



## **FUNZIONE**

### **COORDINAMENTO**

#### **ASSISTENZA FARMACEUTICA**

Piazza dei Martiri,4 84087 Vallo della Lucania

Tel. 0974/711121 Fax 0974711123

e-mail: [aslsa3farmaceutica@tiscali.it](mailto:aslsa3farmaceutica@tiscali.it)

---

#### ***SS Farmaceutica Convenzionata***

***Ambito Ex ASL SA 1 –Via F. Ricco 50 - Nocera Inferiore***

***Tel. 081/9212975 e-mail: v.delpizzo@aslsalerno.it***

Prot. 1996

Nocera li 20 ottobre 2015

Ai sigg.ri MMG e PLS D 60

**L O R O S E D I  
S E D E**

In merito alla richiesta di accompagnare il documento sulle EPBM con una premessa/ prefazione, avrei pensato alla seguente:

Le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) rappresentano attualmente il trattamento di scelta nella prevenzione e nel trattamento di numerose malattie trombo emboliche.

Efficacia e sicurezza hanno determinato un ricorso a tali farmaci via via sempre più diffuso nella pratica clinica ma al tempo stesso è emersa una crescente esigenza di conoscenze sempre più articolate riguardo alla valutazione delle indicazioni, alla scelta delle molecole ed agli schemi terapeutici da adottare.

L'intento non è quello di vincolare i clinici a comportamenti obbligati, ma di razionalizzare , l'uso delle EBPM sia in ambito territoriale che ospedaliero (per quest'ultimo un utilizzo responsabile nelle branche di ginecologia ed ortopedia), in modo da uniformare il più possibile gli approcci terapeutici e le modalità prescrittive ai principi dell' appropriatezza e della razionalità d'uso trasferiti nel processo decisionale clinico quotidiano, soprattutto nelle situazioni in cui la letteratura scientifica non apporta soluzioni chiare e definitive.

Sebbene inoltre sia di fondamentale importanza focalizzare l'attenzione sugli aspetti clinici, qualche considerazione riguardante gli aspetti economici è comunque opportuna, soprattutto per i casi in cui la scelta della specialità può comprendere più alternative caratterizzate da efficacia e sicurezza sovrapponibili.

Il costo per giornata di profilassi o terapia può infatti differire notevolmente tra prodotto e prodotto, soprattutto in ambito territoriale.

A tal uopo, come più volte richiesto dalle SS. VV. , anche in sede UCAD viene inviato un documento di indirizzo che ricalca le linee guida internazionali , che possa essere per le SV un elemento di riferimento all'atto della richiesta di prescrizione a carico del SSN.








**Il Responsabile della  
Farmaceutica Conv.  
Dr. Vincenzo Del Pizzo**

**Il Direttore Responsabile  
Dott. Gianlugi ferrigno**

## DETERMINAZIONI NAZIONALI SULLE EPARINE NEL 2013



### GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

FARMACO	USO IN GRAVIDANZA	USO IN ALLATTAMENTO
<b>BEMIPARINA</b> 	CAUTELA	SCONSIGLIATO
<b>DALTEPARINA</b> 	non ha manifestato effetti che potessero influire sul normale decorso della gravidanza o danneggiare il nascituro o il neonato	SCONSIGLIATO
<b>ENOXAPARINA</b> 	solo se il medico ne ha verificato l' EFFETTIVA NECESSITA'	SCONSIGLIATO
<b>NADROPARINA</b> 	NON CONSIGLIATO a meno che i benefici terapeutici superino i possibili rischi	SCONSIGLIATO
<b>PARNAPARINA</b> 	a giudizio del Medico ai casi di ASSOLUTA NECESSITA'	a giudizio del Medico ai casi di ASSOLUTA NECESSITA'
<b>REVIPARINA</b> 	SCONSIGLIATO	SCONSIGLIATO
<b>FONDAPARINUX</b> 	A meno che non sia strettamente necessario	SCONSIGLIATO

Il portale del Ministero della Salute inserisce tra i fattori di rischio della Trombosi Venosa Profonda la gravidanza.

([http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1\\_5.jsp?lingua=italiano&id=70&area=Malattie cardiovascolari](http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=70&area=Malattie_cardiovascolari))

Come da parere AIFA, acquisito in data 11.01.2014:

*“in presenza di un rischio evidente di TEV in gravidanza e/o in presenza di anomalie ereditarie o acquisite alla base della ipercoagulabilità riscontrata, la prescrizione di Eparine a Basso Peso Molecolare, ai fini della rimborsabilità, può rientrare nell'indicazione della **profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale, in chirurgia ortopedica e in pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP**”* secondo le indicazioni registrate per ciascuna EBPM,

gli schemi posologici identificati nelle schede tecniche ministeriali e le limitazioni previste in caso di gravidanza e allattamento.

Si ritiene opportuno sottolineare che nelle schede tecniche di tutte le EBPM si raccomanda **precauzione** per l'impiego di questi farmaci in gravidanza (per nadroparina, parnaparina e reviparina l'uso in gravidanza ed allattamento è espressamente controindicato) e si invita ad un'attenta valutazione del rapporto beneficio-rischio di tale intervento. Il fondaparinux è espressamente controindicato.

Le linee guida CHEST 2012 prevedono l'utilizzazione di EBPM in gravidanza nei seguenti casi:

- 1) Donne con anamnesi personale positiva per un pregresso evento trombotico idiopatico o dovuto a fattore di rischio transitorio rappresentato da terapia estro progestinica o trombosi in una precedente gravidanza.

In tali condizioni, la profilassi deve essere attuata durante tutta la gravidanza e nelle 6 settimane dopo il parto.

- 2) Donne con trombofilia.

- a) La profilassi va attuata durante tutta la gravidanza e nelle 6 settimane dopo il parto nella Carenza Congenita di Antitrombina, nell'Omozigosi del F V Leiden, nella Omozigosi della Protrombina G20210A, nelle alterazioni trombofiliche associate (esclusa la mutazione di MTHFR), nella Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi.
- b) La profilassi va attuata nelle 6 settimane dopo il parto nella Carenza congenita di Proteina C, Carenza congenita della Proteina S. nelle mutazioni in eterozigosi del F. V Leiden o della Protrombina G20210A.

- 3) Donne con anamnesi personale positiva per più di un evento trombotico.

La profilassi va attuata durante tutta la gravidanza e nelle 6 settimane dopo il parto.

- 4) Donne in terapia anticoagulante long term (es. donne con protesi valvolari cardiache)

La profilassi va attuata durante tutta la gravidanza e nelle 6 settimane dopo il parto, per poi riprendere la terapia anticoagulante orale.

- 5) Per quanto riguarda il parto cesareo, la profilassi antitrombotica va attuata solo in donne che presentano più fattori di rischio per tromboembolismo venoso.

Qualora il clinico ritenesse necessario l'impiego di EBPM per la profilassi in gravidanza, dovrà essere attivata la procedura off label non essendo presente tale indicazione nella scheda di autorizzazione AIFA.

In diversi ambiti specialistici la profilassi del TEV con EPBM è diventata una strategia che viene attuata abitualmente. Chirurgia ortopedica, chirurgia generale maggiore, chirurgia ginecologica e urologica sono, in particolare, gli ambiti di più estesa attuazione di tale strategia, implementata con tale regolarità che, ormai, è fonte di sorpresa registrare nella prescrizione di dimissione di un paziente dopo un intervento chirurgico, l'assenza di una profilassi antitrombotica.

Negli ultimi anni però il dibattito sulla gestione del rischio di TEV nel paziente non chirurgico, sia in ambito ospedaliero che ambulatoriale, è diventato più sostenuto e diversi studi hanno documentato i benefici ottenibili, in termini di abbattimento del rischio trombo-embolico, con l'uso di questi farmaci.

Si ritiene quindi opportuno riportare di seguito le condizioni, sia chirurgiche che internistiche, di rischio trombo-embolico che necessitano un intervento profilattico con EBPM o FPX.

Rischio di TVP in pazienti chirurgici e internistici

- Basso: chirurgia minore in pazienti mobilizzati età <40 anni, senza fattori di rischio aggiuntivi; pazienti medici mobilizzati.
- Moderato: chirurgia minore in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi, chirurgia maggiore generale, urologia, ginecologica; pazienti medici allettati.
- Alto: chirurgia maggiore in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi( ad es.: pregresso TEV, cancro), chirurgia ortopedica maggiore (protesi di anca o ginocchio, frattura di anca); traumi maggiori e spinali.

Già nel 2006 l'International Consensus Statement raccomandava di valutare una tromboprofilassi nei casi seguenti:

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

- scompenso cardiaco acuto (NYHA III-IV)
- insufficienza respiratoria (con o senza supporto ventilatorio ) o riacutizzazione di una patologia respiratoria
- neoplasia attiva in trattamento
- patologia acuta infettiva
- malattie reumatologiche
- 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 anni
- patologia neoplastica
- storia di TEV

Le Linee Guida ACCP, pubblicate nel 2012, riprendono e confermano l'appropriatezza di una tromboprofilassi nel paziente internistico con fattori di rischio per TEV.

La terapia con EBPM o FPX non può essere praticata a tempo indefinito. In linea generale in pazienti non chirurgici costretti a letto e a rischio di TVP, la durata complessiva del trattamento di prevenzione con enoxaparina e fondaparinux è 6-14 gg, ma nel caso di enoxaparina il trattamento potrebbe essere continuato fino alla deambulazione e fino a quando esiste il rischio tromboembolico; per il paziente in chirurgia ortopedica il trattamento con fondaparinux può essere continuato fino a un massimo di 35 giorni. In tabella 2 sono rappresentati gli schemi di durata terapia estratti dalle schede tecniche autorizzative.

La prescrizione appropriata di una terapia antitrombotica è resa però complessa da una serie di fattori:

- disomogenea registrazione di dosaggi e posologie per le diverse molecole, espressi in diverse unità di misura ( UI o mg);
- diversa registrazione di indicazioni, soprattutto per quello che riguarda il paziente internistico;
- necessità per alcuni farmaci di riferire il dosaggio al peso del paziente;
- mancanza di dati, per alcuni farmaci, di sicurezza in gravidanza.

Per fornire uno strumento agile di consultazione che assista il medico prescrittore nella identificazione del paziente candidabile ad una profilassi del TEV e che lo aiuti nella scelta della molecola, dei dosaggi e dei costi dei trattamenti più appropriati si riportano nelle tavole seguenti le condizioni che necessitano un intervento profilattico con EBPM o FPX e la relativa forza delle raccomandazioni in ambito di EBM evidenziate nelle ultime Linee Guida Chest 2012 nonché la durata della terapia e i relativi costi die.

Tabella 1

Condizioni chirurgiche e internistiche di rischio trombo-embolico che necessitano di profilassi con Eparine a Basso Peso Molecolare o Fondaparinux e la relativa forza delle raccomandazioni (ACCP 2012)		
	Eparine a Basso Peso Molecolare	Fondaparinux
<b>CHIRURGIA GENERALE</b>		
Pazienti a basso rischio	NO – 1B	NO – 1B
Pazienti a rischio moderato	SÌ – 2B	Manca evidenza
Pazienti ad alto rischio	SÌ – 1B	SÌ – 1B**
<b>CHIRURGIA VASCOLARE</b>		
Senza fattori di rischio tromboembolici	NO - 1B	NO - 2B
Con fattori di rischio tromboembolici	SÌ – 1B	SÌ – 1B**
<b>CHIRURGIA UROLOGICA</b>		
Procedure a basso rischio o moderato	NO – 1B	Manca evidenza
Procedure maggiori	SÌ – 1B	SÌ – 1B
<b>CHIRURGIA GINECOLOGICA</b>		
Pazienti a basso rischio	NO – 1B	
Pazienti a rischio moderato	SÌ – 1B	
Pazienti ad alto rischio	SÌ – 1B	
<b>CHIRURGIA ORTOPEDICA</b>		
Protesi di anca	*SÌ – 1B	SÌ -1B
Protesi di ginocchio	*SÌ – 1B	SÌ - 1B
Frattura di anca	*SÌ – 1B	SÌ-1B
Artroscopia diagnostica semplice	NO - 2B	NO - 2B
Chirurgia artroscopica con fattori di rischio	SÌ - 1B	
Paziente politraumatizzato	SÌ – 2C	
Chirurgia spinale elettiva con fattori di rischio trombo-embolico	SÌ – 2C	
Traumi midollo spinale	SÌ -2C	
<b>USTIONI</b>	SÌ - 1C	
<b>NEUROCHIRURGIA</b>	SÌ – 2B	
<b>PAZIENTI CON PATOLOGIE INTERNISTICHE</b> (allettati, con fattori di rischio per tromboembolismo quali: scompenso di circolo, neoplasia attiva, pregresso TEV, etc.)	SÌ – 1B	SÌ – 1B
<b>PAZIENTI CON PATOLOGIE NEOPLASTICHE</b>		
Chirurgici (raccomandazioni secondo sottosezione chirurgia generale)	SÌ – 1B	SÌ – 1B
Ospedalizzati con patologia internistica (raccomandazioni secondo sottosezione pazienti internistici)	SÌ – 1B	SÌ – 1B
Catetere venoso centrale	NO - 1B	NO - 1B

1 A-B-C : raccomandazione forte

2A-B-C: raccomandazione debole

\* le linee guida suggeriscono un uso preferenziale delle EBM in considerazione dell'aumentato rischio di sanguinamento da fondaparinux.

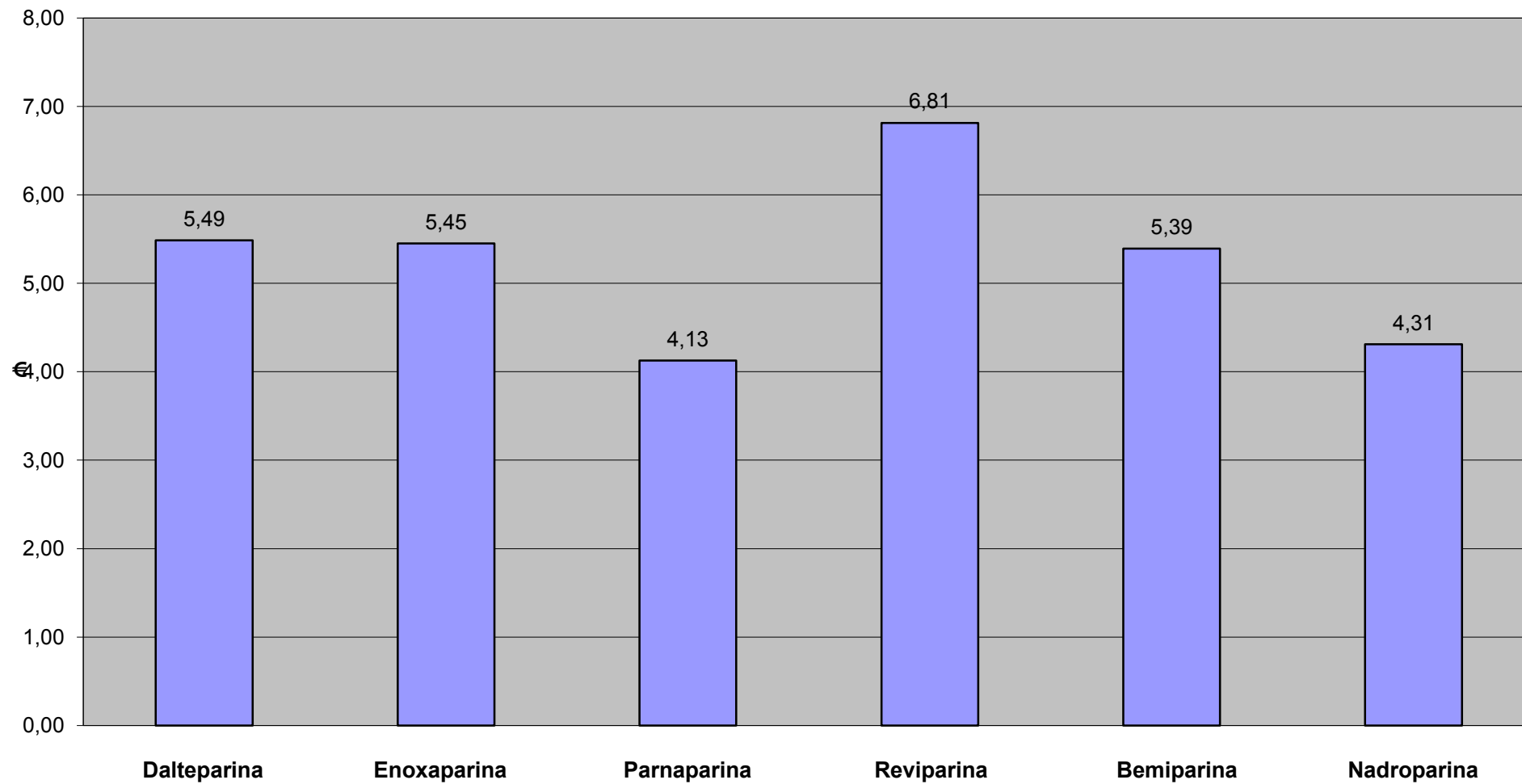
\*\* seconda scelta in caso di indisponibilità EBM o controindicazioni

<b>Molecola</b>	<b>PARNAPARIN</b>	<b>ENOXAPARINA</b>	<b>NADROPARINA</b>	<b>DALTEPARINA</b>	<b>REVIPARINA</b>	<b>BEMIPARINA</b>
<b>Profilassi nel rischio moderato</b>	In Chirurgia generale <b>3200 UI (0,3ml)</b> 2 ore prima dell'intervento. In seguito ogni 24 ore per almeno 7 giorni	Pz a rischio tromboembolico moderato <b>2000 UI/die (0,2ml)</b> 2 ore prima dell'intervento	In Chirurgia generale <b>2850 UI (0,3ml)</b> 2/4 ore prima dell'intervento. In seguito ogni 24 ore per almeno 7 giorni	Chirurgia generale <b>2500 UI (0,2ml)</b> 1/2 ora prima dell'intervento e successivamente 2500 UI al mattino per 5 giorni	1750 UI (0,2ml) 2/4 ore prima dell'intervento. In seguito ogni 24 ore per almeno 7-10 giorni. O per tutto il periodo a rischio	2500 UI (0,2ml) 2 ore prima dell'intervento o 6 ore dopo. In seguito ogni 24 ore per almeno 7-10 giorni e comunque fino a quando il rischio di TEV non si sia ridotto.
<b>Profilassi nel rischio elevato</b>	<b>4250 UI (0,4ml)</b> 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento. In seguito ogni 24 ore per almeno 10 giorni	Nei pazienti ad alto rischio e in particolare in preparazione ad interventi di chirurgia ortopedica <b>4000 UI (0,4ml)</b> 12 ore prima dell'intervento. La durata del trattamento coinciderà con la persistenza del rischio tromboembolico ed in generale fino alla deambulazione del paziente (in media da 7-10 gg dopo l'intervento)	<b>Chirurgia ortopedica</b> In <u>La posologia deve essere adottata in funzione del peso del paziente.</u>  Primi 3 giorni: <50kg = 0,2ml 50/69kg = 0,3ml >70kg = 0,4ml  dal 4° giorno: <50kg = 0,3ml 50/69kg = 0,4ml >70kg = 0,6ml	<b>Chirurgia d'anca</b> 1) 2500 UI 1-2 ore prima dell'intervento e 2500 UI dopo 12 ore. Nei giorni successivi, 5000 UI al mattino fino alla mobilizzazione del paziente (5-7 gg). 2) 5000 UI la sera prima dell'intervento e 5000 UI le sere successive. Il trattamento va continuato fino alla mobilizzazione del paziente, di solito 5/7 gg o più. 3) 2500 UI 4-6 ore post intervento, seguite da 5000 UI	4200 UI (0,6ml) 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento. In seguito ogni 24 ore per almeno 10 giorni o per tutto il periodo a rischio.	3500 UI (0,2ml) 2 ore prima dell'intervento o 6 ore dopo. In seguito ogni 24 ore per almeno 7-10 giorni o comunque fino a quando il rischio di malattia tromboembolica non si sia ridotto.

## Prezzi EBPM

Principio attivo	Denominazione	Confezione	Prezzo al Pubblico	Costo Fiala	Costo Terapia 30gg
Dalteparina	FRAGMIN 5000 U.I.	6 siringhe SC 2.500 U.I. 0,2 ml	18,37	3,06	91,85
		6 siringhe SC 5.000 U.I. 0,2 ml	32,91	5,49	164,7
		4 siringhe SC 10.000 U.I. 0,4 ml	46,18	11,55	346,5
		4 siringhe SC 12.500 U.I. 0,5 ml	57,71	14,43	432,9
		4 siringhe SC 15.000 U.I. 0,6 ml	69,26	17,32	519,6
Enoxaparina sodica	CLEXANE 4000 U.I.	6 siringhe 2.000 U.I. 0,2 ml	17,24	2,87	86,2
		6 siringhe 4.000 U.I. 0,4 ml	32,70	5,45	163,5
	CLEXANE T	2 fialesiringhe SC 6.000 U.I. 0,6 ml	13,97	6,99	209,7
		2 fialesiringhe SC 8.000 U.I. 0,8 ml	15,86	7,93	237,9
		2 fialesiringhe SC 10.000 U.I. 1 ml	18,70	9,35	280,5
Parnaparina	FLUXUM 4250 U.I.	6 siringhe SC 3.200 U.I. 0,3 ml	18,56	3,09	92,7
		6 siringhe SC 4.250 U.I. 0,4 ml	24,76	4,13	123,8
		6 siringhe SC 6.400 U.I. 0,6 ml	32,94	5,49	164,7
		6 siringhe SC 8.500 U.I. 0,6 ml	43,74	7,29	218,7
Reviparina	CLIVARINA 4200 U.I.	10 siringhe SC 1.750 U.I. 0,25	26,73	2,67	80,19
		10 siringhe SC 4.200 U.I. 0,6 ml	68,13	6,81	204,39
		10 siringhe SC 6.300 U.I. 0,9 ml	99,38	9,94	298,14
Bemiparina	IVOR 5000 U.I.	10 siringhe SC 2500 U.I. 0,2 ml	25,23	2,52	75,69
		10 siringhe SC 3500 U.I. 0,2 ml	37,71	3,77	113,13
		10 siringhe SC 5000 U.I. 0,2 ml	53,91	5,39	161,73
		10 siringhe SC 7500 U.I. 0,3 ml	80,79	8,08	242,37
		10 siringhe SC 10000 U.I. 0,4 ml	107,74	10,77	323,22
Nadroparina	SELEDIE/FRAXODI 3800U.I.	2 siringhe SC 11.400 U.I. 0,6 ml	17,40	8,70	261
		2 siringhe SC 15.200 U.I. 0,8 ml	23,18	11,59	347,7
		2 siringhe SC 19.000 U.I. 1 ml	29,07	14,54	436,05
	SELEPARINA FRAXIPARINA 3800U.I.	6 siringhe SC 2.850 U.I. 0,3 ml	19,16	3,19	95,8
		6 siringhe SC 3.800 U.I. 0,4 ml	25,87	4,31	129,35
		10 siringhe SC 9.500 U.I. 1 ml	56,53	5,65	169,59
		10 siringhe SC 5.700 U.I. 0,6 ml	57,09	5,71	171,27
10 siringhe SC 7.600 U.I. 0,8 ml	64,80	6,48	194,4		

# EBPM-





## EBPM-Costi 30 gg di terapia in monosomministrazione

