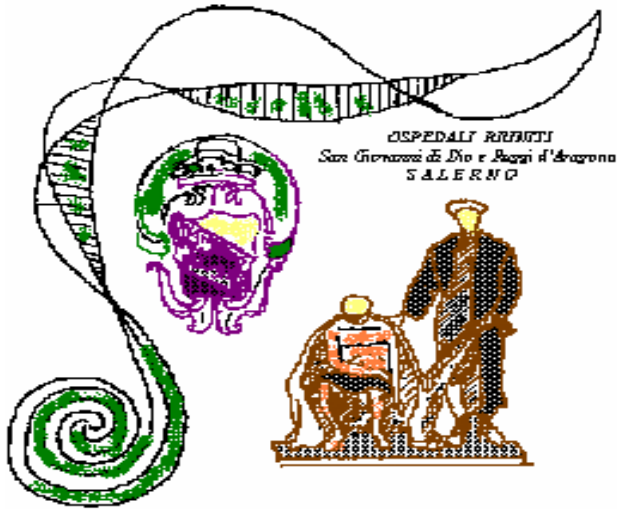


Azienda Ospedaliera Universitaria
“San Giovanni di Dio e Ruggi d’ Aragona”
Salerno



Ruolo delle EBPM e del Fondaparinux nell’era dei NAO

Dott. Massimo Frigino

Servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Unità Semplice Emostasi e Trombosi
Centro FCSA n° 217

Salerno 07 Ottobre 2016

ANTICOAGULANTI

Parenterali

Eparine/Fondaparinux

Inibitori diretti



Orali

AVK

NAO



Eparine/NAO

Utilizzi comuni

Profilassi e terapia

TVP

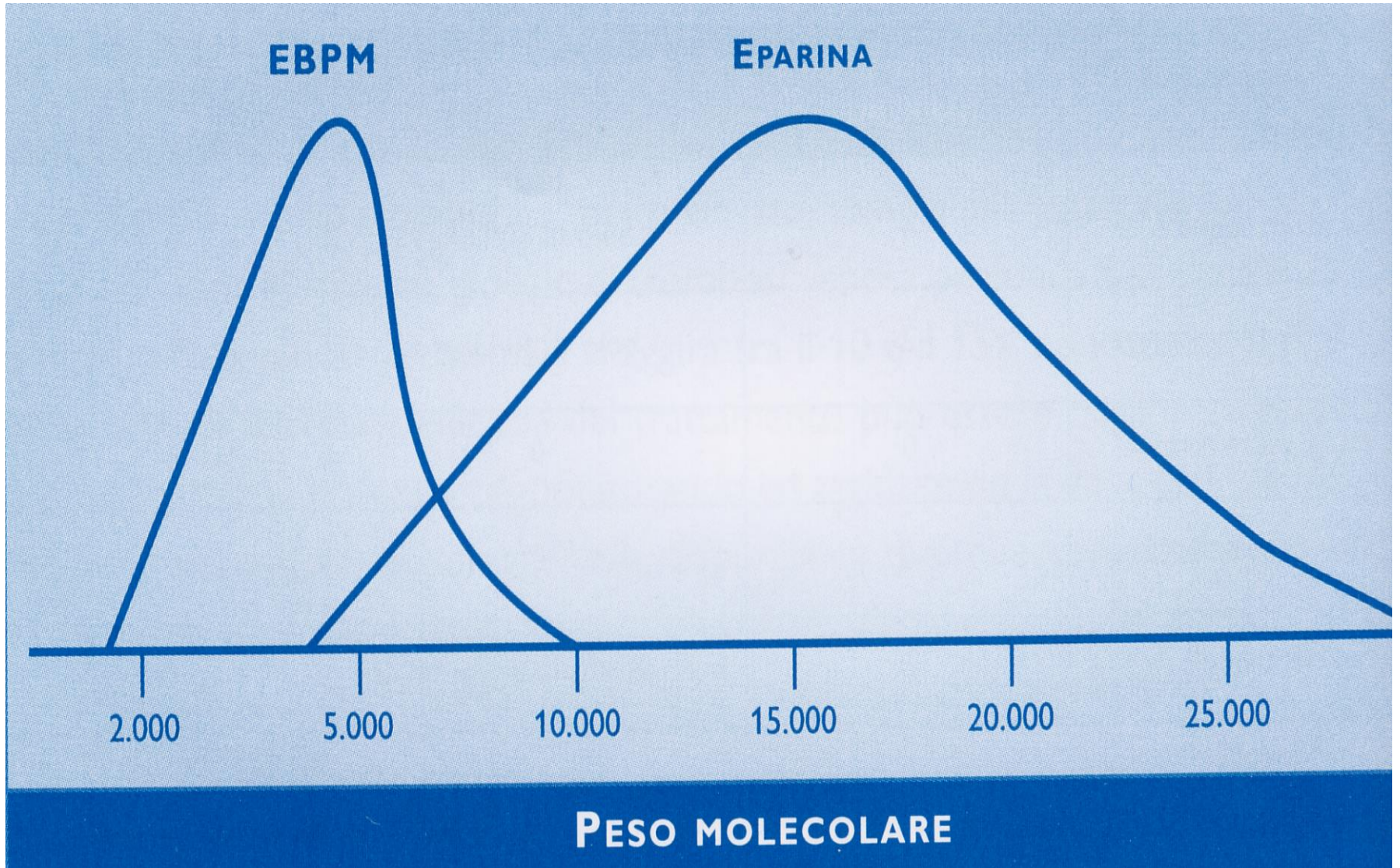
TE in FANV



Eparine

- **ENF** non frazionata: miscela di mucopolisaccaridi, ricchi di gruppi solforici, a vario PM(3.000-30.000 D). **Pentasaccaride** + almeno 13 unità saccaridiche (>18 unità saccaridiche). Estratti da polmone di bue o intestino di maiale.
- **EBPM** frazionamento delle NF(2.000-9.000 D) chimico o enzimatico. **Pentasaccaride** + <13 unità saccaridiche (<18 unità saccaridiche)
- **FONDAPARINUX** (1.7728 D) **Pentasaccaride** (sintetico)
[GlcNAc/NS(6S)-GlcA-GlcNS(3S,6S)-IdoA(2S)-GlcNS(6S)]

Eparine



Eparine NF

La complessità della catena, caratterizza il legame alle proteine plasmatiche, all'endotelio ed ai macrofagi, l'emivita, l'effetto e l'escrezione.

Somministrazione ev o sc

Maggiore legame alle Proteine, agli osteoclasti, macrofagi, endotelio, (inattivata e con Cmax!) ed escreta con le urine (forma inattiva + forma attiva).

Monitorata con l' aPTT (Ratio 1,5-2,5)

Emivita breve (30-150 min)

Antidoto: solfato di protamina (1mg x 100U)

Azione: lega AT, inibisce FXa, FIIa, FIXa,FXIa

Eparine BPM

- Emivita più lunga (3-6 h)
- Monitorate con test inibizione FXa (IR, obesi, pediatria, gravide)
- Maggiore biodisponibilità ($\approx 90\%$)
- Escrezione renale maggiore al diminuire del PM (accumulo nell'IR)
- Azione maggiormente sul FXa, poco sul PF4, quasi nullo sul FIIa
- Antidoto: solfato di protamina (1mg x 100 U antiFXa)
- Il profilo farmacologico delle varie EBPM differisce fra loro, pertanto non sono interscambiabili. Per lo stesso motivo, gli studi clinici non sono confrontabili (appropriatezza della prescrivibilità!!!!)
- Somministrazione sc.

Fondaparinux

[GlcNAc/NS(6S)-GlcA-GlcNS(3S,6S)-IdoA(2S)-GlcNS(6S)]

- Sintetico
- Lunga emivita (17-21 h)
- Dosato tramite test inibizione FXa
- Eliminato immodificato attraverso il rene
- Azione esclusiva sul FXa (sempre tramite legame AT), no FII e no PF4 (HIT?)
- No antidoto (FVIIa!)
- Somministrazione sc. (rapidamente assorbito e dose dipendente)

| Agente | Specialità | PM | antiFXa:antiFII |
|--------------|-----------------------------------|--------|-----------------|
| Eparina NF | Eparina sodica Eparina calcica | 15.000 | 1:1 |
| Tinzaparina | INNOHEP | 6.500 | 1,9:1 |
| Dalteparina | FRAGMIN | 5.600 | 1,9-3,2:1 |
| Parnaparina | FLUXUM ZOLTAR | 5.000 | 1,5-3:1 |
| Enoxaparina | CLEXANE TROMBENOX | 4.500 | 3,3-5,1:1 |
| Nadroparina | SELEPARINA FRAXIPARINA | 4.300 | 2,5-4:1 |
| Reviparina | CLIVARINA ERACLIT | 3.900 | 3-5:1 |
| Bemiparina | IVOR | 3.600 | 8:1 |
| Fondaparinux | ARIXTRA | 1.728 | 1:0 |

Indicazioni

- ENF : profilassi e terapia del TE venoso e arterioso!!!!!!
- EBPM: terapia TEV
profilassi in chirurgia gen. e ort.
profilassi in medicina (non tutte)
profilassi in gravidanza (non tutte)
in cardiologia (non tutte)
- FONDAPARINUX: “ad libitum”

Profilassi

| Farmaco | dose | note |
|------------------------|---|---------------|
| FRAGMIN | 2500/5000 U/die | ↓ rischio ↑ |
| FLUXUM | 3200/4250 U/die | ↓ rischio ↑ |
| CLEXANE | 2000/4000 U/die | ↓ rischio ↑ |
| SELEPARINA/FRAXIPARINA | 2850/3800/5700 U/die | Peso corporeo |
| CLIVARINA | 1750/4200 U/die | ↓ rischio ↑ |
| IVOR | 2500/3500 U/ die | ↓ rischio ↑ |
| ARIXTRA | 2,5 mg/die 1,5 mg IR moderata ClCr 20-50 | |

Terapia

| Farmaco | dose |
|------------------------|---|
| FRAGMIN | 200U/Kg die |
| FLUXUM | 6.400U x 12h (0,6 ml x 12h) |
| CLEXANE | 100U/Kg x 12h 150U/Kg die |
| SELEPARINA/FRAXIPARINA | 85U/Kg x 12h 170U/Kg die |
| CLIVARINA | 100U/Kg x 12h |
| IVOR | 115U/ Kg die |
| ARIXTRA | 5 mg/die pc < 50 Kg 7,5mg/die pc 50 - 100Kg 10 mg/die pc >100Kg |

APPROPIATEZZA!

- In ambito farmacologico l'*appropriatezza prescrittiva* dei farmaci si verifica quando essi sono prescritti per patologie per le quali esiste l'indicazione terapeutica all'interno della scheda tecnica. L'utilizzo del farmaco in casi e in dosaggi non indicati prende il nome di **Off-Label**.
- Se esiste una indicazione terapeutica in scheda tecnica vuol dire che quel farmaco è stato studiato, nella sperimentazione clinica controllata, per verificarne l'efficacia e la tollerabilità in quella particolare indicazione terapeutica che, pertanto, ha ottenuto il riconoscimento della comunità scientifica e quindi l'immissione in commercio attraverso le agenzie nazionali o comunitarie del farmaco, come EMA e FDA.
- L'autorizzazione in Italia viene rilasciata Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che rilascia l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Il sistema sanitario nazionale autorizza e rimborsa solo le prescrizioni appropriate dei farmaci

Scheda tecnica

| Specialità | Profilassi chirurgia | Profilassi ORT | Profilassi Medicina | Terapia TE | Gravidan za | Cardiolo gia | Dialisi |
|---------------------------|-------------------------|-------------------|------------------------|---------------|----------------|-----------------|---------|
| FRAGMIN | SI | SI | NO | SI | SI | SI | SI |
| FLUXUM ZOLTAR | SI | SI | SI | SI | NO | NO | NO |
| CLEXANE TROMBENOX | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI |
| SELEPARINA FRAXIPARINA | SI | SI | NO | SI | SI | SI | SI |
| CLIVARINA ERACLIT | SI | SI | SI | SI | NO | SI | NO |
| IVOR | SI | SI | NO | SI | NO | NO | SI |
| ARIXTRA | SI | SI | SI | SI | NO | SI | NO |

EBPM: USO OFF-LABEL NELLA PRATICA CLINICA

**Utilizzi consolidati, in sostituzione della TAO,
non contemplati nelle schede tecniche:**

- **procedure chirurgiche invasive (BRIDGING) e manovre invasive a cielo coperto (esami endoscopici con biopsia) in pz ad alto rischio tromboembolico**
- **pazienti in TAO con LIVELLI SUB-TERAPEUTICI DI INR soprattutto nei pazienti ad alto rischio tromboembolico (portatori di valvole cardiache meccaniche, TEV recente, FA con CHA2DS2-VASc score elevato)**
- **quando è prevedibile che possano avere MAGGIORE EFFICACIA E/O SICUREZZA (es. terapia del TEV nei pazienti con neoplasia)**
- **PROFILASSI IN GRAVIDANZA E PUERPERIO NELLE PORTATRICI DI VALVOLE MECCANICHE CARDIACHE (dosi terapeutiche)**
- **protezione antitrombotica in pz con AUMENTATO RISCHIO EMORRAGICO e controindicazione alla TAO (es. bleeding gastrointestinali, intracraniche recenti ecc.)**

EBPM: USO OFF-LABEL NELLA PRATICA CLINICA

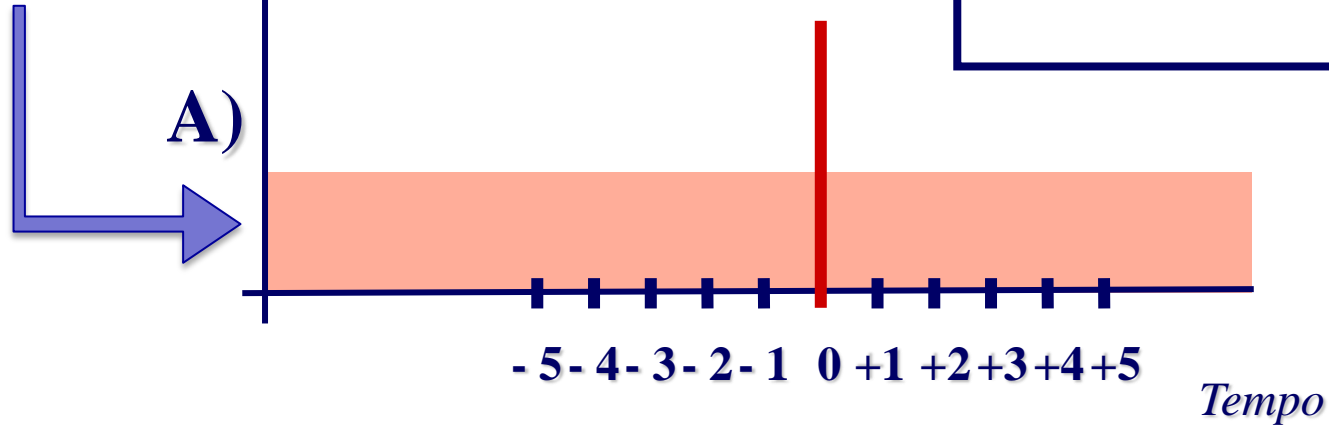
Utilizzi consolidati non contemplati nelle schede tecniche:

- **TRATTAMENTO DELLA TVS (Arixtra SI)**
- **PROFILASSI DEL TEV NEI PAZIENTI OBESI, in cui potrebbero essere necessari dosaggi profilattici adattati al peso corporeo (le confezioni con dosaggi terapeutici non possono essere usate per la profilassi)**
- **PROFILASSI IN GRAVIDANZA E PUERPERIO in pazienti a rischio di tromboembolismo venoso e/o arterioso (esclusi dalla L 648/96)**
- **PROFILASSI DEL TEV IN CHIRURGIA NON GENERALE O ORTOPEDICA (es. neurochirurgia, cardiocirurgia, chirurgia toracica, chirurgia ostetrica, chirurgia maxillo-facciale, traumatologia) secondo quanto presente e raccomandato nella principali linee-guida nazionali ed internazionali**

Bridging



Basso Rischio emorragico

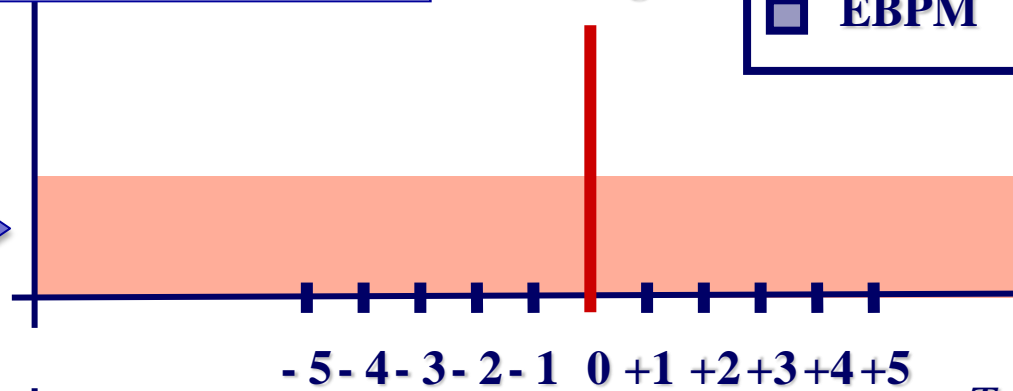
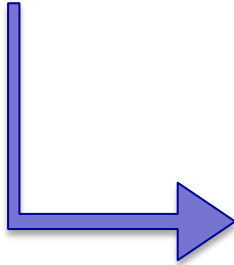


- Interventi/Procedure per i quali non è necessario sospendere il trattamento con AVK
 - Chirurgia cutanea
 - Cataratta con anestesia topica (da preferire)
 - Artrocentesi e cateterismi di vene ed arterie superficiali
 - Puntura sternale e biopsia osteomidollare
 - Procedure cardiologiche: eco trans-esofageo
 - Procedure odontoiatriche semplici: avulsioni dentarie e altre procedure
 - Endoscopie senza biopsie

Basso Rischio emorragico

*Intervento
chirurgico*

WARFARIN
EBPM

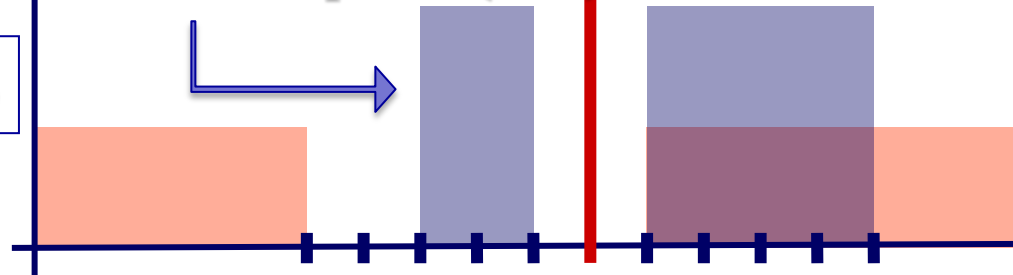


- 5 - 4 - 3 - 2 - 1 0 +1 +2 +3 +4 +5

Tempo

Dose Subterapeutica (70%)

- Alto

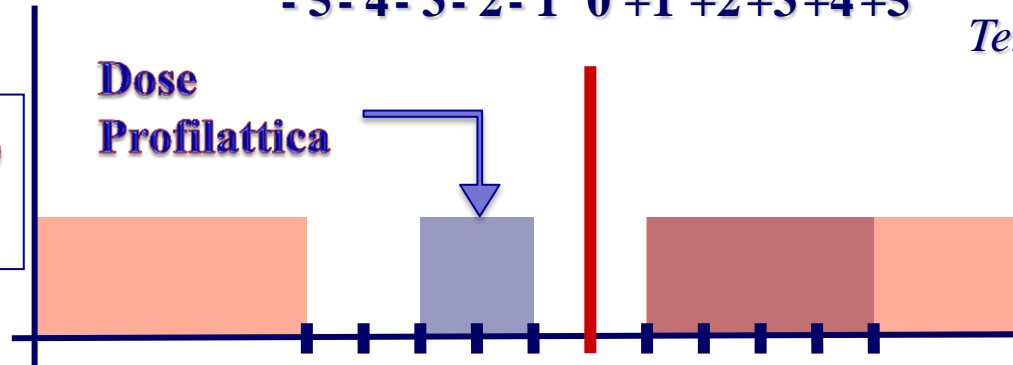


- 5 - 4 - 3 - 2 - 1 0 +1 +2 +3 +4 +5

Tempo

**- Moderato
- Basso**

**Dose
Profilattica**

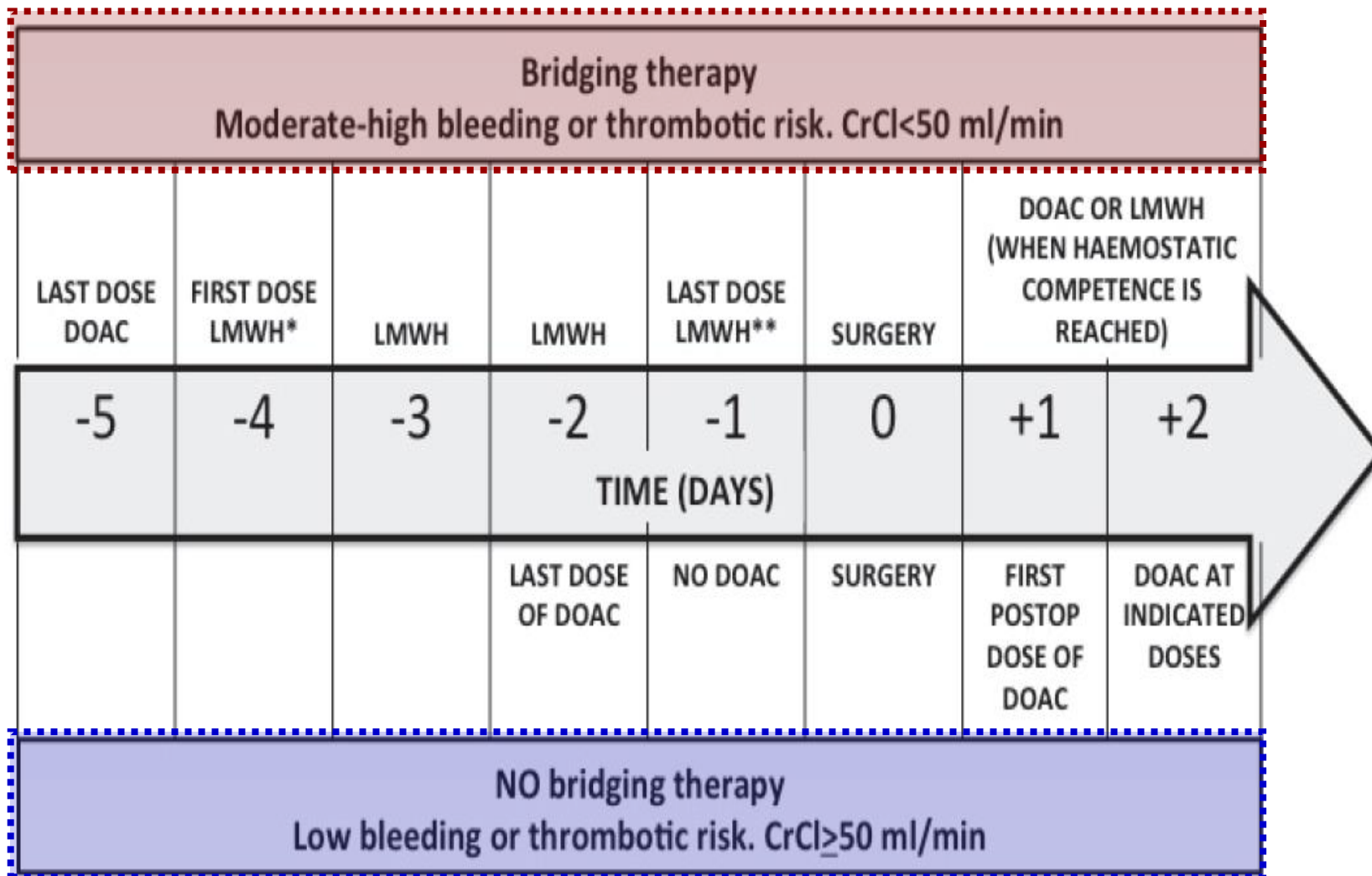


- 5 - 4 - 3 - 2 - 1 0 +1 +2 +3 +4 +5

Tempo

Rischio Trombotico

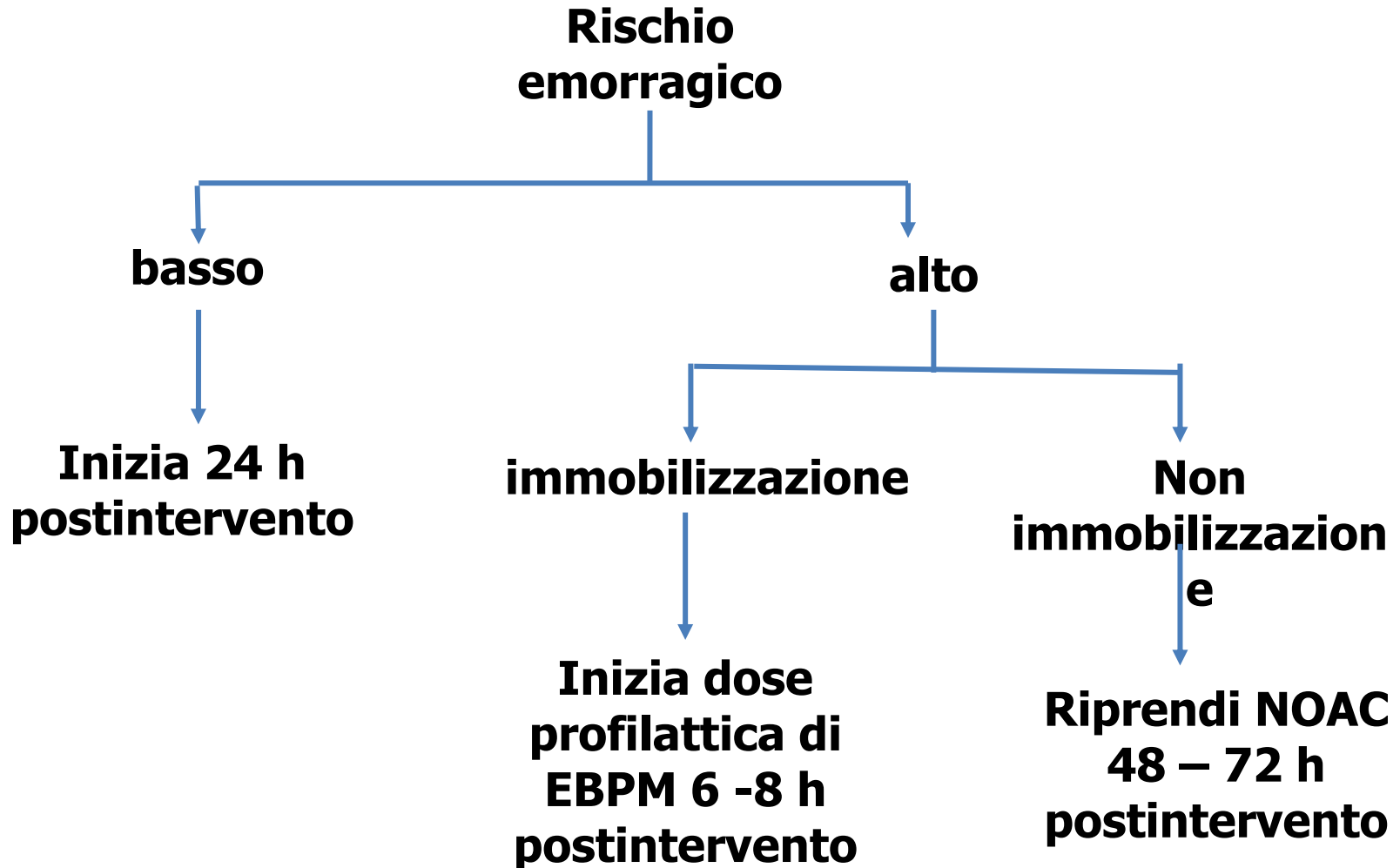
Gestione perioperatoria dei NOA



Dall'ultima dose assunta quanto tempo far passare prima di un intervento chirurgico o di una procedura

| | Dabigatran | | Apixaban | | Edoxaban | | Rivaroxaban | |
|-----------------------|---|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
| | In assenza di rischio emorragico e/o con adeguata possibilità di emostasi locale: intervenire al tempo valle (cioè $\geq 12h$ o $24h$ dall'ultima assunzione) | | | | | | | |
| | Basso rischio | Alto rischio | Basso rischio | Alto rischio | Basso rischio | Alto rischio | Basso rischio | Alto rischio |
| CrCl ≥ 80 ml/min | ≥ 24 h | ≥ 48 h | ≥ 24 h | ≥ 48 h | Non dati | Non dati | ≥ 24 h | ≥ 48 h |
| CrCl 50 – 80 ml/min | ≥ 36 h | ≥ 72 h | ≥ 24 h | ≥ 48 h | Non dati | Non dati | ≥ 24 h | ≥ 48 h |
| CrCl 30 – 50 ml/min | ≥ 48 h | ≥ 96 h | ≥ 24 h | ≥ 48 h | Non dati | Non dati | ≥ 24 h | ≥ 48 h |
| CrCl 15 – 30 ml/min | Non indicato | Non indicato | ≥ 36 h | ≥ 48 h | Non dati | Non dati | ≥ 36 h | ≥ 48 h |
| CrCl < 15 ml/min | Non vi è indicazione per l'uso | | | | | | | |

Ripresa dei NAO dopo intervento



Classificazione degli interventi chirurgici elettivi secondo il rischio emorragico

- **Interventi che non necessariamente richiedono il fermo dell'anticoagulazione**

- 1) odontoiatria

- a. estrazione da 1 a 3 denti
- b. chirurgia parodontale
- c. incisione di ascessi
- d. posizionamento di impianti

- 2) oftalmologia

- a. intervento di cataratta
- b. intervento per glaucoma

- 3) endoscopia senza chirurgia

- 4) chirurgia cutanea superficiale (incisione ascesso, piccola escissione dermatologica)

Classificazione degli interventi chirurgici elettivi secondo il rischio emorragico

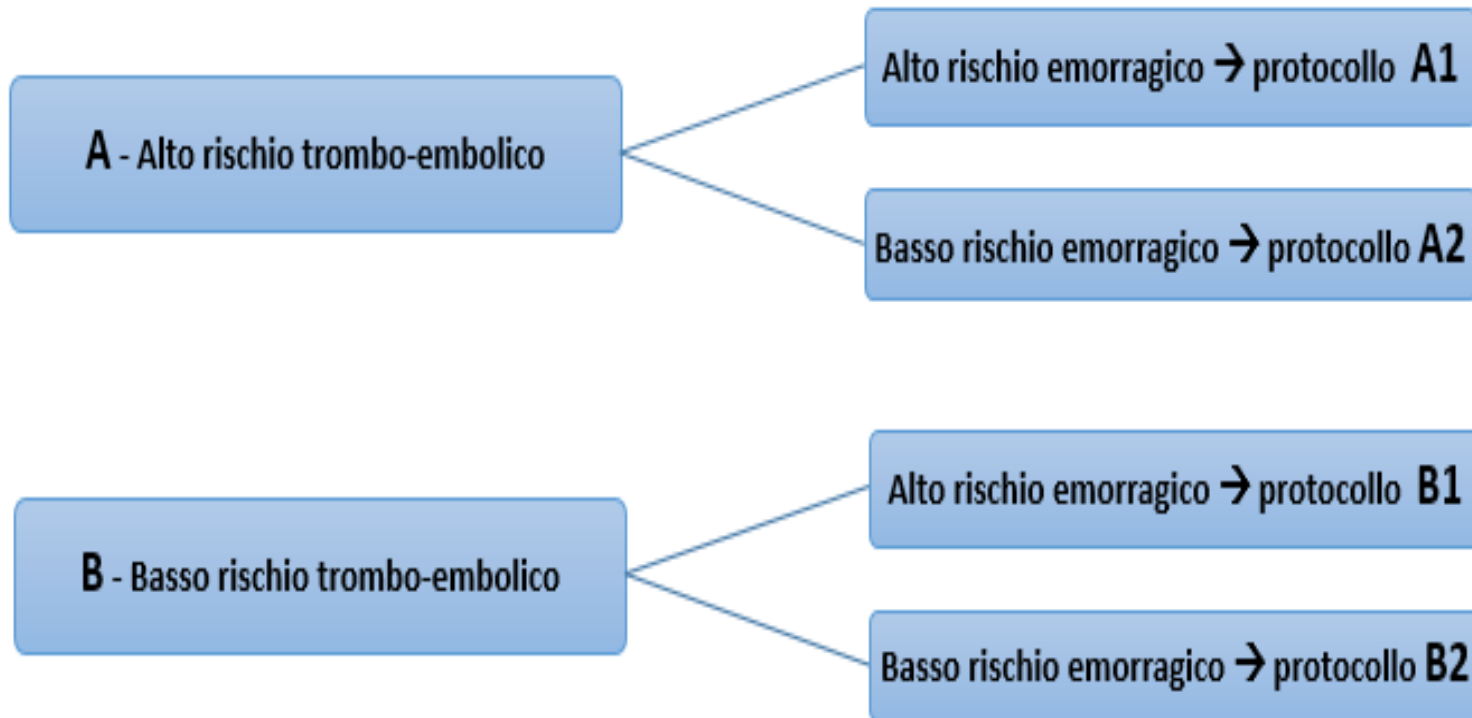
- **Interventi a basso rischio emorragico**
 - endoscopia con biopsia
 - biopsia prostatica o vescicale
 - studio elettrofisiologico o catetere a radiofrequenza per ablazione di tachicardia sopraventricolare
 - angiografia
 - impianto di Pace.Maker o ICD

Classificazione degli interventi chirurgici elettivi secondo il rischio emorragico

- **Interventi ad alto rischio emorragico**
 - ablazione complessa situata a sin (isolamento vena polmonare; ablazione TV)
 - anestesia spinale o epidurale; puntura lombare diagnostica
 - chirurgia toracica
 - chirurgia addominale
 - chirurgia ortopedica maggiore
 - biopsia epatica
 - resezione della prostata transuretrale
 - biopsia renale

F.C.S.A.

Guida alla terapia con anticoagulanti orali: raccomandazioni



Intervento di elezione
Protocollo di tipo **A1**
alto rischio emorragico e alto rischio tromboembolico

- Sospendere la terapia anticoagulante orale con NAO secondo le modalità riportate in tabella
- Eseguire il dosaggio del farmaco con test specifici per il singolo farmaco prima dell'intervento
- Il paziente può essere sottoposto ad intervento chirurgico-manovra invasiva in elezione in assenza di attività anticoagulante residua

FCSA: Guida alla terapia con anticoagulanti orali; raccomandazioni

Intervento di elezione
Protocollo di tipo **A1**
alto rischio emorragico e alto rischio tromboembolico

- Se i tempi di sospensione, precedenti l'intervento, superano complessivamente le 48 h e l'intervento viene programmato nei giorni successivi, iniziare, solo dopo conferma dell'assenza di attività anticoagulante residua, eparina a basso peso molecolare a dosaggio sub-terapeutico/intermedio, pari a 70 U/Kg x 2 volte al di fino a 24 ore prima dell'intervento.

- | Profilassi con LMWH: dosaggi consigliati | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Peso paziente | Enoxaparina | Nadroparina calcica |
| < 50 Kg | 2.000 unità (pari a 0,2 ml) | 2850 unità (pari a 0,3 ml) |
| > 50 Kg | 4.000 unità (pari a 0,4 ml) | 3.800 unità (pari a 0,4 ml) |

Intervento di elezione
Protocollo di tipo **A1**
alto rischio emorragico e alto rischio tromboembolico

- Riprendere EBPM a dosi di profilassi 8-10 ore dopo l'intervento in monosomministrazione
- In 1° giornata post-operatoria passare a due dosi giornaliere
 - Ad es. in un pz di 60 Kg somministrare 4.000 U la sera dell'intervento e 4.000 U x 2/die in 1° giornata post-operatoria
- In 2° giornata post-operatoria somministrare EBPM a dosi sub-terapeutiche (70 UI/Kg x 2/die)
- Riprendere la somministrazione del NAO in 3 – 5 giornata post-operatoria e sospendere EBPM, se emostasi sicura

Intervento di elezione
Protocollo di tipo **A2**
**basso rischio emorragico e alto rischio
tromboembolico**

- Come il protocollo A1, ma la ripresa dei NAO può avvenire a partire dalla 2^o giornata post-operatoria

Intervento di elezione
Protocollo di tipo B1
**alto rischio emorragico e basso rischio
tromboembolico**

- Sospendere la terapia anticoagulante orale con NAO secondo le modalità riportate in tabella
- Eseguire il dosaggio del farmaco con test specifici per il singolo farmaco prima dell'intervento
- Il paziente può essere sottoposto ad intervento chirurgico-manovra invasiva in elezione in assenza di attività anticoagulante residua

Intervento di elezione
Protocollo di tipo **B1**
alto rischio emorragico e basso rischio tromboembolico

- Se i tempi di sospensione, precedenti l'intervento, superano complessivamente le 48 h e l'intervento viene programmato nei giorni successivi, iniziare, solo dopo conferma dell'assenza di attività anticoagulante residua, eparina a basso peso molecolare a dosaggio profilattico
- EBPM a dosi di profilassi 8 – 10 h dopo l'intervento
- Riprendere la somministrazione dei NAO in 3^a -5^a giornata post-operatoria se emostasi sicura, sospendendo EBPM

Intervento di elezione
Protocollo di tipo **B2**
**basso rischio emorragico e basso rischio
tromboembolico**

- Come il protocollo B1 ma la ripresa dei NAO avviene a partire dalla 2^a giornata post-operatoria

HIT

Heparin Induced Thrombocytopenia (Trombocitopenia Indotta da Eparina)

Piastrinopenia immunomediata da eparina con riduzione della conta piastrinica almeno del 50%, spesso sotto 100.000/mmc, che compare da 5 a 14 giorni dall' inizio della terapia eparinica e che spesso si associa a devastanti complicanze tromboemboliche (HITT)

HIT

HIT Tipo I

- Lieve diminuzione in PLT (rara inferiore a $100 \times 10^9/L$)
- Meccanismo non-immunologico (lieve attivazione diretta della piastrina)
- Benigna
- Di solito dopo alta dose di eparina per via endovenosa
- Rapida <4 giorno
- Non richiede trattamento
- Non è necessario interrompere l'eparina

HIT Tipo II

- Diminuzione di almeno il 50% delle PLT (nadir mediano: $50 \times 10^9/L$)
- Meccanismo immunologico (formazione di anticorpi)
- Asintomatico in relazione alle conseguenze devastanti
- Eparina in qualsiasi forma/dose
- Entro 5-14 giorni
- Richiede trattamento
- Deve interrompere eparina

Trombocitopenia indotta da farmaci

HIT type II

- Inizio: 5-14 giorni
- Conteggio PLT: 20-100 x 10⁹/L
- Principalmente IgG mediata
- Porzione del recettore FC
- Attivazione piastrinica
- Principali complicazioni: thrombo-embolizzazione

Altre

- Inizio: 7 giorni
- Conteggio PLT: 20 x 10⁹/L
- Principalmente IgG mediata
- Porzione del recettore Fab
- Distruzione delle piastrine
- Principali complicazioni: sanguinamento

Patogenesi della HIT

- L'eparina interagisce (lieve attivazione) con piastrine provocando il rilascio di proteine (chemochine) tra cui il PF4 dai granuli alfa
- PF4 ed eparina formano un complesso antigenico che induce la formazione del complesso anti-Heparin-PF4 IgG anticorpi (1Heparin molecola: 2-4 PF4 molecole)
- Quindi gli anticorpi si legano ai recettori Fc (gamma) IIa sulla superficie di membrana della piastrina (cluster di recettori Fc e causa nella piastrina una forte attivazione e rilascio di microparticelle) (1.000-2.000 recettori su ogni PLT)

Patogenesi della HIT

Associazione Ab-H-PF4 attiva il rilascio di sostanze (microparticelle) che attivano la coagulazione del sangue (promuove la formazione di trombina) e segnala alle cellule fagocitiche del sangue che distruggono le piastrine-anticorpo

Patogenesi

- Gli anticorpi HIT si legano anche al complesso eparansolfato-Heparina-PF4 endoteliale *
- Immunoinjury che conduce all'attivazione endoteliale * *
- Il Fattore Tessutale esposto sulla superficie endoteliale ulteriormente aumenta la generazione di trombina * *
- Trombina stessa induce l'aggregazione piastrinica attraverso il legame con la glicoproteina Ib sulla membrana della piastrina come pure vasocostrizione *

* Applicazione clinica dell'inibitore della trombina sintetico, Agravoban (MD-805); Matsuo, seminari di T. et al. in trombosi ed emostasi vol 18, no 2, 1992:155-160

* * Warkentin, TE. La trombocitopenia eparina-indotta: Una retrospettiva di dieci anni. 1999. 50:129-47

Patogenesi in sintesi

- L'eziologia della HIT dipende dalla formazione di anticorpi (Ab) rivolti contro un complesso formato da eparina (H), a dosi terapeutiche, e fattore piastrinico 4 (PF4). Gli immunocomplessi H/PF4/Ab che si legano al recettore piastrinico FcγRIIA, inducono attivazione piastrinica e aggregazione, modulando l'affinità della GpIIb/IIIa per il fibrinogeno

Frequenza

| Fattore | Influenza |
|--|--|
| Tipo di eparine | Bovina UFH > porcina UFH > LMWH |
| Tipo di Pazienti | Post-chirurgici > internistici > ostetrici |
| Tempo somministrazione eparina infusa | 5 o più giorni di terapia eparinica > 1-4 giorni |
| Dose di eparina | Nei pazienti immunizzati, un passaggio dalla dose profilattica a quella terapeutica, può portare ad un brusco calo delle PLT |
| Sesso | Femmine > Maschi |
| Caratteristiche della trombocitopenia | Il calo proporzionale delle PLT (es. >50%) è più sensibile del loro valore assoluto ↓ |

HIT: modalità di presentazione

Inizio **Tipico** (70%): riduzione delle Plt 5-10 giorni dopo inizio dell'eparina

Inizio **Rapido** (25-30%): prognosi sfavorevole riduzione delle Plt 24h dopo inizio dell'eparina (pregressa esposizione ad eparina)

Inizio **Ritardato** (<5%): riduzione delle Plt dopo i 14 giorni di terapia o dopo sospensione della terapia eparinica

evoluzione

pazienti chirurgici > internistici che utilizzano
eparina

- **HIT** 4-30% ENF ev. 1-8 % ENF sc.
0,3-0,8% EBPM
0-0,1 % Pentasaccaride (?)
- **HITT** 40-60 % delle HIT
- **EXITUS** 30% delle HITT (MOF)

HIT: complicanze trombotiche



• TROMBOSI VENOSA:

- Trombosi venosa profonda
- Embolia Polmonare

• TROMBOSI ARTERIOSA:

- Trombosi arteriosa arti inferiore
- Stroke
- IMA

• LESIONI CUTANEE NEL SITO DI INIEZIONE

• REAZIONI SISTEMICHE ACUTE DOPO BOLO

Evoluzione

Il riconoscimento precoce della HIT, comporta una corretta sospensione della terapia eparinica ed il ricorso a terapie anticoagulanti alternative, con interruzione dell'evoluzione verso patologie invalidanti o il temuto exitus

Diagnosi

- Score clinici
- Test di Laboratorio
 - A. Immunologici
 - B. Funzionali

Punteggio delle "4T" (4T score)

| | 2 punti | 1 punto | 0 punti |
|--|---|---|---|
| Trombocitopenia | caduta $\geq 50\%$, o nadir $20-100 \times 10^{-9}/l$ | caduta $30-50\%$, o nadir $10-19 \times 10^{-9}/l$ | caduta $<10\%$ o nadir $<10 \times 10^{-9}/l$ |
| Tempo insorgenza piastrinopenia | 5-10 gg, o $\leq 1g$ se eparina nei precedenti 30 gg | >10 gg, o $\leq 1g$ se eparina nei precedenti 30-100 gg | ≤ 1 giorno (no eparina) |
| Trombosi o altre complicanze | Trombosi, necrosi cutanea, reazione sistemica post-bolo | Trombosi asintomatica, ricorrente, progressiva. Lesioni eritematose | no |
| alTre cause di trombocitopenia | escluse | possibili | definite |

Probabilità pre-test di HIT: 6-8 = alta; 4-5 = intermedia; 0-3 = bassa

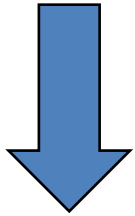
SCORE CLINICO

(Greinacher A. JTH 2009; 7, suppl.1: 9-12)

- In caso di PLTpenia in corso di trattamento eparinico, si consiglia l'uso del **4T** score per valutare la probabilità di HIT
 - Il **4T** score andrebbe implementato nei vari ospedali, così da avere una maggiore percezione del problema
- ⇒ Visto l'elevato VPN, in caso di bassa probabilità clinica si può evitare l'esecuzione di test specifici di laboratorio

Alta probabilità clinica di HIT:

- Sospendere ENF o EBPM
- Non attendere la conferma del test di laboratorio
- Iniziare farmaco non eparinico



Lepirudina e derivati

Argatroban: farmaco alternativo (qualità degli studi)

Fondaparinux

HITT - prognosi in relazione al trattamento

Nand et al, Am J Hematol, 1997

| <i>Trattamento</i> | <i>N° paz.</i> | <i>Amputazioni</i> | <i>Morti</i> | <i>Risoluzione</i> |
|--|----------------|--------------------|--------------|--------------------|
| Sospensione eparina | 6 | 0 | 2 (33%) | 4 (67%) |
| Sospensione eparina + ASA | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Sospensione eparina + TAO (warfarin) | 8 | 0 | 2 (25%) | 6 (75%) |
| Sospensione eparina + TAO (warfarin) + altri antitrombotici | 17 | 3 (18%) | 0 | 14 (82%) |

Gli inibitori diretti della trombina e il danaparoid sono i farmaci raccomandati dalle linee guida più diffuse in quanto rappresentano le molecole maggiormente utilizzate negli studi pubblicati. Si sottolinea, però, che essendo questi farmaci poco utilizzati al di fuori di questa indicazione clinica comportano una scarsa esperienza nei potenziali utilizzatori e presentano importanti difficoltà di monitoraggio ed un elevato rischio emorragico. Proprio in questi ultimi anni, il fondaparinux, farmaco che non ha tuttora le autorizzazioni registrative americane, europee e italiane, per il trattamento della HIT, ha dimostrato efficacia e un basso rischio emorragico. Nonostante questo, le indicazioni più recenti, basate sul consenso di esperti, indicano l'utilizzo di fondaparinux come prima scelta per il trattamento della HIT, ad eccezione dei pazienti con insufficienza renale che possono essere trattati con argatroban (5).

... con farmaci anti-vitamina K (AVK) non ha indicazioni nel trattamento o della HIT poiché può ulteriormente aumentare il rischio di trombosi e alla rapido calo della proteina C. I farmaci AVK dovrebbero invece utilizzati nel paziente già stabilizzato con un farmaco anticoagulante e che, contestualmente, mostri un conteggio piastrinico ≥ 150.000 mmc. Il cambio del trattamento con AVK valgono le regole già riportate al Capitolo 10. Per embriacare il trattamento per almeno 5 giorni, controllando il PT INR, si deve sospendere il farmaco anticoagulante alternativo. Particolare attenzione deve essere rivolta alla fase di embriacazione degli AVK con Argatroban per la interferenza di quest'ultimo sul valore dell'INR.

F.C.S.A.

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

www.fcса.it

**Guida alla terapia
con anticoagulanti orali**

Raccomandazioni

“Utilizzo di un test in ELISA per i casi di sospetta HIT”

Frigino Massimo, Vaccaro Emilia, Cupo Anna, Pistolese Giuseppe.
Unità Complessa d'Immunematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Universitaria “San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona” Salerno

INTRODUZIONE

Attualmente, vari studi osservazionali effettuati sulla frequente incidenza di manifestazioni trombo-emboliche (sintomatiche e non) in pazienti ricoverati, sia chirurgici che internistici, pongono l'indicazione su un più ampio uso profilattico delle eparine.

A tali pazienti, vanno aggiunti coloro che necessitano di terapia eparinica quale caposaldo nel trattamento di diverse patologie cardiovascolari acute o croniche.

Sebbene efficace, la terapia eparinica non è scevra da complicanze che variano da quadri clinici di scarsa rilevanza, fino ad emorragie maggiori.



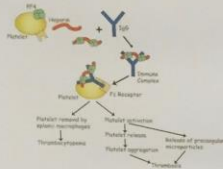
HIT: UNA COMPLICANZA RILEVANTE

Fra le complicanze meno frequenti, ma più temibili, vi è la trombocitopenia indotta da eparina (HIT).

Un decremento piastrinico di meno del 50% o un tasso non inferiore alle circa 100.000/mmc, è una condizione frequente e di scarso rilievo clinico, infatti si risolve spontaneamente, anche continuando la somministrazione del farmaco ed è dovuto all'attività pro aggregante dell'eparina (tale condizione viene anche definita HAT, ossia Heparin Associated Thrombocytopenia o HIT tipo I non immunomediata).

Al contrario, ben più drammatica è il manifestarsi della HIT tipo II, spesso accompagnata da episodi di TE, in cui la grave trombocitopenia (decremento >50% o tasso molto inferiore a 100.000/mmc) è immunomediata.

Anticorpi di classe IgG, ma raramente anche IgA o IgM, con il loro frammento Fc, legano il complesso PF4/Heparin (al contrario del legame Fab-PLT-farmaci delle piastriropenie indotte da farmaci). In tal modo le PLT vengono attivate, aggregate, rimosse dalla milza ed interagiscono con i leucociti (macrofagi, monociti e neutrofili) scatenando uno stato infiammatorio di auto mantenimento.



LETTERATURA PRESENTE SULLA HIT

Studi retrospettivi sono stati influenzati dal tipo di eparine utilizzate (ENF, EBPM e penta saccaridi), ma si può affermare che l'incidenza di HIT tipo II varia dal 1 al 30% nell'uso di eparine e.v., dal 0,2 al 8% nell'uso di eparine a EBPM a ENF s.c. I penta saccaridi sembra non abbiano manifestato HIT negli studi fase II e III, ma se l'incidenza è minore, sebbene presente, di quella delle EBPM, forse non si è verificato per i numeri insufficienti. La complicanza trombo-embolica interessa i pazienti con HIT con un'incidenza del 25-50% (strumentale o manifesta). La mortalità può interessare il 30% dei pazienti con complicanze trombo-emboliche di HIT. Meno del 10% delle piastriropenie vengono sottoposti a valutazione diagnostica per HIT.

COME SI MANIFESTA LA HIT

Da 2 a 15 giorni dall'esposizione all'eparina, cala il tasso piastrinico con decremento progressivo (ciò dipende dalla memoria immunitaria dovuta ad un eventuale precedente esposizione); non compaiono sintomi emorragici, ma al contrario emergono segni di TE fino alla MOF. Al sospetto clinico, prima della conferma con test sierologico, va sospesa la somministrazione eparinica e sostituita con lepirudina o argatroban (uniche registrazioni per HIT), la TAO eventuale, va iniziata non prima dell'avvenuto incremento del tasso piastrinico superiore a 100.000/mmc. Particolare attenzione va fatta alla presenza di cateteri che contenendo eparina cristallizzata, possono sostenere e peggiorare il quadro clinico.

APPROCCIO PRATICO ALLA HIT: LA NOSTRA ESPERIENZA

Nella nostra Azienda insistono reparti ad alta specializzazione che prevedono l'uso terapeutico e profilattico delle eparine su un numero cospicuo di pazienti (Cardiochirurgia, Chirurgia Vascolare, Ortopedia, Dialisi, Cardiologia con unità coronarica ed emodinamica, Neurochirurgia, Neurologia e stroke unit, Oncologia, Medicina ecc...). Ipotizzando quindi l'uso di eparine su almeno 10.000 pazienti/anno (circa 25.000 ricoverati/anno), la HIT dovrebbe essere presente in circa 100 pazienti/anno, la complicanza TE in circa 50 pazienti/anno e l'exitus può intervenire in 15 pazienti/anno. Tale numero ipotizzato, ci ha spinto a confortare le diagnosi cliniche dei reparti con i test laboratoristici sierologici.

MATERIALI E METODI

La scarsa disponibilità di test presenti sul mercato ci ha fatto scegliere il kit PF4 ENHANCED della GTI DIAGNOSTICS USA. Abbiamo utilizzato il test da maggio ad ottobre 2009 in casi particolarmente suggestivi di HIT, in pazienti della Cardiochirurgia e della Rianimazione, data la difficoltà nell'approvvigionamento del kit.

RISULTATI

Su 6 pazienti testati, tre sono risultati positivi alla ricerca del Ab-PF4-H con relativa prognosi infausta, tre sono risultati negativi con prognosi infausta per uno e risolutiva per gli altri due. I valori numerici della tabella e del grafico sono riferiti al tasso piastrinico espresso in mmc.



| Paziente | 1° test | 2° test | 3° test | 4° test |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|
| Caso A POS Exitus | 35000 | 50000 | 10000 | 4000 |
| Caso B POS Exitus | 2790 | 5990 | 9170 | N.D. |
| Caso C POS Exitus | 38000 | 42000 | 55000 | N.D. |
| Caso D NEG Dimesso | 92000 | 78000 | N.D. | N.D. |
| Caso E NEG Exitus | 43000 | 27000 | N.D. | N.D. |
| Caso F NEG Dimesso | 22000 | 205000 | N.D. | N.D. |

N.D. = Non Disponibile

CONCLUSIONI

I risultati dei test concordano con la prognosi, mentre il tasso piastrinico, al momento del sospetto diagnostico, non è correlabile. Inoltre, abbiamo verificato quanto sia sottovalutato tale quadro clinico dai risvolti prognostici drammatici.

Nostra esperienza

Conferma test ELISA casi
di sospetta HIT
M. Frigino, A. Cupo, E.
Vaccaro, G. Pistolese
“XXXIX Convegno
Nazionale di Studi di
Medicina Trasfusionale”
MILANO 09-12 giugno 2010

“Utilizzo di un test in ELISA per i casi di sospetta HIT”

Frigino Massimo, Vaccaro Emilia, Cupo Anna, Pistolese Giuseppe.
 Unità Complessa d'Immunematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Universitaria “San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona” Salerno

INTRODUZIONE

Attualmente, vari studi osservazionali effettuati sulla frequente incidenza di manifestazioni trombo-emboliche (sintomatiche e non) in pazienti ricoverati, sia chirurgici che internistici, pongono l'indicazione su un più ampio uso profilattico delle eparine.

A tali pazienti, vanno aggiunti coloro che necessitano di terapia eparinica quale caposaldo nel trattamento di diverse patologie cardiovascolari acute o croniche.

Sebbene efficace, la terapia eparinica non è scevra da complicanze che variano da quadri clinici di scarsa rilevanza, fino ad emorragie maggiori.

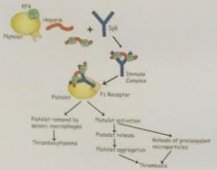


HIT: UNA COMPLICANZA RILEVANTE

Fra le complicanze meno frequenti, ma più temibili, vi è la trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Un decremento piastrinico di meno del 50% o un tasso non inferiore alle circa 100.000/mmc, è una condizione frequente e di scarso rilievo clinico, infatti si risolve spontaneamente, anche continuando la somministrazione del farmaco ed è dovuto all'attività pro aggregante dell'eparina (tale condizione viene anche definita HAT, ossia Heparin Associated Thrombocytopenia o HIT tipo I non immunomediata).

Al contrario, ben più drammatica è il manifestarsi della HIT tipo II, spesso accompagnata da episodi di TE, in cui la grave trombocitopenia (decremento >50% o tasso molto inferiore a 100.000/mmc) è immunomediata.

Anticorpi di classe IgG, ma raramente anche IgA o IgM, con il loro frammento Fc, legano il complesso PF4/Heparin (al contrario del legame Fab-PLT-farmaci delle piastrinopenie indotte da farmaci). In tal modo le PLT vengono attivate, aggregate, rimosse dalla milza ed interagiscono con i leucociti (macrofagi, monociti e neutrofili) scatenando un stato infiammatorio di auto mantenimento.



LETTERATURA PRESENTE SULLA HIT

Studi retrospettivi sono stati influenzati dal tipo di eparine utilizzate (ENF, EBPM e penta saccaridi), ma si può affermare che l'incidenza di HIT tipo II varia dal 1 al 30% nell'uso di eparine e.v.; dal 0,2 al 8% nell'uso di eparine a EBPM a ENF s.c. Il penta saccaridi sembra non abbiano manifestato HIT negli studi fase II e III, ma se l'incidenza è minore, sebbene presente, di quella delle EBPM, forse non si è verificato per i numeri insufficienti. La complicanza trombo-embolica interessa i pazienti con HIT con un'incidenza del 25-50% (strumentale o manifesta). La mortalità può interessare il 30% dei pazienti con complicanze trombo-emboliche di HIT. Meno del 10% delle piastrinopenie vengono sottoposti a valutazione diagnostica per HIT.

COME SI MANIFESTA LA HIT

Da 2 a 15 giorni dall'esposizione all'eparina, cala il tasso piastrinico con decremento progressivo (ciò dipende dalla memoria immunitaria dovuta ad un eventuale precedente esposizione); non compaiono sintomi emorragici, ma al contrario emergono segni di TE fino alla MOF. Al sospetto clinico, prima della conferma con test sierologico, va sospesa la somministrazione eparinica e sostituita con lepiridina o argatroban (uniche registrazioni per HIT); la TAO eventuale, va iniziata non prima dell'aver avuto incremento del tasso piastrinico superiore a 100.000/mmc. Radioterapia ad alta dose.

APPROCCIO PRATICO ALLA HIT: LA NOSTRA ESPERIENZA

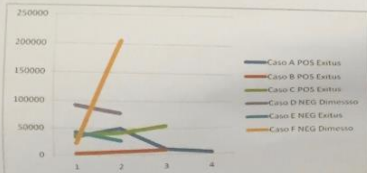
Nella nostra Azienda insistono reparti ad alta specializzazione che prevedono l'uso terapeutico e profilattico delle eparine su un numero cospicuo di pazienti (Cardiochirurgia, Chirurgia Vascolare, Ortopedia, Dialisi, Cardiologia con unità coronarica ed emodinamica, Neurochirurgia, Neurologia e stroke unit, Oncologia, Medicina ecc...). Ipotizzando quindi l'uso di eparine su almeno 10.000 ricoverati/anno, la HIT dovrebbe essere presente in circa 100 pazienti/anno, la complicità TE in circa 50 pazienti/anno e l'exitus può intervenire in 15 pazienti/anno. Tale numero ipotizzato, ci ha spinto a confortare le diagnosi cliniche dei reparti con i test laboratoristici sierologici.

MATERIALI E METODI

La scarsa disponibilità di test presenti sul mercato ci ha fatto scegliere il kit PE4-ENL-110000, che, oltre ad essere specificamente progettato per la diagnosi di HIT, è particolarmente suggestivo di HIT, in pazienti della Cardiochirurgia e della Rianimazione, data la difficoltà nell'approvvigionamento del kit.

RISULTATI

Su 6 pazienti testati, tre sono risultati positivi alla ricerca del Ab-PF4-H con relativa prognosi infausta, tre sono risultati negativi con prognosi infausta per gli altri due. I valori numerici della tabella e del grafico sono riferiti al tasso piastrinico espresso in mmc.



| Paziente | 1° test | 2° test | 3° test | 4° test |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|
| Caso A POS Exitus | 35000 | 50000 | 10000 | 4000 |
| Caso B POS Exitus | 2790 | 5990 | 9170 | N.D. |
| Caso C POS Exitus | 38000 | 42000 | 55000 | N.D. |
| Caso D NEG Dimesso | 92000 | 78000 | N.D. | N.D. |
| Caso E NEG Exitus | 43000 | 27000 | N.D. | N.D. |
| Caso F NEG Dimesso | 22000 | 205000 | N.D. | N.D. |

N.D. = Non Disponibile

CONCLUSIONI

I risultati dei test concordano con la prognosi, mentre il tasso piastrinico, al momento del sospetto diagnostico, non è correlabile. Inoltre, abbiamo verificato quanto sia sottovalutato tale quadro clinico dai risvolti prognostici drammatici.

Nella nostra azienda insistono reparti ad alta specializzazione che prevedono l'uso terapeutico e profilattico delle eparine su un numero cospicuo di pazienti. Ipotizzando un uso di eparine su 10.000 pz/anno (circa 25.000 ricoveri anno), avremo: HIT in circa 100 pz/anno, HITT in 50 pz/anno, l'exitus può interessare 15 pz/anno

"Utilizzo di un test in ELISA per i casi di sospetta HIT"

Frigino Massimo, Vaccaro Emilia, Cupo Anna, Pistolesi Giuseppe.
 Unità Complessa d'Immunematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Universitaria "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" Salerno

INTRODUZIONE

Attualmente, vari studi osservazionali effettuati sulla frequente incidenza di manifestazioni trombo-emboliche (sintomatiche e non) in pazienti ricoverati, sia chirurgici che internistici, pongono l'indicazione su un più ampio uso profilattico delle eparine.

A tali pazienti, vanno aggiunti coloro che necessitano di terapia eparinica quale caposaldo nel trattamento di diverse patologie cardiovascolari acute o croniche. Sebbene efficace, la terapia eparinica non è scevra da complicanze che variano da quadri clinici di scarsa rilevanza, fino ad emorragie maggiori.



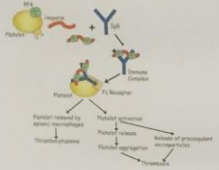
HIT: UNA COMPLICANZA RILEVANTE

Fra le complicanze meno frequenti, ma più temibili, vi è la trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Un decremento piastrinico di meno del 50% o un tasso non inferiore alle circa 100.000/mmc, è una condizione frequente e di scarso rilievo clinico, infatti si risolve spontaneamente, anche continuando la somministrazione del farmaco ed è dovuto all'attività pro aggregante dell'eparina (tale condizione viene anche definita HAT, ossia Heparin Associated Thrombocytopenia o HIT tipo I non immunomediata).

Al contrario, ben più drammatica è il manifestarsi della HIT tipo II, spesso accompagnata da episodi di TE, in cui la grave trombocitopenia (decremento >50% o tasso molto inferiore a 100.000/mmc) è immunomediata.

Anticorpi di classe IgG, ma raramente anche IgA o IgM, con il loro frammento Fc, legano il complesso PF4/Heparin (al contrario del legame Fab-PLT-farmaci delle piastrinopenie indotte da farmaci).

In tal modo le PLT vengono attivate, aggregate, rimosse dalla milza ed interagiscono con i leucociti (macrofagi, monociti e neutrofili) scatenando uno stato infiammatorio di auto mantenimento.



LETTERATURA PRESENTE SULLA HIT

Studi retrospettivi sono stati influenzati dal tipo di eparine utilizzate (ENF, EBPM e penta saccariidi), ma si può affermare che l'incidenza di HIT tipo II varia dal 1 al 30% nell'uso di eparine e.v.; dal 0,2 al 8% nell'uso di eparine a EBPM a ENF s.c. Il penta saccariidi sembra non abbiano manifestato HIT negli studi fase II e III, ma se l'incidenza è minore, sebbene presente, di quella delle EBPM, forse non si è verificato per i numeri insufficienti. La complicanza trombo-embolica interessa i pazienti con HIT con un'incidenza del 25-50% (strumentale o manifesta). La mortalità può interessare il 30% dei pazienti con complicanze trombo-emboliche di HIT. Meno del 10% delle piastrinopenie vengono sottoposti a valutazione diagnostica per HIT.

COME SI MANIFESTA LA HIT

Da 2 a 15 giorni dall'esposizione all'eparina, cala il tasso piastrinico con decremento progressivo (ciò dipende dalla memoria immunitaria dovuta ad un eventuale precedente esposizione); non compaiono sintomi emorragici, ma al contrario emergono segni di TE fino alla MOF. Al sospetto clinico, prima della conferma con test sierologico, va sospesa la somministrazione eparinica e sostituita con lepirudina o argatroban (uniche registrazioni per HIT), la TAD eventuale, va iniziata non prima dell'aver avuto incremento del tasso piastrinico superiore a 100.000/mmc. Particolare attenzione va fatta alla presenza di cateteri che contengono eparina cristallizzata, possono sostenere o peggiorare il quadro clinico.

APPROCCIO PRATICO ALLA HIT: LA NOSTRA ESPERIENZA

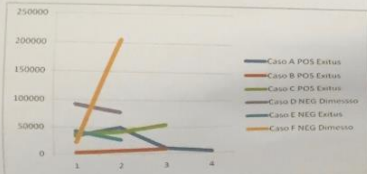
Nella nostra Azienda insistono reparti ad alta specializzazione che prevedono l'uso terapeutico e profilattico delle eparine su un numero cospicuo di pazienti (Cardiochirurgia, Chirurgia Vascolare, Ortopedia, Dialisi, Cardiologia con unità coronarica ed emodinamica, Neurochirurgia, Neurologia, Oncologia, Urologia, Ginecologia, Ostetricia e Ginecologia, Anestesiologia, Medicina Intensiva, Medicina d'Urgenza, Pronto Soccorso, Medicina Interna). La HIT dovrebbe essere presente in circa 100 pazienti/anno, la complicanza TE in circa 50 pazienti/anno e l'exitus può intervenire in 15 pazienti/anno. Tale numero ipotizzato, ci ha spinto a confortare le diagnosi cliniche dei reparti con i test laboratoristici sierologici.

MATERIALI E METODI

La scarsa disponibilità di test presenti sul mercato ci ha fatto scegliere il kit PF4 ENHANCED della GTI DIAGNOSTICS USA. Abbiamo utilizzato il test da maggio ad ottobre 2009 in casi particolarmente suggestivi di HIT, in pazienti della Cardiochirurgia e della Rianimazione, data la difficoltà nell'approvvigionamento del kit.

RISULTATI

Su 6 pazienti testati, tre sono risultati positivi alla ricerca dell'Ab-PF4-H con relativa prognosi infausta, tre sono risultati negativi con prognosi infausta e due con risoluzione per gli altri due. I valori numerici della tabella e del grafico sono riferiti al primo test eseguito.



| Paziente | 1° test | 2° test | 3° test | 4° test |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|
| Caso A POS Exitus | 35000 | 50000 | 10000 | 4000 |
| Caso B POS Exitus | 2790 | 5990 | 9170 | N.D. |
| Caso C POS Exitus | 38000 | 42000 | 55000 | N.D. |
| Caso D NEG Dimesso | 92000 | 78000 | N.D. | N.D. |
| Caso E NEG Exitus | 43000 | 27000 | N.D. | N.D. |
| Caso F NEG Dimesso | 22000 | 205000 | N.D. | N.D. |

N.D. = Non Disponibile

CONCLUSIONI

I risultati dei test concordano con la prognosi, mentre il tasso piastrinico, al momento del sospetto diagnostico, non è correlabile. Inoltre, abbiamo verificato quanto sia sottovalutato tale quadro clinico dai risvolti prognostici drammatici.

Data la difficoltà nell'approvvigionamento del kit, abbiamo testato pazienti della Cardiochirurgia e Rianimazione con sospetta HIT per 4 mesi (giugno/ottobre 2009)

"Utilizzo di un test in ELISA per i casi di sospetta HIT"

Frigino Massimo, Vaccaro Emilia, Cupo Anna, Pistolesi Giuseppe.
 Unità Complessa d'Immunematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Universitaria "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" Salerno

INTRODUZIONE

Attualmente, vari studi osservazionali effettuati sulla frequente incidenza di manifestazioni trombo-emboliche (sintomatiche e non) in pazienti ricoverati, sia chirurgici che internistici, pongono l'indicazione su un più ampio uso profilattico delle eparine.

A tali pazienti, vanno aggiunti coloro che espongono di frequente...

| Paziente | 1° test | 2° test | 3° test | 4° test |
|--------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Caso A POS Exitus | 35000 | 50000 | 10000 | 4000 |
| Caso B POS Exitus | 2790 | 5990 | 9170 | N.D. |
| Caso C POS Exitus | 38000 | 42000 | 55000 | N.D. |
| Caso D NEG Dimesso | 92000 | 78000 | N.D. | N.D. |
| Caso E NEG Exitus | 43000 | 27000 | N.D. | N.D. |
| Caso F NEG Dimesso | 22000 | 205000 | N.D. | N.D. |



| | | | | |
|--------------------|-------|--------|-------|------|
| Caso A POS Exitus | 35000 | 50000 | 10000 | 4000 |
| Caso B POS Exitus | 2790 | 5990 | 9170 | N.D. |
| Caso C POS Exitus | 38000 | 42000 | 55000 | N.D. |
| Caso D NEG Dimesso | 92000 | 78000 | N.D. | N.D. |
| Caso E NEG Exitus | 43000 | 27000 | N.D. | N.D. |
| Caso F NEG Dimesso | 22000 | 205000 | N.D. | N.D. |

N.D. = Non Disponibile

CONCLUSIONI

I risultati dei test concordano con la prognosi, mentre il tasso piastrinico, al momento del sospetto diagnostico, non è correlabile. Inoltre, abbiamo verificato quanto sia sottovalutato tale quadro clinico dai risvolti prognostici drammatici.

A close-up photograph of a bulldog lying on a light-colored carpet. The bulldog has a white face with brown patches around its eyes and ears. It is wearing a blue plastic water bottle as a hat. The word "Grazie" is written in large, white, outlined letters across the top of the image, partially overlapping the water bottle.

Grazie

FINALMENTE HA FINITO!