

LA PRESCRIZIONE DELLE EPARINE

Errori più frequenti-Utilizzo off label legge 648/96

Dr.ssa Patrizia D'Ovidio

Direttore ff

UOC Servizio Farmaceutico Territoriale ASL02

ANTITROMBOTICI INIETTABILI

Antitrombotici: le eparine a basso peso molecolare (EBPM)

Altri antitrombotici diversi dalle eparine

- ATC B01AB04 dalteparina
 - ATC B01AB05 enoxaparina
 - ATC B01AB06 nadroparina
 - ATC B01AB07 parnaparina
 - ATC B01AB08 reviparina
 - ATC B01AB12 bemiparina
- ATC B01AX05 fondaparinux

Padua Prediction Score

Score Improve

Tabella 1. Valutazione del rischio TEV nel paziente non chirurgico: il “Padua Prediction Score”.

Fattori di rischio	Punteggio
Cancro attivo ⁽¹⁾	3
Pregresso TEV (con l'esclusione della trombosi venosa superficiale)	3
Mobilità ridotta ⁽²⁾	3
Trombofilia nota ⁽³⁾	3
Trauma e/o chirurgia recente (≤ 1 mese)	2
Età ≥ 70 anni	1
Insufficienza cardiaca e/o respiratoria	1
Infarto miocardico acuto o ictus cerebrale ischemico	1
Infezione acuta e/o malattia reumatologica	1
Obesità (BMI ≥ 30 Kg/m ²)	1
Terapia ormonale in corso	1
Punteggio complessivo: <ul style="list-style-type: none">• Punteggio <4: basso rischio di TEV• Punteggio ≥ 4: alto rischio di TEV	

1.Presenza di metastasi locali o distanti e/o chemioterapia o radioterapia effettuata negli ultimi 6 mesi.

2.Immobilizzazione a letto o possibilità di accedere solo al bagno (sia per limitazioni dovute alla patologia che per ordine medico) per almeno 3 giorni.

3.Portatori di difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, fattore Leiden, mutazione G20210A della protrombina, sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Tabella 2. Valutazione del rischio emorragico nel paziente non chirurgico: lo "score IMPROVE"

Fattori di rischio	Punteggio
Insufficienza renale moderata (GFR 30-59 mL/min/m ²)	1
Sesso maschile	1
Età 40-84 anni (vs < 40 anni)	1,5
Cancro attivo	2
Malattia reumatologica	2
Catetere venoso centrale	2
Ricovero in unità di terapia intensiva /area critica	2,5
Insufficienza renale severa (GFR <30 ml/min/m ²)	2,5
Insufficienza epatica (INR > 1,5)	2,5
Età ≥ 85 anni (vs < 40 anni)	3,5
Conta piastrinica < 50 X 10 ⁹ /L	4
Emorragia recente (entro 3 mesi)	4
Ulcera gastroduodenale in fase attiva	4,5
• Punteggio complessivo:	
• <7 punti = basso rischio di sanguinamento	
• ≥ 7 punti = aumentato rischio di sanguinamento	

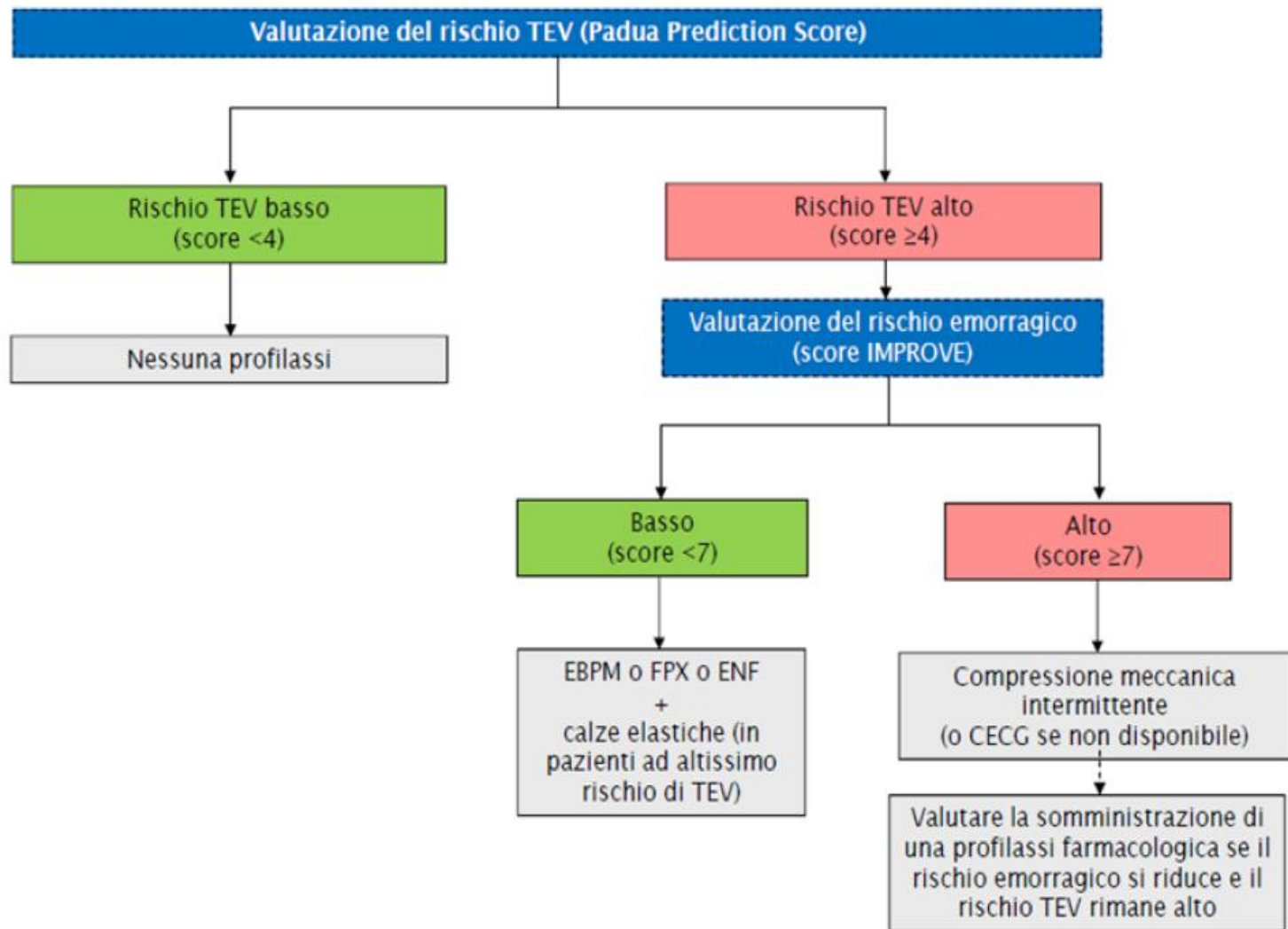
Tabella 3. Dosaggi e durata della terapia nella profilassi del TEV nel paziente medico (“non chirurgico”)

Medicinale	Dose/die	Durata profilassi ⁽¹⁾
Enoxaparina (Clexane [®] , Inhixa [®] , Enoxaparina Rovi Ghemaxan [®] , Rovinadil [®])	4.000 UI	7-14 giorni
Parnaparina sodica (Fluxum [®])	4.250 UI	
Fondaparinux sodico (Arixtra [®])	2,5 o 1,5 mg ⁽²⁾	
Eparina non frazionata	5.000 UI x 2-3/die	
Bemiparina (Ivor [®])	non indicata	-
Nadroparina (Fraxiparina [®] , Seleparina [®])	non indicata	-

1. In casi selezionati di prolungamento dell'immobilizzazione la profilassi potrà essere estesa oltre i 14 giorni. In ogni caso la terapia farmacologica non può essere continuata e l'eventuale prolungamento oltre i 28 giorni non è raccomandato. In questi casi la prescrizione dovrà attenersi a quanto previsto dalla normativa vigente in tema di uso “off-label” dei medicinali (consenso informato e farmaco non a carico del SSN).

2. Fondaparinux 1,5 mg nel caso di insufficienza renale moderata (clearance creatinina 20-50 ml/min). Non raccomandato nei pazienti nel caso di insufficienza renale moderata (GFR 30-59 mL/min/m²). Non raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance creatinina <20 ml/min).

Figura 1. Algoritmo decisionale per la profilassi del TEV nel paziente medico (“non chirurgico”)



PAZIENTI CRONICAMENTE ALLETTATI

- Le persone cronicamente allettate a domicilio o istituzionalizzate (ospiti di centri servizi anziani, CSA o di residenze sanitarie assistite, RSA) rappresentano una classe di pazienti molto diversificata dal punto di vista clinico, per le quali è necessario procedere ad una:
 - Valutazione del rischio di TEV
 - Valutazione del rischio emorragico

Valutazione del rischio di TEV nel paziente allettato

- Le raccomandazioni ACCP (American College of Chest Physician) e le schede tecniche di tutti gli anticoagulanti iniettivi, suggeriscono che *“la presenza della sola immobilità prolungata non deve costituire da sola un’indicazione alla profilassi continuativa”*.
- Pertanto, nel paziente cronicamente allettato a domicilio o in CSA/RSA, viene suggerito di **non praticare un uso routinario della profilassi anticoagulante**.
- Solo in caso di insorgenza di una patologia acuta (es. infezioni, riacutizzazioni di scompenso cardiaco o BPCO, ecc.) si potrà applicare anche su questa popolazione il *Padua Prediction Score* (**Tabella 1**) per la valutazione del rischio di TEV al fine di considerare l’eventuale impiego di una profilassi farmacologica che, di norma, non dovrà superare i 14 giorni di terapia.

Valutazione del rischio emorragico nel paziente allettato

- Analogamente alle considerazioni effettuate nel precedente quesito, per la valutazione del rischio emorragico, si raccomanda l'utilizzo dell'*IMPROVE Bleeding Risk Assessment Score* (**Tabella 2**).
- Per particolari tipologie di pazienti (es. soggetto ad alto rischio tromboembolico ed emorragico) è auspicabile una valutazione multidisciplinare del caso clinico con uno specialista di riferimento.

Paziente Chirurgico

Tabella 4. Classificazione degli interventi ortopedici

Chirurgia ortopedica maggiore	Chirurgia ortopedica minore
Artroprotesi (sostituzione completa di un'articolazione)	Artroscopie senza finalità ricostruttiva
Endoprotesi (sostituzione parziale di un'articolazione)	Correzioni di deformità su piccoli segmenti scheletrici (per es. alluce valgo, dita a martello)
Revisioni protesiche	Tenolisi (per es. dito a scatto)
Colonna vertebrale (deformità, oncologia, mielo-radicolopatie)	Asportazione di neoformazioni benigne di piccole dimensioni (per es. cisti del polso)
Osteotomie correttive (segmenti scheletrici maggiori/deformità primitive e secondarie)	Interventi su parti molli
Ricostruzioni capsulo-legamentose (artroscopiche e aperte)	Esostosectomie
Ricostruzioni tendinee (artroscopiche e aperte)	Svuotamento di raccolte
Resezioni e ricostruzioni oncologiche	Neurolisi (per es. tunnel carpale)
Artroplastiche biologiche	Piccole biopsie
Artrodesi	
Disarticolazioni/amputazioni (segmenti scheletrici maggiori)	
Pseudoartrosi	
Osteomieliti	

Tabella 5. Dosaggi e durata della terapia nella profilassi del TEV nel paziente sottoposto a chirurgia ortopedica minore e maggiore

Medicinale	Chirurgia ortopedica minore		Chirurgia ortopedica maggiore	
	Dose/die	Durata profilassi	Dose/die	Durata profilassi
Bemiparina (Ivor®)	non indicata		3.500 UI/die	fino a 35 gg
Enoxaparina (Clexane®, Inhixa®, Enoxaparina Rovi®, Ghemaxan®, Rovinadil®)	2.000 UI/die	7-10 giorni (fino a mobilizzazione)	4.000 UI/die	fino a 35 gg
Nadroparina (Seledie®, Seleparina®, Fraxiparina®, Fraxodi®)	in base al peso corporeo	almeno 10 giorni (fino a mobilizzazione)	in base al peso corporeo	fino a 35 gg
Parnaparina (Fluxum®)	non indicata		4250 UI/die	fino a 35 gg
Fondaparinux (Arixtra®)	non indicato		2,5 mg/die o 1,5 mg/die ^[1]	fino a 35 gg
Dabigatran (Pradaxa®)	non indicato		110 mg/bid ^{[2][3]} o 75 mg/bid ^{[1][2]}	CPG: 10 gg CPA: 28-35 gg ^[4]
Rivaroxaban (Xarelto®)	non indicato		10 mg/die ^[2]	CPG: 14 gg CPA: 35 gg ^[4]
Apixaban (Eliquis®)	non indicato		2,5 mg/bid ^[2]	CPG: 10-14 gg CPA: 32-38 gg ^[4]
Edoxaban (Lixiana®)	non indicato			
Warfarin (Coumadin®)	non è indicato per un impiego routinario a causa sia della sua minore efficacia rispetto alle eparine che alla difficoltà di gestione e monitoraggio			
Eparine non frazionate (ENF)	5.000 UI x 2-3/die			

1. Dosaggio da utilizzare nel caso di insufficienza renale moderata. Il trattamento non è invece raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (per i valori di riferimento v. schede tecniche).

2. Non prescrivibile dal MMG ma solo da centri ospedalieri o specialista ortopedico/fisiatra.

3. Prevista "dose di carico" (v. scheda tecnica).

4. CPG = chirurgia protesica del ginocchio; CPA = chirurgia protesica dell'anca.

Un accenno alla prescrizione e al canale di distribuzione delle EBPM

Per tutte le indicazioni delle molecole antitrombotiche (EBPM) e “Fondaparinux”

in Abruzzo, sono autorizzate all'impiego in DPC e prescrivibili dai medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, oltre che dagli specialisti ospedalieri in seguito a dimissione da ricovero o visita ambulatoriale, preferibilmente su ricette dematerializzate

EBPM e Legge 648/1996

(Determina Aifa del 20 Luglio 2016)

-Applicazione della L.648/96 in un recente provvedimento AIFA:

L'Aifa ha pubblicato una Determina con la quale vengono inserite, nell'ambito della legge n.648 del 23.12.1996, le eparine a basso peso molecolare per le seguenti indicazioni:

- a) -inserimento eparine a basso peso molecolare (EBPM) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della L.648/96 nella profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio.**
- b) -inserimento eparine a basso peso molecolare (EBPM) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della L.648/96 nel trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging).**

Pertanto ai sensi della L.648/96, la prescrizione per le suddette indicazioni è a carico esclusivamente dei Medici Specialisti e l'erogazione deve avvenire attraverso le strutture sanitarie in regime di distribuzione diretta.

a) Criteri inclusione/esclusione/dosaggio giornaliero-Profilassi nel tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio:

Criteri d'inclusione	Criteri d'esclusione
Pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estro-progestinici indipendentemente dalla presenza di trombofilia (profilassi);	Aneuploidia fetale in gravidanze pregresse;
Pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come un numero ≥ 3 , o di 2 in presenza di almeno un cariotipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita (profilassi);	Malformazioni e/o aneuploidia fetale nella gravidanza in corso;
Una o più morti endouterine del feto (MEF), definita come perdita fetale occorsa dalla 20a settimana di gestazione in poi di un feto morfologicamente normale (profilassi);	Cariotipo parentale anomalo;
Precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita «sine causa» (profilassi);	Piastrinopenia ($<50.000/\text{microl}$);
Valvole cardiache meccaniche: dalla positivizzazione del test di gravidanza fino alla fine del primo trimestre (10-14 settimane circa) e dalla 34 settimana fino al parto. Dalla 14 alla 34 settimana secondo il giudizio del clinico e dopo condivisione con la paziente (trattamento).	Diatesi emorragiche note; Allergie alle EBPM.

EBPM	Dosaggio giornaliero (via sottocutanea)	
	Profilassi	Trattamento
Enoxaparina	4000 U/die	100U/kg/12h
Nadroparina	2850 U/die (fino a 70kg) 3800 U/die (>70kg)	180U/kg/24h
Dalteparina	4000 U/die	200U/kg/24h

b) Criteri inclusione/esclusione/dosaggio giornaliero-Trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K(AVK), gli anticoagulanti orali, per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging):

Criteri d'inclusione	Criteri d'esclusione
Pazienti a rischio basso, moderato ed elevato di tromboembolismo.	Pazienti sottoposti a procedure con minimo rischio di sanguinamento (procedure dermatologiche minori come scissione tumori basali e squamosi, cheratosi attiniche e nei, cataratta con anestesia topica (non retro bulbare), avulsioni dentarie semplici, igiene dentaria (detartrasi, biopsie ossee).

EBPM	Dosaggio giornaliero (via sottocutanea)		
	Rischio basso/moderato di Tev	Rischio elevato di TEV	
		Peso paziente	Dosaggio giornaliero
Nadroparina	2850-3800-5700 U/die	<50kg	2850 U/2die
		50-69kg	3800 U/2die
		70-89kg	5700 U/2die
		90-110kg	7600 U/2die
		>100kg	9500 U/2die
Enoxaparina	4000 U/die	<50kg	2000 U/2die
		50-69kg	4000 U/2die
		70-89kg	6000 U/2die
		90-110kg	8000 U/2die
		>100kg	10000 U/2die
Reviparina	1750-4200 U/die	<50kg	-----
		50-69kg	4200 U/2die
		70-89kg	-----
		90-110kg	6300 U/2die
		>100kg	6300 U/2die

Dalteparina	5000 U/die	<50kg	-----
		50-69kg	7500 U/die
		70-89kg	10000 U/die
		90-110kg	12500 U/die
		>100kg	15000 U/die
Bemiparina	3500 U/die	<50kg	3500 U/die
		50-69kg	-----
		70-89kg	-----
		90-110kg	7500 U/die
		>100kg	-----
Parnaparina	4250 U/die	<50kg	3200 U/2die
		50-69kg	4250 U/2die
		70-89kg	6400 U/2die
		90-110kg	-----
		>100kg	-----

c) Profilassi delle trombosi venose profonde in **pazienti oncologici ambulatoriali o in pazienti con mieloma multiplo ad elevato rischio di TEV (KHORANA>3)** con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo.

Si sottolinea che la prescrizione delle EBPM per indicazioni non contemplate dalla legge n.648/96 o per indicazioni non riportate in scheda tecnica, sono da considerarsi **off-label (non prescrivibili a carico del SSN)** e il ricorso in regime convenzionale di prescrizioni off-label comporta importanti ricadute in termini di sostenibilità a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

In conclusione si riassumono nella **Tabella 7** le modalità per la corretta prescrizione degli anticoagulanti iniettivi in Medicina Generale.

Tabella 7. Tabella riassuntiva sulle modalità di prescrizione/erogazione degli anticoagulanti iniettivi

Indicazione	Anticoag. prescrivibile	Modalità di erogazione	Durata
Chirurgia ortopedica maggiore	EBPM/FPX	DPC	fino a 35 giorni
Chirurgia ortopedica minore	EBPM	DPC	fino a 10 giorni
Chirurgia maggiore non ortopedica	EBPM	DPC	fino a 10 giorni (28 giorni per pazienti sottoposti a chirurgia oncologica addominale o pelvica)
Paziente medico (“non chirurgico”)	EBPM/FPX	DPC	7-14 giorni
Trattamento TVP ⁽¹⁾	EBPM/FPX	DPC	5-10 giorni
Trattamento TVS arti inferiori	FPX (2,5 mg)	DPC	fino a 45 giorni
Terapia ponte in pazienti in terapia con AVK ⁽²⁾	EBPM	Solo distribuzione diretta	N. di conf. sufficienti all’intervento
Profilassi TEV paziente oncologico (su indicazione dell’oncologo o ematologo) ⁽²⁾	EBPM	Solo distribuzione diretta	Fino a permanenza del rischio
Profilassi gravidanza rischio TEV - (il MMG non può ricettare) ⁽²⁾	EBPM (solo specialista)	Solo distribuzione diretta	Tutto il periodo della gravidanza e del puerperio
Altre indicazioni (ricetta “bianca” con scritto “farmaco non rimborsato dal SSN”) ⁽²⁾	A carico del paziente	Farmacie territorio con onere economico a carico del cittadino	-

1. v. anche Figura 2 su gestione della terapia iniettiva nella fase di trattamento iniziale, diversificata a seconda dell’anticoagulante orale.
2. Usi “off-label”: necessità di acquisire il consenso informato scritto da parte del paziente.

...grazie per l'attenzione