

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM) E FONDAPARINUX

Al fine di promuovere un corretto utilizzo delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) e del Fondaparinux (FPX) in Ospedale, nella continuità H-T e sul Territorio è stato redatto il presente documento condiviso, poiché le EBPM e il FPX sono farmaci dotati di molteplici indicazioni sia in campo medico che chirurgico e possono essere prescritti sia da medici specialisti che dai Medici di Medicina Generale.

Le EBPM sono dal punto di vista chimico glicosaminoglicani (farmaci biologici) con un peso molecolare inferiore rispetto alle eparine non frazionate da cui sono prodotte tramite processi di depolimerizzazione chimica o enzimatica. A seconda del processo di depolimerizzazione si ottengono EBPM diverse chimicamente (Pesi molecolari diversi), ma ugualmente efficaci anche se il meccanismo di azione varia a seconda della molecola. Infatti le EBPM si legano all'antitrombina III e agiscono inibendo sia il fattore Xa e, in minor misura, i fattori IIa, IXa e XIa: le differenze tra molecola e molecola influenzano l'interazione con i recettori e condizionano le capacità inibenti dei fattori; pur essendo differenti appare però ragionevole considerarle equivalenti.

Il loro utilizzo nella pratica medica è però anche legato alle singole registrazioni da una parte e alle indicazioni riportate dalle Linee Guida dall'altra.

Poiché sono farmaci biologici è opportuno tener presente l'immissione in commercio dei corrispondenti biosimilari; ad oggi sono in commercio i biosimilari dell'enoaparina.

Il FPX, assimilabile alle EBPM poiché inibitore selettivo del fattore Xa, è un prodotto sintetico che ha caratteristiche proprie.

Le EBPM e il FPX rappresentano attualmente la terapia di scelta nella prevenzione e nel trattamento di numerose malattie tromboemboliche e non c'è dubbio che in funzione di una maneggevolezza e di una praticità d'uso abbiano di fatto sostituito l'Eparina non frazionata (ENF). In diversi ambiti specialistici la profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) è diventata una strategia attuata abitualmente.

Il tromboembolismo venoso (TEV), rappresentato dalla trombosi venosa profonda (TVP) e dall'embolia polmonare (EP), è una seria e potenzialmente letale complicanza dei pazienti sia medici che chirurgici.

In assenza di profilassi l'incidenza della TVP varia dal 10-20% dei pazienti medici al 60-80% dei pazienti chirurgici, con associata mortalità TEV-correlata nella fase acuta pari a circa il 12%.

E' scientificamente provato che la tromboprofilassi riduce significativamente gli eventi tromboembolici venosi.

Chirurgia ortopedica, chirurgia generale maggiore, chirurgia ginecologica e urologica sono gli ambiti di più esteso uso.

Il Rischio TVP in pazienti chirurgici e internistici può essere così schematizzato:

- Basso: chirurgia minore in pazienti mobilizzati di età ≤ 40 anni, senza fattori di rischio aggiuntivi; pazienti medici mobilizzati.
- Moderato: chirurgia minore in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi, chirurgia maggiore generale, urologica, ginecologica; pazienti medici allettati.
- Alto: chirurgia maggiore in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi, chirurgia ortopedica maggiore (protesi di anca o ginocchio, frattura di anca); traumi maggiori o spinali.

La valutazione del rischio TEV in ambito medico può essere effettuata con il PADUA Score:

Ambito medico

Valutazione rischio TEV: PADUA PREDICTION SCORE	
FATTORE DI RISCHIO	PUNTEGGIO
Cancro attivo (metastasi locali o distanti e/o CT o RT effettuata negli ultimi 6 mesi)	3
TEV precedente (escluse le trombosi venose superficiali)	3
Ipomobilità (allettamento o possibilità di accedere solo al bagno (sia per le limitazioni dovute alla patologia che per ordine medico) per almeno 3 giorni)	3
trombofilia nota (difetti di AT, Proteina C o S, FV Leiden, Variante protrombinica 20210, LAC/APA)	3
Trauma e/o chirurgia recente (< 1 mese)	2
ETA' ≥70 anni	1
Insuff. cardiaca e/o respiratoria	1
IMA o Stroke	1
Infez. acuta e/o Pat. reumatica	1
Obesità (BMI ≥ 30 Kg/m²)	1
Trattamento ormonale in atto	1

SCORE TOTALE

< 4 BASSO RISCHIO DI TEV

≥ 4 ALTO RISCHIO DI TEV

In ambito Chirurgico la valutazione del rischio TEV può essere effettuata con il CAPRINI Score:

Ambito Chirurgico

Valutazione rischio TROMBOTICO: CAPRINI SCORE			
Età 41-60 anni	1	Immobilizzazione da ingessatura	2
Età 61-74 anni	2	Accesso venoso centrale	2
Età ≥75 anni	3	Storia di TEV	3
BMI >25Kg/m2	1	Storia familiare di TEV	3
Gambe gonfie	1	Fattore V Leiden	3
Vene varicose	1	Mutazione FII	3
Tumore	2	Lupus anticoagulant (LAC)	3
Ictus (< 1 mese)	5	Anticorpi anticardiolipina	3
Sepsi (< 1 mese)	1	Iperomocisteinemia	3
Gravidanza, post-partum	1	Trombocitopenia indotta da eparina	3
Storia di aborti spontanei	1	Altra malattia trombotica acquisita o congenita	3
Contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva	1	Chirurgia minore	1
Grave malattia polmonare, inclusa polmonite (< 1 mese)	1	Chirurgia artroscopica	2
Alterata funzione polmonare	1	Chirurgia maggiore (>45 anni)	2
Infarto miocardico	1	Chirurgia laparoscopica (> 45 min)	2
Scompenso cardiaco (< 1 mese)	1	Artoplastica elettiva	5
Storia di malattia infiammatoria cronica	1	Frattura d'anca, bacino o gamba	5
Pazienti internistici immobilizzati	1	Lesione acuta del midollo spinale (< 1 mese)	5
Allettamento (> 72 ore)	2		

TOTALE PUNTEGGIO =

0: RISCHIO MOLTO BASSO

1-2: RISCHIO BASSO

3-4: RISCHIO MODERATO

≥5: RISCHIO ALTO

E' importante precisare che la scelta terapeutica è sempre basata sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio. Pertanto è importante anche la valutazione del rischio emorragico:

Valutazione rischio Emorragico: IMPROVE SCORE	
Fattore di rischio	Punteggio
IRC moderata (GRF 30-59 ml/min)	1
Maschi	1
Età 40-84	1,5
cancro attivo	2
malattie reumatiche	2
catetere venoso centrale	2
ricovero in cure intensive	2,5
IRC severa (GRF \leq 30 ml/min)	2,5
Insufficienza Epatica (INR \geq 1,5)	2,5
Età \geq 85 anni	3,5
Conta Piastrinica \leq 50.000	4
Sanguinamento nei 3 mesi precedenti	4
Ulcera gastroduodenale attiva	4,5

BASSO RISCHIO \leq 7

ALTO RISCHIO \geq 7



Secondo la Determina AIFA n. 266/2013, le EBPM sono prescrivibili in fascia A-PHT ed inserite nell'accordo della Distribuzione per Conto (DPC) solamente per le indicazioni "Profilassi della TVP e continuazione della terapia iniziata in ospedale sia dopo intervento ortopedico maggiore che dopo intervento di chirurgia generale maggiore". Per tutte le altre indicazioni autorizzate in RCP, l'erogazione avverrà attraverso la Farmaceutica Convenzionata. I confezionamenti di prezzo ≤ € 25,00 sono sempre in Convenzionata. Per quel che concerne il Fondaparinux, inserito in PHT per tutte le indicazioni autorizzate, l'erogazione è prevista solo attraverso il canale DPC.

La Prescrizione in DPC prevede esclusivamente l'utilizzo della ricetta SSR (ricetta rossa); mentre entro il 2019 la prescrizione in convenzionata sarà effettuata utilizzando esclusivamente la ricetta "Dematerializzata" (promemoria cartaceo) (salvo in caso di visita domiciliare o in caso di impossibilità di accesso al sistema).

I medici Specialisti all'atto della dimissione dall'ospedale sono tenuti ad effettuare la scheda prescrittiva di dimissione invitando l'assistito a recarsi per il ritiro presso la Farmacia Interna dell'Ospedale, indicando il principio attivo o il farmaco utilizzato durante il ricovero. La Farmacia erogherà la terapia secondo quanto previsto dalla Legge 405/2001 (erogazione primo ciclo terapia). In caso di dimissione al di fuori dell'orario di apertura della Farmacia Ospedaliera, il Reparto potrà anticipare le quantità per il primo ciclo, consegnando alla farmacia nel primo giorno utile di apertura il modulo File F assistito con le fustelle al fine del reintegro a reparto. Tale modalità deve essere espletata anche in dimissione dal Pronto Soccorso, fatti salvi casi di dimissioni notturne o nei giorni festivi dove alternativamente può essere effettuata prescrizione su ricettario SSR. Nel foglio di dimissione deve essere indicato principio attivo, posologia e durata della terapia, nonché motivazione clinica.

La richiesta di eparine alla Farmacia Ospedaliera da parte delle Strutture Territoriali ASL (CAD, Poliambulatori, Hospis, Distretti, RSA etc....) dovrà riportare per singolo assistito le stesse specifiche previste per le Strutture Ospedaliere, ovvero indicazione principio attivo, posologia e motivazione clinica. In caso di richieste incomplete la farmacia non erogherà la terapia.

Si ricorda che le EBPM e il FPX possono essere prescritti a pazienti pediatrici esclusivamente ai sensi della Legge 648/1996 come di seguito rappresentato.

Non potranno essere rilevati impieghi superiori ai 45 giorni di terapia, fatti salvi casi con motivazioni cliniche.

Nelle tabelle di seguito riportate sono indicate, in modo schematico, le indicazioni autorizzate per ciascun medicinale (Riassunto Caratteristiche Prodotto – Scheda Tecnica), le modalità di utilizzo, le dosi massime, la durata di trattamento e le modalità di erogazione con le specialità corrispondenti ed i relativi costi/die. Ai fini della sostenibilità del SSN il prescrittore dovrà tenere conto del farmaco che presenti il miglior rapporto costo/indicazioni autorizzate.

Il costo/die indicato nelle tabelle è in relazione alla modalità di erogazione (convenzionata, DPC, uso Ospedaliero, Distribuzione Diretta). Nella Distribuzione per Conto, Diretta e in convenzionata nuove opportunità sono offerte dall'ingresso del biosimilare.

EBPM e Fondaparinux						
P.A.	INDICAZIONI MEDICHE	Dose Max.	Durata di terapia	Modalità distributive	Medicinale	Costo medio/die in €
Enoxaparina	• Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso.	4.000 UI/die	almeno 6-14 gg	CONVENZIONATA	CLEXANE ENOX. ROVI INIHIXA	5,45 4,03 4,04
	• Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), ad esclusione dell' EP che potrebbe richiedere terapia trombolitica o chirurgica.	• 150 UI/Kg/die: pz non complicato • 100 UI/Kg)x2/die: pz complicato	10 gg	CONVENZIONATA	CLEXANE ENOX. ROVI INIHIXA	17,95 13,28 13,88
	• Prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi.	100 UI/Kg/die	1 gg	H	CLEXANE	2,13
	Sindrome coronarica acuta: – Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in associazione con acido acetilsalicilico orale.	100 UI/Kg x2/die	2-8 gg	H	CLEXANE	4,26
	Sindrome coronarica acuta: -Trattamento dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) inclusi pazienti gestiti con la sola terapia farmacologica o da sottoporre a successivo intervento coronarico percutaneo (PCI).	Prima somministrazione: 3000 UI +100UI/Kg Successive somministrazioni: 100 UI/Kg x 2/die	8 gg	H	CLEXANE	4,26
Parnaparina	Profilassi pazienti a rischio maggiore di TVP	4.250 UI/die	almeno 10gg	CONVENZIONATA	FLUXUM	4,13
	Trattamento della trombosi venosa profonda.	6.400UI x 2/die	almeno 10gg	CONVENZIONATA	FLUXUM	5,49x2=10,98
Nadroparina	Trattamento delle trombosi venose profonde.	92,7 UI/Kgx2/die	10gg	CONVENZIONATA	SELEPARINA SELEDIE	11,01 8,25
	Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi.	64,6 UI/Kg	1gg	H	SELEPARINA	1,63
	Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non Q	92,7 UI/Kgx2/die	6 gg	H	SELEPARINA	3,74
Bemiparina	Trattamento della trombosi venosa profonda in presenza o in assenza di embolia polmonare durante la fase acuta.	8.000 UI	9 gg	H	IVOR	3,11
	Prevenzione della coagulazione nel circuito extracorporeo durante emodialisi.	2.500 UI pz<60Kg 3.500 UI pz>60Kg	1gg	H	IVOR	1,45
Fondaparinux	Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia polmonare acuta eccetto che in pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare	7,5 mg/die	5 gg	H	ARIXTRA	4,18
	Trattamento di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante.	2,5 mg/die	30-45 gg	DPC	ARIXTRA	1,88
	Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute.	2,5 mg/die	6-14 gg	DPC	ARIXTRA	1,88
	Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti in cui un approccio invasivo urgente (PCI)(minore 120 min) non è indicato	2,5 mg/die	8 gg	H	ARIXTRA	1,88
	Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST(STEMI) in adulti in terapia con trombolitici o che inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di ripercussione	2,5 mg/die	8 gg	H	ARIXTRA	1,88

EBPM e Fondaparinux

P.A.	INDICAZIONI CHIRURGICHE	Dose Max.	Durata massima terapia	Modalità distributive	Medicinale	Costo die in €
Enoxaparina	• Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici a rischio moderato.	2.000 UI 2h prima dell'intervento 2.000 UI /die	almeno 7-10 gg	CONVENZIONATA	CLEXANE ENOX. ROVI INIHIXA	2,87 2,13 2,24
	• Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore.	4.000 UI 12 h prima dell'intervento 4.000 UI/die	5 settimane max.	DPC	ENOX.ROVI	0,83
	• Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento chirurgia generale maggiore.	4.000 UI 12 h prima dell'intervento 4.000 UI/die	4 settimane max.	DPC	ENOX.ROVI	0,83
Parnaparina	• Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento chirurgia generale a rischio moderato.	3.200 UI/die	7 gg	CONVENZIONATA	FLUXUM	3,09
	• Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento chirurgia generale maggiore.	3.200UI 2h prima dell'intervento 3.200 UI/die	almeno 7 gg	CONVENZIONATA	FLUXUM	3,09
	• Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore.	4.250UI 12 h prima dell'intervento 4.250UI 12 h dopo l'intervento 4.250 UI /die	almeno 10 gg	CONVENZIONATA	FLUXUM	4,12
Nadroparina	• Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento chirurgia generale a rischio moderato.	2.850 UI/die	7 gg	CONVENZIONATA	SELEPARINA	3,19
	• Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a intervento chirurgia generale maggiore.	2.850 UI 2-4 h prima dell'intervento 2850 UI /die	almeno 7 gg	CONVENZIONATA	SELEPARINA	3,19
	• Profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore.	38UI/Kg 12 h prima dell'intervento 38 UI/Kg 12 h dopo l'intervento 38 UI/Kg/die fino al 3 giorno 57 UI/Kg/die dal 4 giorno	10 gg	DPC	SELEPARINA	1,87
Bemiparina	Profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia ortopedica maggiore	3.500 UI/die	10 gg	DPC	IVOR	1,45
	• Prevenzione delle tromboembolie in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale a rischio moderato.	2.500UI 2h prima dell'intervento 2.500 UI 6h dopo l'intervento 2.500 UI/die	10 gg	CONVENZIONATA	IVOR	2,52
Fondaparinux	• Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.	2,5mg /die	24gg	DPC	ARIXTRA	1,88
	• Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali.	2,5mg /die	9gg	DPC	ARIXTRA	1,88

Usi Off-label delle Eparine a Basso Peso Molecolare (LEGGE 648/96)

Gli usi nella pratica clinica delle EBPM sono molteplici ed alcuni di essi non rientrano tra le indicazioni autorizzate in RCP (usi off-label). Attualmente, le indicazioni off-label per le quali le EBPM possono essere prescritte a carico del Servizio Sanitario Nazionale rientrano in quanto previsto dalla Legge 648/96. Tali prescrizioni debbono essere effettuate dallo specialista di struttura pubblica o accreditata utilizzando esclusivamente le Schede Regionali di seguito riportate e avendo cura di indicare il solo principio attivo delle EBPM; l'assistito si recherà direttamente presso la Farmacia Ospedaliera dell'Ospedale di riferimento per ricevere la terapia prescritta senza quindi doversi recare dal MMG che non potrà trascrivere la ricetta SSN. Il farmacista della Farmacia Ospedaliera erogherà la terapia prescritta secondo le modalità indicate nella nota regionale GR610699 del 7.12.2016 e dalla successiva nota di integrazione GR136743 del 12.3.2018. Lo specialista deve aver cura di compilare anche le schede di monitoraggio sempre allegate. Attualmente, le indicazioni off-label per le quali le EBPM possono essere prescritte a carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 648/96 sono le seguenti:

EBPM: L.648

Indicazione Terapeutica	EBPM	Dosaggio giornaliero (via sottocutanea)		Note cliniche	Durata terapia	Note Regime di fornitura	Modalità distributive
		Profilassi	Trattamento				
profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio		Profilassi	Trattamento		fino a 41 settimane circa calcolando dalla positivizzazione del test di gravidanza - circa 5 settimane di età gestazionale - e includendo fino a 6 settimane i puerperio	<ul style="list-style-type: none"> •PT Allegato •Scheda Monitoraggio Allegata 	Distribuzione diretta su Diagnosi e Piano Terapeutico di Specialista di struttura Pubblica o Privata Accreditata
	Enoxaparina	4000 U/die	100 U/Kg/12h				
	Nadroparina	2850 U/die (fino a 70 kg); 3800U/die (>70Kg)	180UI/Kg/24h				
	Dalteparina	5000 U/24h	200 U/Kg/24h				
trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (bridging).		Rischio basso o moderato	rischio elevato		fino a 10 giorni	<ul style="list-style-type: none"> •PT Allegato •Scheda Monitoraggio Allegata 	Distribuzione diretta su Diagnosi e Piano Terapeutico di Specialista di struttura Pubblica o Privata Accreditata
	Nadroparina	2850-3800-5700 U/die	dosaggio sub-terapeutico (70 % della dose terapeutica).	per il bridging da terapia anticoagulante orale (TAO) a EBPM a dosi intorno al 70% di quelle terapeutiche.			
	Enoxaparina	4000 U/die					
	Reviparina	1750-4200 U/die					
	Dalteparina	5000 U/die					
	Bemiparina	3500 U/die					
Parnaparina	4250 U/die						

Indicazione Terapeutica	EBPM Dosaggio giornaliero (via sottocutanea)	Note cliniche	Durata terapia	Note Regime di fornitura	Modalità distributive
Profilassi della TVP in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (Score di KHORANA ≥ 3)	EBPM (TUTTE)	Score di Khorana		•PT Allegato •Scheda Monitoraggio Allegata	Distribuzione diretta su Diagnosi e Piano Terapeutico di Specialista di struttura Pubblica o Privata Accreditata
		Sito neoplasia	+2		
		Rischio molto elevato (stomaco-Pancreas)	+1		
		Rischio elevato (polmone, linfoma, neoplasie ginecologiche, vescica, testicolo)	+1		
		Conto piastrinica pre-chemioterapia $\geq 350.000/mm^3$	+1		
		Emoglobina minore 10g/dl o uso di fattori di crescita per globuli rossi	+1		
		Conta leucocitaria pre-chemioterapia maggiore 11.000 mm^3	+1		
		Indice di massa corporea $\geq 35 Kg/m^2$	+1		
Profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti a rischio affetti da mieloma multiplo, sulla base del giudizio clinico individuale	EBPM			PT Allegato	Distribuzione diretta su Diagnosi e Piano Terapeutico di Specialista di struttura Pubblica o Privata Accreditata
In età pediatrica: - Profilassi e terapia delle trombosi venose profonde e della embolia polmonare, anche correlate a catetere venoso centrale anche con somministrazione e endovenosa. - Trattamento della trombosi arteriosa. Profilassi della coagulazione extracorporea nell'emodialisi e nell'emofiltrazione fino alle 4 ore di durata	Enoxaparina o Biosimilare			PT	Distribuzione diretta su Diagnosi e Piano Terapeutico di Specialista di struttura Pubblica o Privata Accreditata