



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



FARMACOLOGIA CLINICA

La profilassi della tromboembolia venosa nei pazienti con malattia renale cronica

Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic kidney disease

Marcora Mandreoli, Antonio Santoro*

UO Nefrologia, Dialisi e Ipertensione, Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi", Bologna

Ricevuto il 25 marzo 2010; accettato il 7 aprile 2010
disponibile online l' 1 luglio 2010

KEYWORDS

Chronic kidney disease;
Low-molecular weight heparin;
Bioaccumulation;
Unfractionated heparin;
Bleeding.

Summary Despite the high morbidity and mortality associated with venous thromboembolism in hospitalized medical patients with a number of risk factors, and large evidence that prophylaxis is effective, prophylaxis rates remain elusive in medically ill patients. Furthermore, in patients with renal failure, prophylaxis often is omitted or sub-optimal, due to fear of provoking hemorrhage. Patients with end-stage renal disease often have platelet deficits. Low molecular weight heparin (LMWH) therapy may also be difficult to manage in these cases because LMWH clearance is largely dependent on the kidneys. Administration of LMWH to patients with some degree of renal failure may lead to bioaccumulation of anti-Xa activity with an increased risk of bleeding. In recent years, LMWH has largely replaced unfractionated heparin (UFH) for the treatment and prophylaxis of thromboembolic disease. LMWHs have been shown to be superior to UFH in the prevention of venous thromboembolism. They are also easier to administer and do not require laboratory monitoring. However, several case reports and a meta-analysis indicate that the use of LMWHs at therapeutic doses in patients with advanced renal failure can be associated with major bleeding with serious adverse effects. In this paper, we review recent evidence supporting the safety of LMWHs at prophylactic doses in patients with mild or moderate renal disease. Current evidence suggests that bioaccumulation of enoxaparin (the most widely used LMWH) can occur when the drug is used at standard therapeutic doses in patients with severely impaired renal function. This risk can be reduced by empiric dose reduction or monitoring of anti-Xa heparin levels.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

* Corrispondenza: via P. Palagi 9 - 40010 Bologna.
E-mail: antonio.santoro@aosp.bo.it (A. Santoro).

Acronimi utilizzati nel testo e glossario

ACCP: linee guida dell'American College of Chest Physicians.

aPTT: tempo di tromboplastina parziale.

anti-Xa: attività antifattore X attivato.

BMI: indice di massa corporea, espresso in kg/m².

CE: calze elastiche antitrombo.

CPI: compressione pneumatica intermittente.

EBPM: eparine a basso peso molecolare. Sono derivate con metodi chimici o enzimatici dall'eparina standard (non frazionata). Si ottengono in questo modo molecole di minori dimensioni (con pm da 3.000 a 9.000 D circa). Le EBPM hanno differenti proprietà biochimiche e farmacologiche e non sono intercambiabili fra di loro.

ENF: eparina non frazionata. Composto eterogeneo di catene polisaccaridiche con pm compreso tra 3.000 a 30.000 D (media 15.000 D). L'attività anticoagulante è variabile, perché solo un terzo circa delle molecole somministrate ha un'attività anticoagulante e la clearance è influenzata anche dalla lunghezza delle catene.

EP: embolia polmonare.

HIT: piastrinopenia indotta da eparina (*Heparin Induced Thrombocytopenia*).

LAC: anticoagulante lupico.

MRC: malattia renale cronica.

pm: peso molecolare.

sc: via di somministrazione sottocutanea.

TAO: terapia anticoagulante orale.

TEV: tromboembolia venosa, definizione unica che comprende la TVP e l'EP.

TVP: Trombosi venosa profonda

VFG: velocità di filtrazione glomerulare, espressa in mL/min.

Introduzione

Una delle complicanze di maggior rilievo nei pazienti ospedalizzati e che comporta un aumento di mortalità e morbilità a breve e lungo termine è la comparsa di una TEV. Questa definizione comprende sia la TVP sia l'EP [1]. Negli Stati Uniti, in assenza di profilassi, l'incidenza di TVP varia dal 10 al 40% [2] e l'EP è causa del 10% delle morti sopravvenute in ospedale [1]. Un numero elevato di lavori condotti negli ultimi trent'anni ha dimostrato in modo inconfutabile che un'adeguata profilassi primaria è in grado di ridurre significativamente il numero di eventi trombotici e di embolie fatali [1]. Nonostante queste evidenze, mentre la profilassi nei pazienti a rischio, sottoposti a interventi di chirurgia, rappresenta una pratica clinica ormai consolidata, al contrario, nei pazienti ricoverati per motivi *internistici*, la percentuale di soggetti sottoposti a profilassi si riduce al 16-33% dei casi [3,4]. Per di più, oltre a un sottoutilizzo della profilassi farmacologica di per sé, spesso sia il dosaggio delle eparine sia la durata sono inadeguati: due fattori che contribuiscono a una maggiore incidenza di TEV nei pazienti internistici [1].

Le ACCP del 2004 [5] e del 2008 [2] hanno identificato alcune situazioni cliniche che aumentano il rischio trombotico nei pazienti ricoverati in area medico-internistica (*tabella 1*). Tutti i pazienti ricoverati con malattie respiratorie acute, o con scompenso cardiaco o malattie infiammatorie o infettive in atto, e che, insieme a questa patologia di base, presentano uno dei fattori di rischio elencati in

Tabella 1 Fattori di rischio individuale per TVP.

• Trauma (trauma maggiore o fratture arti inferiori)
• Immobilità a letto > 3 giorni, paresti arti inferiori, gessi
• Neoplasia
• Terapia in corso per neoplasia (ormonale, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia) terapie ormonali
• Compressione venosa (tumori, ematoma, anomalia vascolare arteriosa)
• Pregressa patologia tromboembolica
• Età: il rischio aumenta con l'aumentare dell'età
• Gravidanza e periodo post-partum
• Contraccettivi orali (a base di estrogeni) e terapia ormonale sostitutiva ^a
• Modulatore selettivi del recettore degli estrogeni
• Uso di fattori stimolanti l'eritropoiesi (EPO, fattori di crescita)
• Patologie mediche acute in atto (infezioni/sepsi, insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria)
• Malattia infiammatoria cronica dell'intestino
• Sindrome nefrosica
• Malattie mieloproliferative
• Emoglobinuria parossistica notturna
• Obesità (BMI > 30 Kg/m ²)
• Catetere venoso centrale
• Varici importanti ^b
• Stroke ischemico
• Trombofilia congenita o acquisita già nota ^c

Fonte: modificata da Geerts WH, et al; Chest 2008;133(6 Suppl): 381S-453S.

Note

^a Il rischio si annulla dopo un mese dalla sospensione del trattamento con estrogeni o progesterone ad alte dosi.

^b Il rischio si annulla utilizzando le calze a compressione progressiva.

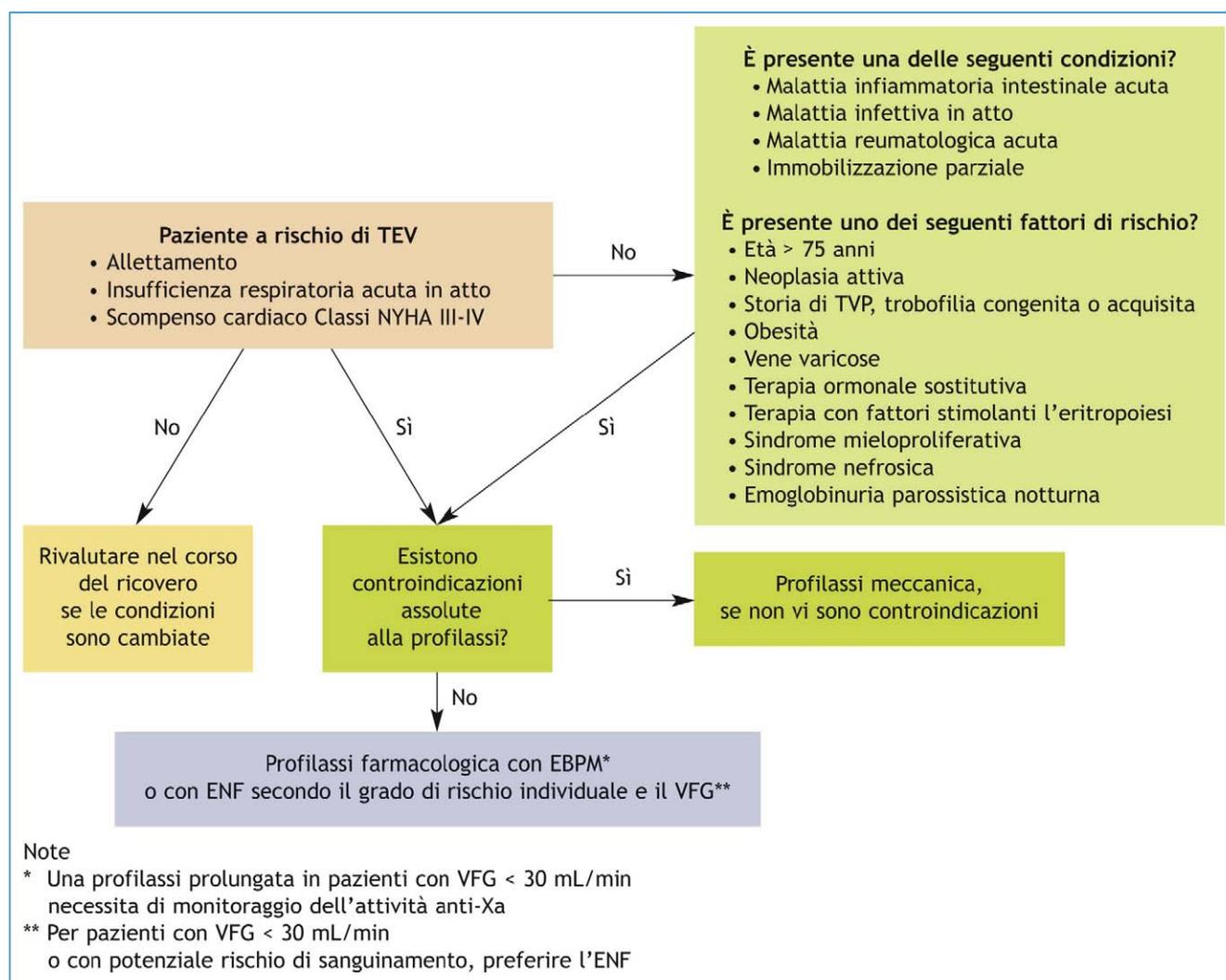
^c Deficit di proteina C o S o antitrombina III, resistenza alla proteina C/fattore V di Leiden, mutazione della protrombina, disfibrinogenemia, LAC e sindrome da antifosfolipidi.

tabella 1 andrebbero sottoposti a profilassi farmacologica, purché contemporaneamente non coesista un rischio di sanguinamento (*tabella 2* e *fig. 1*).

I pazienti affetti da MRC, che sono circa il 10% dei soggetti ricoverati in area medica in un ospedale terziario [6], quando devono iniziare una profilassi per TEV, richiedono una particolare attenzione. In questi pazienti, infatti, soprattutto nelle fase di insufficienza renale grave, si riscontra una spiccata tendenza al sanguinamento per molteplici fattori [7]. In corso di MRC esiste una diatesi emorragica per alterata funzionalità piastrinica nelle varie fasi di adesione, secrezione e aggregazione; inoltre, nel plasma dei soggetti uremici si accumulano sostanze tossiche che interferiscono con i normali processi della coagulazione [7]; infine, questi malati spesso assumono antiaggreganti piastrinici per la coesistenza di patologie cardiovascolari. Oltre a tale tendenza intrinseca

Tabella 2 Controindicazioni assolute o relative alla profilassi farmacologica e all'uso di presidi compressivi meccanici.

Controindicazioni all'uso di eparine	Controindicazioni all'uso di CE o CPI
• Presenza di coagulopatie o di piastrinopenia (piastrine < 70.000 mm ³)	• Edema massivo delle gambe
• Politraumatismo grave, fino a che non vi siano certezze di stabilità emodinamica	• Insufficienza arteriosa grave degli arti inferiori
• Emorragia maggiore in atto (con particolare attenzione all'emorragia cerebrale)	• Fratture ossee degli arti inferiori
• Malattie emorragiche congenite	• Gravi lesioni cutanee (valutare caso per caso)
• Neurochirurgia (nei primi giorni postintervento)	• Deformità estreme delle gambe
• Trombocitopenia/trombosi da eparina	
• Grave compromissione della coagulazione	
• Trattamento antiaggregante in corso	
• TAO	
• Insufficienza epatica grave	
• Allergia all'eparina	

**Figura 1** Processo decisionale relativo al paziente ricoverato per problemi internistici.

al sanguinamento, occorre tenere conto che l'eparina impiegata in profilassi ha come via di eliminazione quella renale. Pertanto, in particolare con le EBPM, esiste il concreto pericolo di un bioaccumulo di attività anti-Xa, che espone i pazienti con MRC al rischio di sanguinamenti anche gravi [8].

Nei pazienti ospedalizzati, le linee guida recenti [2] raccomandano di utilizzare le EBPM come farmaco di prima scelta nella profilassi della TEV. Le EBPM hanno infatti dimostrato di avere, nel paziente con normofunzione renale, una superiore efficacia rispetto all'ENF [9], senza aumentare il rischio emorragico; hanno buona maneggevolezza e un effetto anticoagulante maggiormente prevenibile. Dopo iniezione sc le EBPM hanno una maggiore biodisponibilità (85% circa vs 15-40% dell'ENF) e una minore variabilità interindividuale [6]; inoltre, anche il rischio di indurre una HIT risulta ridotto [10]. Tuttavia, l'impiego delle EBPM nei pazienti con MRC richiede una certa cautela e la conoscenza della loro cinetica. La loro via di eliminazione è prevalentemente renale ed esistono segnalazioni di sanguinamenti maggiori, specie se le EBPM sono utilizzate al dosaggio terapeutico raccomandato nei pazienti senza deficit funzionale renale [11,12].

Farmacocinetica delle eparine (ENF e EBPM) e vie di eliminazione

Quando l'eparina non frazionata entra in circolo, si lega a un certo numero di proteine plasmatiche (vitronectina, fibronectina, lipoproteine, fibrinogeno, vWF), alle cellule endoteliali e ai macrofagi (fig. 2). Attraverso il legame con i macrofagi, l'eparina viene internalizzata e poi depolimerizzata (fig. 2) [13]. Alle basse dosi, il legame con le proteine, che è diverso per ciascun individuo, riduce l'attività anticoagulante e contribuisce alla variabilità della risposta e alla diversa farmacocinetica [13]. La clearance dell'ENF passa attraverso la combinazione di due vie:

- un *meccanismo rapido, saturabile*, dipendente dal legame con il recettore delle cellule endoteliali e dei macrofagi (epatici);
- un *meccanismo lento, non saturabile*, prevalentemente renale [13,14].

Quando si impiegano basse dosi, l'ENF viene eliminata dal plasma dapprima in modo rapido attraverso il meccanismo cellulare (saturabile) e poi più lentamente attraverso la clearance renale, dose-indipendente. Se si utilizzano alti dosaggi, l'eparina viene eliminata prevalentemente attraverso il meccanismo lento di clearance renale, non saturabile.

Le EBPM sono prodotte per degradazione chimica o enzimatica dall'ENF, ottenendo molecole con catena di diversa lunghezza e con pm di circa 3.000-9.000 D. Presentano un legame ridotto con le proteine plasmatiche e una minore affinità per le cellule endoteliali e i macrofagi; l'emivita plasmatica, pertanto, risulta più lunga rispetto all'ENF, mentre la minore affinità per le piastrine e per il fattore di von Willebrand si traduce in una minore incidenza di HIT [13]. A differenza dell'ENF, la clearance delle EBPM dipende quasi esclusivamente dal rene, dal momento che vengono a mancare la via non saturabile del legame proteico e quella retico-endoteliale [14]; l'effetto biologico delle EBPM, quindi, risulta prolungato nei pazienti con insufficienza renale, data la più lenta eliminazione [13]. La clearance dell'attività anti-Xa dell'EBPM è strettamente correlata ai valori di clearance della creatinina [8,15]. Studi di farmacocinetica hanno mostrato che vi sono differenze nella clearance renale tra le singole preparazioni farmaceutiche di EBPM e che non esiste un singolo valore soglia di VFG, uguale per tutte le EBPM, che correli con l'aumento del rischio di sanguinamento [15,16]. Una metanalisi, che ha preso in considerazione studi clinici in cui varie EBPM venivano impiegate a dosaggio terapeutico regolare [12], ha mostrato che i fenomeni di bioaccumulo compaiono per le molecole a più basso pm come

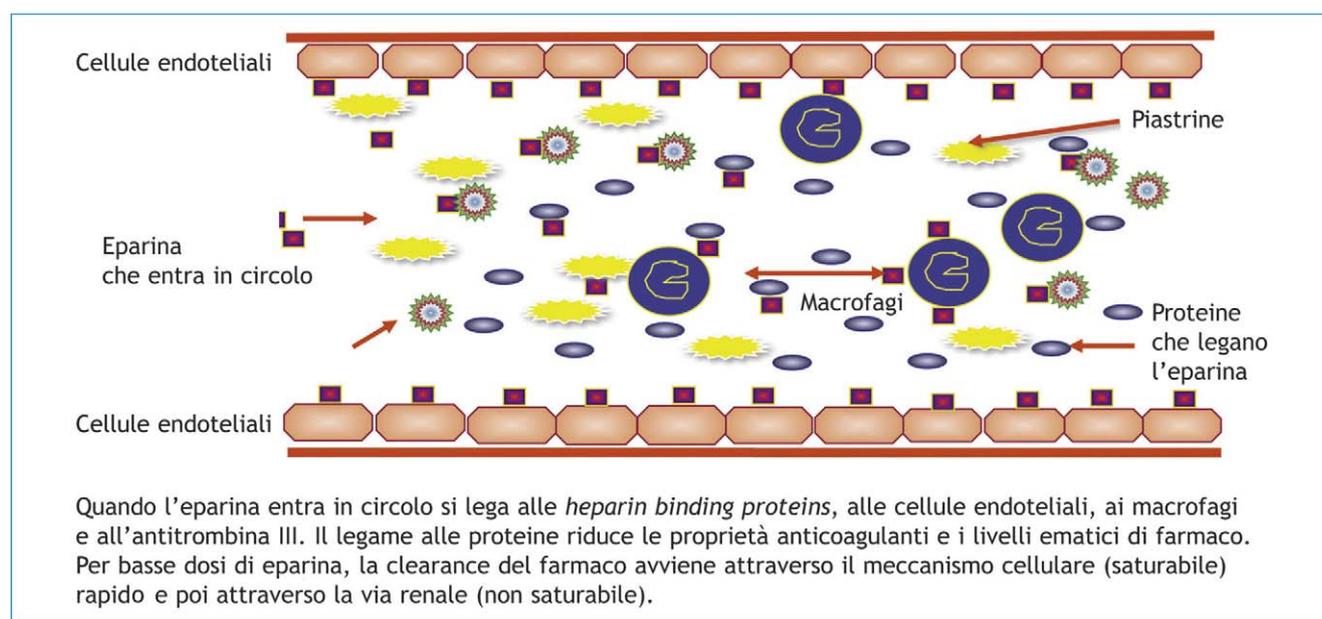


Figura 2 Caratteristiche farmacocinetiche dell'ENF.

l'enoxaparina, a valori di VFG < 30 mL/min, con rischi di sanguinamento maggiore, mentre per altre EBPM con pm più elevato, come la dalteparina e la tinzaparina l'aumento dell'attività anti-Xa si verifica a fronte di valori inferiori di VFG (per la tinzaparina al di sotto di 20 mL/min) [12,16]. Se si fa riferimento alle dosi comunemente usate in profilassi, gli studi di farmacocinetica in pazienti con insufficienza renale hanno mostrato un profilo di sicurezza per la dalteparina anche dopo multiple somministrazioni [17–19].

Infine, quando si sceglie il tipo di eparina da somministrare, nel bilancio rischio/beneficio occorre ricordare che, in caso di sovradosaggio, l'ENF può essere antagonizzata del tutto dal solfato di protamina, mentre utilizzando una EBPM, la protamina riesce ad antagonizzare solo un 60% circa dell'attività anti-Xa [15].

Profilassi della TEV nel paziente con malattia renale cronica

Profilassi farmacologica

Vi sono diverse situazioni cliniche (allettamento, scompenso cardiaco, malattie respiratorie acute, sepsi, interventi chirurgici ecc.), in cui i pazienti ricoverati necessitano di profilassi per TEV. Individuati i pazienti che possono trarre beneficio dalla profilassi farmacologica, la scelta (dose e tipo di farmaco) deve tenere conto del *grado di rischio individuale* del paziente e del *grado di insufficienza renale* [2].

In linea generale, nelle fasi iniziali della MRC, quando il deficit funzionale renale è di grado lieve/moderato, l'approccio terapeutico (tipo di trattamento, dosaggio e durata) è simile a quello adottato nel paziente con funzione renale normale. Tuttavia, tenendo conto che nei pazienti con insufficienza renale esiste una tendenza al sanguinamento, a partire da valori di VFG < 60 mL/min (si fa riferimento a un VFG stimato con equazioni di calcolo: formula di Cockcroft-Gault o MDRD), qualunque sia il tipo di eparina impiegata, è opportuno monitorare più strettamente il paziente sottoposto a profilassi per TEV. Inoltre, poiché la funzione renale in alcuni pazienti critici si può ulteriormente deteriorare durante la degenza, in questi casi le decisioni assunte in merito alla profilassi devono essere riconsiderate in base all'evoluzione del quadro clinico e alle modificazioni della funzionalità renale.

Criteri di scelta in relazione alla funzione renale

Tenuto conto che molti farmaci usati in profilassi hanno una via di eliminazione renale, le ACCP [2] raccomandano fortemente, prima di iniziare la profilassi, specie con EBPM o con fondaparinux e in particolare nei soggetti anziani e nei diabetici, di prestare sempre attenzione alla funzione renale.

- Nei soggetti con *normale funzione renale*, le EBPM, per la loro efficacia, maneggevolezza e minore incidenza di HIT, sono i farmaci di prima scelta indicati in profilassi, sia nei pazienti *chirurgici* sia nei pazienti *internistici* [1,2,13]. In questi casi, la decisione di impiegare alte o basse dosi (tabella 3) dipende soprattutto dal grado di rischio trombotico individuale del paziente. In linea generale, nei

Tabella 3 Basse o alte dosi di ENF e di EBPM.

	ENF	EBPM
Basse dosi	0,2 (5.000 U)/12 ore	Dalteparina 2.500 U anti-Xa/24 ore Enoxaparina 2.000 U anti-Xa/24 ore
Alte dosi	0,2 (5.000 U)/ 8 ore	Dalteparina 5.000 U anti-Xa/24 ore Enoxaparina 4.000 U anti-Xa/24 ore

pazienti internistici sono da preferirsi le "alte dosi", perché hanno dimostrato una superiore efficacia.

- Nei soggetti con *insufficienza renale di grado lieve-moderato*, si possono utilizzare con prudenza le EBPM alle dosi raccomandate per la profilassi, sulla base di recenti evidenze apparse in letteratura [1,6,17,19].

Studi recenti di farmacocinetica che hanno utilizzato la dalteparina [17] e trial controllati prospettici in pazienti critici [19], con vari gradi di insufficienza renale, hanno mostrato che la dalteparina, alle dosi usate in profilassi, non determina bioaccumulo di attività anti-Xa e non comporta un rischio aumentato di sanguinamento, anche in soggetti con danno renale acuto e in dialisi [19]. Questi risultati, seppur incoraggianti, vanno interpretati con cautela e in ogni caso, quando viene prescritta una terapia prolungata con EBPM, il paziente con insufficienza renale necessita di sorveglianza clinica e laboratoristica. Gli studi che hanno preso in considerazione una EBPM a pm più basso, come l'enoxaparina, hanno mostrato che si verifica una riduzione della clearance dell'attività anti-Xa, nei soggetti con VFG < 30 mL/min.

- Le ACCP 2008 [13], nei pazienti con *insufficienza renale severa (VFG < 30 mL/min)*, suggeriscono una riduzione del 50% della dose usuale se si prescrive in profilassi l'enoxaparina. Vista la diversità tra le varie preparazioni di EBPM, al momento non si conosce quale sia la dose ridotta appropriata applicabile per altre EBPM nei pazienti con insufficienza renale severa. In alcune linee guida viene indicata una riduzione empirica della dose. Questo atteggiamento non è del tutto condivisibile, perché se da un lato riduce il rischio di sanguinamento, dall'altro espone al pericolo di dosi inadeguate, non efficaci. Anche se il monitoraggio dell'attività anti-Xa non è esplicitamente richiesto nelle varie Linee Guida, tuttavia può risultare utile nei pazienti con insufficienza renale, specie in caso di profilassi prolungata. Il dosaggio dell'attività anti-Xa si esegue a 4 ore dall'iniezione [13]. Inoltre, se il paziente presenta seri fattori di rischio per sanguinamento, anche in profilassi, è preferibile utilizzare una ENF [2].

Una recente metanalisi sulla sicurezza delle EBPM, a dosi terapeutiche standard in pazienti con MRC, che comprendeva 12 studi con enoxaparina su 18, ha mostrato un rischio di sanguinamento incrementato di 2-3 volte nei pazienti con VFG < 30 mL/min [12]. Pertanto, nel setting di pazienti con insufficienza renale severa (VFG < 30 mL/min), quando vi è la necessità di terapia anticoagulante, l'impiego di ENF evita i problemi di sanguinamento dovuti al bioaccumulo di EBPM [2,4].

Profilassi antitrombotica nel paziente sottoposto a terapia dialitica sostitutiva

Anche i pazienti uremici, sottoposti a trattamento dialitico regolare (emodialisi/dialisi peritoneale), possono presentare la necessità di una profilassi antitrombotica in alcune situazioni cliniche, quali un intervento chirurgico in urgenza o in elezione, o per prevenire una TEV in caso di prolungati periodi di immobilità. Da diversi anni è noto che i pazienti uremici in dialisi presentano una maggiore diatesi emorragica di origine plurifattoriale [7]. Esiste, infatti, in questi pazienti, un difetto funzionale nell'interazione tra il fattore di von Willebrand con le glicoproteine IIb-IIIa che può causare un difetto di adesione e aggregazione piastrinica e potrebbe inibire anche l'interazione tra le piastrine e l'endotelio vascolare. Le piastrine dell'uremico hanno, inoltre, un ridotto contenuto di adenosina difosfato e di serotonina [7].

A partire da queste considerazioni fisiopatologiche, e tenuto conto che nei pazienti uremici spesso si impiegano farmaci antiaggreganti piastrinici, oltre all'esposizione intermittente all'eparina durante il trattamento dialitico, indipendentemente dal tipo di eparina impiegata (frazionata o non frazionata), è necessario comunque adottare una maggiore sorveglianza clinica e laboratoristica. Controlli frequenti di emocromo, assetto coagulativo, dosaggio anti-Xa si rendono necessari in caso di profilassi prolungata. Inoltre, non sarebbe consigliabile utilizzare una EBPM in un paziente con grave deficit funzionale renale laddove il laboratorio non abbia la possibilità di monitorare agevolmente l'attività anti-Xa [6]. Sanguinamenti maggiori con complicanze gravi per il paziente sono stati segnalati in soggetti in dialisi con l'impiego di EBPM a dosaggio terapeutico pieno [11]. Viceversa, la profilassi con una EBPM a catena più lunga, come la dalteparina, può essere effettuata con una certa sicurezza anche nei pazienti con insufficienza renale cronica [6] o acuta per periodi di circa 7 giorni [19].

Una raccomandazione che tiene conto della complessità dei pazienti con insufficienza renale suggerisce nei pazienti instabili, o che sono candidati a un intervento chirurgico urgente, o con aumento del rischio di sanguinamento, di preferire l'ENF per l'emivita più breve e per la possibilità di essere facilmente neutralizzata con il solfato di protamina [6].

Profilassi antitrombotica nel paziente portatore di trapianto renale funzionante

Nel paziente portatore di trapianto renale funzionante potrebbe rendersi necessaria una profilassi farmacologica per TEV. Anche per questi soggetti è necessario valutare il bilancio tra rischio trombotico e aumentata tendenza al sanguinamento, considerando che spesso sono in terapia con antiaggreganti piastrinici. Pertanto, per valori di VFG < 60 mL/min è utile adottare precauzioni di maggiore sorveglianza clinica (controllo emocromo, dosaggio aPTT ecc).

Per quanto riguarda la dose e la scelta del farmaco da utilizzare per la profilassi farmacologica e la sorveglianza clinica, è utile fare riferimento ai valori di VFG stimato e graduare la terapia a seconda dei consueti intervalli di valore del VFG:

- VFG > 60 mL/min;
- VFG tra 59 e 30 mL/min;
- VFG < 30 mL/min.

Utilizzo del fondaparinux nei pazienti con insufficienza renale

Il fondaparinux è un anticoagulante di sintesi che catalizza l'inattivazione antitrombina-dipendente del fattore Xa. Il pm è circa 1.728 D e l'emivita è circa 17 ore [8] nei soggetti giovani e 21 ore negli anziani [13]. La sua attività anti-Xa è superiore a quella dell'EBPM [13].

Le ultime ACCP [2], prevedono l'utilizzo del fondaparinux nella profilassi di pazienti selezionati ad altissimo rischio trombotico (per esempio chirurgia ortopedica maggiore o compresenza di multipli fattori di rischio) e nei pazienti con sospetta o pregressa piastrinopenia da eparina. In base a recenti evidenze, trova indicazione anche nella sindrome coronarica acuta [20].

Tuttavia, il fondaparinux necessita di precauzioni ulteriori quando viene utilizzato in pazienti con insufficienza renale. In questi casi può essere indicato il consulto con il medico specialista in malattie della coagulazione.

Infatti, il rene è la principale via di clearance del farmaco, che viene eliminato immodificato con le urine. La clearance delle dosi utilizzate in profilassi (2,5 mg sc/die) risulta ridotta a seconda del grado di MRC rispetto ai soggetti con normofunzione renale [8]. Nei soggetti con clearance della creatinina compresa tra 50 e 80 mL/min si riscontra un'eliminazione di fondaparinux ridotta del 25%; nei soggetti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 mL/min si ritrova un'escrezione ridotta del 40% e per i soggetti con grave insufficienza renale con clearance della creatinina < 30 mL/min l'eliminazione di fondaparinux è ridotta a meno del 55%. Pertanto, quando è indispensabile effettuare una profilassi con fondaparinux, le ACCP 2008 [13] raccomandano una riduzione della dose del 50% nei soggetti con clearance della creatinina < 50 mL/min, mentre l'uso è controindicato nei soggetti con VFG < 30 mL/min [13]. Poiché l'eliminazione del farmaco avviene esclusivamente per via renale, dosi terapeutiche (5-7,5 mg/die) sono controindicate in pazienti con insufficienza renale grave. Il rischio di accumulo e di sanguinamento è molto consistente e purtroppo non si dispone di un farmaco capace di antagonizzare efficacemente il fondaparinux.

Altre modalità di profilassi

L'applicazione di alcune misure generali, come la mobilizzazione precoce dei pazienti o un'opportuna idratazione, può fornire un contributo importante per prevenire l'insorgenza di TEV. Nel paziente con insufficienza renale grave o già in dialisi, è necessario valutare caso per caso se sussista il margine clinico per un'idratazione abbondante, che potrebbe viceversa complicarsi con un sovraccarico acuto di liquidi e ripercussioni a livello cardiopolmonare.

L'utilizzo di *metodi meccanici* rappresenta un'opportuna alternativa nei pazienti a elevato rischio di TEV, in cui si riscontrano un elevato rischio di sanguinamento o controindicazioni assolute all'uso di anticoagulanti. I metodi meccanici nel loro insieme (CE e CPI) non sono corredati di studi così consolidati come quelli effettuati nell'ambito della profilassi con eparina.

In molte condizioni, l'associazione di profilassi farmacologica e metodi meccanici può essere vantaggiosa, per esempio

nei soggetti con traumi maggiori ed elevato rischio iniziale di sanguinamento. In questi soggetti si può iniziare con l'uso di una profilassi meccanica e poi passare a quella farmacologica, una volta stabilizzate le condizioni generali.

Le controindicazioni assolute o relative alla profilassi farmacologica e all'uso di presidi compressivi meccanici sono riassunte in *tabella 2*.

Trattamento del sovradosaggio di eparina

Antagonizzare una ENF

Il solfato di protamina è in grado di antagonizzare gli effetti del sovradosaggio di una ENF. In linea di massima, 1 mg di solfato di protamina all'1% neutralizza 100 UI di ENF; pertanto 50 mg di protamina neutralizzano 5.000 UI di eparina. La quantità di solfato di protamina richiesta dipende della dose di eparina somministrata e dal tempo intercorso dall'ultima somministrazione. La dose di protamina che si deve utilizzare si riduce in proporzione al tempo trascorso dalla somministrazione del bolo di eparina (subito dopo il bolo, si somministra il 100% della dose; dopo un'ora il 50%; dopo 2 ore il 25%).

In caso di trattamento con eparina calcica si deve somministrare una dose di protamina in grado di neutralizzare circa il 25% dell'ultima dose eparinica. Poiché il solfato di protamina neutralizza solo l'eparina circolante e non quella depositata in sede di iniezione, sarà opportuno ripetere una seconda dose di 2 mL fra l'ottava e la dodicesima ora. Se l'incidente emorragico si verifica dopo la sesta ora dall'iniezione di calciparina, è sufficiente iniettare endovena 2 mL di solfato di protamina all'1%.

L'emivita del solfato di protamina è di circa 7 min.

Antagonizzare una EBPM

Non vi sono terapie disponibili in grado di antagonizzare con sicurezza e completamente l'attività anticoagulante della EBPM. La protamina sembra neutralizzare non più del 60% dell'attività anti-Xa di una EBPM.

Nelle condizioni cliniche in cui sia necessario neutralizzare l'effetto di una EBPM (somministrata in un arco di tempo di circa 8 ore), la dose di protamina è di circa 1 mg per 100 UI di anti-Xa di EBPM (1 mg di enoxaparina equivale a circa 100 UI di anti-Xa). Se il sanguinamento continua, si può somministrare una seconda dose da 0,5 mg di protamina per 100 UI di anti-Xa. Se l'EBPM è stata somministrata da oltre 8 ore, la dose di protamina necessaria a controllare il sanguinamento può essere inferiore [15].

Interruzione della profilassi farmacologica prima di interventi e/o procedure interventistiche

Quando è necessario sottoporre il paziente a procedure interventive (per esempio esami endoscopici, biopsie, ecc), occorre sospendere la profilassi con eparina 10-12 ore prima della manovra. La terapia potrà essere ripresa solamente dopo almeno 6 ore dalla procedura.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitti di interesse.

Bibliografia

- [1] Spyropoulos AC, Mahan C. Venous thromboembolism prophylaxis in the medical patient: controversies and perspectives. *Am J Med* 2009;122(12):1077–84.
- [2] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al., American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S–453S.
- [3] Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins LT, Alexander GG, et al., CURVE study investigators. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007;119(2):145–55.
- [4] Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146(4):278–88.
- [5] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S–400S.
- [6] Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly* 2009;139(31–32):438–52.
- [7] Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, Treleaven D. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res* 2006;118(3):417–22.
- [8] Crowther M, Lim W. Low molecular weight heparin and bleeding in patients with chronic renal failure. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(5):409–13.
- [9] Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167(14):1476–86.
- [10] Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106(8):2710–5.
- [11] Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, Lamerton EH, Mitra S, Houghton JB, et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):531–7.
- [12] Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144(9):673–84.
- [13] Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI, American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):141S–59S.
- [14] Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V, American Heart Association. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;103(24):2994–3018.
- [15] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):188S–203S.
- [16] Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med* 2002;162(22):2605–9.

- [17] Schmid P, Brodmann D, Fischer AG, Wuillemin WA. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function. *J Thromb Haemost* 2009;7(4):552–8.
- [18] Tincani E, Mannucci C, Casolari B, Turrini F, Crowther MA, Prisco M, et al. Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study. *Haematologica* 2006;91(7):976–9.
- [19] Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, et al., Canadian Critical Care Trials Group. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008;168(16):1805–12.
- [20] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al., Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354(14):1464–76.