

Trattamento della malattia tromboembolica venosa Attualità e prospettive

Ad eccezione di pazienti con embolia polmonare grave, che necessitano di trattamenti aggressivi farmacologici o chirurgici, la grande maggioranza dei soggetti che presentano un episodio di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare è oggi trattata con eparina standard od a basso peso molecolare (LMWH), seguita poi da anticoagulanti orali per variabili periodi di tempo. Le eparine a basso peso molecolare presentano alcuni evidenti vantaggi nei confronti dell'eparina standard: una più lunga emivita, una migliore biodisponibilità dopo somministrazione sottocutanea ed una maggiore predittività dose-risposta. Per effetto di tali caratteristiche esse si prestano al trattamento domiciliare di pazienti selezionati con considerevole risparmio e miglioramento della qualità di vita dei pazienti. L'efficacia e la sicurezza di farmaci emergenti (pentasaccaride, ximelagatran) per la terapia in fase acuta e la prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso è attualmente oggetto di indagine.

The treatment of acute venous thromboembolism Current status and future perspectives

Summary

Except for selected patients requiring aggressive therapies, the large majority of patients with acute venous thromboembolism are currently treated with full doses of unfractionated or Low-Molecular-Weight Heparins (LMWH) followed by oral anticoagulants for variable periods of time. LMWHs present a number of potential advantages over unfractionated heparin: a longer plasma half-life, improved subcutaneous bioavailability, and a more predictable dose-response relationship. As a result of these properties, these compounds have the potential to make the treatment of suitable patients feasible in an outpatient setting with considerable saving in costs and improvement in patients' quality of life. The efficacy and safety of emerging drugs (pentasaccharide, ximelagatran) in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disorders is currently under investigation.

Prandoni P. The treatment of acute venous thromboembolism. Current status and future perspectives. *Trends Med* 2005; 5(2):99-108.

© 2005 Pharma Project Group srl

Key words:
thrombosis
thromboembolism
heparin
anticoagulation

 **Paolo Prandoni**
Clinica Medica II
Istituto di Semeiotica Medica
Università di Padova
Via Ospedale Civile, 105
35128 Padova -PD-
Tel. 049/8212656
e-mail: paolo.prandoni@unipd.it

Benché trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) si possano considerare diverse manifestazioni della stessa entità clinica, più nota come malattia tromboembolica venosa, l'atteggiamento terapeutico nei confronti delle due condizioni presenta delle differenze che è bene mettere in luce prima ancora di analizzare i dettagli delle rispettive condotte terapeutiche.

Inquadramento e generalità

Il paziente che si presenta con

manifestazioni cliniche suggestive di TVP, associata o meno a sintomi (non gravi) di EP, peraltro comunemente riscontrabile in esami scintigrafici anche in pazienti del tutto esenti da sintomi di EP, rappresenta oggi l'indicazione per un trattamento con eparina a basso peso molecolare, da condurre per via sottocutanea a dosi fisse (solo adattate al peso corporeo) a dosaggi che, per ogni singola eparina in commercio, corrispondono a quelli che hanno dimostrato il migliore rapporto beneficio-rischio negli studi clinici controllati¹. C'è persuasiva

evidenza clinica e sperimentale che tale trattamento possa essere condotto del tutto od in gran parte su base domiciliare, alla condizione che siano soddisfatti i requisiti che saranno più oltre specificati^{2,3}. Con rare eccezioni, il trattamento eparinico iniziale dovrà essere precocemente embricato con un farmaco anticoagulante orale, e sospeso al raggiungimento di un adeguato livello di anticoagulazione, qual'è comunemente rappresentato da un INR $\geq 2,0$ per due giorni consecutivi. Tale paziente può ragionevolmente deambulare, preferibilmente con il sussidio di una adeguata elasto-compressione^{4,5}. Tali modalità di approccio terapeutico sono oggi raccomandate, per motivi di praticità e di costo, anche per pazienti che sviluppano la TVP durante un ricovero ospedaliero motivato da altre circostanze^{6,7}. Del tutto tramontate sono le indicazioni a trattamenti aggressivi, quale la terapia fibrinolitica e la trombectomia chirurgica, associate rispettivamente ad alti rischi emorragici ed inaccettabile frequenza di recidive. Solo in casi eccezionali (controindicazione alla terapia anticoagulante) si farà ricorso all'impianto di un filtro cavale inferiore. Pur essendo in linea teorica ancora utilizzabile, l'eparina standard trova oggi per tale indicazione uno scarso impiego, in quanto, prescindendo dalla via utilizzata (endovenosa o sottocutanea), impone un attento controllo di laboratorio, che di fatto vanifica la possibilità del trattamento domiciliare, ed espone con frequenza maggiore nei confronti dell'eparina a basso peso molecolare al rischio della temibile piastrinopenia immunologica⁸.

Diverso è il caso del paziente che arriva all'osservazione con

evidenti sintomi clinici di EP, che hanno richiamato l'attenzione del paziente e/o del curante in misura ben più rilevante rispetto alla eventuale coesistenza di manifestazioni cliniche suggestive di TVP. Prescindendo dalla gravità della presentazione, questo paziente è oggettivamente a più alto rischio di recidiva embolica, potenzialmente fatale⁹. Questo paziente deve rimanere allettato, almeno per i primi giorni. In pazienti non critici il farmaco di scelta è ancora rappresentato, almeno per le prime 48 ore, dall'eparina non frazionata per via infusiva continua, preceduta da un bolo diretto endovenoso da iniziare prima ancora che il sospetto clinico abbia trovato conferma diagnostica¹⁰. L'infusione di un bolo endovenoso diretto di eparina consente infatti di indurre una immediata anticoagulazione, che può essere decisiva per la sopravvivenza in molti pazienti. Nei giorni successivi l'eparina sodica potrà fare posto all'eparina a basso peso molecolare, da utilizzare con modalità convenzionali in appropriata embricazione con la terapia dicumarolica. In pazienti critici il farmaco di scelta, in assenza di controindicazioni, è il trombolitico, da utilizzare secondo le modalità raccomandate dalla F.D.A.¹⁰. Recenti segnalazioni indicano che il trombolitico potrebbe trovare appropriata indicazione anche in pazienti non critici che presentino evidenti manifestazioni ecocardiografiche di sovraccarico ventricolare destro¹¹. Se la scelta del trombolitico ricade sull'alteplase per la durata di due ore, esso potrà essere utilizzato contemporaneamente alla terapia eparinica, e dovrà essere seguito da eparina condotta secondo le modalità convenzionali.

Terapia della TVP in pazienti esenti da manifestazioni critiche di embolia polmonare

L'obiettivo principale del trattamento della TVP consiste nel prevenire l'estensione locale del trombo e la partenza di emboli. E' inoltre ipotizzabile, ancorchè non dimostrato, che una terapia adeguata possa ridurre l'incidenza di complicanze a lungo termine (sindrome post-trombotica). I farmaci anticoagulanti (eparine e anticoagulanti orali) ed i filtri cavali costituiscono il repertorio terapeutico correntemente usato.

Eparine a basso peso molecolare

I farmaci oggi più largamente utilizzati per la terapia della TVP in pazienti non complicati sono le eparine a basso peso molecolare per via sottocutanea, che presentano una efficacia e sicurezza almeno paragonabili a quelle dell'eparina non frazionata (ma probabilmente superiori), garantiscono una maggiore praticità e maneggevolezza e determinano un minore rischio di piastrinopenia da eparina^{12,13}. Le eparine a basso peso molecolare hanno un'attività anticoagulante più prevedibile (per effetto della minore interazione con le proteine plasmatiche): ciò rende possibile una terapia a dosi fisse in base al peso corporeo del paziente, senza necessità di monitoraggi di laboratorio, e di fatto consente in casi selezionati di condurre la terapia in tutto od in parte al domicilio dei pazienti^{2,3}.

Numerosi trial hanno valutato varie eparine a basso peso molecolare in confronto con il trattamento convenzionale con eparina: ardeparina (130 UI/kg/12 ore); bemiparina (115 UI/kg/24 ore);

dalteparina (200 UI/Kg/24 ore); enoxaparina (100 UI/kg/12 ore); nadroparina (ca 90 UI/Kg/12 ore o 180 UI/kg ogni 24 ore); reviparina (ca 100 UI/Kg/12 ore); tinzaparina (175 UI/Kg/24 ore), con risultati univoci. Sulla base di meta-analisi recenti, è stata evidenziata una riduzione delle recidive tromboemboliche, degli eventi emorragici maggiori e della mortalità a lungo termine (soprattutto in pazienti con neoplasie maligne)^{12,13}. In linea con la riduzione delle recidive tromboemboliche è la sensibile riduzione dell'estensione del processo trombotico, ottenuta con dosaggi terapeutici di alcune eparine a basso peso molecolare nei confronti dell'eparina non frazionata. A questo riguardo meritano segnalazione i recenti risultati ottenuti con la bemiparina¹⁴. In questo studio il trattamento con bemiparina si è dimostrato più efficace delle eparine non frazionate (controlli) ma nettamente più maneggevole e con minore incidenza di effetti collaterali. Sono ancora scarsi gli studi di confronto fra le varie eparine, ma i dati attualmente disponibili sembrano dimostrare una sostanziale equivalenza di efficacia e sicurezza.

Le linee di ricerca tendono oggi a stressare alcune caratteristiche delle eparine che si sono dimostrate terapeuticamente utili, soprattutto un peso molecolare progressivamente minore ed un

miglior rapporto antifattore Xa:IIa. In tabella 1 sono comparate le principali caratteristiche farmacologiche delle eparine a basso peso molecolare disponibili nella pratica clinica.

L'introduzione delle eparine a basso peso molecolare ha reso possibile la terapia della TVP su base ambulatoriale o domiciliare. Il punto chiave consiste nella somministrazione (possibilmente autosomministrazione) ogni 12 h o 24 h di una dose di eparina a basso peso molecolare per via sottocutanea adattata al peso corporeo, senza alcun monitoraggio di laboratorio, in embricazione con un farmaco anticoagulante orale a partire dal giorno stesso o dal giorno successivo, fino al raggiungimento dell'effetto terapeutico dell'anticoagulante orale, con International Normalized Ratio (INR) compreso fra 2 e 3, risultato normalmente ottenuto dopo circa 5-6 giorni. L'interesse per questa modalità di trattamento consiste nella abolizione o contenimento dei costi sanitari legati alla ospedalizzazione¹⁵. L'efficacia e la sicurezza del trattamento domiciliare della TVP in pazienti non complicati sono state ben dimostrate^{2,3}.

La possibilità di somministrare un'eparina a basso peso molecolare (bemiparina) una sola volta al giorno nel trattamento della TVP grazie alla maggiore emivita, consente un vantaggio pratico nella gestione del pazien-

Le LMWH per via sottocutanea costituiscono ad oggi il trattamento elettivo della TVP poiché garantiscono efficacia almeno simile alle eparine non frazionate a fronte di una maggiore maneggevolezza e di una minor incidenza di eventi avversi.

te con malattia tromboembolica.

In un recente studio comparativo fra LMWH, Navarro-Quilis e collaboratori hanno registrato una incidenza significativamente minore ($p=0,03$) di ematomi e reazioni locali nel sito di iniezione fra i trattati con bemiparina (22,7%) rispetto ai trattati con enoxaparina (32,5%)¹⁶.

Va da sé che il trattamento domiciliare non deve costituire un onere improprio per il paziente e la sua famiglia. Il paziente va istruito circa le modalità e il significato della terapia che è chiamato in parte ad autogestirsi. Deve trovare un accesso privilegiato in caso necessiti di consigli medici, e deve essere in contatto con personale medico o paramedico dedicato. La terapia domiciliare richiede un atteggiamento flessibile nell'attuare strategie diverse da paziente a paziente, comunque mirate al contenimento dei tempi di degenza e quindi dei costi, che vanno dal

Tabella 1. Caratteristiche biologiche e principali parametri farmacologici delle eparine a basso peso molecolare.

Eparina	Peso (Kd)	Anti Xa/IIa (media)	Emivita (~h)	Biodisponibilità (%)
Bemiparina	3,6	8,0	5,3	96
Dalteparina	6,0	2,5	2,5	87
Enoxaparina	4,5	4,3	4,2	91
Nadroparina	4,3	3,2	3,7	
Tinzaparina	6,5	2,0	3,0	87

Tabella 2. Nomogramma per un impiego corretto dell'eparina per via endovenosa continua nel trattamento della TVP. Bolo di 5.000 U, seguito da 1280 U/h in infusione continua. Prima determinazione dell'APTT dopo 6 ore e quindi procedere sulla base dei valori di APTT.

APTT sec (6h)	Bolo UI	Sospensione (min)	Variatione (UI/h)	Ripetizione APTT
<50	5.000	0	+120	6h
50-59	0	0	+120	6h
60-85	0	0	0	Matt. success.
89-95	0	0	-80	6h
96-120	0	30	-80	6h
>120	0	60	-160	6h

ricovero ordinario con dimissione precoce, al trattamento ambulatoriale, al trattamento domiciliare propriamente detto.

Eparina non frazionata

Benché meno utilizzata che in passato, l'eparina non frazionata continua a rappresentare una opzione terapeutica anche per pazienti con TVP non complicata. Appare pertanto indispensabile fornire le corrette raccomandazioni per il suo impiego. La prassi più largamente diffusa prevede l'ospedalizzazione del paziente e l'infusione del far-

maco per via endovenosa continua. È ampiamente condiviso che questa modalità di trattamento garantisce un livello di anticoagulazione più efficace rispetto alla somministrazione di dosi intermittenti, riducendo inoltre il rischio di emorragie connesso con i picchi di ipocoagulabilità provocati dalla somministrazione intermittente¹⁷. I criteri di somministrazione del farmaco prevedono l'iniezione di una dose di carico di 50-100 UI/Kg e.v., seguita dall'iniezione endovenosa continua di 1250-1500 UI/h, monitorando

l'APTT con lo scopo di mantenere un rapporto di 1,5-3 rispetto al valore di controllo. L'APTT è un test semplice, sensibile elettivamente all'inibizione operata dall'eparina dei fattori della via intrinseca e comune della cascata coagulativa. Tuttavia, la sensibilità dei reagenti impiegati può variare da un laboratorio all'altro. Gli intervalli terapeutici ottimali dell'APTT, riportati negli studi di riferimento, corrispondono a livelli plasmatici di eparina compresi tra 0,2 e 0,4 UI/ml (misurata con titolazione protaminica), o tra 0,35 e 0,7

Tabella 3. Algoritmo per l'aggiustamento dei dosaggi di eparina calcica sottocutanea. Somministrare un bolo endovenoso di eparina seguito da una iniezione sottocutanea in dosi aggiustate sulla base del peso corporeo*. Eseguire il primo APTT dopo 6 ore, e poi procedere sulla base dei valori di APTT.

APTT	Aggiustamento della dose e intervento successivo	
	Regime di eparina	Successivo APTT
Prima eventualità: APTT <120 secondi:		
<50	Un gradino ¹ su	Dopo 6 ore
50-90	Stesso gradino	Dopo 6 ore
91-120	Un gradino giù	Dopo 6 ore
Seconda eventualità: APTT >120 secondi:		
Sospendere l'eparina, eseguire un APTT dopo 6 ore, e poi procedere come segue:		
<50	Stesso gradino	Dopo 6 ore
50-90	Un gradino giù	Dopo 6 ore
91-120	Due gradini giù	Dopo 6 ore
>120	Sospendere l'eparina	Dopo 3 ore ²

*<50 Kg: 4.000 UI iv + 12.500 UI sc; 50-70 Kg: 5.000 + 15.000; > 70 Kg: 6.000 + 17.500, rispettivamente;
¹Gradini (UI): 10.000 - 12.500 - 15.000 - 17.500 - 21.250 - 25.000 - 30.000;
²ripetere l'APTT fino all'ottenimento di un valore <120 secondi, poi aggiustare l'eparina in base al programma previsto per un APTT >120 secondi.

(misurata come livello di attività anti-Xa); è raccomandabile che ogni laboratorio verifichi tale corrispondenza. La determinazione dell'eparinemia è raccomandabile in pazienti apparentemente resistenti a dosi elevate di farmaco. In caso di infusione e.v. continua dell'eparina, l'APTT può essere misurato in qualsiasi momento. In letteratura si sono resi disponibili alcuni nomogrammi che facilitano un corretto impiego dell'eparina standard (tabella 2)¹⁷.

In alternativa alla via endovenosa può essere utilizzata anche la via sottocutanea, soprattutto in pazienti con scarsità di accessi venosi¹⁸. Anche per la via sottocutanea è disponibile un nomogramma che ne agevola un impiego corretto (tabella 3)¹⁹.

Durata della terapia eparinica

Da circa una decina di anni è stato dimostrato che la precoce embriacazione con gli anticoagulanti orali riduce drasticamente la durata globale della terapia eparinica (e quindi dell'eventuale ricovero ospedaliero) senza comprometterne l'efficacia²⁰. Tale provvedimento riduce nettamente anche il rischio della trombocitopenia da eparina (complicanza che si sviluppa abitualmente dopo circa 8-10

giorni di terapia). La raccomandazione attuale prevede pertanto la contemporanea somministrazione di eparina ed anticoagulanti orali, e la sospensione dell'eparina dopo il raggiungimento e il mantenimento per almeno 2 giorni dell'INR terapeutico (2,0-3,0), condizione che si realizza mediamente in 5-7 giorni.

Complicanze dell'eparina

La principale complicanza della terapia eparinica è rappresentata dalle emorragie (le più comuni manifestazioni sono ematomi cutanei, emorragie gastrointestinali ed ematuria). La loro incidenza e gravità sono estremamente variabili²¹.

La più frequente tra le complicanze non emorragiche indotte dalla terapia eparinica è la trombocitopenia¹⁷. Ne esistono due forme, a diversa patogenesi. La più comune (tipo I) è una forma lieve, a precoce comparsa, correlata all'effetto proaggregante di alcune eparine non frazionate (soprattutto estratte dal polmone di bue), mentre è di più rara osservazione con l'impiego delle eparine a basso peso molecolare. Tale forma non ha particolare importanza clinica e non deve indurre a modificare il dosaggio della terapia eparinica. La seconda forma (tipo II), più temibile, riconosce una patogenesi

immunologica (IgG antiplastrine), si manifesta abitualmente dopo 1-2 settimane dall'inizio del trattamento (ma in pazienti esposti alla terapia eparinica nei precedenti tre mesi, anche dopo poche ore), ed è reversibile all'interruzione dell'eparina; la conta piastrinica abitualmente si normalizza entro circa 10 giorni dall'interruzione dell'eparina. Si sviluppa in meno del 3% dei pazienti trattati con eparina non frazionata sia di estrazione porcina che bovina e con frequenza circa tre volte inferiore in pazienti trattati con eparina a basso peso molecolare; essa si associa paradossalmente ad un rischio di complicanze di natura trombotica, meno spesso di natura emorragica, sia nel settore venoso che arterioso¹⁷. In caso di piastrinopenia di tipo II vanno prese in considerazione terapie alternative quali l'impianto di filtro cavale, l'infusione di lepirudina o danaparoid (non disponibile in Italia). Le principali complicanze della terapia eparinica sono riportate in tabella 4.

Terapia dell'embolia polmonare

Come premesso nell'introduzione, i pazienti che giungono all'osservazione con manifestazioni esclusive o prevalenti di

Tabella 4. Frequenza delle complicanze maggiori in pazienti con tromboembolismo venoso trattati con eparine a basso peso rispetto alle eparine non frazionate rilevate da studi di metanalisi. (Dati da Bernardi e Prandoni 2003²²).

Autore	Studi inclusi	Incidenza di sanguinamenti maggiori		
		LMWH (%)	UHF (%)	RR
Lensing (1995)	10	0,8	2,8	32
Leizorovicz (1996)	20	1,5	3,1	41
Siragusa (1996)	13	2,2	4,7	56
Rocha (2000)	21	1,8	2,7	35
Dolovich (2000)	13	1,5	2,6	37

Tabella 5. Schemi terapeutici raccomandati per la terapia dell'EP con farmaci trombolitici.

Farmaco	Dose di carico	Dose di mantenimento
Streptochinasi	250.000 UI	100.000 UI/h per 24 ore*
Streptochinasi		100.000 UI/h per 12 ore
Streptochinasi		1.500.000 UI in 2 ore
Urochinasi	4.400 UI/kg	4.400 UI/kg/h per 12 ore*
Urochinasi		3.000.000 UI in 2 ore
Urochinasi		2.000 UI/kg/h per 24 ore (+ eparinoterapia convenzionale)
Alteplase		100 mg in 2 ore*°

* schemi raccomandati dalla FDA; ° alternativamente, 10 mg in bolo seguiti da 90 mg in 2 ore

EP vanno “guardati” con un’attenzione diversa dai precedenti. L’eparina non frazionata in bolo endovenoso, seguito dall’infusione endovenosa continua in dosi capaci di raggiungere rapidamente e mantenere durevolmente un’anticoagulazione efficace, forma l’approccio corretto a tali pazienti, fin da quando si sospetta l’affezione e prima ancora che sia avviato, almeno in pazienti esenti da controindicazioni, l’iter diagnostico per confermarla o escluderla¹⁰. Le modalità di gestione della terapia eparinica sono state precedentemente descritte. In pazienti “critici”, cioè in stato di shock o con minaccia di shock, o comunque in presenza di un sequestro vascolare polmonare superiore al 50%, soprattutto se portatori di cardio- o pneumopatie preesistenti, dovrà essere rapidamente instaurata una terapia trombolitica, da condurre con quei farmaci e quelle modalità che sono attualmente raccomandati dalla F.D.A. (tabella 5)¹⁰. Va da sé che alla conclusione del trattamento trombolitico (abituamente di breve durata) dovrà far seguito la terapia eparinica. Recenti segnalazioni indicano che, se la scelta del trombolitico ricade sull’alteplase per la durata di due ore, l’eparina

può essere somministrata anche contemporaneamente ad esso; e che la combinazione alteplase più eparina potrebbe rappresentare la scelta più adeguata anche in soggetti non critici, a condizione che l’ecocardiografia dimostri note di disfunzione ventricolare destra^{11,23}.

Dopo un paio di giorni di terapia con eparina sodica potrà essere usata l’eparina a basso peso molecolare (secondo le modalità sopra descritte), rapidamente embricata con la terapia dicumarolica. Tempi e modi di tale embricazione sono stati sopra descritti. In pazienti critici con controindicazione assoluta alla terapia trombolitica potrà essere preso in considerazione l’intervento urgente di tromboembolectomia in circolazione extracorporea.

Prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso

La necessità di un trattamento anticoagulante prolungato nella maggior parte delle TVP, inteso quale prevenzione della estensione della trombosi e delle recidive tromboemboliche è inequivocabilmente dimostrata²⁴. Benché ci siano dimostrazioni

che le eparine a basso peso molecolare possano essere impiegate con efficacia e sicurezza per tale indicazione, incertezze sul dosaggio ottimale, la necessità di un trattamento prolungato per via parenterale, ed inevitabili valutazioni di tipo costo-beneficio non ne fanno attualmente la strategia di scelta in sostituzione della terapia anticoagulante orale²⁵. Va da sé che esse dovranno essere usate in tutti i casi in cui i farmaci anti-vitamina K siano controindicati (per esempio in gravidanza). Questo tipo di trattamento può risultare utile anche in pazienti con TVP distale isolata e/o secondaria a condizioni di rischio transitorie, dato che queste condizioni richiedono brevi periodi di anticoagulazione. La dose più comunemente utilizzata oscilla tra la metà ed i 2/3 di quella impiegata nei primi 5-7 giorni, per via sottocutanea in mono-somministrazione giornaliera²⁵. Recenti segnalazioni suggeriscono che le eparine a basso peso molecolare potrebbero trovare un’appropriata collocazione in pazienti con neoplasie maligne richiedenti un’anticoagulazione prolungata, i quali sono frequentemente resistenti agli anticoagulanti convenzionali^{26,27}. La terapia orale con farmaci

L'attenzione sempre maggiore ai costi delle varie opzioni terapeutiche ha reso le eparine a basso peso una scelta più attraente rispetto alle UFH, sia in termini di efficacia e maneggevolezza, sia in termini di rapporto costo/efficacia.

anti-vitamina K richiede costanti aggiustamenti di dosaggio (soprattutto all'inizio) per poter garantire da un lato l'efficacia, dall'altro la sicurezza. Abbiamo già sottolineato che gli orientamenti attuali prevedono la somministrazione contemporanea di eparina e warfarina, all'inizio del trattamento della TVP, con controlli dell'APTT (nel solo caso di impiego di eparina non frazionata) e dell'INR. L'eparina viene somministrata fino al raggiungimento pieno e la stabilizzazione, per almeno 2 giorni, dell'effetto della warfarina, e generalmente sono richiesti 5-7 giorni di terapia combinata. Il monitoraggio degli anticoagulanti orali avviene attraverso la determinazione del tempo di protrombina (PT), espresso in termini di INR. È possibile iniziare la terapia con una dose di carico, generalmente di 10 mg e comunque non maggiore di 20 mg nell'adulto. La risposta al trattamento è estremamente variabile da un paziente all'altro, e dipende da numerosi fattori individuali e/o ambientali.

La durata ottimale dell'anticoagulazione dopo un primo episodio di TVP è ancora oggetto di dibattito²⁸. Criterio fondamentale di scelta è la possibilità di recidiva, che varia da un paziente all'altro a seconda della persistenza o meno delle condizioni di rischio iniziali. Tuttavia sta ricevendo credito il con-

petto di considerare la TVP idiopatica non come malattia episodica, bensì come espressione di una condizione cronica ad andamento accessoriale²⁹; questa visione implica la necessità di un trattamento cronico a tempo indeterminato, che, tuttavia, comporta un rischio emorragico. Dunque, nella scelta circa la durata della terapia anticoagulante orale ci si trova di fronte ad una decisione di grande impatto clinico, che richiede di essere supportata da evidenze solide, di cui ancora non disponiamo. Al fine di fondare scelte razionali, è significativo distinguere tre gruppi principali di pazienti:

- pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio reversibile (ad esempio intervento chirurgico, immobilizzazione prolungata, trauma con distruzione di tessuti, scompenso cardiaco congestizio, terapia estroprogestinica, ecc.);
- pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio persistente, geneticamente determinato (deficit di antirombina, proteina C o S, fattore V Leiden, variante della protrombina G20210A, iperomocisteinemia - condizioni unificate nella dizione di trombofilia ereditaria) o acquisito (malattia neoplastica, sindrome da anticorpi antifosfolipidi);
- pazienti con TVP idiopatica, ovvero non associata a fattori di rischio noti.

Sulla base delle evidenze disponibili, a scopo orientativo, è possibile giungere alle seguenti conclusioni. I pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio reversibile possono giovare di una terapia anticoagulante orale breve (3 mesi), dato il minor rischio di recidiva cui sono sottoposti. Il trattamento va protrat-

to oltre i termini sopra indicati, di fronte al persistere della condizione di rischio. I pazienti con TVP idiopatica dovrebbero ricevere un trattamento di almeno 6 mesi. I pazienti con TVP associata ad un fattore di rischio persistente (trombofilia ereditaria, malattia neoplastica, sindrome da anticorpi antifosfolipidi) possono giovare di terapia anticoagulante orale più prolungata (almeno 1 anno) o anche protratta a tempo indeterminato; tuttavia una tale decisione deve essere improntata dalla prudenza, considerando che non tutte le condizioni trombofiliche hanno la stessa penetranza clinica e che il rischio di emorragie maggiori è pari al 3% per anno e di emorragie cerebrali pari allo 0,5% per anno^{1,30}.

Alla decisione concorrono anche elementi non facilmente schematizzabili, quali la gravità dell'episodio tromboembolico iniziale e l'orientamento del paziente: vi sono infatti sia personalità fortemente preoccupate dal rischio di recidiva tromboembolica sia soggetti maggiormente preoccupati dal rischio delle complicanze emorragiche da anticoagulanti orali.

Filtri cavali

Il posizionamento di un filtro cavale definitivo è indicato nelle seguenti condizioni:

- esistenza di controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante (emorragia gastrointestinale, recente emorragia cerebrale, malattie ad alto rischio di sanguinamento);
- gravi emorragie in corso di terapia anticoagulante;
- recidiva tromboembolica in corso di adeguata terapia anticoagulante.

Le complicanze del posiziona-

mento dei filtri cavali sono generalmente scarse e raramente gravi, pur considerando che i bassi valori di morbilità riportati da alcuni centri sono giustificati dall'ampia casistica ed elevata competenza degli operatori, talora non generalizzabile; le complicanze più frequenti sono: rotture con migrazione, fissurazioni e trombosi cavali, più frequentemente a valle della sede dell'impianto del filtro, ematomi nella sede di introduzione, questi ultimi più frequenti con filtri temporanei associati a terapia anticoagulante³¹.

Dato che il posizionamento di un filtro cavale permanente determina nel lungo termine un aumento del rischio di recidiva tromboembolica nel confronto con pazienti trattati con i soli farmaci anticoagulanti³², è opportuno che gli operatori ricordino che, sia pure in assenza di chiara evidenza sperimentale, i pazienti portatori di filtro cavale definitivo dovrebbero essere permanentemente anticoagulati. Pertanto, la terapia anticoagulante dovrebbe essere instaurata non appena possibile in tutti coloro in cui siano state rimosse le problematiche di carattere emorragico che avevano controindicato la terapia stessa orientando per il posizionamento del filtro. I filtri cosiddetti "temporanei" trovano ben scarsa applicazione e, di fatto, sono stati pressoché abbandonati.

Prospettive future di trattamento

La recente identificazione di una nuova generazione di farmaci

inibitori potenti, specifici e selettivi del fattore Xa, e di inibitori diretti della trombina, dotati di elevata selettività per la trombina legata alla fibrina, dischiude nuovi orizzonti nella terapia della tromboembolia.

Il fondaparinux (un pentasaccaride) è il primo di una nuova classe di agenti antitrombotici sintetici designati specificamente per intervenire su un punto ben preciso della cascata coagulativa. Tale composto è identico alla sequenza pentasaccaridica dell'eparina con alta affinità per l'antitrombina. Esso si lega selettivamente alla molecola dell'antitrombina, di cui induce una modificazione che aumenta la sua attività inibitrice nei confronti del fattore Xa di circa 300 volte. Questo preparato è stato recentemente approvato per la profilassi della malattia tromboembolica in chirurgia ortopedica maggiore.

In uno studio di fase II pubblicato nel 2000, destinato alla terapia di pazienti con TVP conclamata, il fondaparinux ha dimostrato un'efficacia ed una sicurezza paragonabili a quelle della dalteparina in tutti i dosaggi cimentati³³. Sono stati poi di recente pubblicati i risultati di due ampi studi multicentrici di fase III, che indicano che la somministrazione sottocutanea giornaliera di 7,5 mg di fondaparinux è efficace e sicura quanto l'enoxaparina per la terapia della TVP, ed almeno altrettanto efficace e sicura che l'eparina standard per la terapia dell'EP^{34,35}. Infine, in uno studio di fase II la somministrazione settimanale di 2,5 mg di una formulazione a lunga

emivita di pentasaccaride (idraparinix) ha dimostrato un'efficacia ed una sicurezza almeno paragonabili a quelle della warfarina per la prevenzione secondaria della TVP³⁶.

Una seconda categoria di farmaci in avanzata fase di sperimentazione è rappresentata dagli inibitori diretti della trombina. Essi includono l'irudina, la bivalirudina e gli inibitori del sito attivo (quali l'argatroban ed il melagatran). Gli agenti che inibiscono direttamente la trombina hanno diversi vantaggi sulle eparine, quali l'inibizione della trombina legata alla fibrina, una migliore predittività dose-risposta derivante dalla mancanza di legame con le proteine plasmatiche e la virtuale impossibilità di produrre piastrinopenie immuni. Tra questi preparati, lo ximelagatran, profarmaco somministrabile per via orale che non richiede monitoraggio di laboratorio, è quello in più avanzata fase di sperimentazione non solo per la profilassi ma anche per la terapia della malattia tromboembolica venosa³⁷. Uno studio clinico controllato di fase III con l'impiego dello ximelagatran per la terapia iniziale della TVP è stato recentemente completato. Inoltre, in uno studio clinico randomizzato recentemente pubblicato, la somministrazione per via orale di dosi fisse di ximelagatran è risultata più efficace del placebo per la prevenzione delle recidive tromboemboliche in pazienti con TVP che avevano ricevuto sei mesi di trattamento warfarinico, senza accrescere il rischio emorragico³⁸. **TiM**

Bibliografia

1. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic di-

sease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl 3):401-428.

2. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, *et al.* Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin admi-

- nistered in hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334:682-687.
3. **Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al.** A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:677-681.
 4. **Aschwanden M, Labs KH, Engel H, et al.** Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 85:42-46.
 5. **Partsch H, Blattler W.** Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000; 32:861-869.
 6. **de Lissovoy G, Yusen RD, Spiro TE, et al.** Cost for inpatient care of venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160:3160-3163.
 7. **Rodger M, Bredeson C, Wells PS, et al.** Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in treatment of deep vein thrombosis. *CMAJ* 1998; 159:931-938.
 8. **Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al.** Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330-1335.
 9. **Murin S, Romano PS, White RH.** Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88:407-414.
 10. **Prandoni P.** Terapia e prevenzione secondaria dell'embolia polmonare. In: Prandoni P. Terapia e prevenzione della malattia tromboembolica venosa. Editore Piccin, Padova, 2000; 109-126.
 11. **Konstantinides S, Gebel A, Heusel G, et al.** Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347:1143-1150.
 12. **Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al.** A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:181-188.
 13. **Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al.** Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130:800-809.
 14. **Kakkar VV, Gebeska M, Kadziola Z, et al.** Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89:674-680.
 15. **Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, et al.** Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1999; 130:789-799.
 16. **Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, et al.** Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *Thromb Haemost* 2003; 1:425-432.
 17. **Prandoni P.** Terapia e prevenzione secondaria della trombosi venosa profonda. In: Prandoni P. Terapia e prevenzione della malattia tromboembolica venosa. Editore Piccin, Padova, 2000; 43-107.
 18. **Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, et al.** Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1992; 116:279-284.
 19. **Prandoni P, Bagatella P, Bernardi E, et al.** Use of an algorithm for administering subcutaneous heparin in the treatment of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 129:299-302.
 20. **Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al.** Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322:1260-1264.
 21. **Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al.** Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3):287-310.
 22. **Bernardi E, Prandoni P.** Safety of low molecular weight heparins in the treatment of venous thromboembolism. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2:87-94.
 23. **Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T.** Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002; 162:2537-2544.
 24. **Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al.** A cost-effectiveness analysis of alternative approaches for long-term treatment of proximal venous thrombosis. *JAMA* 1984; 252:235-239.
 25. **van der Heijden DE, Hutten BA, Buller HR, et al.** Vitamin K Antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1):CD002001.
 26. **Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al.** Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484-3488.
 27. **Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al for the CLOT Investigators.** Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-153.
 28. **Prandoni P, Pagnan A.** The optimal long-term treatment of venous thromboembolism: current status and future perspectives. *Cardiovasc Rev Reports* 2003; 24:468-472.
 29. **Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al.** The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1-7.

30. **Lensing AWA, Prandoni P, Prins HR, et al.** Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999; 353:479-485.
31. **Becker DM, Philbrick JT, Selby B.** Inferior vena cava filters. Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992; 152:1985-1994.
32. **Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al.** A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:409-415.
33. **The Rembrandt Investigators.** Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound (SR90107A/ORG31540) with pure anti-factor Xa activity. A phase II evaluation. *Circulation* 2000; 102:2726-2731.
34. **The Matisse Investigators.** Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1695-1702.
35. **Büller HR Davidson BL, Decousus H, et al.** Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140:867-873.
36. **The PERSIST Investigators.** A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis. A Phase II evaluation. *J Thromb Haemost* 2004; 2:47-53.
37. **Eriksson H, Wahlander K, Gustafsson D, et al.** A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1:41-47.
38. **Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, et al.** Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349:1713-1721.