

2008



www.fcsa.it

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

Riordiniamo le idee sulle eparine

Workshop FCSA
Milano 18 gennaio 2008

Consiglio Direttivo FCSA

Guido Finazzi
Francesco Marongiu
Marco Moia
Gualtiero Palareti
Vittorio Pengo
Daniela Poli
Sergio Siragusa
Sophie Testa
Alberto Tosetto

**DOCUMENTO
FINALE**

Le eparine a basso pm sono ancora attuali ? Sono tutte uguali ?

Le eparine a basso peso molecolare (LMWH) sono glicosaminoglicani di peso molecolare medio inferiore a quello dell'eparina standard (non frazionata), ottenuti con processi diversi dalla depolimerizzazione di questa ¹.

La diversità dei processi utilizzati ha condotto ad una loro classificazione come farmaci diversi. Sono identificabili infatti delle differenze in studi farmacologici sia in vitro che in vivo. Tuttavia, hanno dimostrato un'efficacia comparabile nella profilassi e nel trattamento del tromboembolismo venoso ^{2,3}.

Il loro uso nelle sindromi coronariche acute ⁴ ha dimostrato una sostanziale equivalenza tra le LMWH testate in questo contesto clinico. E' quindi necessario che le schede tecniche dei vari prodotti in commercio riportino le indicazioni per le quali ne è consentito l'uso, con un linguaggio omogeneo e con la definizione del dosaggio adeguato alle diverse condizioni cliniche. Nel rispetto delle indicazioni cliniche riconosciute e della dose adeguata, la scelta di una eparina rispetto ad un'altra deve tenere conto di valutazioni di carattere economico.

Bibliografia

1 Hirsh J and Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 188S-203S

2 Nenci GG. Low molecular weight heparins: are they interchangeable? No. J Thromb Haemost. 2003; 1:12-3

3 Prandoni P. Low molecular weight heparins: are they interchangeable? Yes. J Thromb Haemost. 2003; 1:10-1

4 Mukherjee D, Eagle KA. The use of antithrombotics for acute coronary syndromes in the emergency department: considerations and impact. Prog Cardiovasc Dis 2007; 50:167-80

SINTESI

Le EBPM, pur se diverse fra loro, dovrebbero essere usate nelle condizioni cliniche nelle quali studi clinici controllati ne abbiano dimostrato l'efficacia (tromboembolismo venoso e sindromi coronariche acute).

Quando dobbiamo sospettare una Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT) ? Che trattamento dobbiamo fare ?

La HIT è un evento avverso secondario alla formazione di anticorpi anti-eparina-fattore piastrinico 4 indotta dall'uso di eparina non frazionata o di eparina a basso peso molecolare. La conseguenza è una attivazione piastrinica ed uno stato di ipercoagulabilità che produce un rischio aumentato per trombosi venose ed arteriose. Cardiochirurgia ed Ortopedia presentano il massimo rischio (1-3 %), minimo quello in medicina interna (0.3 %) ¹.

La HIT va sospettata:

a) in caso di riduzione delle piastrine > al 50% rispetto a un controllo precedente o < 100.000 in soggetti che abbiano ricevuto eparina non frazionata (ENF) o a basso p.m. (EBPM) entro 2 settimane;

b) se compare trombosi o necrosi cutanea in soggetti trattati entro 2 settimane. Per evidenziare una riduzione delle piastrine occorre programmare un loro monitoraggio periodico nei soggetti trattati con ENF o EBPM, la cui frequenza è correlata al grado di rischio (alto, intermedio,

basso) della possibile comparsa di HIT (variabile a secondo del tipo di eparina, durata trattamento, tipo di paziente, tempi di insorgenza).

Quando si formula il sospetto di HIT occorre: a) stimare la probabilità pre-test della sua presenza impiegando lo score delle 4 T² (trombocitopenia, tempo di comparsa, presenza di trombosi, altre cause plausibili); b) avere prima possibile il risultato di un test di laboratorio per l'accertamento della presenza/assenza di anticorpi anti PF4.

Il trattamento durante la fase di sospetto (prima di avere una conferma di laboratorio) è variabile a secondo della probabilità pre-test: a) bassa = proseguire il trattamento in corso con attenta sorveglianza del paziente; b) moderata = sostituire ENF o EBPM con lepirudina o fondaparinux alle dosi profilattiche o terapeutiche secondo l'indicazione clinica alla base della terapia; c) alta o confermata la presenza = sostituire ENF o EBPM con lepirudina (o fondaparinux) alle dosi terapeutiche anche in assenza di trombosi.

La lepirudina ha l'indicazione per il trattamento della HIT. Occorre usare l'APTT per il suo monitoraggio. E' da impiegare con cautela a causa del rischio di sanguinamento³.

Il Fondaparinux appare un trattamento idoneo al trattamento della HIT in quanto non è da considerare fuori indicazione dal momento che il suo utilizzo è ammesso per il trattamento iniziale della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare. In altre parole utilizzando il Fondaparinux non si sta curando la HIT ma la trombosi in termini sia di profilassi (riduzione della conta piastrinica in assenza di trombosi) o di trattamento. Un solo report è stato pubblicato circa l'induzione di HIT da parte del Fondaparinux⁴ mentre sono disponibili studi in cui si dimostra sia l'assenza di cross-reazione con anticorpi anti-eparina-PF4 sia il successo del trattamento in piccole serie di pazienti^{5,6}.

Bibliografia

- 1 Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21: 589-607
- 2 Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. Br J Haematol. 2003; 121:535-55
- 3 Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126 (3 Suppl): 311S-337S
- 3 Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. Blood. 2005; 105:139-44
- 4 Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. N Engl J Med. 2007; 356:2653-5
- 5 Papadopoulos S, Flynn JD, Lewis DA. Fondaparinux as a treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. Pharmacotherapy 2007; 27:921-6
- 6 Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost 2008; 99:208-14

SINTESI

La HIT è una complicanza temibile, pur se rara, del trattamento con eparina non frazionata o a basso pm. Lo score delle 4T è semplice da usare ed aiuta nel sospetto diagnostico. Il laboratorio del proprio Ospedale dovrebbe essere in grado di dosare rapidamente gli anticorpi anti-PF4. Se così non è bisogna adoperarsi perché questo dosaggio venga implementato. Il Fondaparinux appare un trattamento adeguato.

Le eparine a basso pm possono essere usate in gravidanza ?

Le indicazioni all'utilizzo dell'eparina in gravidanza prevedono sia la terapia della trombosi (in particolare del tromboembolismo venoso in gravidanza) che la prevenzione primaria o secondaria del tromboembolismo, arterioso o venoso. L'uso dell'eparina (sia non frazionata che a basso peso molecolare) è peraltro ancora considerato non sicuro, e al momento le schede tecniche delle specialità contenenti eparina ne sconsigliano l'utilizzo durante la gravidanza o l'allattamento.

L'appropriatezza dell'uso delle eparine in gravidanza deve tenere conto: 1) della sicurezza di tali farmaci in termini di complicazioni materne (emorragia, piastrinopenia da eparina, osteopenia) e fetali (malformazioni, emorragia); 2) dell'efficacia nella terapia e profilassi antitrombotica nella madre; 3) della sicurezza materno-fetale delle terapie alternative attualmente disponibili (dicumarolici).

Pur in assenza di studi di elevata qualità, l'analisi della letteratura disponibile mostra per i punti sopra esposti^{1, 2, 3}:

- a) Le eparine a basso pm sono efficaci nel trattamento e nella profilassi del tromboembolismo venoso in gravidanza. Il loro uso comporta un rischio emorragico (emorragie maggiori e minori) nella madre di circa l'1%; un rischio di piastrinopenia da eparina non superiore allo 0.5 %; un rischio non aumentato di osteopenia;
- b) il rischio di malformazioni fetali non appare aumentato rispetto ad ASA o placebo nelle pazienti con trombofilia o sindrome da anticorpi antifosfolipidi; il rischio di emorragie fetali appare essere nullo.
- c) una possibile minore efficacia dell'eparina rispetto al warfarin nella prevenzione della trombosi di valvola meccanica nelle gravide.
- d) un rischio di embriopatia e di emorragia fetale intorno al 6 % in seguito all'esposizione al warfarin tra la 6° e la 12° settimana di gestazione o in prossimità del parto⁴.

Bibliografia

1 Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005; 106:401-7

2 Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG*. 2001; 108: 1134-40

3 Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy--how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:573-7

4 Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. 2000; 160:191-6

SINTESI

L'utilizzo dell'eparina (non frazionata o a basso peso molecolare) appare essere sicuro in gravidanza; l'efficacia è più che accettabile per la profilassi e terapia del tromboembolismo venoso, mentre la prevenzione del tromboembolismo arterioso nelle pazienti gravide con protesi valvolare meccanica con eparina deve essere più attentamente valutata. E' inoltre possibile l'allattamento durante il trattamento con eparine a basso pm. Le schede tecniche delle eparine a basso pm dovrebbero essere riviste alla luce di quanto sopra riportato.

Possiamo usarle in sostituzione dei cumarinici ? Possiamo usarle quando pensiamo che il rischio emorragico da cumarinici sia troppo elevato ?

L'uso delle Eparine a basso PM (EBPM) in sostituzione della Terapia Anticoagulante Orale è generalmente preso in considerazione quando la TAO non può essere eseguita (per gravidanza, procedure chirurgiche invasive ad alto rischio emorragico) o nei pazienti in cui è prevedibile che le EBPM possano avere una maggiore efficacia e sicurezza (nei pazienti neoplastici). Non da ultimo, le EBPM, che risultano essere più maneggevoli della TAO in quanto non richiedono monitoraggio, possono permettere una riduzione (o assenza) della durata del ricovero ospedaliero nel caso di un paziente affetto da Tromboembolismo Venoso acuto (TEV). Tuttavia, se è vero che studi di meta-analisi hanno evidenziato che le EBPM sono almeno efficaci e sicure quanto la TAO nella prevenzione a lungo termine del TEV^{1, 2}, potendo essere impiegate con successo nel trattamento domicilio^{3, 4}, i composti usati negli studi sono eterogenei per proprietà farmacologiche ed intensità di trattamento. In altre condizioni patologiche differenti dal TEV (prevenzione embolismo in donne gravide portatrici di protesi valvolare meccanica), l'uso delle EBPM è stato meno efficace (ma più sicuro per il feto) della TAO^{5, 6}. Recenti investigazioni hanno evidenziato che la non ottimale anticoagulazione orale nel primo trimestre di terapia è associato ad un aumentato rischio di recidiva di TEV⁷. Pertanto, in un paziente in cui si possa prevedere una ridotta *compliance* (o instabilità) alla TAO, l'uso delle EBPM può essere indicato. Allo stato attuale, l'indicazione delle EBPM per la prevenzione secondaria del TEV è relativamente forte nei pazienti oncologici, nei quali la TAO risulta meno efficace^{8, 9, 10}.

Bibliografia

- 1 Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003;1:1906-13.
- 2 van der Heijden, JF. Hutten, BA. Buller et al. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. [Systematic Review] *Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4, 2007.
- 3 Othieno, R. Abu Affan, M. Okpo, E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. [Systematic Review] *Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4, 2007.
- 4 Siragusa S, Arcara C, Malato A. et al. Home therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cancer patients. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 4:iv136-139.
- 5 Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM et al. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2003; 163: 694-8.
- 6 Seshadri N, Goldhaber SZ, Elkayam U. The clinical challenge of bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves: an evidence-based comparative review focusing on anticoagulation options in pregnant and nonpregnant patients. *Am Heart J* 2005; 150:27-34
- 7 Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al. Poor anticoagulation quality in the first 3 months after unprovoked venous thromboembolism is a risk factor for long-term recurrence. *J Thromb Haemost*. 2005;3:955-61.
- 8 Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484-3488
- 9 Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.

10 Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002 ; 162:1729-35.

Le eparine a basso pm sono risultate efficaci quanto la TAO nel trattamento del TEV, anche a domicilio. Si chiede quindi che il loro utilizzo a lungo termine possa realizzarsi sia in pazienti con difficoltà a praticare la TAO sia in quelli con neoplasia.

Possiamo usarle in chirurgia ?

L'interruzione della TAO in occasione di interventi chirurgici o manovre invasive può aumentare il rischio tromboembolico; la sua continuazione può invece aumentare il rischio di emorragie. La scelta del trattamento sostitutivo più idoneo dipende dal bilancio fra il rischio di trombosi inerente alla condizione clinica per la quale è stata prescritta la TAO e il rischio emorragico legato principalmente al tipo e alla sede dell'intervento, oltre che alle condizioni cliniche generali del paziente.

L'eparina non frazionata e/o a basso peso molecolare è stata largamente impiegata come trattamento sostitutivo, con diversi schemi terapeutici. Anche se la qualità degli studi è risultata non elevata ¹, in generale si può affermare che l'eparina a basso pm ha dimostrato di essere almeno equivalente all'eparina non frazionata ². Gli eventi tromboembolici ed emorragici, sono stati riportati rispettivamente con una percentuale intorno al 2 % o tra l'1.75 ed il 2.6 % per interventi di chirurgia maggiore, secondo alcuni, ^{3,4} ma intorno al 20 % (sanguinamento maggiore) secondo altri ⁴. Queste discrepanze sono dovute al fatto che il tipo di pazienti, le procedure invasive o chirurgiche, il regime terapeutico utilizzato ed il tipo di eparina variavano significativamente. Questo spiega perché non esista al momento un consenso generale sullo schema ottimale da raccomandare.

Tuttavia, dal momento che la sostituzione della terapia anticoagulante orale con eparina rappresenta un aspetto pratico di tutti i giorni, si suggerisce, in generale, la sospensione della TAO circa 4 giorni prima dell'intervento chirurgico e l'uso di eparina, principalmente eparina a basso pm, a dosi profilattiche per i pazienti a basso rischio tromboembolico e a dosi terapeutiche o intermedie (circa 70% della dose piena) per i casi ad alto rischio ^{6,7}. La scelta tra eparina non frazionata ed eparine a basso pm dovrebbe ricadere sulle seconde in quanto il loro utilizzo non prevede monitoraggio di laboratorio mediante la determinazione dell'APTT. Ne deriva un più facile e più economico utilizzo nella pratica quotidiana in quanto si evita il lavoro del laboratorio (anche notturno) e si consente ai pazienti di stare a casa nei giorni immediatamente antecedenti l'intervento invasivo o chirurgico. L'eparina non frazionata dovrebbe essere però utilizzata in pazienti con insufficienza renale severa (FG <30 ml/min.) ⁸.

Bibliografia

1 Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. Arch Intern Med 2003; 163:901-8.

2 Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Spandorfer J, Douketis J, Jacobson A, Frost FJ; REGIMEN Investigators Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. J Thromb Haemost 2006; 4:1246-52.

3 Malato A, Saccullo G, Anastasio R et al. Perioperative bridging therapy with low molecular weight heparin in patients requiring interruption of long-term oral anticoagulant therapy. *Haematologica* 2006; 91 (Suppl.2):c33

4 Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004; 164:1319-26.

5 Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost.* 2007;5:2211-8.

6 FCSA. Guida alla terapia con anticoagulanti orali. VI Edizione 2007, pp. 101-113

7 Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of vitamin K antagonists: the VII ACCP Conference. *Chest* 2004; 126: 204S-233S

8 Hirsh J and Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S-203S.

SINTESI

Non esiste ancora un consenso circa le modalità ottimali per la sospensione della terapia anticoagulante orale e la sua sostituzione con eparina in occasione di procedure invasive o interventi chirurgici. Tuttavia, da un punto di vista pratico, dovendo comunque effettuare il cambiamento del trattamento anticoagulante, le eparine a basso pm sono da preferire, in generale, all'eparina non frazionata.

Hanno bisogno di monitoraggio di laboratorio ? E quando ?

Le eparine a basso pm hanno dimostrato di essere più efficaci dell'eparina non frazionata nel trattamento iniziale del tromboembolismo in termini di riduzione di recidive, di sanguinamento maggiore e di mortalità ¹. A differenza dell'eparina non frazionata le eparine a basso pm svolgono la loro attività anticoagulante soprattutto attraverso un'attività anti-Xa. L'utilizzo di un monitoraggio di laboratorio mediante il dosaggio dell'attività anti-Xa non è ritenuto necessario quando vengono impiegate le eparine a basso pm dal momento che non è stata evidenziata una correlazione tra i suoi livelli ed eventi avversi come il sanguinamento e la retrombosi ². Tuttavia gli studi clinici hanno generalmente escluso diverse tipologie di pazienti quali: donne in gravidanza, grandi obesi, soggetti in sovrappeso o sottopeso e pazienti con insufficienza renale severa. In tutte queste condizioni patologiche la farmacocinetica delle eparine a basso pm può cambiare rendendo la dose di eparina a basso pm somministrata non adeguata per una ottimale prevenzione del tromboembolismo e meno sicura in termini di sanguinamento maggiore. Da qui la possibilità, in questi pazienti, di utilizzare la determinazione dell'attività anti-Xa alla 4a ora dalla somministrazione sotto-cutanea. Si ritiene che il rischio di sanguinamento sia significativo quando l'attività anti-Xa sia superiore ad una attività anti-Xa intorno a 1.0 UI/ml per quanto riguarda il trattamento del tromboembolismo venoso ². Il dosaggio dell'attività anti-Xa può essere effettuato mediante metodica che utilizzi un substrato cromogenico senza aggiunta di antitrombina. Tuttavia occorre ricordare che: a) il test non è standardizzato, b) la metodica richiede una calibrazione con il tipo di eparina che si utilizza, c) diversi livelli di attività anti-Xa possono essere trovati impiegando differenti metodiche cromogeniche ³, d) il livello del picco alla 4a ora può essere diverso a seconda del tipo di eparina impiegato. e) L'attività anti-FXa rappresenta la quota di eparina presente nel plasma, ma non necessariamente ne riflette l'effetto antitrombotico e) l'attività antiXa può non rappresentare esclusivamente l'effetto anti-trombotico

delle LMWH, in quanto le stesse hanno azione sulla funzione piastrinica e sul rilascio di TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*). Recentemente un dibattito si è svolto in letteratura se il dosaggio dell'attività anti-Xa serva o meno nella pratica clinica ^{4,5}.

Bibliografia

1 van Dongen, C.J. van den Belt, AGM. Prins, MH. Lensing, AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. [Systematic Review] Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4, 2007

2 Hirsh J and Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S-203S

3 Kovacs MJ, Keeney M. Inter-assay and instrument variability of anti-Xa--results. *Thromb Haemost* 2000; 84: 138.

4 Bounameaux H, de Moerloose P. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? No. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 551-4

5 Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost* 2004;2: 547-50

SINTESI

L'utilizzo del dosaggio dell'attività anti-Xa è ancora discusso. Il test può però essere utile in quelle condizioni nelle quali si prevede o si sospetta un sovra o sottodosaggio delle eparine a basso pm.

Il Fondaparinux potrà sostituirle ?

Il Fondaparinux è un pentasacchide sintetico contenente unicamente le 5 unità saccaridiche capaci di interagire con l'antitrombina per ottenere una ottimale inibizione del fattore Xa. Non si lega alle proteine plasmatiche e non induce inibizione della funzione piastrinica. Ha una lunga emivita (17-20 ore) ed è eliminato interamente per via renale. Lo si somministra sotto-cute una sola volta al giorno ¹. Inizialmente è stato impiegato in ortopedia risultando più efficace dell'enoaparina nella profilassi del tromboembolismo venoso riducendo gli eventi trombotici in una percentuale del 50 % . Questo dato è il risultato di una meta-analisi che ha preso in considerazione 4 studi ². Il sanguinamento tuttavia, pur se non significativamente, è risultato maggiore nei gruppi di pazienti trattati con Fondaparinux (2.6 % versus 1.7 %). Interessante è stato il risultato ottenuto dal Fondaparinux nella prevenzione primaria del tromboembolismo venoso in pazienti con malattie internistiche ³ : è stata ottenuta una riduzione importante (circa il 50 %) degli eventi dopo un periodo di trattamento da 6 a 14 giorni. In questo studio il Fondaparinux è stato utilizzato contro placebo, fatto questo criticabile dal momento che è noto fin dal 1999 (studio MEDENOX) che le eparine a basso pm sono risultate efficaci in questo tipo di pazienti. Quando il Fondaparinux è stato impiegato nel trattamento iniziale dell'embolia polmonare in pazienti emodinamicamente stabili ha dimostrato di essere efficace e sicuro almeno quanto l'eparina non frazionata somministrata i.v. ⁴. Anche quando il Fondaparinux è stato impiegato nel trattamento iniziale della trombosi venosa profonda ha dimostrato di essere efficace e sicuro almeno quanto l'enoaparina ⁵. Ancora, il Fondaparinux è risultato simile all'enoaparina in termini di prevenzione dell'infarto e della morte nelle sindromi coronariche acute (senza ST elevato) risparmiando eventi emorragici in maniera significativa ⁶. Le linee guida

della Società europea di cardiologia del 2007 pongono il Fondaparinux tra i farmaci anticoagulanti che possono essere impiegati nell'infarto del miocardio senza ST elevato ⁷. Anche nell'infarto con ST elevato il Fondaparinux si è rivelato più efficace dell'eparina non frazionata riducendo significativamente gli eventi avversi come la morte ed il reinfarto senza aumentare il rischio emorragico. Non si è però dimostrato ugualmente efficace nei pazienti che sono stati sottoposti ad angioplastica primaria ⁸. Il Fondaparinux è un farmaco anticoagulante che potrà sostituire le eparine a basso pm considerando i risultati fino ad ora ottenuti sia nella trombosi venosa sia in quella arteriosa. Tuttavia questo potrà avvenire solo dopo studi di fase IV (*post-marketing*) e solo dopo aver ben valutato i costi. Occorre infine ricordare che il Fondaparinux non dovrebbe essere somministrato in pazienti critici (rischio emorragico significativo ed insufficienza renale). Infine l'assenza di antidoto potrebbe costringere ad avere a disposizione il fattore VII attivato, particolarmente costoso, che si è dimostrato efficace nell'annullare l'attività anticoagulante di questo pentasaccaride ⁹.

Bibliografia

1 Bauer KA. New anticoagulants. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;450-6

2 Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI. Et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med 2002; 162: 1833-40

3 Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; 332:325-9.

4 Büller HR, Davidson BL, Decousus H. et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism N Engl J Med. 2003; 349: 1695-702

5 Büller HR, Davidson BL, Decousus H. et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2004; 140:867-73

6 Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2006; 354:1464-76

7 Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary syndromes. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary. Eur Heart J. 2007; 28:1598-660

8 Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA. 2006; 295: 1519-30

9 Lisman T, Bijsterveld NR, Adelmeijer J et al. Recombinant factor VIIa reverses the in vitro and ex vivo anticoagulant and profibrinolytic effects of fondaparinux. J Thromb Haemost. 2003; 1: 2368-73.

SINTESI

Il Fondaparinux si è dimostrato anticoagulante efficace nel trattamento del tromboembolismo venoso e delle sindromi coronariche acute. Potrà sostituire le eparine dopo attenta valutazione dei costi e del suo impatto nella pratica di tutti i giorni.

Perché in Italia le eparine hanno indicazioni diverse ? Quali eparine possiamo usare nel trattamento dell'embolia polmonare ?

Viste alcune incongruenze presenti nelle schede tecniche delle eparine (eparina non frazionata ed eparine a basso peso molecolare), si ritiene utile una loro revisione.

Obiettivi di tale revisione dovrebbero essere la razionalizzazione e la semplificazione dei testi:

- a) che possano immediatamente tradursi in un comportamento del medico sul piano pratico; frasi del tipo: “da usare con particolare cautela...” o “qualora il rischio non superi il beneficio..” non sembrano pertinenti con lo scopo.
- b) che uniformino i termini utilizzati: riteniamo che la dizione “tromboembolismo venoso” in luogo di “trombosi venosa profonda - embolia polmonare in pazienti con trombosi venosa profonda” sia più corretta e rispondente ai risultati degli studi clinici tanto per la profilassi che per la terapia.
- c) che prevedano di inserire tra le indicazioni tutti i “clinical needs” nei quali i farmaci abbiano dimostrato efficacia almeno pari a quella del comparatore (eparina non frazionata). Un'ipotesi percorribile è quella di uniformare le indicazioni delle eparine a basso PM a quelle del farmaco d'origine (eparina non frazionata) in quanto tutti gli studi pubblicati hanno sostanzialmente confermato efficacia e sicurezza almeno pari al farmaco d'origine
 - o Nel caso specifico dell'embolia polmonare, singoli studi, metanalisi e raccomandazioni basate sull'evidenza (ACCP) indicano che le eparine a basso PM sono almeno altrettanto efficaci e sicure e più convenienti rispetto all'eparina per via endovenosa nelle terapia dell'embolia polmonare non massiva.
- d) che evidenzino le non-indicazioni, cioè il vero uso improprio delle eparine.

Riteniamo necessario porre attenzione al fatto che limitare le indicazioni delle eparine alle sole patologie per le quali esista un grado di evidenza elevato, escludendo le altre (con un grado di evidenza meno elevato, come ad esempio le protesi valvolari cardiache nelle donne gravide) porrebbe gravi ostacoli alla pratica clinica, a danno del paziente, soprattutto in assenza di valide alternative terapeutiche. E' da enfatizzare che alcune indicazioni risultano “orfane”, con basso grado di evidenza, per il disinteresse economico delle aziende a finanziare ricerca ed a richiedere registrazione di indicazioni in settori ritenuti marginali ed economicamente non-remunerativi. Un confronto preliminare delle Autorità Regolatorie con le Società Scientifiche su questi argomenti sembra opportuno, nell'interesse dei pazienti.

