



***EBPM in Gravidanza: Storia di una 648***  
Elvira Grandone

I.R.C.C.S. “ Casa Sollievo della Sofferenza”  
S. Giovanni Rotondo (FG)

# CASO CLINICO N. 1

- PAZIENTE T.A., anni 27
- 2 PREGRESSI ABORTI PRECOCI
- NO FAMILIARITA' PER TEV
- TEST TROMBOFILIA: OMOZIGOSI FV LEIDEN, NON ALTRI FATTORI DI RISCHIO
- 1 GRAVIDANZA A TERMINE CON PROFILASSI EBPM PRESSO ALTRO CENTRO



# CASO CLINICO N. 1

cnt



- VIENE ALLA NS. OSSERVAZIONE PERCHE' GRAVIDA, ALLA 5° SETT. DI GESTAZIONE
- LE VIENE PRESCRITTA NADROPARINA , 3800 UI/DIE S.C.
- IL MEDICO CURANTE RIFIUTA LA RIMBORSABILITA' PERCHE' IL FARMACO E' "OFF-LABEL"

# CASO CLINICO N. 2

- PAZIENTE Z.C., anni 22
- PREGRESSA TROMBOSI DEI SENI VENOSI CEREBRALI (SIGMOIDEO E TRASVERSO SIN) IN CORSO DI C.O.
- NO FAMILIARITA' PER TEV
- TEST TROMBOFILIA NEGATIVO



# CASO CLINICO N. 2

## cnt



- LA PAZIENTE VIENE RIFERITA AL NS. CENTRO PERCHE' GRAVIDA ALLA 7 SETT.
- VIENE POSTA INDICAZIONE ALLA PROFILASSI - PER TUTTA LA DURATA DELLA GRAVIDANZA ED IL PUERPERIO- CON EBPM CHE VIENE PRESCRITTA
- IL MEDICO CURANTE RIFIUTA LA RIMBORSABILITA' PERCHE' IL FARMACO E' "OFF-LABEL"



# REGIONE PUGLIA

Deliberazione della Giunta Regionale

N. **309** del 09/02/2010 del Registro delle Deliberazioni

Codice CIFRA: ATP/DEL/2010/00006

**OGGETTO:** Approvazione del "Percorso Diagnostico Terapeutico per le linee guida per l'uso appropriato della Eparina a basso peso molecolare (EBPM) e Fondaparinux (FPX)", in profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso profondo (TVP).

MOLECOLE	Enoxaparina*	Nadroparina*	Dalteparina*	Parnaparina*	Reviparina*	Bemiparina*	Fondaparinux**
NOME COMMERCIALE FORME FARMACEUTICHE	CLEXANE 2000UI(0,2ml)6F 4000UI(0,4ml)6F	FRAXIPARINA SELEPARINA 2850UI(0,3ml)6F 3800UI(0,4ml)6F 5700UI(0,6ml)10F 7600UI(0,8ml)10F 9500UI(1ml)10F	FRAGMIN 2500UI(0,2ml)6F 5000UI(0,4ml)6F 10000UI(0,4ml)4F 12500UI(0,5ml)4F 15000UI(0,6ml)4F	FLUXUM 3200UI(0,3ml)6F 4250UI(0,4ml)6F 6400UI(0,6ml)6F 8500UI(0,8ml)6F	CLIVARINA 1750UI(0,25ml)10F 4200UI(0,6ml)10F 6300UI(0,9ml)10F	IVOR 2500UI(0,2ml)10F 3500UI(0,2ml)10F	ARIXTRA 1,5mg(0,3ml) 2,5mg(0,5ml)
INDICAZIONI (presenti nelle schede tecniche registrate)	-Profilassi della trombosi venosa profonda(TVP) in chirurgia generale, in chirurgia ortopedica e in pazienti non chirurgici ad alto rischio di TVP. -Trattamento della TVP con o senza embolia polmonare.	-Profilassi della TVP in chirurgia generale e ortopedica. Trattamento della TVP.	-Profilassi della TVP in chirurgia generale e ortopedica. Trattamento della TVP.	-Profilassi della trombosi venosa profonda(TVP) in chirurgia generale e ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP. -Trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare.	-Profilassi della trombosi venosa profonda(TVP) in chirurgia generale e ortopedica e nei pazienti a rischio maggiore di TVP. -Trattamento della trombosi venosa profonda con o senza embolia polmonare.	-Prevenzione delle tromboembolie in pazienti sottoposti a interventi chirurgici di chirurgia generale(3500UI). -Prevenzione delle tromboembolie in pazienti sottoposti a interventi chirurgici di chirurgia ortopedica(3500UI).	1,5/2,5 mg - Prevenzione di episodi tromboembolici in pz sottoposti a chirurgia ortopedica degli arti inferiori quali frattura di anca, chirurgia maggiore del ginocchio e sostituzione di anca e chirurgia addominale ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche quali pz sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali. -Prevenzione in pz di perfettibilità medica considerati ad alto rischio di TVP e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e disturbi acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.
PROFILASSI CHIRURGICA IN PAZIENTI A RISCHIO TROMBOEMBOLICO MODERATO: posologia	2000UI/die 2 ore prima dell'intervento, quindi ogni 24 ore per almeno 7 gg	2850UI/die 2-4 ore prima dell'intervento, quindi ogni 24 ore per almeno 7 gg o fino a quando sussiste il rischio tromboembolico.	2500UI/die 1-2 ore prima dell'intervento, quindi ogni 24 ore per almeno 5 gg	3200UI/die 2 ore prima dell'intervento, quindi ogni 24 ore per almeno 7gg.	1750UI/die 2-4 ore prima dell'intervento; quindi ogni 24 ore per almeno 7-10 gg o fino a quando sussiste il rischio tromboembolico.	2500UI/die 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento, quindi ogni 24 ore per almeno 7-10 gg o fino a quando sussiste il rischio tromboembolico.	
PROFILASSI CHIRURGICA IN ORTOPEZIA E PAZIENTI A RISCHIO TROMBOEMBOLICO ELEVATO: posologia	4000UI/die 12 ore prima dell'intervento. Durata 7-10 gg e per tutta la persistenza del rischio (in genere fino alla deambulazione).	3800UI/die 12 ore prima dell'intervento, altra dose 12 ore dopo e quindi ogni 24 ore fino al 3° giorno, poi 5700UI/die a partire dal 4° giorno, per almeno 10 giorni e finché persiste il rischio tromboembolico.	Chirurgia dell'anca: 2550UI 1-2 ore prima dell'intervento e 2500UI dopo 12 ore. Quindi 5000UI/die fino a mobilizzazione. In alternativa 5000UI la sera prima e 5000UI la sera successive all'intervento fino a mobilizzazione. In alternativa 2500UI 4-8 ore dopo l'intervento e 5000UI i giorni seguenti.	4250UI 12 ore prima, 12 ore dopo l'intervento e ogni giorno per almeno 10 gg.	4200UI 12 ore prima dell'intervento e ogni giorno per almeno 10 gg o per tutto il periodo di rischio.	Chirurgia ortopedica: 3500UI 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento, quindi ogni 24 ore per 7-10 gg o per tutto il periodo di rischio.	2,5mg(0,5 ml)/die 6 ore dopo l'intervento giorni ( 0,3 ml/die in pazienti con insufficienza cronica e clearance creatinina tra 20 e 30
PAZIENTI A RISCHIO MAGGIORE DI TVP: posologia				4250 UI /die per almeno 10 giorni	4200 UI / die per almeno 10 giorni per tutto il periodo di rischio		
PAZIENTI DI PERTINENZA MEDICA ALLETATI A RISCHIO TVP: posologia	4000UI/die per almeno 6 gg e continuato fino alla deambulazione o fino a quando persiste il rischio.						0,5mg(0,5 ml) per 0-14 gg.

\*: classe ATC B01AB \*\*: classe ATC B01AX

## Allegato 2: PROFILASSI





**CHIRURGIA GENERALE**

Pazienti a basso rischio

Pazienti a rischio moderato

Pazienti ad alto rischio

**CHIRURGIA VASCOLARE**

Senza fattori di rischio tromboembolici

Con fattori di rischio tromboembolici

**CHIRURGIA UROLOGICA**

Procedure transuretrali o a basso rischio

Procedure maggiori

**CHIRURGIA GINECOLOGICA**

Pazienti a basso rischio

Pazienti a rischio moderato

Pazienti ad alto rischio

**CHIRURGIA ORTOPEDICA**

Protesi di anca

Protesi di ginocchio

Frattura di anca

Artroscopia diagnostica semplice

Chirurgia artroscopica con fattori di rischio

Paziente politraumatizzato

Chirurgia spinale elettiva con fattori di rischio tromboembolico

Traumi midollo spinale

**USTIONI****NEUROCHIRURGIA****PAZIENTI CON PATOLOGIE INTERNISTICHE** (allettati, con fattori di rischio per tromboembolismo quali scompenso di circolo, neoplasia attiva, pregresso TEV, etc.)**PAZIENTI NEOPLASTICI**

Chirurgici (raccomandazioni secondo sottosezione chirurgia generale)

Ospedalizzati con pat. internistica ( racc. secondo sottosezione pz internistici)

Catetere venoso centrale

ENF

NO-1A

SI-1A

SI-A

NO-2B

SI-1C

NO-1A

SI-1A

NO-1A

SI-1A

SI-1A

NO-1A

SI-1A

SI-1B

NO-2B

SI-1B

SI-1A

SI-1B

SI-1B

SI-1C

SI-2A

SI-1A

SI-1A

SI-1A

SI-1A

NO-1B

EBPM

NO-1A

SI-1A

SI-1A

NO-2B

SI-1C

NO-1A

SI-1A

NO-1A

SI-1A

SI-1A

SI-A

SI-1A

SI-1B

NO-2B

SI-1B

SI-1A

SI-1B

SI-1B

SI-1C

SI-2A

SI-1A

SI-1A

SI-1A

SI-1A

NO-1B

FPX

NO-1A

SI-1A

SI-1A

NO-2B

SI-1C

NO-1A

SI-1A

NO-1A

SI-1A

SI-1A

SI-1A

SI-1A

SI-A

NO-2B

SI-1B

SI-1A

SI-1B

SI-1B

SI-1C

SI-2A

SI-1A

SI-1A

SI-1A

SI-1A

NC-1B

Chest Physicians Evidence-Based  
Clinical Practice Guidelines ( 8th Edition)  
Hirsch J, Guyatt G et al  
Chest 2008;133:71-109

1A-1B-1C: raccomandazione forte  
2A-2B-2C: raccomandazione debole

**PAZIENTI INTERNISTICI  
A RISCHIO DI TEV\***

A) pazienti con > 40 aa  
con patologia internistica  
acuta e/o ridotta mobilità  
con una delle seguenti  
mobilità:

- scompenso cardiaco acuto ( NYHA III - IV )
- insufficienza respiratoria ( con o senza supporto ventilatorio )
- riacutizzazione di una patologia respiratoria
- neoplasia attiva in trattamento
- patologia acuta infettiva
- malattie reumatiche
- ictus ischemico o infarto miocardico acuto

B) pazienti con malattia internistica acuta e ridotta mobilità in presenza di uno dei seguenti fattori di rischio:

- età maggiore di 75 aa
- patologia neoplastica
- storia di TEV

ALLEGATO 2: RACCOMANDAZIONI

ENF: eparina non frazionata

EBPM: eparine a basso peso molecolare

FPX: fondaparinux

\*: da International Consensus Statement  
Nicolaidis et al. International Angiology 2005;25(2):101-161







*Fondazione*  
***Casa Sollievo della Sofferenza***

*Opera di San Pio da Pietrelcina*

**OSPEDALE**

*Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*

*Viale Cappuccini - 71013 San Giovanni Rotondo (FG)*

U.O.

**EMOSTASI E TROMBOSI**

Tel. 0882/416273

web-fax0881/350006

email:emostasi@operapadrepio.it

**DATA DI NASCITA**

**DATA DI VISITA 16-07-2016**

LA SOTTOSCRITTA, NATA A IL E  
RESIDENTE A IN DICHIARA DI ESSERE STATA ESAURIENTEMENTE  
INFORMATA DALLA DOTT.SSA ELVIRA GRANDONE, IN RELAZIONE AI BENEFICI ED AI POTENZIALI RISCHI  
CONNESSI ALL' USO DI DOSI DI PROFILASSI DI EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE ( NADROPARINA  
3800UI/DIE S.C.), CHE MI VENGONO CONSIGLIATE PER LA PREVENZIONE DI UNA RECIDIVA  
TROMBOEMBOLICA NEL CORSO DI GRAVIDANZA.

IN FEDE,



**Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e per la Sorveglianza delle terapie Anti-trombotiche (FCSA)**

Segreteria: Via Pace 9, Milano

Tel. 025450989

**Proposta relativa alla prescrivibilità e rimborsabilità delle eparine a basso pm (EBPM)**

**Luigi Ria**

**Elvira Grandone**

**Francesco Marongiu**

Oggetto: Richiesta di prescrivibilità e rimborsabilità delle EBPM nelle seguenti condizioni:

- a) gravidanza e puerperio a rischio per tromboembolismo.
- b) trattamento del tromboembolismo nel paziente neoplastico.
- c) sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (*bridging*).
- d) pazienti in terapia con AVK nelle circostanze in cui l'INR non è nell'intervallo terapeutico (2.0-3.0).
- e) aumentato rischio emorragico.
- f) trattamento del tromboembolismo venoso in alternativa agli AVK e DOAC.



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica**

Roma, 21 aprile 2016

Prof. Francesco Marongiu  
Policlinico Universitario Duilio Casula  
Dipartimento di Scienze Mediche "Mario  
Aresu"  
viale sant'ignazio,78  
09123 Cagliari  
[marongiu@medicina.unica.it](mailto:marongiu@medicina.unica.it)

dr.ssa Elvira Grandone  
Casa Sollievo della Sofferenza  
San Giovanni Rotondo  
Viale Cappuccini, 1,  
71013 San Giovanni Rotondo FG  
[e.grandone@operapadrepio.it](mailto:e.grandone@operapadrepio.it)

Dott. Luigi Ria  
Ospedale Sacro Cuore di Gesù  
Strada Provinciale Per Alezio, 13,  
73014 Gallipoli LE  
[luigiria@tiscali.it](mailto:luigiria@tiscali.it)



- ***Motivo della richiesta:***

Garantire, attraverso una profilassi anti-trombotica con EBPM per tutta la gravidanza e il puerperio, la sicurezza massima possibile alle donne ad alto rischio tromboembolico in presenza o meno di trombofilia o con aborti ripetuti e trombofilia.





- 1 Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. **Br J Haematol** 2011;153:698-708.
- 2 Lussana F, Dentali F, Abbate R et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). **Thromb Res** 2009; 124: e19–e25.
- 3 Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. **Br J Haematol** 2010; 149: 209-220.
- 4 Lussana F, Michiel Coppens M, Cattaneo M et al. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis. **Thromb Res** 2012; 129: 673–680.
- 5 De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. **Thromb Haemost** 2013; 110: 697–705.
- 6 Tormene D, Grandone E, De Stefano V et al. Obstetric complications and pregnancy-related VTE: effect of LMWH in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutations. **Thromb Haemost** 2012;107:477-84.
- 7 Rodger MA, Carrier M, Le Gal G et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. **Blood** 2014;123:822-8.

# Bridging



- **Utilizzo delle EBPM nella sospensione degli AVK per manovre chirurgiche e/o invasive (*bridging*), in pazienti in terapia con AVK nelle circostanze in cui l'INR non è nell'intervallo terapeutico (2.0-3.0) e in pazienti con aumentato rischio emorragico.**

## ***Motivo della richiesta***

- **Poter utilizzare le EBPM in queste condizioni per aumentare il più possibile la sicurezza dei pazienti ad alto-moderato rischio tromboembolico.**

- 1 Pengo V, Cucchini U, Denas G et al. for the Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic Therapies (FCSA), Standardized Low–Molecular-Weight Heparin Bridging Regimen in Outpatients on Oral Anticoagulants Undergoing Invasive Procedure or Surgery. An Inception Cohort Management Study. **Circulation** **2009**;119:2920-2927.
- 2 Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest** **2012**;141(2 Suppl):e326S-50S.
- 3 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J** **2010**; 31:2369–2429.
- 4 Guida alla terapia con anticoagulanti orali. **F.C.S.A ed.** 2013.
- 5 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**; 3:955–961.
- 6 Marongiu F, Finazzi G, Pengo V et al.. Management of special conditions in patients on vitamin K Antagonists. **Intern Emerg Med** **2012**; 7:407–413.

Gentile Professore e Gentili Dottori,

in riferimento alla Vostra richiesta come da oggetto, Vi comunico che la Commissione consultiva Tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA, nella seduta del 4-7 aprile u.s., ha espresso parere favorevole all'inserimento delle eparine a basso peso molecolare (EPBM) solo per le indicazioni terapeutiche di seguito riportate:

- profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio;
- trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging).

Pertanto, verrà attivata la procedura di emissione della Determinazione di inserimento delle EPBM nella lista 648 per le indicazioni sopra citate.

