ASA)

Strumenti e strategie per la prevenzione del TEV: farmaci

- Esistono attualmente numerosi farmaci registrati in Italia per la profilassi del TEV in chirurgia, talora con indicazioni registrate diverse.
- ENF: eparina calcica sottocute a dosi di 5.000 UI ogni 8 o ogni 12 ore (0.2 mL 2 o 3 volte al giorno).
- EBPM: varie molecole in commercio in Italia, ognuna con dosaggio e modalità specifiche di somministrazione (riportate nelle rispettive schede tecniche). Il pentasaccaride sintetico fondaparinux, alla dose di 2.5 mg/die in monosomministrazione (1.5 mg/die nei pazienti con insufficienza renale).

Strumenti e strategie per la prevenzione del TEV: farmaci

- Gli AVK warfarin ed acenocumarolo: è da rilevare come l'impiego degli AVK nella profilassi primaria del TEV nel paziente chirurgico, sia per la necessità di monitoraggio dei valori di INR, sia per le dosi individualizzate dei farmaci risulti complessa (talora del tutto ingestibile o controindicata come in chirurgia addominale o neurochirurgia): il loro uso è pertanto molto raro nella pratica clinica nei pazienti chirurgici.
- I 3 nuovi anticoagulanti orali citati in diapositiva sono i farmaci attualmente registrati in Italia per la profilassi primaria del TEV nei soli pazienti sottoposti a chirurgia protesica elettiva di anca e ginocchio, ciascuno con dosaggio specifico.

Strumenti e strategie per la prevenzione del TEV: farmaci

- L'uso di ASA nella profilassi primaria del TEV nel paziente chirurgico, reintrodotta come opzione in ortopedia dalle più recenti linee-guida dell'American College of Chest Physicians 2012, è risultato tuttavia controverso all'interno dello stesso gruppo di lavoro che ha elaborato tali linee-guida, in quanto ritenuto di efficacia del tutto insufficiente da un membro del gruppo di esperti dell'ACCP

Implementazione delle strategie di profilassi del TEV in ambito ospedaliero

I protocolli di profilassi dovrebbero:

- Tenere conto delle peculiarità locali (casistiche trattate, strumenti a disposizione, costi)
- Essere concordati e condivisi dagli operatori coinvolti (anestesista, chirurgo, internista, cardiologo)
- Prevedere strumenti per diffonderne, facilitarne e verificarne la corretta applicazione (moduli cartacei, sistemi informatizzati, auditing)

Implementazione delle strategie di profilassi del TEV in ambito ospedaliero

- Si raccomanda la formazione di gruppi di lavoro che, in base all'evidenza scientifica (linee-guida, metanalisi, studi clinici), ed in base alla disponibilità di farmaci e mezzi, elaborino protocolli di profilassi all'interno di ogni ospedale.
- Come per le linee-guida, è talora possibile (o necessario) discostarsi dal protocollo nel singolo paziente. Tali decisioni vanno tuttavia sempre riportate e motivate in cartella clinica.

Principali raccomandazioni dalle più recenti linee-guida dell'American College of Chest Physicians

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-
Based Clinical Practice Guidelines.

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):1S–801S

Stratificazione per TEV in chirurgia generale, addomino-pelvica, bariatrica, vascolare plastica e ricostruttiva



Per la stratificazione del rischio in base allo score di Caprini, fare riferimento alla successiva diapositiva. Per lo score di Rogers, fare riferimento all'articolo originale: Rogers SO Jr et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg 2007;204:1211-1221

Categoria di rischio per TEV ACCP 2012	Pazienti sottoposti a chirurgia maggiore generale, toracica o vascolare		Pazienti sottoposti a chirurgia generale gastro-intestinale, urologica, vascolare, mammella e tiroide		Score di Caprini	Rischio osservato di TEV %	Altre popolazioni chirurgiche nella categoria di rischio	Rischio basale stimato in assenza di tromboprofilassi farmacologica o meccanica
	Score di Rogers	Rischio osservato di TEV sintomatico %	Score di Caprini	Rischio osservato di TEV sintomatico %				
Molto basso	< 7	0.1	0	0	0-2	n.a.	Maggior parte dei pazienti in day-surgery	<0.5
Basso	7-10	0.4	1-2	0.7	3-4	0.6	Chirurgia spinale non neoplastica	1.5
Moderato	> 10	1.5	3-4	1.0	5-6	1.3	Chirurgia ginecologica non neoplastica Cardiologia Maggior parte della chirurgia toracica Chirurgia spinale per neoplasia	3.0
Alto	n.a.	n.a.	≥5	1.9	7-8	2.7	Chirurgia bariatrica Chirurgia ginecologica per neoplasia Pneumectomia Craniotomia Chirurgia cerebrale per trauma Traumi midollo spinale Altri traumi maggiori	6.0

Fattori di rischio per TEV nel paziente chirurgico: Caprini Score

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

Vi sono alcune perplessità sia di tipo epidemiologico che di plausibilità biologica nella struttura dello Score di Caprini. Tuttavia, poichè è stato validato nel setting dei pazienti chirurgici, ed in assenza di una classificazione migliore disponibile da altri studi, il gruppo di lavoro dell'ACCP ha ritenuto di utilizzarlo per la classificazione dell'entità del rischio di TEV nel paziente chirurgico.

Chirurgia generale ed addomino-pelvica: rischio di TEV e profilassi (1)

- Molto basso (<0.5%): si raccomanda di NON utilizzare profilassi farmacologica (Grado 1B) o meccanica (Grado 2C) rispetto alla sola precoce mobilizzazione
- Basso (circa 1.5%): si suggerisce profilassi meccanica con IPC, rispetto a nessuna profilassi (Grado 2C)
- Moderato (circa 3%), si suggerisce EBPM o ENF a dosi di profilassi (Grado 2B), o profilassi meccanica (Grado 2C), rispetto a nessuna profilassi.

La stratificazione del rischio è fatta in base a 2 diversi score, quello di Rodgers e quello di Caprini , vedi slide n. 6 e 7

Chirurgia generale ed addomino-pelvica: rischio di TEV e profilassi (2)

- Alto (circa 6%), si raccomanda profilassi farmacologica con EBPM o ENF a dosi di profilassi (Grado 1B) rispetto a nessuna profilassi. Si suggerisce che venga aggiunta profilassi meccanica, con calze elastiche o IPC (Grado 2C)
- Alto rischio di TEV sottoposti a chirurgia addominale o pelvica per cancro, si raccomanda trombopropilassi estesa (a 4 settimane) con EBPM, invece di una durata più breve (Grado 1B)

Chirurgia generale ed addomino-pelvica: rischio di TEV e profilassi (3)

Pazienti ad alto rischio di TEV (6%; Caprini score >5) nei quali sia EBPM che ENF siano controindicate o indisponibili e che non siano ad elevato rischio di emorragia maggiore si suggeriscono basse dosi di ASA (Grado 2C), fondaparinux (Grado 2C), o profilassi meccanica, preferibilmente con IPC (Grado 2C) rispetto a nessuna profilassi

Pazienti ad elevato rischio emorragico

- Pazienti ad alto rischio di TEV che abbiano anche elevato rischio di emorragia maggiore, o nei quali le conseguenze di un sanguinamento potrebbero essere molto gravi, si suggerisce profilassi meccanica, preferibilmente con IPC, rispetto a nessuna profilassi fino a che il rischio emorragico diminuisce e possa essere iniziata profilassi farmacologica (Grado 2C)
- Il grado di raccomandazione e l'evidenza risultano deboli, ma il buon senso clinico ci dice che è importante considerare una profilassi meccanica del TEV nel paziente ad alto rischio emorragico.

Chirurgia generale ed addomino-pelvica: che cosa NON fare

- Si suggerisce di NON utilizzare filtri cavali per la profilassi primaria del TEV (Grado 2C).
- Si suggerisce di NON eseguire sorveglianza programmata con ecografica con compressione (Grado 2C)

Chirurgia generale ed addomino-pelvica: che cosa **NON** fare

- Le indicazioni al posizionamento di un filtro cavale sono limitate ai pazienti con diagnosi di TVP arti inferiori e grave emorragia in atto o alto rischio morragico: non vi è pertanto alcuna indicazione al loro utilizzo in profilassi primaria.
- La sorveglianza con ecografia per la ricerca di TVP post chirurgica è scarsamente sensibile (bassa sensibilità dell'esame per le trombosi asintomatiche e/o distali): la strategia si dimostra pertanto inutilmente complessa e costosa, nel paziente asintomatico, non giustificandone l'utilizzo.

Chirurgia toracica

- In pazienti a rischio moderato di TEV che non siano ad elevato rischio di emorragia si suggerisce ENF o EBPM (Grado 2B), o profilassi meccanica con IPC (Grado 2 C) rispetto a nessuna profilassi
- In pazienti ad alto rischio di TEV che non siano ad elevato rischio di emorragia si raccomanda ENF o EBPM (Grado 1B). Si suggerisce che alla profilassi farmacologica venga aggiunta profilassi meccanica, con GCS o IPC (Grado 2C)

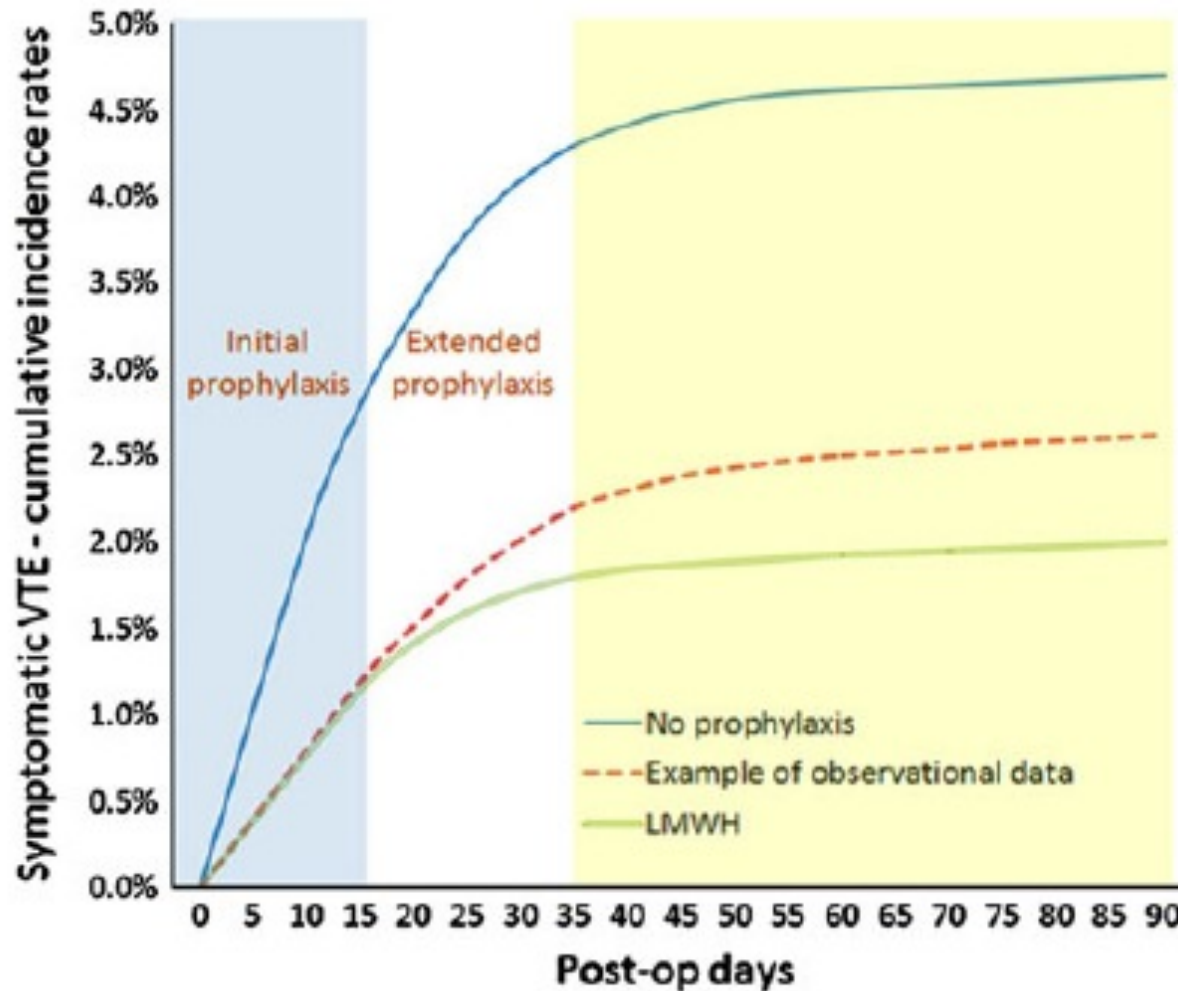
Chirurgia toracica in pazienti ad alto rischio emorragico

- In pazienti ad alto rischio di TEV e ad elevato rischio di emorragia maggiore, si suggerisce profilassi farmacologica preferibilmente con IPC, rispetto a nessuna profilassi, finchè non si riduca il rischio emorragico e sia possibile iniziare profilassi farmacologica (Grado 2C)
- La raccomandazione è pertanto analoga a quella per il paziente con chirurgia addominale.

Profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore

Osservazioni: per quanto riguarda la compressione pneumatica intermittente (IPC) si raccomanda l'uso dei soli strumenti per IPC portatili alimentati a batteria in grado di registrare il corretto tempo di utilizzo giornaliero sia nei pazienti ricoverati che ambulatoriali. E' necessario raggiungere 18 ore al giorno di utilizzo.

Incidenza stimata di TEV in pazienti sottoposti (o non sottoposti) a tromboprolifassi con EBPM in chirurgia ortopedica maggiore



Rischio stimato di TEV sintomatico, non fatale dopo chirurgia ortopedica maggiore



	<i>Profilassi iniziale, giornata post-operatoria 0-14</i>	<i>Profilassi estesa, giornata post-operatoria 15-35</i>	<i>Periodo cumulativo, giornata post-operatoria 0-35</i>
<i>Nessuna profilassi</i>	TEV 2.8% (TVP 1.8%, EP 1.0%)	TEV 1.5% (TVP 1.0%, EP 0.5%)	TEV 4.3% (TVP 2.8%, EP 1.5%)
<i>EBPM</i>	TEV 1.15% (TVP 0.8%, EP 0.35%)	TEV 0.65% (TVP 0.45%, EP 0.2%)	TEV 1.8% (TVP 1.25%, EP 0.55%)

Artroprotesi di anca o ginocchio (1)

- In pazienti sottoposti ad artroprotesi di anca (THA) o di ginocchio (TKA) si raccomanda di utilizzare per un minimo di 10-14 giorni, rispetto a nessuna profilassi, una delle seguenti strategie: EBPM, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, ENF a dosi profilattiche, dosi aggiustate di AVK, ASA (tutte grado 1B) o compressione pneumatica intermittente (IPC) (Grado 1C)
- Osservazioni: Un componente del panel di esperti dell'ACCP ha messo a verbale il suo forte ed aperto dissenso dall'utilizzo di ASA tra le opzioni di profilassi raccomandate. Concordiamo con tale forte perlessità

Artroprotesi di anca o ginocchio (2)

- In pazienti sottoposti a THA o TKA, indipendentemente dal concomitante uso di IPC o dalla durata del trattamento, si suggerisce l'uso di EBPM preferibilmente rispetto ad altri farmaci: fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban ENF (tutte Grado 2B), dosi aggiustate di AVK o ASA (tutte Grado 2C)
- Si suggerisce di prolungare la tromboprofilassi dopo dimissione fino a 35 giorni piuttosto che limitarla a 10-14 giorni (Grado 2B)
- Si suggerisce di utilizzare profilassi combinata con farmaci e IPC durante il ricovero in ospedale (Grado 2C)

Pazienti ad elevato rischio emorragico

In pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore ed aumentato rischio emorragico, si suggerisce l'uso di IPC o di nessuna tromboprofilassi, invece del trattamento farmacologico (Grado 2C)

Frattura d'anca

In pazienti sottoposti a chirurgia per frattura di anca (HFS), si raccomanda di utilizzare per un minimo di 10-14 giorni, rispetto a nessuna profilassi, una delle seguenti strategie: EBPM, fondaparinux, ENF a dosi profilattiche, dosi aggiustate di AVK, ASA (tutte Grado 1B) o IPC (Grado 1C)

Traumi ed artroscopia di ginocchio

- Si suggerisce di non attuare alcuna tromboprofilassi con farmaci, in pazienti con trauma isolato dell'arto inferiore che richiedano immobilizzazione (Grado 2C)
- In pazienti sottoposti ad artroscopia di ginocchio senza storia di pregresso TEV, si suggerisce di non attuare alcuna tromboprofilassi (Grado 2B)
- Naturalmente, tali suggerimenti riguardano pazienti che non abbiano fattori di rischio aggiuntivi per TEV (stato trombofilico noto, pregresso TEV, neoplasia maligna)

In collaborazione con



www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (**FCSA**)



METIS
Società scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005



Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del
Trattamento Antitrombotico
Formazione a Distanza per
MMG



L'impiego delle Eparine nella pratica clinica



Lezione 3

La profilassi antitrombotica
secondaria nei pazienti oncologici

Cancer and Venous Thromboembolism (VTE)

Il tromboembolismo venoso (VTE), che comprende la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, rappresenta una complicanza frequente nel paziente oncologico

VTE is a frequent complication of cancer:

- Estimated risk is 0.5%/year or 0.04%/month
- 6.5-fold increased risk with chemotherapy

Heit JA et al, Arch Intern Med, 2000

Lee AYY, Br J Haematol, 2004

Cancer-Associated Thrombosis

Il VET è una causa importante di morbilità e mortalità nei pazienti oncologici ed è in continuo incremento, poiché si è allungata l'aspettativa di vita, si usano regimi terapeutici più trombogenici e l'età di questi pazienti è più elevata.

Common cause of morbidity and mortality

- Interferes with cancer treatment
- Precipitates or prolongs hospitalization
- Increases health care resource utilization
- Adds emotional and economic burden to patients and family

Rising incidence due to improved oncology outcomes, more thrombogenic regimens, and an aging population

CLINICAL RISK FACTORS: Patient-related factors

I fattori di rischio clinici sono in parte legati alle caratteristiche demografiche ed individuali del singolo paziente, come elencato in questa diapositiva. Tuttavia altri fattori sono legate alla tipologia della malattia neoplastica (vedi prossima diapositiva).

- Advanced age
- Female gender
- Race: higher in African Americans, lower in Asians
- Prior VTE
- Patient co-morbidities (Infection, obesity, anemia, pulmonary or renal disease)
- Prolonged immobilization
- Inherited Thrombophilic factors

CLINICAL RISK FACTORS: Disease-related factors

I fattori di rischio clinici dovuti alle caratteristiche della neoplasia comprendono: il tipo e lo stadio della neoplasia, gli interventi chirurgici per la sua rimozione, le terapie antineoplastiche non chirurgiche (come la chemio- e l'ormono-terapia, l'uso di agenti immunomodulatori, l'uso di farmaci antiangiogenici), la presenza di cateteri venosi centrali, l'uso di fattori di crescita ematopoietici come l'eritropoietina.

Candidate Biomarkers

Vi sono anche una serie di marcatori biologici dello stato di ipercoagulabilità del paziente, che sono sotto valutazione, per capire se possono essere predittivi del rischio trombotico nel singolo paziente.

- Elevated pre-chemotherapy platelet count
- Elevated pre-chemotherapy leukocyte count
- D-dimer
- Tissue Factor expression by tumor cells
- Circulating tissue factor (MPs)
- Soluble P-selectin
- C-reactive protein

Clinical Risk Model for Chemotherapy-associated VTE Risk Score Based on Pretreatment Risk Factors

Risk Factors	Risk score
1. Site of cancer	
a) Very high risk cancer (stomach, pancreas)	2
b) High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
2. Platelet count $\geq 350,000/\text{mm}^3$	1
3. Hemoglobin level $< 10 \text{ g/dL}$ or use of Red cell growth factors	1
4. Leukocyte count $> 11,000 /\text{mm}^3$	1
5. BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Low risk: score 0
Intermediate risk: score 1-2
High risk: score ≥ 3

Clinical Risk Model for Chemotherapy-associated VTE Risk Score Based on Pretreatment Risk Factors

- La diapositiva precedente mostra un modello di score per il calcolo del rischio nel singolo paziente prima di iniziare la chemioterapia (score di Khorana), costruito allo scopo di individuare quei soggetti a maggiore probabilità di sviluppare trombosi in corso di queste terapie.
- Questo modello è già stato validato in diversi studi, ma anche altri modelli sono stati proposti.

Clinical Risk Model for Chemotherapy-associated VTE Risk Score Based on Pretreatment Risk Factors

We have recently developed and validated a clinical risk model for chemotherapy-associated venous thrombosis. This model includes the following risk factors:

1. The site of cancer: with a very high risk cancer category (including stomach and pancreatic CA), and a high risk cancer group (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular cancer).
2. Prechemotherapy platelet count $>350 \times 10^9/L$
3. Hemoglobin level $< 10 \text{ g/dL}$ or use of Red cell growth factors
4. Prechemotherapy leukocyte count $>11,000/mm^3$
5. BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$

WHEN thromboprophylaxis should be considered in cancer patients?

La profilassi primaria nei pazienti oncologici va considerata in occasione degli interventi chirurgici o in occasione delle terapie farmacologiche.

- Surgical treatments
- Medical treatments
- Chemotherapy
- Hormone-therapy
- Central Venous Catheters
- Supportive therapy (EPO, growth factors)
- Hospitalization, Acute Immobilization, Comorbid conditions

Prevention of VTE in Cancer Patients During High-Risk Surgical Interventions^{1,2}

La profilassi può essere fatta con le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) al dosaggio per l'alto rischio, o con l'eparina non frazionata (UFH) a dosi aggiustate in modo da ottenere un APTT di 1,5, oppure con gli anticoagulanti cumarolici (INR fra 2 e 3).

- Low-molecular-weight heparin (LMWH) at doses that are commonly recommended for major orthopaedic surgery
- Unfractionated heparin in adjusted doses (APTT = 1.5)
- Oral anticoagulants (INR = 2.0-3.0)

LMWH vs UFH thromboprophylaxis: DVT Rates in Cancer Surgical Patients

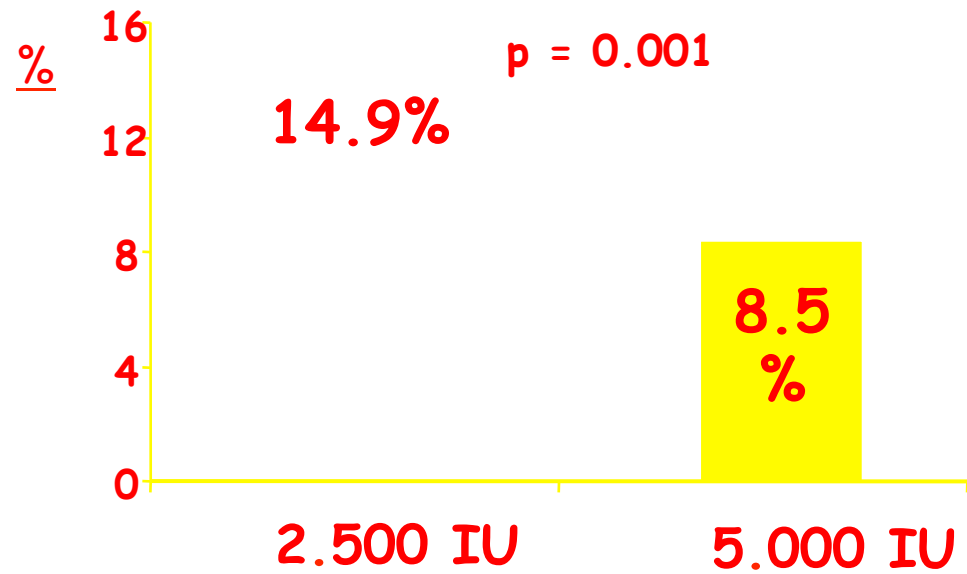
Study	LMWH	Cancer patients (%)	VTE rates (%)	
			LMWH	UFH
Bergqvist et al, 1986	Dalteparin	45	6.4	4.3
Bergqvist et al, 1988	Dalteparin	63.3	5.5	8.3
Samama et al, 1988	Enoxaparin	30	3.2	5.0
Liezorovicz et al, 1991	Tinzaparin	38.5	5.8	4.2
Kakkar et al, 1993	Dalteparin	37.6	1.26	1.30
Boneu, 1993	Reviparin	52.3	4.6	4.2
EFS group, 1988	Nadroparin	100	4.2	5.4
Gallus et al, 1993	Danaparoid	100	10.4	14.9
Nurmohamed et al, 1995	Enoxaparin	100	13.6	8.7
ENOXACAN Study Group, 1997	Enoxaparin	100	14.7	18.2

Le EBPM e l'UFH sono ugualmente efficaci nella prevenzione del TEV post-operatorio in chirurgia oncologica
Adapted from Petralia et al. 2008

LMWH Dosage

Increased LMWH dosages may provide incrementally better efficacy in preventing deep vein thrombosis (DVT). A trial comparing high- (5000 U) and low- (2500 U) dose dalteparin in the total general surgery study group and in the subgroup with active malignancies. Questo lavoro ha dimostrato per la prima volta che il dosaggio più alto di una EBPM è più efficace rispetto al dosaggio basso, senza incrementi del rischio emorragico.

Dalteparin 2.500 IU vs 5.000 IU OD
Peri-operative
2097 patients
65% patient with cancer

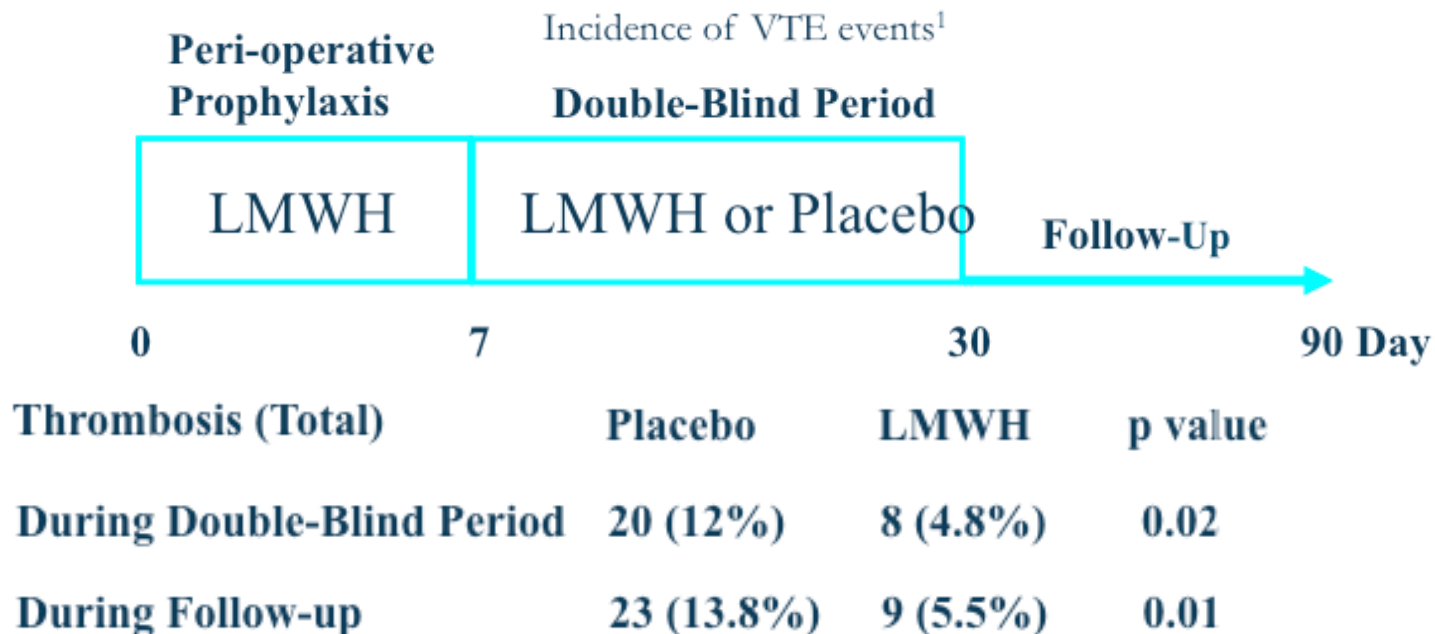


Complicanze emorragiche 3.6%

4.6% p = ns

LMWH Duration

Extended-duration LMWH (4 weeks) has been shown to provide greater efficacy than short-term (1 week) therapy in abdominal/pelvic cancer surgery patients. Questo lavoro dimostra invece che il prolungamento della profilassi fino a un mese dopo l'intervento è più efficace rispetto alla profilassi breve (7-10 giorni dopo l'intervento) nel prevenire il TEV nel periodo post-operatorio in chirurgia oncologica.



Prolonged Prophylaxis in Patients Undergoing Major General Surgery (4 Weeks After Surgery)

Sono qui riassunti i tre studi prospettici randomizzati ad oggi disponibili, che dimostrano la maggiore efficacia della profilassi prolungata in chirurgia oncologica

Clinical study	Patients (n)	Design	Therapy
ENOXACAN II¹	332	Double-blind	Enoxaparin for 6 to 10 days, followed by either enoxaparin or placebo for another 21 days
FAME²	343	Open-label	Short-term dalteparin (7 days) vs long-term dalteparin (28 days)
CANBESURE³	625	Double-blind	Bemiparin for 8 days, followed by either bemiparin or placebo for another 20 days

Recommendations: Should Patients With Cancer Undergoing Surgery Receive Thromboprophylaxis?

Le Linee Guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2007 raccomandano la profilassi peri-operatoria con EBPM o UFH in tutti gli interventi di durata superiore a 30 min.

1. All patients undergoing major surgical intervention for cancer should be considered for thromboprophylaxis.
2. Patients undergoing laparotomy, laparoscopy, or thoracotomy lasting greater than 30 minutes should receive pharmacologic thromboprophylaxis with unfractionated heparin (UFH) or low-molecular-weight heparin (LMWH) unless contraindicated.
3. Commenced preoperatively.

Recommendations: Should Patients With Cancer Undergoing Surgery Receive Thromboprophylaxis?

4. Mechanical methods may be added to pharmacologic methods but should not be used as monotherapy for VTE prevention, unless pharmacologic methods are contraindicated because of active bleeding.
5. Combined pharmacologic and mechanical prophylaxis may improve efficacy, especially in the highest-risk patients.
6. Prophylaxis should be continued for at least 7 to 10 days postoperatively. Prolonged prophylaxis should be continued for up to 4 weeks after major abdominal and pelvic surgery in patients with high-risk features such as residual disease, obesity, and previous history of VTE.

Recommendations: Should Patients With Cancer Undergoing Surgery Receive Thromboprophylaxis?

I mezzi meccanici sono raccomandati insieme alla profilassi farmacologica, ma non da soli come monoterapia, a meno che non vi siano controindicazioni all'uso di farmaci anticoagulanti.

La profilassi deve durare almeno 7-10 giorni, ma può essere prolungata fino a un mese nei casi di chirurgia addominale o pelvica maggiore ed in presenza di fattori di rischio aggiuntivi, come la presenza di malattia residua dopo l'intervento, l'obesità o una storia pregressa di TEV (ASCO 2007).

Prevention of VTE in the CANCER SURGICAL PATIENTS

- For high-VTE-risk patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer who are not otherwise at high risk for major bleeding complications, we recommend extended-duration pharmacologic prophylaxis (4 weeks) with LMWH over limited-duration prophylaxis (Grade 1B)
- Anche le Linee Guida ACCP 2012 confermano la profilassi prolungata nei pazienti oncologici sottoposti a chirurgia addominale o pelvica, sempre che non sussista un alto rischio emorragico.

Thromboprophylaxis in medical patients: HOSPITALIZED CANCER PATIENTS

- No studies designed ad hoc for cancer patients are available
- Evidence comes from Hospitalized General Medical Patients
- A number of large-scale, well-designed clinical trials have examined thromboprophylaxis in hospitalized general medical patients
- Patients with cancer constitute only a small proportion of the patients enrolled in these trials

Thromboprophylaxis in medical patients: HOSPITALIZED CANCER PATIENTS

- Per quanto riguarda le condizioni non chirurgiche, ma solo e puramente internistiche, si fa una distinzione tra il paziente oncologico acuto che viene ospedalizzato ed il paziente oncologico ambulatoriale, che si sottopone ai trattamenti chemio- e radio-terapici.
- Nei pazienti oncologici acuti ospedalizzati, la profilassi viene raccomandata, anche se non vi sono studi clinici disegnati ad hoc per questo tipo di pazienti.

Prophylaxis in ACUTELY ILL MEDICAL PATIENTS

- No randomized clinical trials designed a priori for hospitalized medical cancer patients
- Randomized, placebo-controlled trials in acutely ill hospitalized general medical patients are:
 - MEDENOX1- enoxaparin 40 mg daily
 - PREVENT2 - dalteparin 5000U daily
 - ARTEMIS3 - fondaparinux 2.5 mg daily

Prophylaxis in ACUTELY ILL MEDICAL PATIENTS

La raccomandazione alla profilassi antitrombotica nel paziente oncologico ricoverato per una complicanza internistica acuta (scompenso cardiaco, infezioni, ecc) viene mutuata dagli studi clinici, che sono stati condotti nel paziente internistico acuto in generale. I tre principali studi clinici randomizzati sono elencati in questa diapositiva, con le rispettive referenze bibliografiche, ed i farmaci utilizzati per la profilassi sono stati, rispettivamente, l' enoxaparina, la dalteparina ed il fondaparinux. Tutti e tre gli studi hanno dimostrato una riduzione tra il 45% ed il 63% degli eventi trombotici nelle due settimane di profilassi dopo l' evento acuto.

MEDICAL CANCER PATIENTS

Recommendations for VTE Prophylaxis in Hospitalized Patients with Cancer

- Hospitalized patients with cancer should be considered candidates for VTE prophylaxis in the absence of bleeding or other contraindications to anticoagulation
- Pertanto vi è un consenso dalla maggior parte delle linee guida nel raccomandare la profilassi antitrombotica nel paziente oncologico acuto ospedalizzato, a meno che non sussistano delle controindicazioni soprattutto per quanto riguarda il rischio di sanguinamento.

Recommended Dose: Venous Thromboembolism Prophylaxis

I regimi raccomandati per la profilassi antitrombotica nel paziente oncologico acuto ospedalizzato sono, oltre all'eparina non frazionata (UFH), quelli utilizzati nei tre studi clinici sopra citati, e sono elencati in questa diapositiva.

Management	Drug	Regimen
Prophylaxis Patients with cancer receiving medical or surgical treatment while staying in hospital	Unfractionated Heparin (UFH)	5000 U q 8 h
	Dalteparin	5000 U daily
	Enoxaparin	40 mg daily
	Fondaparinux	2.5 mg daily

Prevention of VTE in hospitalized medical patients



Le linee guida dell'ACCP ribadiscono l'importanza della profilassi antitrombotica nel paziente oncologico acuto ospedalizzato. Il grado delle raccomandazioni è indicato in questa diapositiva.

For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis, we recommend anticoagulant thromboprophylaxis with LMWH, low-dose unfractionated heparin (LDUH) bid, LDUH tid, or fondaparinux (**Grade 1B**)

For acutely ill hospitalized medical patients who are bleeding or at high risk for bleeding, we recommend against anticoagulant thromboprophylaxis (**Grade 1B**)

For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis who are bleeding or at high risk for major bleeding, we suggest the optimal use of mechanical thromboprophylaxis with GCS (**Grade 2C**) or IPC (**Grade 2C**), rather than no mechanical thromboprophylaxis. When bleeding risk decreases, and if VTE risk persists, we suggest that pharmacologic thromboprophylaxis be substituted for mechanical thromboprophylaxis (**Grade 2B**)

Thromboprophylaxis in medical patients AMBULATORY CANCER PATIENTS

- Open issue: “Thromboprophylaxis during chemotherapy”

Non vi è invece consenso da parte delle linee guida internazionali e nazionali nel raccomandare la profilassi antitrombotica nel paziente oncologico ambulatoriale, in corso di regimi radio-chemio-terapici. Anzi al momento la profilassi non viene raccomandata in queste situazioni, almeno non su una base routinaria.

Prevention of VTE in outpatients with cancer

In outpatients with cancer who have no additional risk factors for VTE, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (**Grade 2B**) and recommend against the prophylactic use of VKAs (**Grade 1B**)

In outpatients with solid tumors who have additional risk factors for VTE and who are at low risk of bleeding, we suggest prophylactic dose LMWH or LDUH over no prophylaxis (**Grade 2B**)

In outpatients with cancer and indwelling CVC, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (**Grade 2B**) and suggest against the prophylactic use of VKAs (**Grade 2C**)

LMWH prophylaxis during chemotherapy: new evidence

Due recenti studi clinici randomizzati contro placebo, condotti in pazienti ambulatoriali che ricevevano chemioterapia per vari tipi di tumore, hanno dimostrato l'efficacia della profilassi con la Nadroparina (studio PROTECHT) e della Semuloparina (studio SAVE-ONCO) nel ridurre gli eventi trombotici nei 4 mesi di tromboprofilassi. Tuttavia l'incidenza degli eventi trombotici nel gruppo placebo è stata relativamente bassa (3,9% e 3,4%, rispettivamente), per cui i dati sono ancora oggetto di discussione nel mondo oncologico.

Study	Patient (n=)	Tumor	Agent & Regimen
PROTECHT Agnelli et al, Lancet Oncology 2009	1150	Lung, Breast, Gastrointestina I, Ovarian, Head/Neck cancer	Nadroparin vs placebo 3,800 antiXa units sc OD for duration of chemotherapy (up to 4 months)
SAVE-ONCO Agnelli et al, NEJM 2012	3200	Lung, bladder, GI, ovary -Metastatic or locally advanced	Semuloparin 20 mg od vs placebo, until change of chemotherapy (up to 4 months)

Recommendations for Treatment

ASCO 2007

- LMWH given for at least 6 months is the preferred duration for initial and long-term treatment

ACCP 2008

- We recommend at least 3 months of treatment with LMWH for patients with VTE and cancer

NCCN 2009

- LMWH is preferred as monotherapy without warfarin in patients with proximal DVT/PE in those with advanced or metastatic cancer

Recommendations for Treatment

Per la terapia del TEV nel paziente oncologico, le EBPM si sono imposte come il trattamento di prima scelta non solo per la fase iniziale, ma anche per la fase prolungata della terapia. Le difficoltà di condurre correttamente la terapia con warfarina (a causa di frequenti interruzioni per manovre invasive, nausea associata a digiuno, insufficienza epatica, vomito e piastrinopenia secondari a chemioterapia) insieme all'evidenza di una 'resistenza' alla warfarina di questi pazienti (che avevano più ricorrenze trombotiche in corso di TAO rispetto ai pazienti non oncologici) hanno ben presto indotto una serie di studi, fra cui il più importante è lo studio CLOT (Lee et al, NEJM 2003). In questo studio dopo una fase iniziale con EBPM a dosaggio terapeutico 200 U/Kg al giorno per 1 mese, la terapia proseguiva per altri 5 mesi con $\frac{3}{4}$ del dosaggio iniziale di EBPM (per un totale di 6 mesi). Tale regime, confrontato con la terapia standard (EBPM embricata con warfarin per 5-7 giorni, seguita da warfarina INR 2-3 per un totale di 6 mesi) riduceva del 50% le recidive di trombosi in questi pazienti.

Treatment of Cancer-Associated Thrombosis

Oltre allo studio CLOT, anche gli studi CANTHANOX e LITE, hanno dimostrato la superiorità delle EBPM verso la terapia standard con warfarina nel ridurre le recidive trombotiche nel paziente oncologico.

- Major consensus guidelines recommend monotherapy with LMWH as the preferred treatment for CAT
- Recommendations are based on results of 3 open-label, randomized controlled trials
 - CANTHANOX study: enoxaparin vs warfarin
 - CLOT study: dalteparin vs warfarin or acenocoumarol
 - LITE study: tinzaparin vs warfarin

Limitations of New Oral Agents in Cancer Patients

I nuovi anticoagulanti orali (NOA) non sono ancora stati testati in questa popolazione di pazienti. Pertanto sussistono una serie di dubbi, come elencato in questa diapositiva.

- Paucity of clinical trial data
- No comparison against long-term LMWH
- Unreliable administration and absorption in patients with advanced disease and mucosal erosion
- Liver and renal dysfunction is common in cancer
- Lack of experience on management for procedures and thrombocytopenia
- Drug interactions may be clinically important
- Dose response may be different
- Lack of routine methods to measure anticoagulant effect
- Lack of antidote to reverse bleeding

Antithrombotic Therapy for VTE Disease

Le linee guida ACCP raccomandano di eseguire la terapia anticoagulante prolungata per oltre 3 mesi, e se ci sono rischi di sanguinamento di farla per 3 mesi.

- 3.1.5. In patients with DVT of the leg and active cancer, if the risk of bleeding is not high, we recommend extended anticoagulant therapy over 3 months of therapy (Grade 1B), and if there is a high bleeding risk, we suggest extended anticoagulant therapy (Grade 2B).

9th ACCP Guidelines, 2012

Antithrombotic Therapy for VTE Disease

3.3 Choice of Anticoagulant Regimen for Long-term Therapy

- 3.3.1. In patients with DVT of the leg and no cancer, we suggest VKA therapy over LMWH for long-term therapy (Grade 2C). For patients with DVT and no cancer who are not treated with VKA therapy, we suggest LMWH over dabigatran or rivaroxaban for long-term therapy (Grade 2C).
- 3.3.2. In patients with DVT of the leg and cancer, we suggest LMWH over VKA therapy (Grade 2B). In patients with DVT and cancer who are not treated with LMWH, we suggest VKA over dabigatran or rivaroxaban for long-term therapy (Grade 2B).
- Per quanto riguarda la scelta del farmaco per la terapia del TEV, le linee guida ACCP raccomandano, nei pazienti senza cancro, la warfarina per prima scelta, poi le EBPM, ed infine i NOA, anche se il grado (2C) è basso. Nei pazienti con TEV e cancro raccomandano come prima scelta le EBPM, poi la warfarina ed, infine i NOA (grado 2B).

Conclusioni

Le linee guida forniscono specifiche raccomandazioni per la profilassi e la terapia del TEV nei pazienti con cancro, tuttavia in molte circostanze i dati sono ancora limitati.

Ulteriori studi attraverso trial clinici ben condotti sono necessari.

Anche per quanto riguarda l'uso dei NOA, ulteriori evidenze cliniche sono necessarie in questo tipo di pazienti.

In collaborazione con



www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (**FCSA**)



METIS
Società scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005



Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del
Trattamento Antitrombotico
Formazione a Distanza per
MMG



L'impiego delle Eparine nella pratica clinica



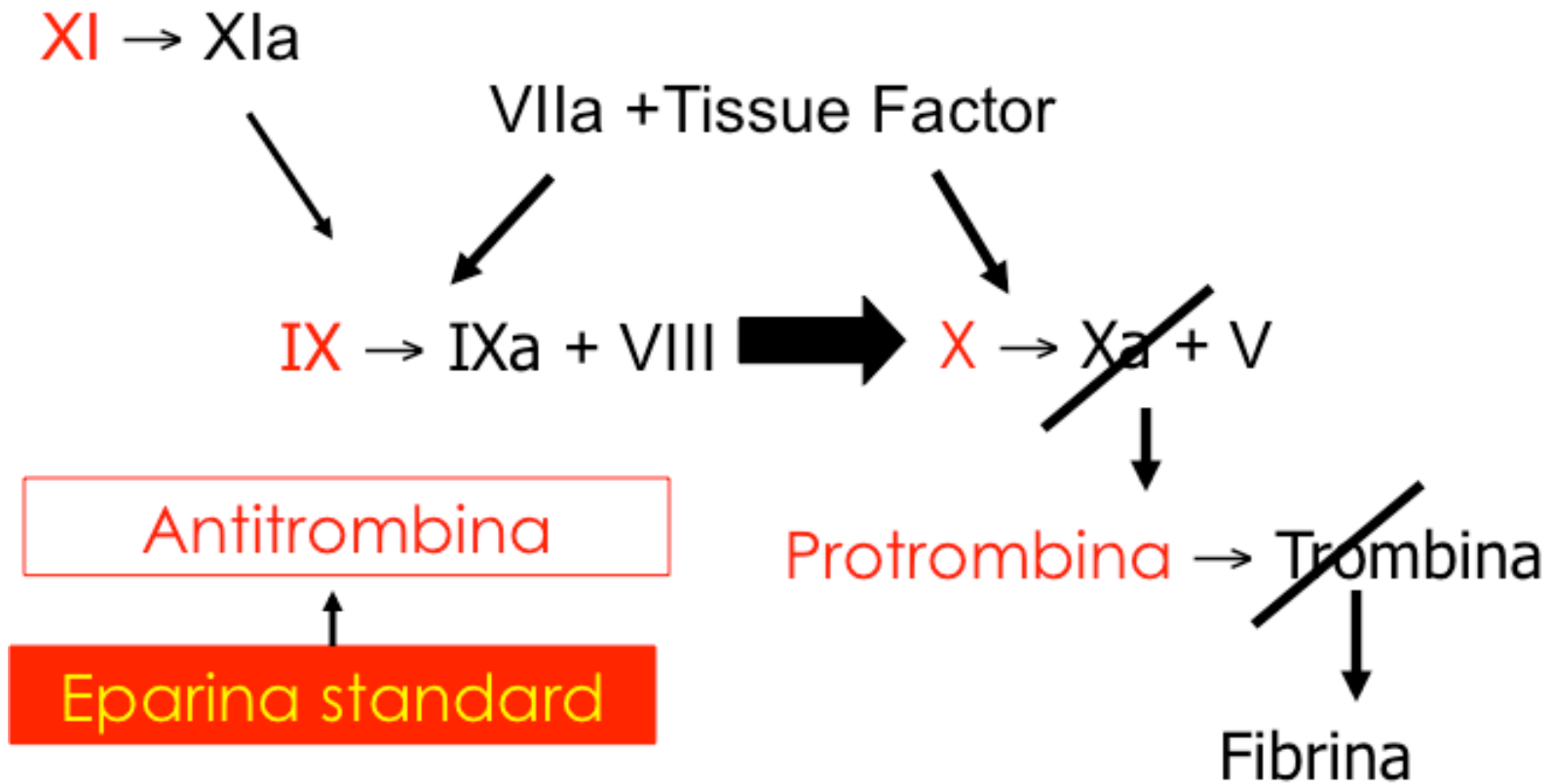
Lezione 4

Quando è necessario il monitoraggio di laboratorio nei pazienti in trattamento con le eparine

Eparina non frazionata

- L' ENF è una molecola estremamente eterogenea per quanto riguarda il peso molecolare, la sua attività anticoagulante e le proprietà farmacocinetiche. Infatti il suo peso molecolare varia da 3000 a 30000, con una media di circa 15.000.
- L'attività anticoagulante dell'ENF è mediata dal suo legame con l'Antitrombina (AT), e riguarda quindi la trombina e tutti i fattori della coagulazione che, come la trombina, agiscono come serin-proteasi, fra i quali soprattutto il fattore X.

Eparina non frazionata



Eparina non frazionata

Solo un terzo della dose di ENF non frazionata si lega all'AT, mentre il resto ha un'attività anticoagulante minima alle consuete dosi terapeutiche, ma può esercitare una diversa attività anticoagulante a dosi più elevate con un altro meccanismo, che prevede il suo legame con il Cofattore Eparinico II (HC), che pure inibisce la trombina.

- Costituita da una miscela eterogenea di catene polisaccaridiche, di origine estrattiva, di pm molto variabile
- Solo 1/3 di catene possiedono il reale sito attivo di legame con AT III
- Per contro, esse esercitano i 2/3 dell'azione anticoagulante

Eparina non frazionata

Questo significa che la maggior parte della molecola di eparina non serve per quello per cui viene usata, per cui:

- Biodisponibilità modesta
- Numerosi legami aspecifici
- Effetto imprevedibile
- Necessità di monitoraggio

Queste caratteristiche hanno importanti implicazioni cliniche, in quanto rendono imprevedibile l'attività anticoagulante dell'eparina, che quindi deve essere monitorata con test di laboratorio, fra i quali il più diffuso ed impiegato è l'APTT.

Che cosa vede l'APTT?

- L'APTT è uno dei test di base della coagulazione, ma del quale non sono sempre ben note le caratteristiche. E' un test che valuta le vie intrinseca e comune della coagulazione, e quindi di fatto è sensibile (sia pure in misura diversa) a difetti congeniti o acquisiti di tutti i fattori della coagulazione tranne il fattore VII. L'ENF a dosi terapeutiche allunga l'APTT in modo proporzionale alle concentrazioni del farmaco, e pertanto è utilizzato come semplice test per il monitoraggio dell'attività eparinica.
- L'APTT viene di solito espresso come Ratio, ovvero come rapporto fra l'APTT in secondi del campione e quello di un plasma standard di riferimento, e si ritiene che i valori terapeutici debbano essere compresi fra 1.5 e 2.5.
- Alcuni aspetti pratici di questo test vanno però ricordati.

Che cosa vede l'APTT?

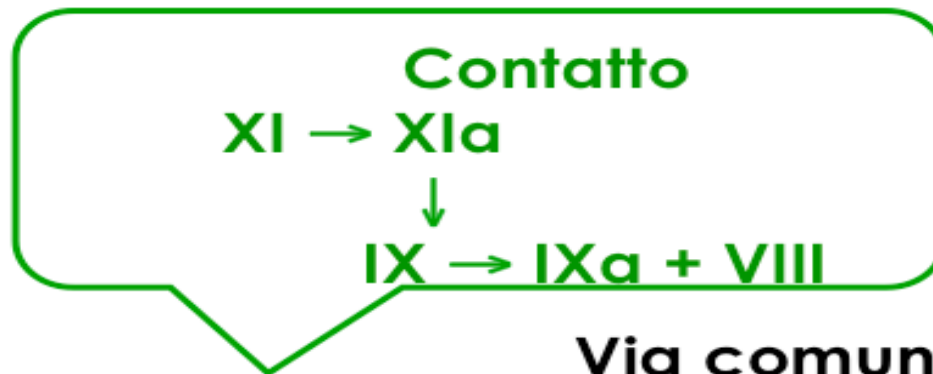
- Il primo è che in presenza di concentrazioni elevate di ENF non si modifica solo il valore dell'APTT, ma anche quello del PT, in quanto anche quest'ultimo test valuta la via comune (fattore II e X) che sono inibiti dall' ENF. Non deve quindi stupire che ad un APTT ratio di 3 o più corrispondano valori di INR>1.5 anche se il paziente non ha ancora iniziato nessun trattamento anticoagulante orale: è semplicemente effetto dell'attività anticoagulante dell'ENF.
- Un secondo aspetto rilevante è la tempistica del prelievo rispetto alla somministrazione di ENF, che è ovviamente ininfluenza se si parla di somministrazione continua per via endovenosa, ma che diventa fondamentale per la somministrazione sottocute dell'eparina calcica. In questo caso è indispensabile valutare l'APTT dopo circa 3-4 ore dalla somministrazione, in modo da potere cogliere il picco di attività del farmaco. Questo assume particolare importanza quando si vuol monitorare l'ENF per evitare fenomeni di accumulo, come nei pazienti con insufficienza renale.

Che cosa vede l'APTT?

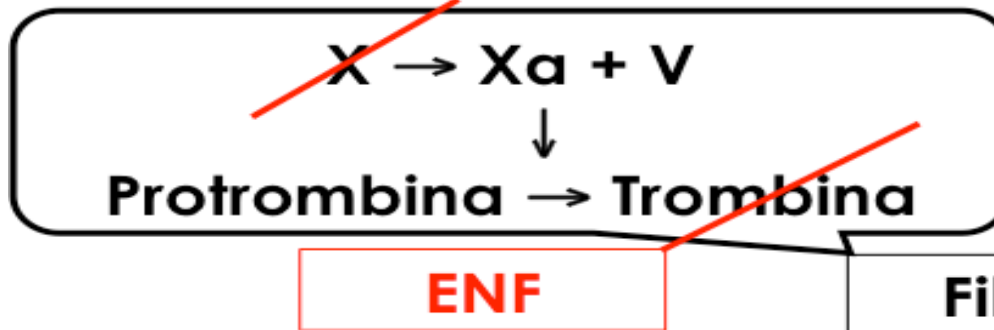
- L'ultima considerazione pratica su questo test riguarda le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM), che di norma non lo alterano neppure a dosaggi terapeutici. Un eventuale allungamento dell'APTT in corso di terapia con EBPM deve indurre a rivalutare la funzionalità renale, in quanto l'EBPM potrebbe essersi eccessivamente accumulata (e quindi riuscire a muovere anche l'APTT) a causa di un peggioramento della capacità renale di eliminare il farmaco.

Via intrinseca e via comune

Via intrinseca



Via comune



Riproduce in vitro la via intrinseca e comune

Risente di eparina non frazionata

NON risente di EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

L'eparina non frazionata é morta?

L' ENF per via endovenosa è un farmaco in pratica di esclusivo uso ospedaliero. Sul territorio si usa solo (e raramente) l'ENF calcica sc, soprattutto nei paz con insufficienza reale → ricordare che in questi pazienti si può accumulare anche ENF!

Dosaggi profilattici di ENF calcica:

- 0.2 ml (5000 UI) x 3 volte al dì

Dosaggi terapeutici di ENF calcica:

- 0.5 ml (12.500 UI) x 2 volte al dì con monitoraggi dell'APTT dopo 3-4 ore dalla somministrazione

L'eparina non frazionata é morta?

- L'unico impiego dell'ENF nella medicina del territorio riguarda l'uso della forma calcica somministrata per via s.c. a dosi terapeutiche o profilattiche (e raramente) terapeutiche.
- L'ENF calcica viene usata per lo più nei pazienti con Insufficienza Renale, nei quali correttamente si teme l'accumulo delle EBPM, soprattutto a dosi terapeutiche. Va però ricordato che anche le ENF sono eliminate per via renale, e pertanto anche l'eparina calcica si può accumulare in presenza di una funzione renale compromessa. Quello che la rende effettivamente preferibile non è quindi la mancanza di accumulo, ma la possibilità di evidenziarlo con un test facilmente disponibile come l'APTT, che tuttavia va eseguito a una distanza di tempo bene definita (3-4 ore) dall'ultima somministrazione del farmaco, in modo da valutarne il picco di concentrazione.

Meccanismo d'azione delle eparine a basso peso molecolare (EBPM)

- Da diversi anni le Eparine a basso peso molecolare (EBPM) hanno sostituito nella grande maggioranza degli impieghi clinici l'ENF. Le EBPM sono molecole eterogenee, ricavate per depolimerizzazione dell'ENF con metodiche diverse; la caratteristica comune a tutte le EBPM è di avere meno di 13 unità saccaridiche oltre alle 5 fondamentali che costituiscono il sito di legame per l'Antitrombina, e quindi di fatto la parte attiva della molecola.

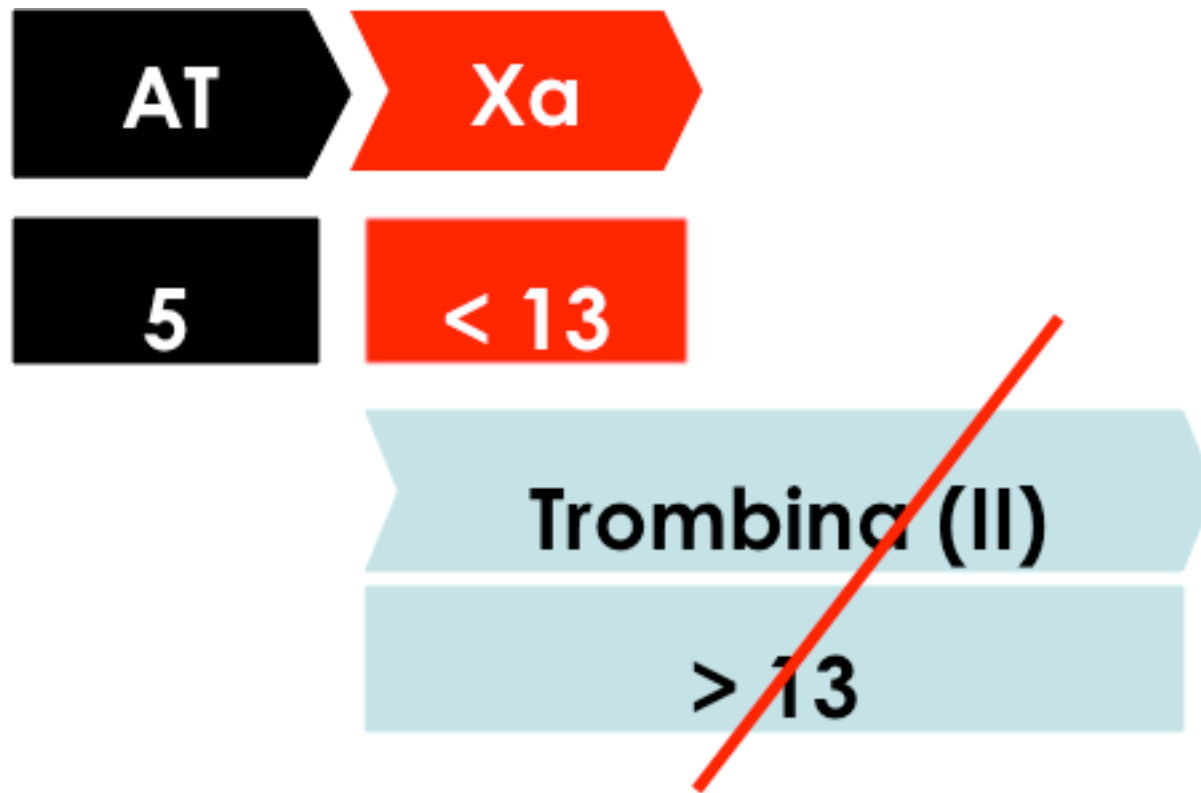
Meccanismo d'azione delle eparine a basso peso molecolare (EBPM)

- Come primo effetto di minor lunghezza della molecola le EBPM legano poco o nulla il fattore II, mentre mantengono la capacità di legare il fattore X. Questa differenza rispetto all'ENF inizialmente si era ritenuto potesse permettere di scindere l'attività anticoagulante, e quindi il rischio emorragico, dall'efficacia antitrombotica.
- In realtà questo dato non è stato confermato dai trial clinici, che hanno mostrato come le EBPM a dosi terapeutiche piene, e quindi del tutto scoagulanti, hanno un rischio emorragico non molto diverso dalla terapia dicumarolica. Questo elemento va tenuto presente per evitare di cadere nel facile errore di ritenere che le EBPM non facciano “mai” sanguinare, e che quindi possano essere usate senza particolari avvertenze proprio in quei pazienti che, per copatologie, si ritengono non essere buoni candidati al warfarin.

Meccanismo d'azione delle eparine a basso peso molecolare (EBPM)

- Come vedremo meglio più avanti, avere una normale funzionalità renale è di importanza capitale per potere smaltire questi farmaci, e occorre quindi prestare grande attenzione a questo elemento in corso di terapia con EBPM.

Meccanismo d'azione delle eparine a basso peso molecolare (EBPM)



Unità saccaridiche della molecola di eparina

Molecola più piccola = minor legame a ...

Il fatto di avere una molecola più piccola, anche se non ha dato tutti i vantaggi attesi in termini di riduzione del rischio emorragico, ha però comportato un notevole miglioramento del profilo farmacologico del farmaco, permettendo soprattutto di darlo a dosi fisse in base peso (in terapie) ed addirittura fisse senza nessun aggiustamento posologico alle dosi profilattiche, rivoluzionando di fatto le prime fasi della terapia della trombosi venosa profonda, che non richiedendo più complicati aggiustamenti della tp. eparinica endovenosa in base ai valori dell'APTT ha potuto essere effettuata anche a domicilio.

- Trombina → minor effetto emorragico (??)
- Proteine → effetto anticoagulante più prevedibile → non monitoraggio
- Macrofagi → emivita più lunga
- Piastrine → meno HIT
- Osteoblasti → meno osteoporosi

In realtà...

- Il reale vantaggio clinico delle EBPM rispetto a ENF dipende dalla maggiore biodisponibilità e dalla migliore farmacocinetica, non da un minor potenziale emorragico
- Le diverse EBPM hanno caratteristiche farmacocinetiche ed effetto anticoagulante diversi, per cui anche le posologie possono essere diverse

Posologie per l'uso profilattico e terapeutico delle principali EBPM registrate in Italia

Principi attivi	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica	<u>Chirurgia Generale:</u> 2.500 UI sc 1-2 ore prima dell'intervento poi 2.500 UI/die per 5 gg	<u>Chirurgia Generale:</u> 2.000 UI sc 2 ore prima dell'intervento poi 2.000 UI/die per 5 gg	<u>Chirurgia Generale:</u> 2.850 UI sc 2 – 4 ore prima dell'intervento poi 2.850 UI/die s.c. per almeno 7 gg	<u>Chirurgia Generale:</u> 3.200 UI sc 2 ore prima dell'intervento poi 3.200 UI/die per almeno 7 gg.	<u>Chirurgia generale:</u> 1.750 UI sc 2-4 ore prima dell'intervento poi 1.750 UI/die s.c. per 7 – 10 gg o per tutto il periodo a rischio.	<u>Chirurgia generale:</u> 2.500 UI sc 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento, ripetendo 2.500 UI /die per 7 –10 gg.
	<u>Chirurgia Ortopedica:</u> 2.500 - 5.000 UI sc 1-2 ore prima dell'intervento poi 5.000 U./die per 5-7 gg oppure 2.500 UI sc da 4 a 8 ore dopo l'intervento, poi 5.000 UI i gg successivi	<u>Chirurgia Ortopedica:</u> 4.000 UI sc 12 ore prima dell'intervento poi 4.000 UI/die per 7 – 10 gg	<u>Chirurgia Ortopedica:</u> 38 UI/Kg sc 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento poi 38 UI/Kg/die fino al 3° gg postoperatorio dal 4° gg 57 UI/Kg/die. La durata del trattamento è di almeno 10 gg	<u>Chirurgia Ortopedica e nei pz ad alto rischio:</u> 4.250 UI sc 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento poi 4.250 UI/die per almeno 10 gg	<u>Chirurgia Ortopedica e nei pz ad alto rischio:</u> 4.200 UI sc fino a 12 ore prima dell'intervento poi 4.200 UI/die sc per almeno 10 gg o per tutto il periodo a rischio.	<u>Chirurgia Ortopedica:</u> 3.500 UI sc 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento, ripetendo 3.500 UI/die per 7-10 gg dopo l'intervento
Trattamento delle TVP	200 UI/Kg/die sc o 100 UI/Kg x 2 die sc nei pz alto rischio emorragico per almeno 5 gg	100UI/Kg ogni 12 ore per 10 gg	92,7 UI/Kg ogni 12 ore per 10 gg o 171 UI/Kg/die per 10 gg	6.400 UI x2/die sc per almeno 7 – 10 gg. Questa terapia può essere preceduta da 3-5 gg di terapia con 12.800 UI per via ev lenta	175 UI/ Kg da ripartirsi in 2 iniezioni sc nelle 24 ore per 5 – 10 gg	115 UI/Kg/die sc per 7± 2 giorni (in presenza o in assenza di EP)

Posologie per l'uso profilattico e terapeutico delle principali EBPM registrate in Italia

Come detto, si tratta di molecole simili ma non identiche fra di loro, ed è quindi logico che anche i dosaggi differiscano fra le diverse EBPM. E' quindi indispensabile utilizzare questi farmaci, come del resto qualunque altro farmaco, alle dosi e con le modalità registrate per ogni specifica molecola, evitando generalizzazioni pericolose. E' anche necessario che il Medico sia consapevole che non tutte le indicazioni sono presenti in tutte le schede tecniche: ad esempio, solo enoxaparina riporta in scheda tecnica l'indicazione al suo impiego per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP, ovvero solo Nadroparina ha l'indicazione all' utilizzo nella 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] (Allegato n.1 della L.648/96).

Oltre a ciò, è opportuno che il Medico utilizzi di preferenza le molecole per le quali sono disponibili le più solide evidenze di efficacia e sicurezza.

EBPM

Si somministrano a dosi fisse, stabilite in base al peso del paziente. In genere non è necessario il monitoraggio fatta eccezione per alcuni sottogruppi:

- Insufficienza renale
- Obesità
- Sottopeso
- Bambini
- Gravidanza
- Anziani ad alto rischio emorragico

EBPM

- Come avevamo visto nella Diapositiva n 5, le EBPM per la loro maggiore biodisponibilità rispetto all'ENF si possono utilizzare a dosi fisse, stabilite in base al peso del paziente, e non richiedono di norma monitoraggio.
- In alcune categorie, tuttavia, nelle quali l'effettiva biodisponibilità può essere diversa da quella attesa, potrebbe essere utile valutare l'effettiva attività anticoagulante presente in circolo.

MONITORAGGIO EBPM (I) come e quando effettuare il controllo di laboratorio

- Dosaggio anti-Xa (metodo cromogenico)

- Profilassi v.rif. 0.2-0.4 UI anti-Xa /ml

- Terapia v. rif. da 0.6 a 1.5 UI anti-Xa /ml

NB valori diversi da quelli dell'eparina non frazionata!

- Prelievo per attività anti-Xa alla 3°-4° h dalla somministrazione
- Emocromo, prima di iniziare il trattamento, poi dopo 5-7 e 10-15 giorni di trattamento con EBPM

MONITORAGGIO EBPM (I) come e quando effettuare il controllo di laboratorio

- In questo caso non è possibile utilizzare come test l'APTT, che risente molto dei livelli di fattore II che come abbiamo visto è poco o nulla inibito dalle EBPM, a differenza della ENF, ma occorre utilizzare un test specifico che valuta l'attività anti- fattore X attivato con metodiche cromogeniche.
- Il prelievo va eseguito a 3-4 ore dalla somministrazione, in modo da potere valutare l'attività anticoagulante al picco d'azione del farmaco, ed occorre ricordare che nel monitoraggio della terapia con EBPM rientra anche un controllo dell'emocromo, al fine di escludere la rara ma gravissima complicanza della piastrinopenia da eparina, condizione che pone il paziente a potenziale rischio di vita non per emorragia ma per trombosi.

MONITORAGGIO EBPM (II)

- L'attività anti-Xa rappresenta la quota di eparina presente nel plasma ma non necessariamente ne riflette l'effetto antitrombotico o proemorragico.
- La comparabilità tra le varie metodiche anti-Xa disponibili in commercio è modesta.
- Dovrebbero esistere metodi specifici per le diverse EBPM e per l'attrezzatura utilizzata

SCC, Thromb Haemost 2002

MONITORAGGIO EBPM (II)

- In realtà il dosaggio dell'attività anti-Xa è poco diffuso nella pratica clinica, e disponibile in urgenza in pochissimi Ospedali, e questo non solo per problematiche di laboratorio, ma anche perché in realtà si tratta di un test il cui valore clinico rimane ancora da dimostrare, in quanto efficacia e sicurezza non correlano in modo lineare con i livelli osservati di attività anti-Xa.
- Si può quindi concludere che nella pratica clinica della Medicina del Territorio il monitoraggio delle EBPM con il test che valuta l'attività anti-Xa non è mai necessario, nè per dosi profilattiche nè per dosi terapeutiche del farmaco.

Raccomandazioni ACCP 2012: EBPM E INSUFF. RENALE (I)

DA Garcia et al. 9th ACCP Guidelines.

Chest 2012; 141(2)(Suppl):e24S–e43S

L'uso di EBPM a dosi profilattiche non ha comportato un aumento del rischio emorragico nei pazienti con funzionalità renale ridotta, indipendentemente dal livello di compromissione.

Livelli aumentati di attività anti-Xa sono stati osservati in pazienti in profilassi con enoxaparina a dosi profilattiche (2000 o 4000 UI una volta al dì), ma i livelli di attività anti-Xa erano comunque nei range di sicurezza e non è stata riportata una maggiore incidenza di emorragie.

Raccomandazioni ACCP 2012: EBPM E INSUFF. RENALE (I)

DA Garcia et al. 9th ACCP Guidelines.

Chest 2012; 141(2)(Suppl):e24S–e43S

- L'uso di EBPM a dosi TERAPEUTICHE si è visto essere associato ad aumento dell'attività anti-Xa e anche del rischio emorragico.
- Di conseguenza, in pazienti con severa insufficienza renale ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) che richiedono terapia anticoagulante parenterale l'ENF con monitoraggio dell'APTT è preferibile rispetto alle EBPM.
- Qualora si decidesse di utilizzare comunque le EBPM, è raccomandabile disporre di un dosaggio dell'attività anti-Xa in modo da poter evitare accumuli del farmaco potenzialmente pericolosi.

Raccomandazioni ACCP 2012: EBPM E INSUFF. RENALE (I)

DA Garcia et al. 9th ACCP Guidelines.

Chest 2012; 141(2)(Suppl):e24S–e43S

- In a prospective cohort study of critically ill patients with a wide range of renal function, including some with acute renal failure who required hemodialysis, dalteparin bioaccumulation was not observed despite repeated dosing.
- In a more recent study, sc dalteparin (5,000 IU) was given daily to ICU patients who had an estimated CrCl < 30 mL/min. There was no evidence of drug accumulation nor was the risk of bleeding increased.
- For patients with a CrCl < 30 mL/min who require pharmacologic VTE prophylaxis, manufacturer of enoxaparin recommends that 30 mg once daily be used.

Raccomandazioni ACCP 2012: EBPM E INSUFF. RENALE (I)

DA Garcia et al. 9th ACCP Guidelines.

Chest 2012; 141(2)(Suppl):e24S–e43S

- Bisogna ricordare che le EBPM hanno una eliminazione prevalentemente renale, per cui la loro emivita è prolungata in caso di riduzione della funzionalità renale. La normale emivita delle EBPM è fra le 3 e le 6 ore, con un picco di attività a 3-5 ore.
- La clearance dell'enoxaparina, una delle EBPM più usate e sulla quale si hanno più dati, è effettivamente ridotta anche a dosi profilattiche per valori di Clearance della Creatinina (CrCL) < 30 ml/min, ma ciò nonostante non è stato segnalato un aumento del rischio emorragico derivante dall'uso di dosi profilattiche di enoxaparina anche in presenza di insufficienza renale.

Formula di Cockcroft-Gault

$$\text{CrCl} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso}(\text{kg})}{\text{Creatinina} (\text{mg/dL}) \times 72} \quad (\times 0.85 \text{ se donna})$$

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

$$\text{GFR} [\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2] = \frac{32,788}{(\text{serum creatinine} [\mu\text{mol}/\text{l}])^{1.154}} \cdot (\text{age} [\text{years}])^{-0.203} \cdot (0.742 \text{ if female}) \cdot (1.210 \text{ if African-American})$$

Raccomandazioni ACCP 2012: EBPM E INSUFF. RENALE (I)

DA Garcia et al. 9th ACCP Guidelines.

Chest 2012; 141(2)(Suppl):e24S–e43S

Le due formule che riportiamo a conclusione di questo paragrafo vogliono solo ricordare l'importanza del monitoraggio della funzione renale in corso di tutte le terapie, ma particolarmente di quelle anticoagulanti con farmaci ad eliminazione renale, come le EBPM ma anche i nuovi anticoagulanti orali. Una ridotta clearance di questi farmaci è di frequente riscontro nei soggetti anziani e con polipatologie concomitanti, spesso associata a fenomeni transitori e comuni, come momenti di disidratazione per febbre o per ridotto introito di liquidi, e si associa ad un rilevante aumento del rischio emorragico, con complicanz eanche potenzialmente fatali.

E' quindi di enorme importanza rivalutare spesso la funzionalità renale in questi soggetti, specie nelle circostanze in cui è ragionevole attendersi variazioni improvvise di questo parametro.

In collaborazione con



www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (**FCSA**)



METIS
Società scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005



Trattamenti Antitrombotici & Territorio

Il Decentramento del
Trattamento Antitrombotico
Formazione a Distanza per
MMG



L'impiego delle Eparine nella pratica clinica



Lezione 5

La piastrinopenia da eparina

Diagnosi e trattamento

Trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT)

Effetto avverso all'eparina mediato da anticorpi. Può determinare complicanze tromboemboliche devastanti quali:

- embolia polmonare
- necrosi ischemiche degli arti con necessità di amputazione
- infarto del miocardio
- stroke

Patogenesi e clinica della HIT

- Le differenze nel rischio di HIT influenzano la frequenza indicata per il monitoraggio piastrinico in pazienti sottoposti a terapia eparinica
- La tendenza protrombotica nella HIT è causata da un'attivazione piastrinica immuno-mediata
- Le manifestazioni trombotiche includono sia trombosi venose che arteriose
- La frequenza della HIT tra i pazienti esposti all'eparina è più elevata con l'eparina non-frazionata (ENF) rispetto alle eparine a basso peso molecolare (EBPM) e nei pazienti chirurgici rispetto ai pazienti medici
- L'incidenza della HIT è molto bassa in gravidanza

Incidence of HIT According to Patient Population and Type of Heparin Exposure

Linkins L-A et al, Chest 2012; 141(2)(Suppl):e495S–e530S



Patient Population (Minimum of 4-d Exposure)	Incidence of HIT, %
Postoperative patients	
Heparin, prophylactic dose ^{3,4,14,25}	1-5
Heparin, therapeutic dose ²⁶	1-5
Heparin, flushes ^a	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose ^{14,25}	0.1-1
Cardiac surgery patients ^{14,27,28,29}	1-3
Medical	
Patients with cancer ^{24,30,31}	1
Heparin, prophylactic or therapeutic dose ²⁴	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose ^{26,30}	0.6
Intensive care patients ³²	0.4
Heparin, flushes ³³	< 0.1
Obstetrics patients ^{21,22,34,35}	< 0.1

Quando sospettare una HIT

- Quando la diminuzione del numero delle piastrine supera il 50% del valore basale (ottenuto prima dell'inizio del trattamento eparinico) durante i primi 5-10 giorni dopo l'inizio di un trattamento eparinico

e/o

- In caso di comparsa di complicanze trombotiche o di lesioni cutanee in sede di iniezione che si verificano durante o subito dopo un trattamento eparinico

Dal sospetto diagnostico alla diagnosi

Il sospetto diagnostico può essere meglio indirizzato seguendo uno score noto come “regola delle 4T” :

- Thrombocytopenia
- Timing (della riduzione del numero di piastrine)
- Thrombosis (o altre manifestazioni cliniche quali la necrosi cutanea in sede di iniezione, la reazione anafilattoide all’iniezione EV di eparina)
- Other cause of thrombocytopenia (assenza di altre verosimili cause di piastrinopenia)

Per approfondimenti, vedi Warkentin TE et Al, *J Thromb Haemost.* 2010 ; 8 (7): 1483 – 1485

The 4Ts Assessment Point System for Patients With Suspected HIT



Category	2 Points	1 Point	0 Points
Thrombocytopenia	> 50% fall or nadir of 20–100 × 10 ⁹ cells/L	30–50% fall or nadir of 10–19 × 10 ⁹ cells/L	< 30% fall or nadir < 10 × 10 ⁹ cells/L
Timing of platelet count fall	Days 5–10 or ≤ 1 d if heparin exposure within past 30 d	Beyond day 10 or unclear (but fits with HIT) or ≤ 1 d if heparin exposure within past 30–100 d	No recent heparin use
Thrombosis or other sequelae	Proven thrombosis, skin necrosis, or, after heparin bolus, acute systemic reaction	Progressive, recurrent, or silent thrombosis; erythematous skin lesions	None
Other cause for thrombocytopenia	None evident	Possible	Definite

Points assigned in each of four categories are totaled, and the pretest probability of HIT determined by the total points is as follows: **high**, 6 to 8 points; **intermediate**, 4 to 5 points; and **low**, 0 to 3 points.

Timing della HIT

- Le piastrine nella HIT usualmente incominciano a ridursi tra il 5° e il 10° giorno dopo l'inizio dell'eparina
- Tuttavia, in circa un quarto dei casi la conta piastrinica manifesta una brusca discesa all'inizio della terapia eparinica (pazienti che hanno avuto recente esposizione all'eparina ed hanno anticorpi per HIT circolanti, con rapida risposta anamnestic)
- Esistono casi più rari in cui la trombocitopenia inizia a manifestarsi alcuni giorni (fino a 3 settimane) dopo il termine del trattamento eparinico

Diagnosi di laboratorio

Si basa su:

- test antigenici che individuano la presenza di anticorpi per la HIT (sufficientemente sensibili e di più facile e rapida disponibilità)
- test funzionali che evidenziano un'attivazione delle piastrine (causata dagli anticorpi della HIT) in presenza di eparina (più specifici, ma di rara disponibilità in urgenza)

Limiti del laboratorio e decisioni cliniche

In molti pazienti, in attesa dei risultati del laboratorio (che potrebbero comunque non dare una certezza diagnostica) è necessario agire in base al sospetto clinico più o meno elevato

Principi di trattamento della HIT

- La somministrazione di eparina va sospesa non appena vi sia un elevato sospetto di HIT
- La terapia anticoagulante deve proseguire con farmaci anticoagulanti parenterali che non cross-reagiscano con gli anticorpi della HIT

Farmaci disponibili per la terapia della HIT

- Argatroban
- Bivalirudina
- (Lepirudina): storicamente importante, in passato ampiamente utilizzata in questa indicazione. Recentemente ne è cessata la produzione e non è più disponibile
- Fondaparinux
- Cumarinici
- “Nuovi” farmaci anticoagulanti

Solo Argatroban è attualmente registrato in Italia per la terapia della HIT. L'uso di anticoagulanti non-eparinici diversi da argatroban nella terapia della HIT conclamata va pertanto considerato off-label in Italia. Vedi successiva diapositiva per ulteriori dettagli.

Farmaci usati nella terapia della HIT

Kelton JG et al, N Engl J Med 2013;368:737-44



Agent	Clearance	Half-Life	Antidote	Dosing Regimen	Monitoring
Argatroban	Hepatobiliary	40–50 min	No	Intravenous infusion of 2.0 μg per kilogram of body weight per minute (no bolus); decrease initial infusion to 0.5–1.2 μg per kilogram per minute in patients with liver disease or critical illness or after cardiac surgery	Adjust dose to maintain activated partial-thromboplastin time at 1.5–3.0 times baseline value (maximum 10 μg per kilogram per minute)
Desirudin	Renal	2–3 hr	No	Fixed subcutaneous dose of 15 or 30 mg every 12 hr (most appropriate dose for treatment if heparin-induced thrombocytopenia has not been determined)	None required
Bivalirudin	Enzymatic and renal	25 min	No	Dose not established; 0.15–2.0 mg per kilogram per hour (no bolus) has been suggested	Adjust dose to maintain activated partial-thromboplastin time at 1.5–2.5 times baseline value
Danaparoid	Renal	24 hr	No	Intravenous bolus (1500 U if patient <60 kg; 2250 U if 60 to <75 kg; 3000 U if 75 to 90 kg; 3750 U if >90 kg) followed by intravenous infusion of 400 U per hour for 4 hr, 300 U per hour for 4 hr, then 150–200 U per hour	Adjust to anti-Xa activity of 0.5–0.8 U per milliliter (with use of danaparoid standard curve)
Fondaparinux	Renal	17–20 hr	No	5.0 mg subcutaneously once daily for patients <50 kg; 7.5 mg for 50–100 kg; 10.0 mg for >100 kg	None required

Farmaci usati nella terapia della HIT

Kelton JG et al, N Engl J Med 2013;368:737-44.

- Argatroban: registrato in Italia per la terapia della HIT con nome commerciale in Novastan;
- Desirudin: farmaco non registrato in Italia
- Bivalirudin: farmaco registrato in Italia, ma non con indicazione terapia della HIT, con nome commerciale Angiox
- Danaparoid: farmaco non registrato in Italia
- Fondaparinux: farmaco registrato in Italia, ma non con indicazione al trattamento della HIT, con nome commerciale Arixtra

Esperienza clinica nella terapia della HIT con farmaci diversi da argatroban

- Nei pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo , la maggior parte delle esperienze cliniche è stata ottenuta con bivalirudina
- Nella profilassi e nel trattamento del TEV, e nel trattamento delle sindromi coronariche acute la maggior parte delle esperienze riportate in letteratura è con fondaparinux

Cumarinici nella HIT

A causa dell'elevato rischio di gangrena venosa dovrebbe essere evitato l'uso degli antagonisti della vitamina K (AVK), almeno fino a quando, con l'utilizzo di un anticoagulante parenterale non-eparinico, si sia ottenuto un ritorno del numero delle piastrine a valori normali

“Nuovi” farmaci anticoagulanti nella HIT

- Per loro struttura, i “nuovi” anticoagulanti orali diretti (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, ed altri in via di sperimentazione) non dovrebbero interferire con i meccanismi della HIT
- Tuttavia, al momento non vi è alcuna prova e/o esperienza clinica di tale impiego
- Pertanto il loro uso nella HIT è al momento da sconsigliare, oltre a risultare off-label

HIT, complicanze emorragiche e trasfusioni piastriniche

- Il sanguinamento è un'evenienza rara nell'ambito della HIT
- Le trasfusioni piastriniche non sono indicate per la prevenzione delle complicanze emorragiche in pazienti con HIT in fase acuta
- E' possibile che le trasfusioni piastriniche contribuiscano ad aumentare il rischio di eventi tromboembolici
- Si suggerisce di somministrare concentrati piastrinici solo in caso di grave trombocitopenia associata a emorragia, o all'esecuzione di manovre invasive ad alto rischio emorragico

Monitoraggio delle piastrine per una diagnosi precoce di HIT: raccomandazioni

- In pazienti trattati con eparina con un rischio di HIT $> 1\%$ si suggerisce monitoraggio delle piastrine ogni 2-3 giorni dal giorno 4 al giorno 14 (o fino all'interruzione della terapia con eparina, se questa è più precoce)
- In pazienti trattati con eparina nei quali il clinico stima che esista un rischio di HIT $< 1\%$, si suggerisce di non monitorare il numero delle piastrine

Un recente studio (Craik ID & Cobb AG, [Br J Haematol.](#) 2013 Feb 14. doi: 10.1111/bjh.12242) dimostra ad esempio che non vi è alcuna necessità di monitoraggio routinario delle piastrine nel paziente ortopedico in profilassi con EBPM. In pratica (vedi diapositiva 4) l'uso delle EBPM non comporta quasi mai la necessità di monitoraggio routinario delle piastrine.

HIT e trombosi (HITT)

Si raccomanda di utilizzare un farmaco anticoagulante non-eparinico (prima scelta, argatroban), rispetto a proseguire la terapia con ENF o EBPM o iniziare/continuare terapia con AVK

Cumarinici nel sospetto di HIT

- Si raccomanda di non iniziare terapia con AVK fino a quando il numero delle piastrine non sia ritornato a buoni livelli (> 150.000)
- Si raccomanda che gli AVK vengano iniziati a basse dosi (< 5 mg/die di warfarin)

In pazienti con HIT confermata, si raccomanda che la terapia con AVK venga embricata per almeno 5 giorni con un anticoagulante non-eparinico e fino al raggiungimento dell'INR terapeutico

Gestione della HIT in assenza di trombosi

- La gestione ottimale rimane da definire
- Molti dei pazienti con HIT hanno una trombosi venosa clinicamente asintomatica o sono a rischio di sviluppare una trombosi venosa nei giorni successivi
- Si suggerisce comunque l'uso di argatroban o di altri anticoagulanti non-eparinici rispetto alla prosecuzione di ENF o EBPM o all'inizio/prosecuzione di AVK

HIT nel paziente cardiocirurgico

- In pazienti con HIT acuta (trombocitopenia, anticorpi per HIT positivi) o subacuta (piastrine normalizzate, ma anticorpi per la HIT ancora positivi) che richiedano cardiocirurgia urgente, si suggerisce l'uso di bivalirudina rispetto ad altri anticoagulanti non-eparinici e rispetto all'associazione eparina antiaggreganti
- In pazienti che richiedano interventi coronarici percutanei, si suggerisce l'uso di bivalirudina o argatroban

Pazienti con pregressa storia di HIT

- Quando sia dimostrata l'assenza di anticorpi per HIT, nei pazienti che richiedano cardiocirurgia, si suggerisce l'uso di eparina (solo per breve tempo) rispetto ad anticoagulanti non-eparinici
- Quando gli anticorpi per HIT siano ancora presenti e sia richiesta cardiocirurgia, si suggerisce l'uso di anticoagulanti non-eparinici

Trombosi in pazienti con storia di HIT

In pazienti con pregressa storia di HIT che manifestino una trombosi (non correlata alla HIT) e abbiano normale funzione renale, si suggerisce l'uso di fondaparinux a dose terapeutica fino al passaggio alla terapia con AVK

In collaborazione con



www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (**FCSA**)



METIS
Società scientifica
dei medici
di medicina generale
socio unico FIMMG
Piazza G. Marconi, 25
00144 Roma
tel. 0654896627
fax 0654896647
metis@fimmg.org
P.I. 05344721005