

"WORKSHOP INFERMIERISTICO FCSA"

Milano, 9 maggio 2015

LE TERAPIE ANTITROMBOTICHE: EPARINE

Luigi Ria

U.O.C. di Medicina Interna
Centro Trombosi ed Emostasi
P.O. "S. Cuore di Gesù" Gallipoli
ASL LECCE

99 anni dalla 1^a pubblicazione assoluta

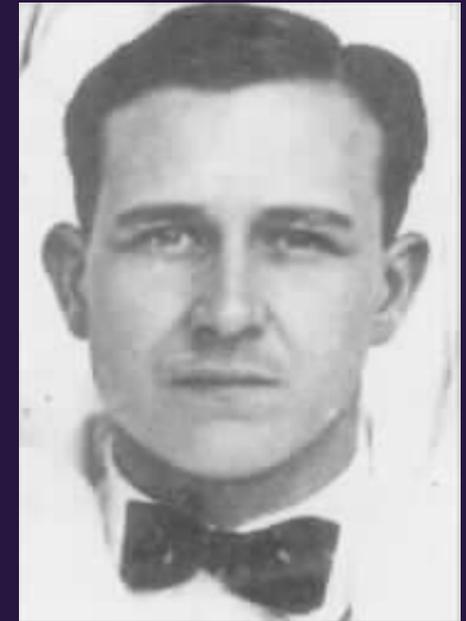
SCOPERTA DELL'EPARINA

"The thromboplastic action of cephalin"

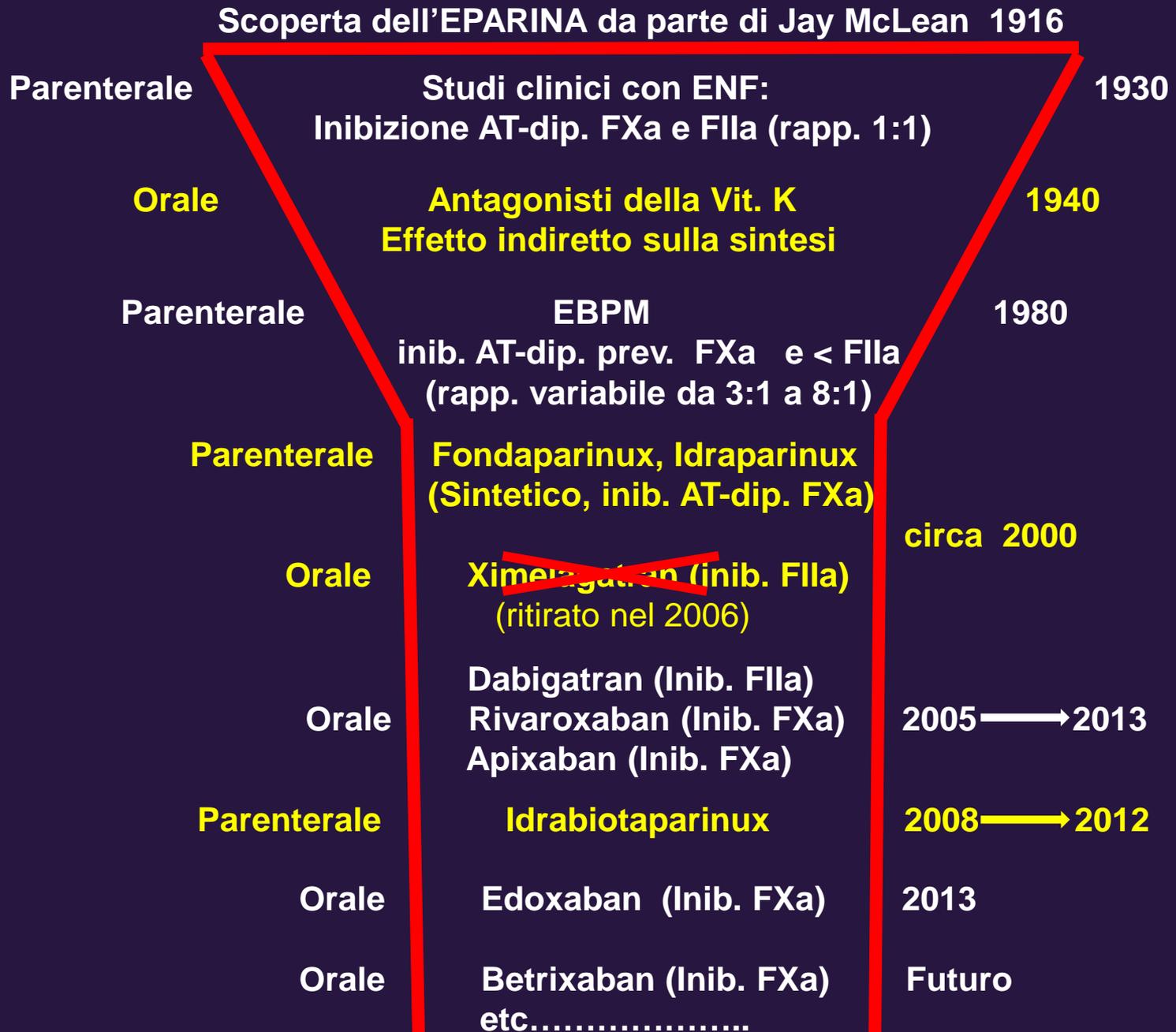
American Journal of Physiology

1916 ; 41 : 250-257

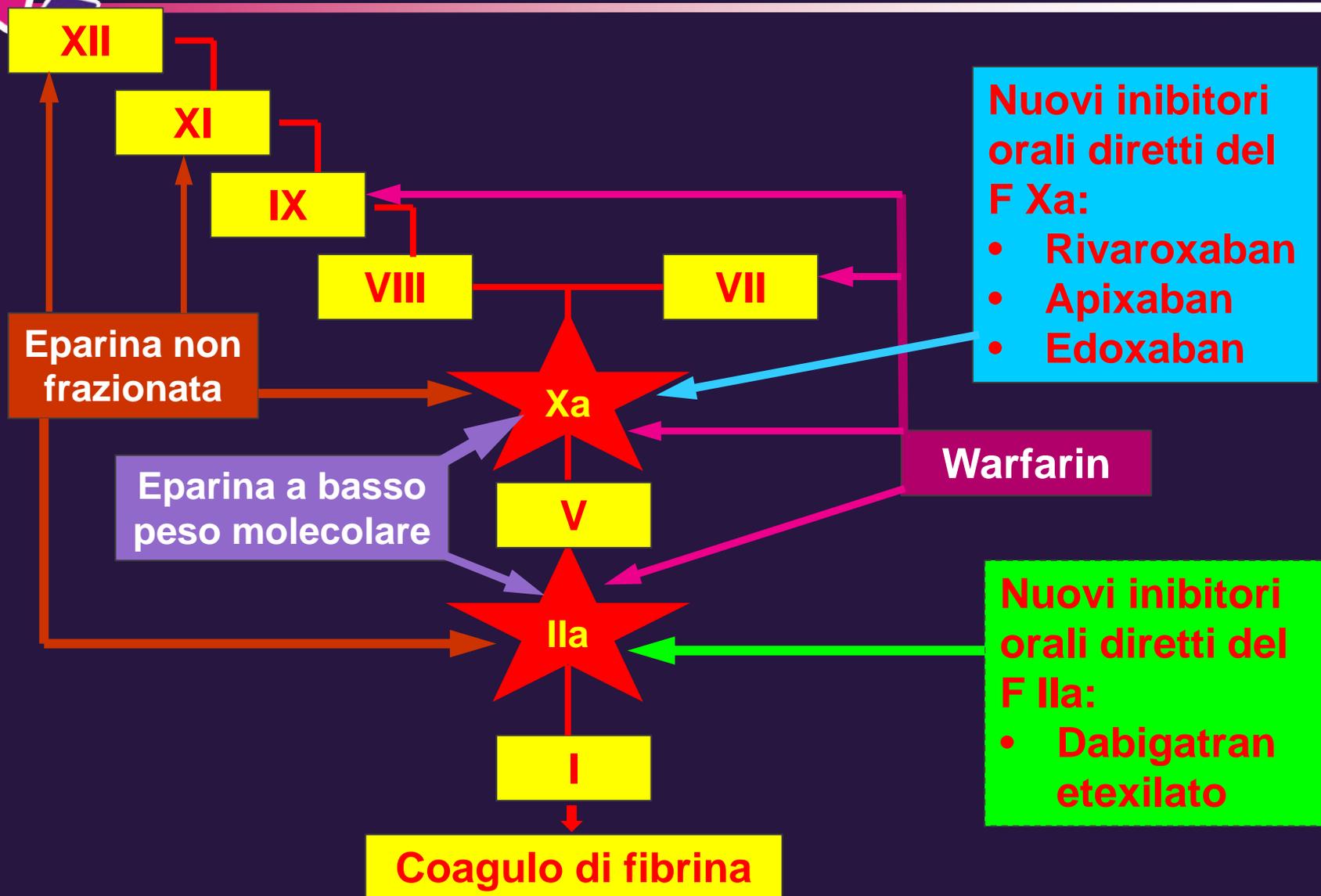
Jay Mc Lean (1890-1957)



BREVE STORIA DEI FARMACI ANTICOAGULANTI



MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI ANTICOAGULANTI

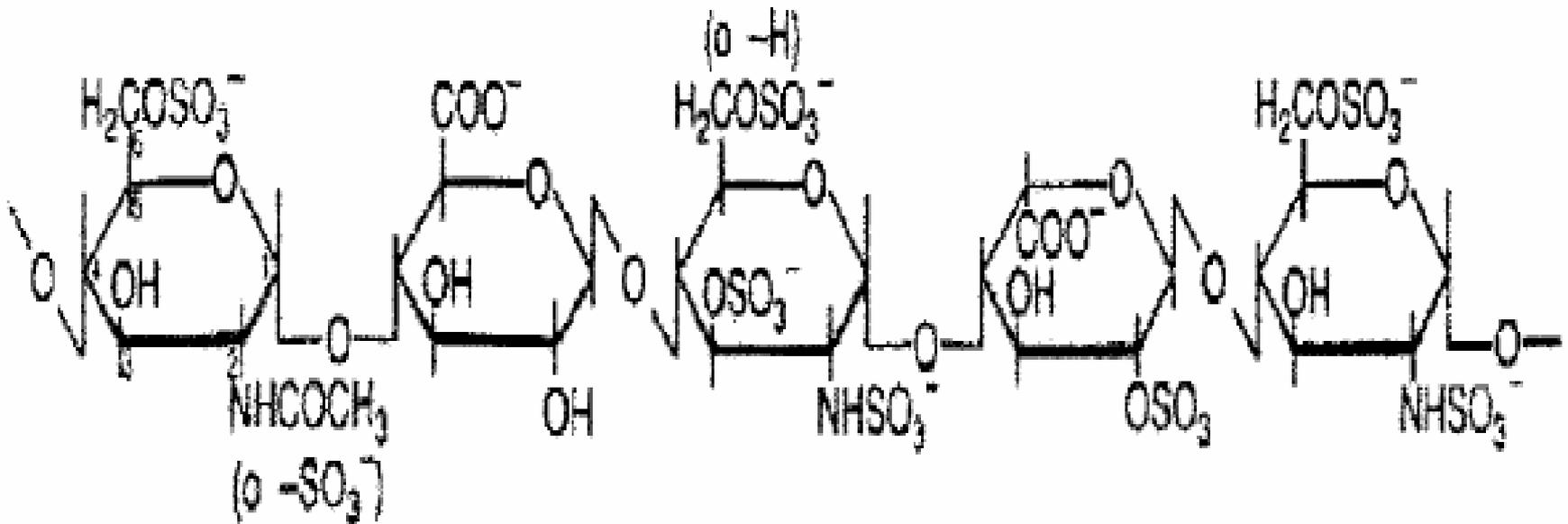




Farmaci anticoagulanti per via parenterale

- ◆ Eparina non frazionata (ENF)
- ◆ Eparine a basso peso molecolare (EBPM)
- ◆ Fondaparinux (FDX)

Struttura pentasaccaridica dell'eparina



L'eparina è un mucopolisaccaride altamente solforato. È una miscela eterogenea per quanto riguarda la dimensione molecolare, l'attività anticoagulante, e le proprietà farmacocinetiche.

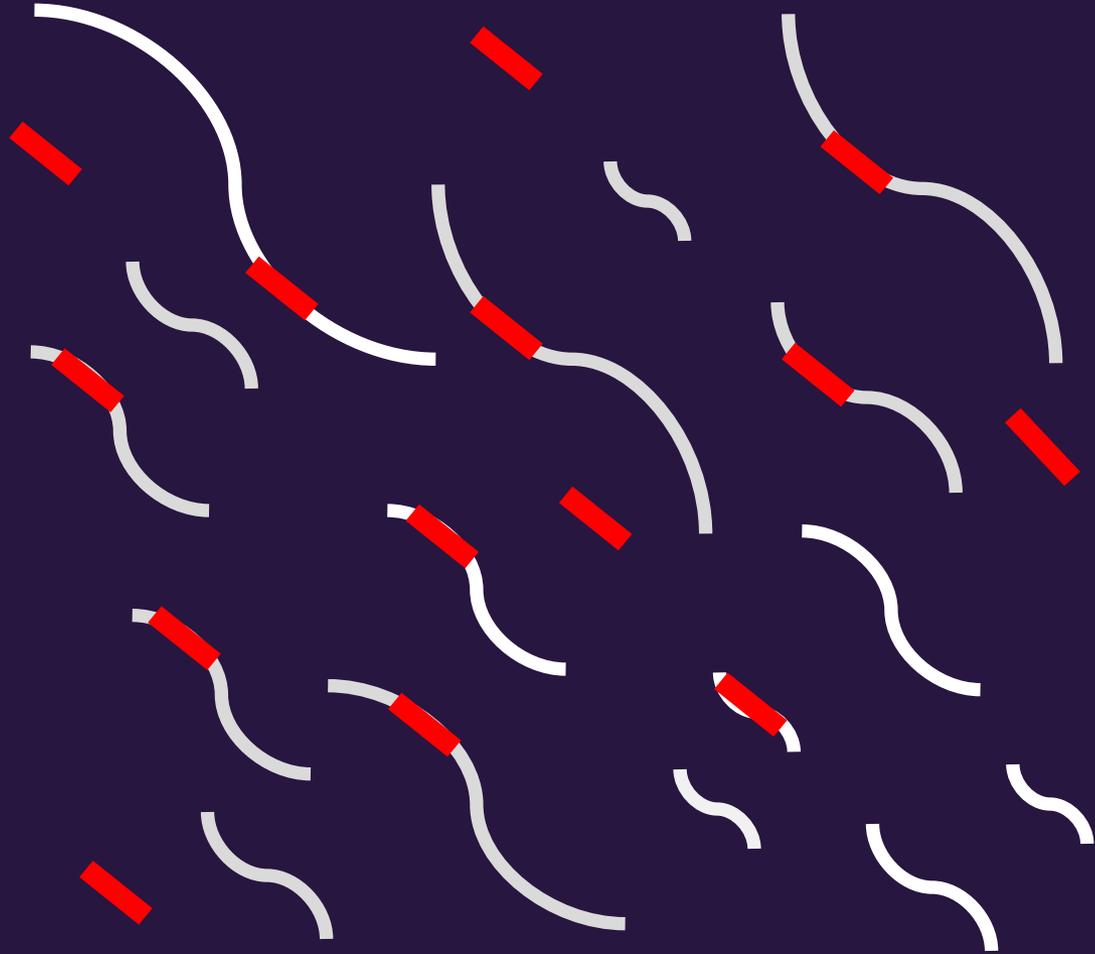
ENF e EBPM

ENF:

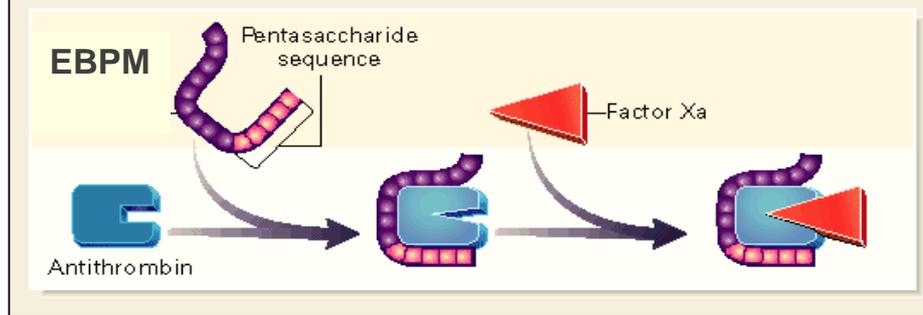
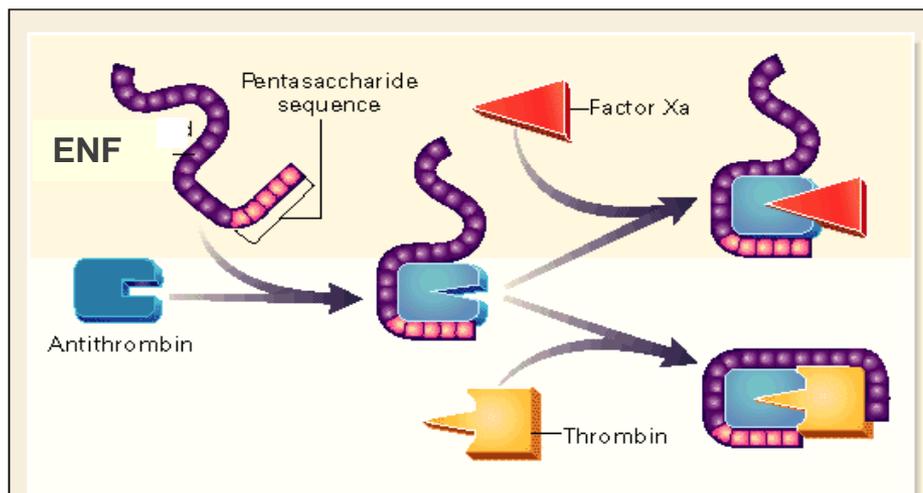
contengono più di 13
unità saccaridiche
aggiuntive (oltre alla
struttura
pentasaccaridica)

EBPM:

Le molecole con meno
di 13 unità saccaridiche
aggiuntive, oltre alla
struttura
pentasaccaridica (PM <
5400 d) non sono in
grado di legare
contemporaneamente
AT e Trombina



Eparine: meccanismo d'azione



L'attività anticoagulante dell'eparina è mediata da:

- Presenza di ANTITROMBINA
- Sequenza pentasaccaridica nelle molecole di eparina

L'ANTITROMBINA inibisce alcuni fattori della coagulazione attivati

Il legame eparina-ANTITROMBINA ne accelera la attività inibitoria di almeno 1.000 volte



ENF: indicazioni terapeutiche autorizzate

-  **Profilassi e terapia della malattia tromboembolica venosa ed arteriosa**

History

ANTICOAGULANT DRUGS IN THE TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM A CONTROLLED TRIAL

D. W. BARRITT
M.D. Lond., M.R.C.P.

S. C. JORDAN
M.B. Brist.

*From the Departments of Medicine and Cardiology,
United Bristol Hospitals*

THE LANCET

JUNE 18, 1960

History

73 patients in whom pulmonary embolism had been diagnosed and in whom there was no contraindication to anticoagulant therapy were admitted to a clinical trial. One group were to receive treatment without anticoagulants, and the other heparin and nicoumalone ('Sinthrome'). The treatment period was fourteen days.

In the first 35 patients a card was drawn to decide whether anticoagulants should be used or not. Of the 19 untreated cases 5 died and 5 others had non-fatal recurrences of embolism. Of the 16 cases treated with anticoagulants 1 died and none had recurrences of embolism.

Deaths from pulmonary embolism added to non-fatal recurrences.
—Untreated cases 10 out of 19, treated cases 1 out of 54:
 $P=0.0000014$ or 1 in 704,225.

Controindicazioni alla terapia eparinica

Assolute

- ◆ Grave episodio emorragico in atto (sia esso post-operatorio, traumatico o spontaneo)
- ◆ Recente intervento neurochirurgico
- ◆ Recente emorragia intracranica
- ◆ Gravi diatesi emorragiche congenite o acquisite
- ◆ Grave piastrinopenia ($< 20.000 \text{ mm}^3$)
- ◆ Piastrinopenia da eparina
- ◆ Allergia all'eparina

Controindicazioni alla terapia eparinica

Relative

- ◆ Ipertensione arteriosa di grado elevato resistente alla terapia ipotensiva
- ◆ Trauma cranico recente
- ◆ Endocardite batterica
- ◆ Recenti episodi di sanguinamento gastro-intestinale
- ◆ Metastasi cerebrali
- ◆ Grave insufficienza epatica o renale (EBPM, FDX)
- ◆ Piastrinopenia (30.000 - 50.000 mm³)



Problemi con l'uso di ENF

- ◆ **Necessità di monitoraggio di laboratorio**
- ◆ **Regolazione della dose**
- ◆ **Frequente insufficiente/eccessivo effetto**
- ◆ **Più complicanze emorragiche**
- ◆ **Maggiore rischio di HIT (Trombocitopenia da eparina)**

Problemi con l'uso di ENF

- ◆ Il test di laboratorio più diffuso per il monitoraggio della terapia con eparina è l'**aPTT ratio**
- ◆ Il "**range terapeutico**" considerato ottimale = **1.5 – 2.5 v.n.** che corrisponde a livelli di anti FXa = **0.35 – 0.70 U/ml**

◆ PROBLEMI DI LABORATORIO

- ◆ I reagenti di laboratorio hanno una diversa sensibilità all'eparina
- ◆ Valore del plasma normale di riferimento
- ◆ Orario e modalità del prelievo (4-6 ore dopo la somministrazione s.c.)
- ◆ Necessità di aggiustamenti terapeutici attraverso l'uso di nomogrammi

Complicanze del trattamento eparinico

Emorragie

Reazioni allergiche

Necrosi cutanee

Osteoporosi

HIT



Le emorragie sono la complicanza più frequente della terapia con eparine

Il rischio emorragico dipende da diversi fattori:

- aumenta con l'aumento del dosaggio dell'eparina
- con l'età (> 70 anni)
- in caso di recente intervento chirurgico o trauma
- nei pazienti trattati anche con antiaggreganti piastrinici
- nell'insufficienza renale
- nelle gravi epatopatie
- nei pazienti oncologici



ENF: antidoto

In caso di emorragia da ENF:
Sospendere la somministrazione

Per neutralizzare l'effetto:

- somministrare **Solfato (o Cloridrato) di Protamina** in infusione lenta endovenosa (1 mg/100 IU di eparina stimate)

N.B. Il solfato di protamina può dare reazioni allergiche



Farmaci anticoagulanti per via parenterale

- ◆ Eparina non frazionata (ENF)
- ◆ **Eparine a basso peso molecolare (EBPM)**
- ◆ Fondaparinux (FDX)

Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM)



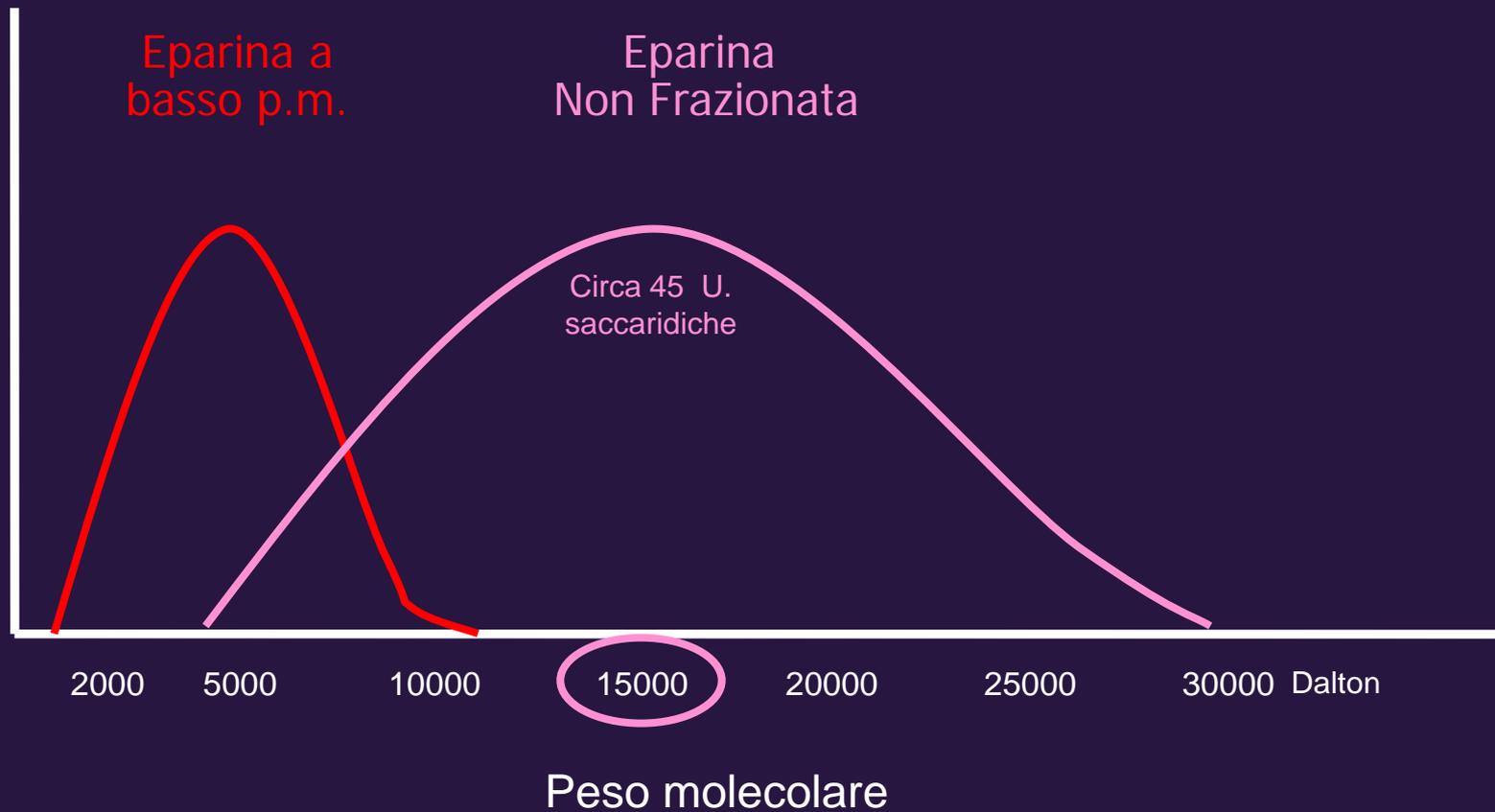
FRAZIONAMENTO CHIMICO O
ENZIMATICO

EPARINA NATIVA



EPARINE A BASSO
PESO MOLECOLARE
(EBPM)

Distribuzione delle eparine in rapporto al peso molecolare





Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM)

- ◆ Emivita più lunga che ne permette la somministrazione giornaliera singola o duplice
- ◆ Maggiore biodisponibilità
- ◆ Minor incidenza di emorragie (minore tendenza ad inibire l'aggregazione piastrinica)
- ◆ Maggior prevedibilità del rapporto dose-risposta (correlazione lineare tra dosi somministrate e livelli plasmatici)
- ◆ Minore incidenza di piastrinopenia
- ◆ Nessun controllo di laboratorio

ENF – EBPM: proprietà e caratteristiche

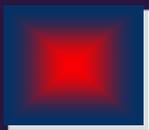
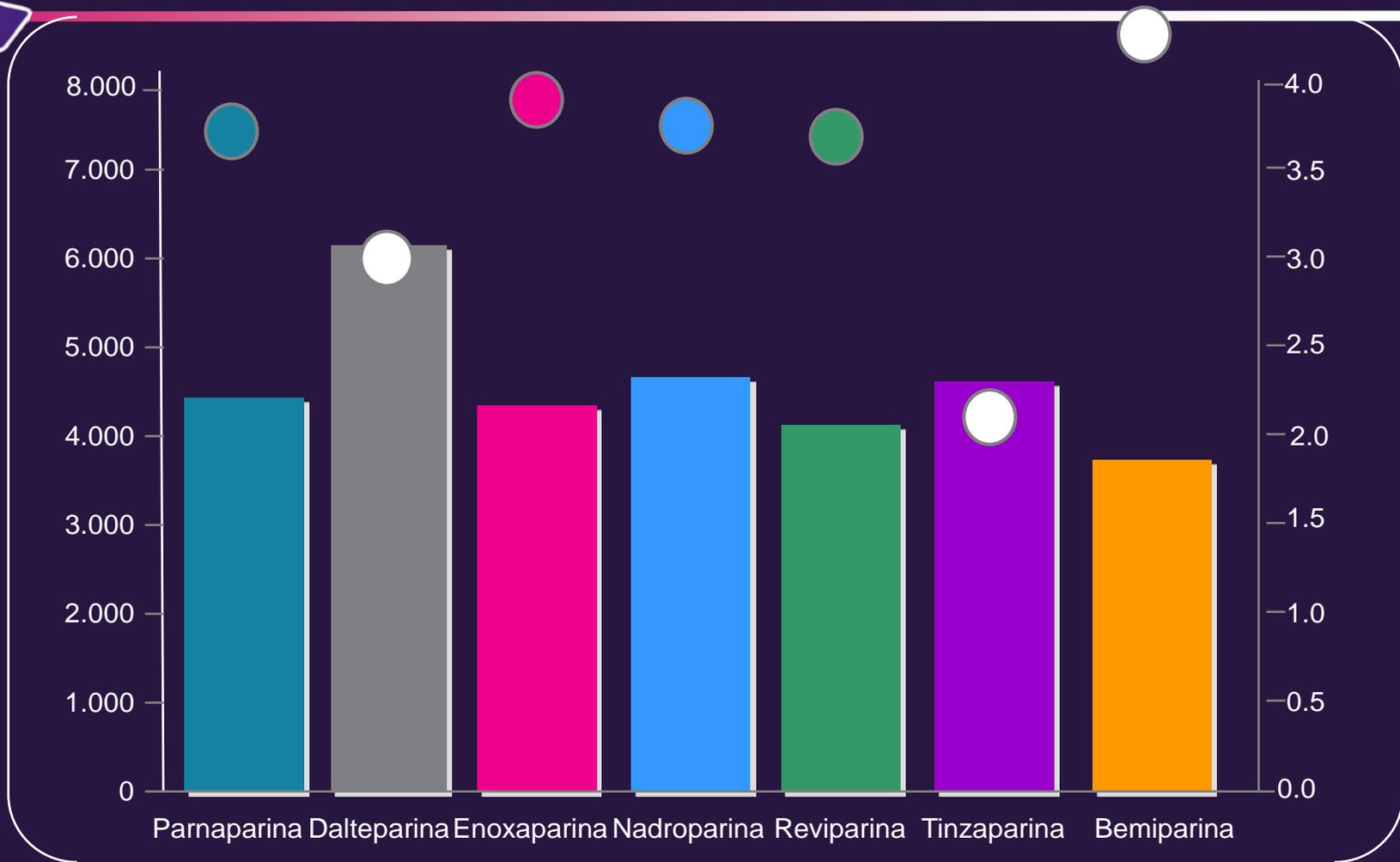
ENF

- **PM (D)** 3.000-30.000
- **AntiXa/anti IIa** 1:1
- **AntiXa PLTs** Debole
- **Legame proteine** SI
- **Legame all'endotelio** SI
- **Clearance dose-dip.** SI
- **Biodisponibilità** Scarsa
- **Inibiz. Funzione PLTs** ++++

EBPM

- **PM (D)** 2.000-9.000
- **AntiXa/anti IIa** 2:1 - 4:1
- **AntiXa PLTs** Forte
- **Legame proteine** NO
- **Legame all'endotelio** Debole
- **Clearance dose-dip.** NO
- **Biodisponibilità** Buona
- **Inibiz. Funzione PLTs** ++

Rapporto attività anti-Xa/anti-IIa e pesi molecolari delle varie EBPM



Pesi molecolari



Rapporto attività anti-Xa/anti-IIa

Principali EBPM e FONDAPARINUX indicazioni di dosaggio (Profilassi)

FARMACO

DOSAGGIO GIORNALIERO

Nadroparina

2850-3800-5700 U/die (in base al peso c.)

Enoxaparina

2000-4000 U/die

Reviparina

1750-4200 U/die

Dalteparina

2500-5000 U/die

Bemiparina

2500-3500 U/die

Parnaparina

3200-4250 U/die

in rapporto al rischio

Fondaparinux

2,5 mg/die

1.5 mg/die (I.R. ClCreatinina = 20-50 ml/min.)

Principali EBPM e FONDAPARINUX indicazioni di dosaggio (Terapia)

FARMACO	DOSAGGIO GIORNALIERO
Nadroparina	85 U/Kg/12 h o 170 U/Kg/24 h
Enoxaparina	100 U/Kg/12 h o 150 U/Kg/24 h
Reviparina	100 U/Kg/12 h
Dalteparina	200 U/Kg/24 h
Bemiparina	115 U/kg/24 h
Parnaparina	6.400 U ogni 12 ore (0,6 ml x 2)
Fondaparinux	5 mg/die (peso < 50 kg) 7,5 mg/die (peso 50-100 kg) 10 mg/die (peso > 100 Kg)



Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) aspettative

- ◆ maggiore maneggevolezza
- ◆ maggiore efficacia
- ◆ maggiore sicurezza
- ◆ minori effetti collaterali
- ◆ nessun controllo di laboratorio in caso di terapia a “lungo termine”
- ◆ miglior rapporto costo/benefici

EBMP vs ENF nel trattamento del TEV acuto

Recidive sintomatiche



RR=0.85 (0.65-1.12)

Emorragie maggiori



RR=0.63 (0.37-1.05)

Mortalità totale



RR=0.76 (0.59-0.98)

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0

Meglio EBPM

RR

Meglio ENF



EBPM: sono tutte uguali?

**MANCANZA DI STUDI CLINICI DI
CONFRONTO**

Pochi dati e solo in chirurgia ortopedica



EBPM: sono tutte uguali?

Nonostante abbiano un meccanismo d'azione simile, le EBPM hanno profili farmacocinetici differenti, per questa ragione non è possibile estendere le risultanze cliniche di una molecola alla classe, e una singola EBPM non può essere considerata efficace in un ambito patologico nel quale non sia stata specificamente testata.



EBPM: sono tutte uguali?

>

In Italia, per le diverse EBPM, esistono differenze anche rilevanti sia nelle indicazioni registrate in scheda tecnica sia nella posologia.

INDICAZIONI DELLE EBPM RIPORTATE NEL RCP

	Profilassi in CHIRURGIA GENERALE	Profilassi in CHIRURGIA ORTOPEDICA	Profilassi in MEDICINA INTERNA	Terapia del TEV (TVP/EP)	Uso in GRAVIDANZA	Uso in CARDIO LOGIA (SCA)	Uso in EMODIALISI
ENOXAPARINA (CLEXANE)	Sì	Sì	Sì	Sì (TVP+EP)	Sì	Sì (+ASA)	Sì
DALTEPARINA (FRAGMIN)	Sì	Sì (dose fissa)	No	Sì (TVP)	Sì	Sì (+ASA)	Sì
REVIPARINA (CLIVARINA)	Sì	Sì (dose fissa)	Sì (rischio maggiore TVP)	Sì (TVP+EP)	No	Sì (PTCA)	No
NADROPARINA (SELEPARINA FRAXIPARINA)	Sì	Sì (dose/Kg)	No	Sì (TVP)	No dati disp	Sì	Sì
BEMIPARINA (IVOR)	Sì (2500 U)	Sì (3500 U)	No	Sì (TVP+EP)	No dati disp	No	Sì
PARNAPARINA (FLUXUM)	Sì	Sì (dose fissa)	Sì (rischio maggiore TVP)	Sì (TVP)	No	No	No
FONDAPARINUX (ARIXTRA)	Sì (CH add. K)	Sì (CH maggiore)	Sì	Sì (TVP ed EP)	No dati disp	Sì	No



Monitoraggio di EBPM

- ◆ Non necessario nella maggior parte dei pazienti, si somministra a dosi fisse in base al peso corporeo
- ◆ Può essere utile in circostanze specifiche:
 - **insufficienza renale** (clearance creatinina < 30 ml/min)
 - gravidanza
 - pazienti pediatrici
 - pazienti obesi con alterata pK del farmaco
 - pazienti sottopeso
 - fattori di rischio per emorragia maggiore (anziani)



Monitoraggio di EBPM

- ◆ aPTT non utile – bassa attività anti-FIIa
- ◆ Il dosaggio cromogenico anti-Fxa è il più appropriato, ma non ampiamente disponibile
- ◆ Non c'è un singolo valore di cut-off che correla con un aumentato rischio emorragico
- ◆ Il momento migliore per l'esecuzione del dosaggio dell'anti-FXa è 4 ore dopo l'iniezione s.c.
- ◆ In pazienti con insufficienza reanle è necessario un frequente monitoraggio dell'anti-FXa

ENF ed Insufficienza Renale

- ◆ L' Eparina Non Frazionata (ENF) si lega alle proteine plasmatiche, è eliminata attraverso due meccanismi:
 - **saturabile**, rapido, ad opera dei macrofagi epatici e delle cellule endoteliali ed escreta nelle urine in forma depolimerizzata e inattiva
 - **non saturabile**, più lento, prevalentemente renale
- ◆ A dosi terapeutiche, una grande percentuale di eparina viene eliminata attraverso la via rapida saturabile dose-dipendente
- ◆ Solo per dosi molto elevate di ENF la clearance epatica è saturata e l'eliminazione si verifica attraverso il meccanismo renale non saturabile
- ◆ **In conclusione:** ENF può essere usata nei pazienti con IR severa impiegando le stesse strategie di monitoraggio come nei pazienti senza IR.

Clearance of Heparin, LMWH and FX

Agent	Average MW (daltons)	Anti Xa : IIa ratio
Heparin (UFH)	15.000	1 : 1
Tinzaparin	6.500	1,9 : 1
Dalteparin	5.600	1.9 – 3.2 : 1
Parnaparin	5.000	1.5 - 3.0 : 1
Enoxaparin	4.500	3.3 - 5.1 : 1
Nadroparin	4.300	2.5 - 4.0 : 1
Reviparina	3.900	3.0 - 5.0 : 1
Bemiparina	3.600	~8.0 : 1
Fondaparinux	1.728 exact MW	Active only on FXa

- Higher MW chains are cleared by dose-dependent hepatic mechanism
- Lower MW chains are cleared by dose-independent renal route



Farmaci anticoagulanti per via parenterale

- ◆ Eparina non frazionata (ENF)
- ◆ Eparine a basso peso molecolare (EBPM)
- ◆ **Fondaparinux (FDX)**



Fondaparinux (FDX):

- ◆ Cinque unità saccaridiche
- ◆ Sintetico
- ◆ Elevata selettività per AT attraverso la quale inibisce il FXa
- ◆ Assenza di legame con le proteine plasmatiche
- ◆ Assenza di effetti sulla funzione piastrinica
- ◆ Assenza di trombocitopenia

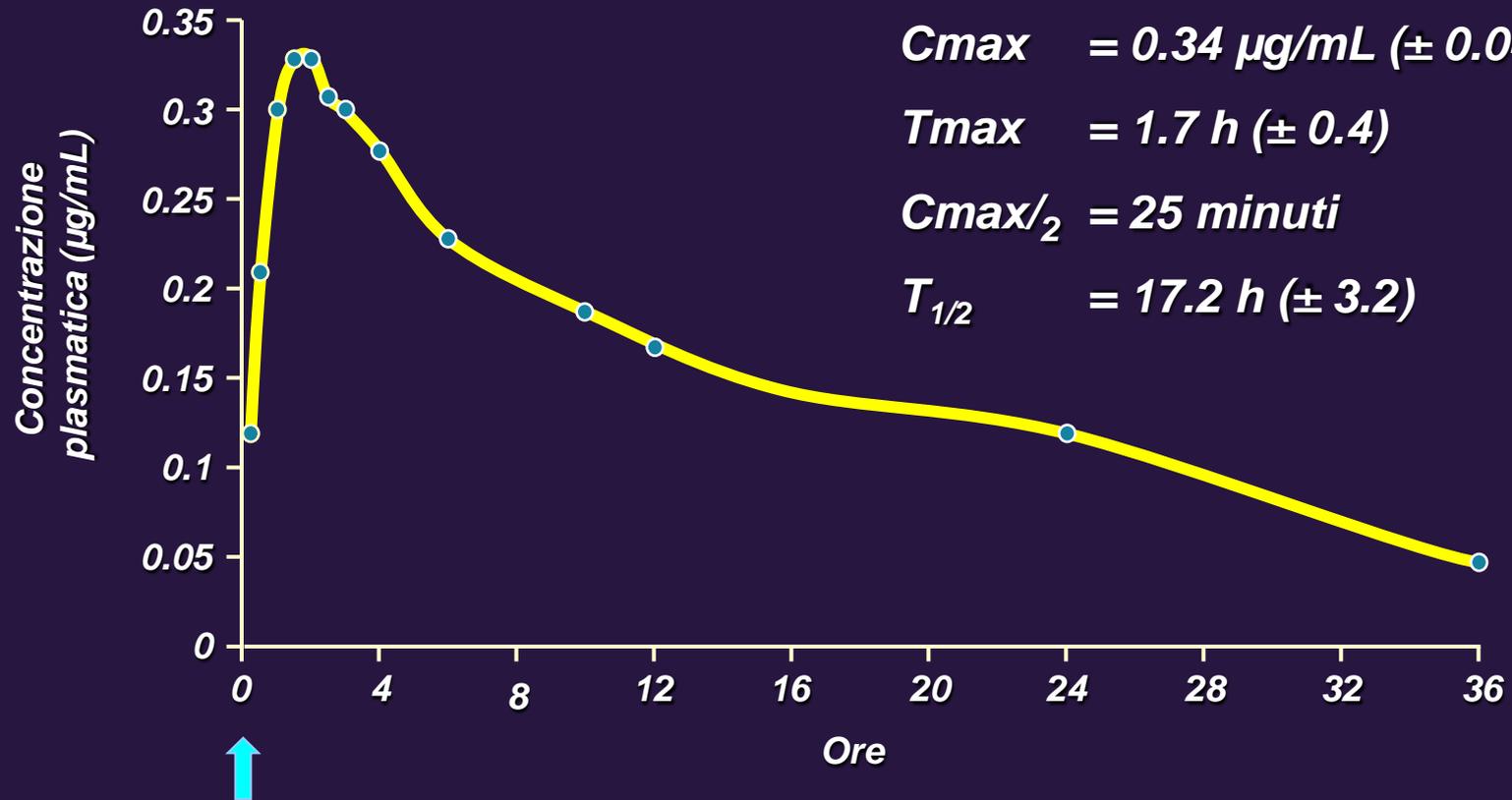


Fondaparinux (FDX): Caratteristiche farmacologiche

- ◆ **Peso molecolare 1728 d**
- ◆ **Assorbimento rapido e completo dopo somministrazione s.c.**
- ◆ **Rapido inizio d'azione**
- ◆ **Emivita plasmatica di 15-20 h**
- ◆ **Eliminazione renale**
- ◆ **Non necessario monitoraggio di laboratorio**

FONDAPARINUX: Profilo Farmacologico

*Profilo farmacocinetico:
rapida insorgenza d'azione, livelli plasmatici significativi entro 25 minuti*



Biodisponibilità 100%

C_{max} = 0.34 µg/mL (\pm 0.04)

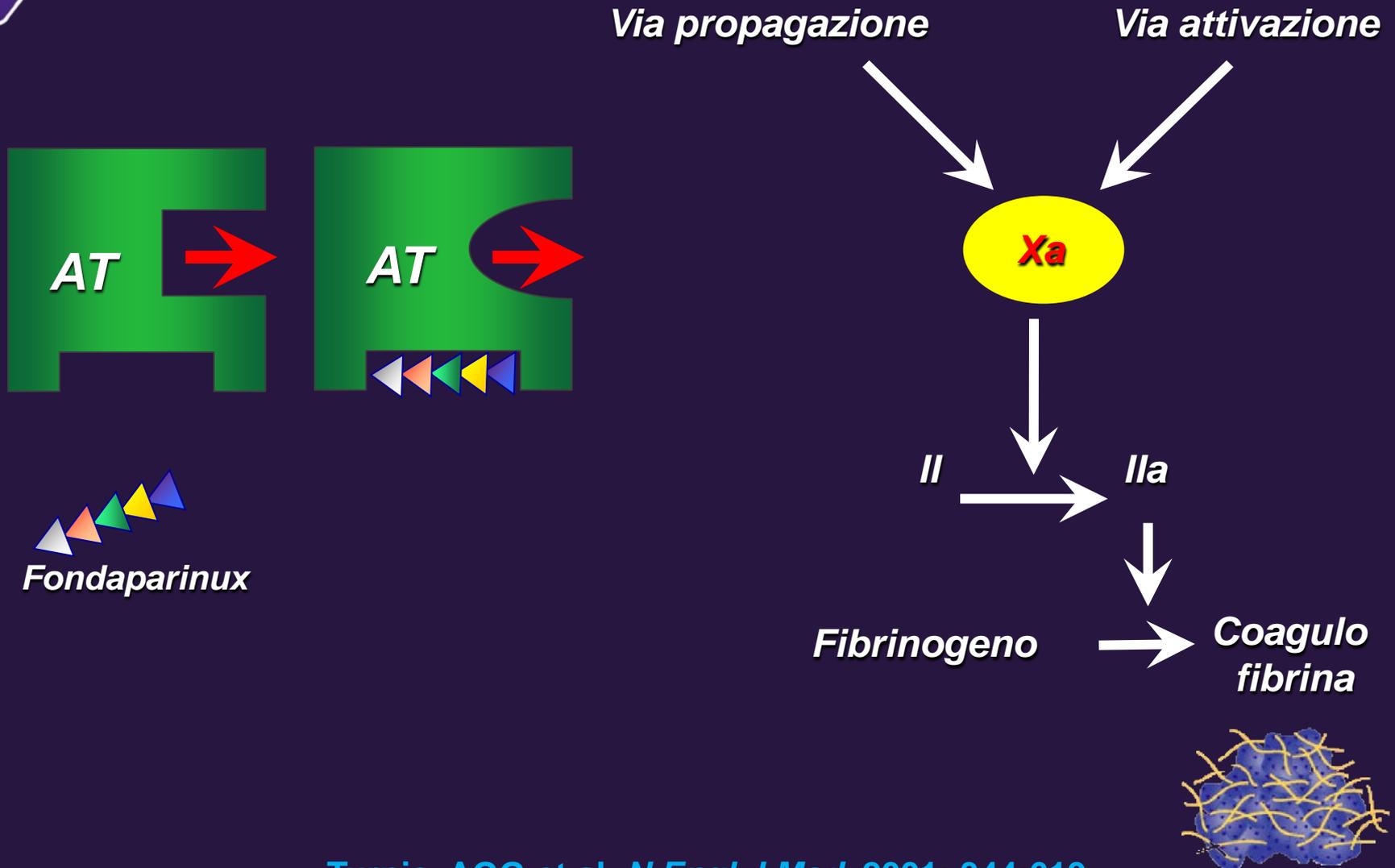
T_{max} = 1.7 h (\pm 0.4)

$C_{max/2}$ = 25 minuti

$T_{1/2}$ = 17.2 h (\pm 3.2)

**Fondaparinux
2.5 mg s.c.**

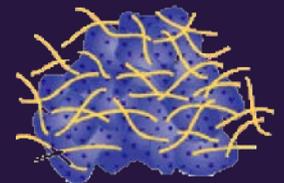
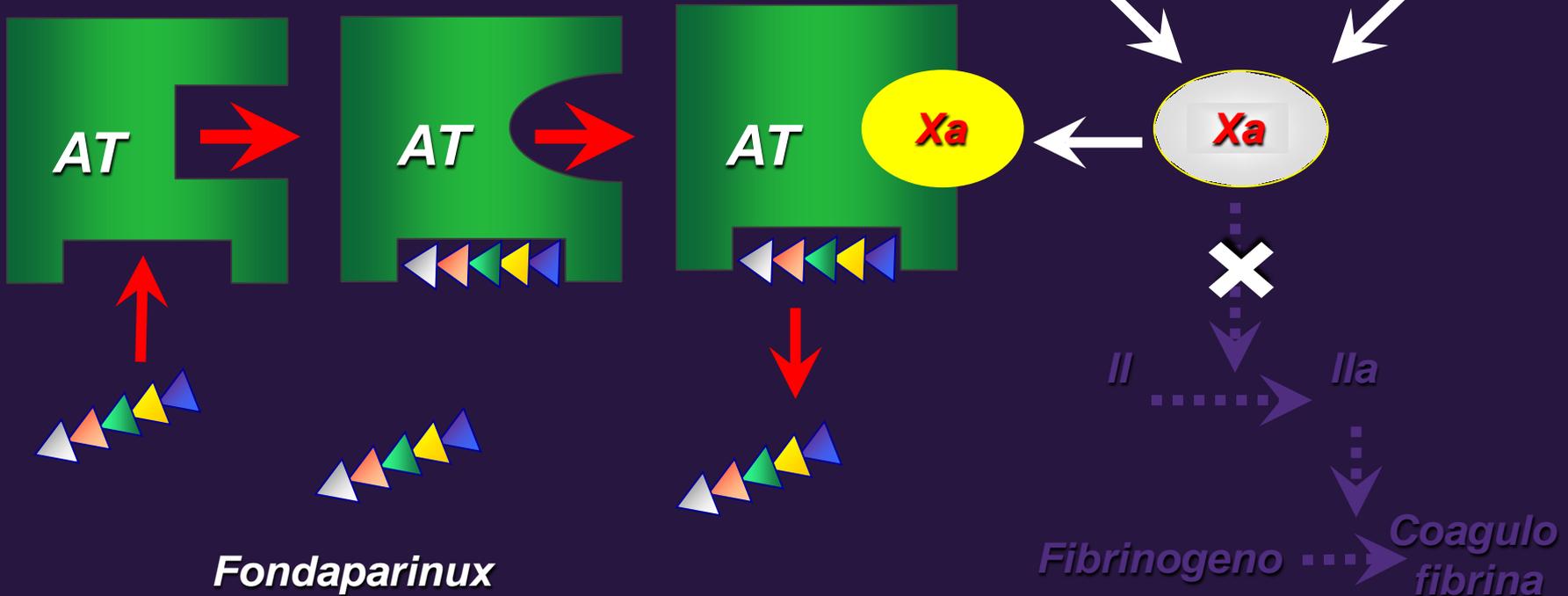
FONDAPARINUX: Meccanismo d'azione



FONDAPARINUX: Meccanismo d'azione

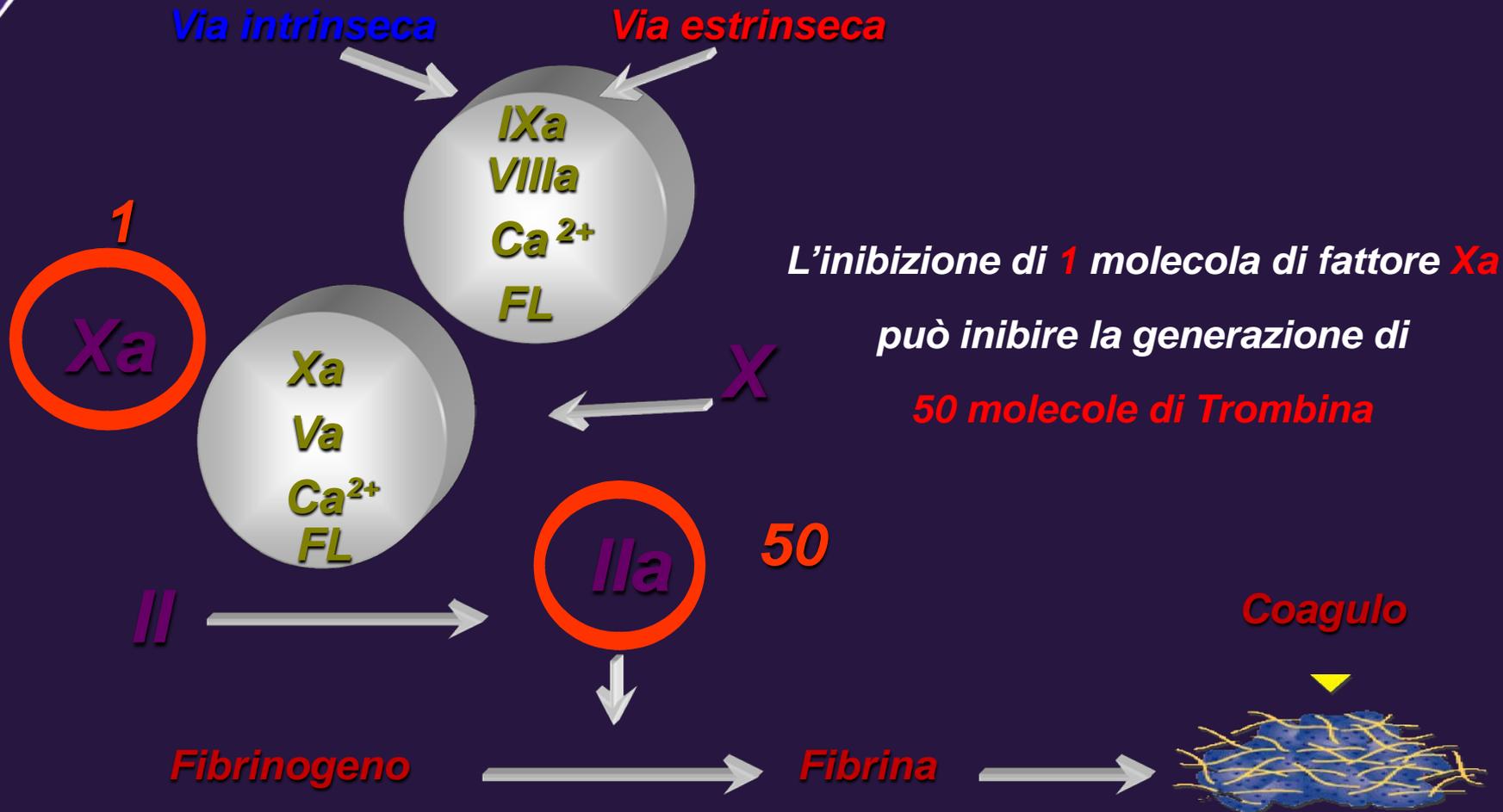
Via propagazione

Via attivazione



FATTORE Xa

Ruolo centrale nella cascata coagulativa



1. Rosenberg RD, Aird WC. *N Engl J Med.* 1999;340:1555–1564

2. Wessler S, Yin ET. *Thrombos Diath Haemorrh.* 1974;32:71–78

Applicazioni cliniche del Fondaparinux

Prevenzione del TEV

Chirurgia ortopedica maggiore

PENTATHLON
PENTATHLON 2000
PENTAMAKS
EPHESUS
PENTHIFRA
PENTHIFRA PLUS

Pazienti con patologia internistica acuta

ARTEMIS

Chirurgia addominale

PEGASUS
APOLLO

Trattamento del TEV

REMBRANDT
MATISSE DVT
MATISSE PE

Trattamento della TVS

CALISTO

Trattamento della SCA

PENTALYSE
PENTUA
ASPIRE
OASIS 5
OASIS 6



ENF/EBPM/FDX antidoti

- ◆ ENF: solfato (o cloridrato) di protamina
- ◆ EBPM: solfato (o cloridrato) di protamina (?)
- ◆ FDX: rF.VIIa (?)