

**FEDERAZIONE CENTRI PER LA DIAGNOSI DELLA TROMBOSI E LA  
SORVEGLIANZA DELLE  
TERAPIE ANTITROMBOTICHE  
FCSA**

**TERAPIA ANTICOAGULANTE E GRAVIDANZA  
RACCOMANDAZIONI DELLA FCSA (Giugno 2005)**

M. Moia e M. Carpenedo,  
per la Task Force della FCSA sulla Terapia Anticoagulante in Gravidanza  
V. De Stefano, E. Grandone, I. Martinelli, G. Palareti

1. Scopo del lavoro e note metodologiche
2. Farmaci anticoagulanti e gravidanza
3. Protesi valvolari meccaniche cardiache in gravidanza
4. Profilassi del tromboembolismo venoso in gravidanza
5. Profilassi delle complicanze ostetriche
6. Anticoagulazione e parto
7. Terapia del tromboembolismo venoso in gravidanza
8. Nuovi farmaci anticoagulanti in gravidanza

## **1. Scopo del lavoro e note metodologiche**

Lo scopo di questo lavoro è proporre ai Soci della FCSA e a tutti coloro che sono interessati, una serie di raccomandazioni sulla profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso in gravidanza basato sul “parere di esperti”, presentate e sottoposte a discussione in un apposito Workshop (Milano, 11 novembre 2004) al quale hanno partecipato circa 40 Centri FCSA.

Le opinioni di esperti rappresentano un grado relativamente basso di forza delle raccomandazioni e pertanto le indicazioni di profilassi e terapia qui riportate devono essere sempre valutate criticamente ed applicate tenendo conto del singolo caso clinico. Questo gruppo di lavoro ritiene pertanto che le raccomandazioni fornite, laddove non venga espressamente indicato nel testo il grado di evidenza, siano da considerarsi di grado 2C, in quanto basate solo sul parere di esperti, ma comunque tali da potersi ritenere attualmente condivisibili. La FCSA considera le seguenti note come una sorta di “work in progress” ed invita i soci ad esprimere commenti sul testo che viene pubblicato sul sito proprio per essere aperto alla verifica e al contributo di tutti i Centri. Commenti e proposte di modifica e/o integrazione sono non solo benvenuti, ma sollecitati.

La Task Force della FCSA si impegna ad una rivalutazione periodica delle raccomandazioni sulla base dei commenti dei Centri e delle nuove informazioni derivanti dalla letteratura internazionale.

## **2. Farmaci anticoagulanti e gravidanza**

Il rischio di teratogenicità dei farmaci somministrati in gravidanza è il principale limite al loro utilizzo. I dicumarolici attraversano la placenta e, per esposizione tra la sesta e la dodicesima settimana di gestazione, il loro utilizzo è correlato all’insorgenza della cosiddetta embriopatia da warfarin che si manifesta con ipoplasia nasale, atrofia ottica, ritardo mentale di vario grado, microcefalia, microftalmia. In uno studio piuttosto datato il rischio di embriopatia da warfarin era stimato pari al 25%.<sup>1</sup> Questo dato è stato ridimensionato da una più recente analisi<sup>2</sup>) in cui il rischio è stimato intorno al 6%. Da un recente studio<sup>3</sup> è stato però sollevato un dubbio riguardo l’insorgenza di problemi di sviluppo neurologico in età scolare in bambini esposti

durante la gestazione al dicumarolico , indipendentemente dal trimestre ), rispetto a coetanei non esposti In particolare, i bambini esposti al dicumarolico anche durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza i sembrano avere un aumentato rischio di presentare un quoziente intellettivo inferiore a 80 e di manifestare quella che viene definita “minor neurological dysfunction”, ovvero una modesta disfunzione neurologica che non dà adito a handicap manifesti e non può rientrare in una definizione di una franca patologia neurologica. <sup>4</sup>

La terapia anticoagulante orale (TAO) sembra essere ragionevolmente sicura nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza<sup>5,6</sup>. L’eparina non frazionata (UFH) e le eparine a basso peso molecolare (LMWH) non attraversano la placenta <sup>7,8,9</sup> L’alta incidenza di eventi avversi fetali (morte, prematurità, malformazioni) descritta in passato sembra in realtà essere legata alla patologia materna di base, già di per sé condizione a rischio per il feto, e non alla terapia eparinica impiegata<sup>10</sup>. Pertanto attualmente le LMWH vengono ritenute farmaci sicuri per il feto<sup>11</sup>. L’utilizzo delle eparine in gravidanza è gravato da un rischio emorragico per la gestante di circa il 2%, se si considerano le emorragie maggiori (<sup>10</sup>, e dalla possibile insorgenza di alcune complicanze non frequenti, ovvero l’osteoporosi e il conseguente rischio di fratture sintomatiche ( 2%)<sup>12</sup>) e la trombocitopenia (4% se si considerano entrambe le forme, quella benigna e quella autoimmune), ad insorgenza entro 7-10 giorni dall’inizio della terapia. Il rischio di fratture da osteoporosi sembra essere inferiore per le LMWH rispetto all’ UFH <sup>13</sup>, ma la riduzione subclinica della densità ossea è stata riscontrata in circa il 33% delle pazienti trattate con eparina per più di un mese. <sup>14</sup>

## 2.1 Anticoagulanti orali

Le raccomandazioni generali in merito all’impiego degli anticoagulanti orali in gravidanza sono le seguenti:

- a) far eseguire un test di gravidanza a ogni donna in età fertile che debba iniziare la terapia anticoagulante orale per qualsiasi indicazione
- b) istruire adeguatamente le pazienti in età fertile dei rischi correlati all’impiego del dicumarolico in gravidanza
- c) istruire la paziente ad eseguire tempestivamente un test di gravidanza in caso di ritardo mestruale, da ripetere in caso di negatività
- d) in presenza di un test di gravidanza positivo, sospendere quanto prima la terapia con il dicumarolico e passare al trattamento eparinico , alle dosi più appropriate a seconda dell’indicazione esistente (vedi oltre).
- e) considerato l’esiguo passaggio del dicumarolico nel latte materno, la paziente deve essere tranquillizzata sulla possibilità di allattare il neonato senza rischi.

## 2.2 Eparine

I regimi di somministrazione di UFH e di LMWH che verranno citati, sono così distinti

- 2.2.1 Bassa dose di UFH: UFH 5.000 U SC ogni 12 ore
- 2.2.2 Dose moderata di UFH: UFH SC ogni 12 ore a dosi aggiustate con livello target di attività anti Xa 0.1 a 0.3 U/mL
- 2.2.3 Dose aggiustata di UFH: UFH SC ogni 12 ore a dosi aggiustate per mantenere l’aPTT nell’intervallo terapeutico
- 2.2.4 Dosi profilattiche di LMWH: dalteparina 5.000 SC ogni 24 ore, oppure enoxaparina 40 mg SC ogni 24 ore, oppure nadroparina 3.800 U SC/24 ore (aggiustamenti delle dosi sono richieste per pesi corporei molto bassi o molto elevati)
- 2.2.5 Dosi intermedie di LMWH: dalteparina 5.000 SC ogni 12 ore, oppure enoxaparina 40 mg SC ogni 12 ore oppure nadroparina 3.800 U SC/12 ore

- 2.2.6 Dosi terapeutiche di LMWH: dosi piene, aggiustate sul peso corporeo, somministrate una o due volte/die, ad esempio dalteparina 200 U/kg, o tinzaparina 175 U/kg ogni 24 ore, oppure dalteparina 100 U/kg, o enoxaparina 1 mg/kg ogni 12 ore, oppure nadroparina c.a 180 U/kg/24 ore
- 2.2.7 In considerazione del fatto che l'emivita della LMWH sembra più breve in gravidanza, almeno all'inizio del trattamento con dosi terapeutiche sembra preferibile la somministrazione ogni 12 ore.

### 3. Protesi valvolari meccaniche cardiache in gravidanza

I dati disponibili sull'efficacia e la sicurezza dei trattamenti di profilassi delle complicanze cardioemboliche in donne gravide portatrici di protesi valvolari cardiache derivano da studi di coorte, retrospettivi o prospettici, data l'evidente difficoltà di condurre studi randomizzati in questa popolazione. Evidenze più solide, ottenute da studi nella popolazione generale di pazienti con protesi valvolari cardiache, non possono automaticamente essere considerate valide nelle donne gravide. Va inoltre ricordato che i dati ottenuti dalla revisione più recente della letteratura,<sup>2</sup> sono riferiti ad una popolazione di donne che in larga parte erano portatrici di protesi valvolari di vecchia generazione (a palla, tipo Starr-Edwards) e considerate a rischio trombotico più elevato rispetto a quelle più recenti (a emidisco oscillante, tipo St. Jude). Pertanto i dati potrebbero sovrastimare l'attuale rischio cardioembolico nelle gravide portatrici di valvole.

Dalla revisione della letteratura si evince che il regime più sicuro per la profilassi degli eventi cardioembolici in portatrici di protesi valvolari cardiache è quello che impiega il dicumarolico per tutta la gestazione. L'impiego di UFH tra la 6<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana, se da un lato annulla il rischio di teratogenicità, è dall'altro correlato ad un aumentato rischio di trombosi valvolare (9.2%). La mortalità materna complessiva è pari al 3% circa, mentre l'incidenza di emorragie maggiori materne è del 2.5%, con eventi che si verificano soprattutto durante il parto, indipendentemente dal tipo di profilassi impiegata. Le raccomandazioni relative all'impiego degli anticoagulanti nelle portatrici di protesi valvolari cardiache in gravidanza prevedono la possibilità di scelta fra tre diversi approcci, a nostro avviso ugualmente ragionevoli e che tengono conto sia del rischio tromboembolico materno che di quello teratogeno.

Si ricorda che queste raccomandazioni sono da considerarsi di grado intermedio, in quanto non sono ottenute dall'analisi di studi randomizzati, e sono dunque suscettibili di possibili cambiamenti non appena saranno disponibili evidenze più solide.

#### 3.1 Raccomandazioni

- 3.1.1 Dosi aggiustate di LMWH ogni 12 ore per tutta la gravidanza (dosaggio tale da mantenere attività antiXa di 1.0-1.2 U/mL, oppure secondo il peso corporeo). **(Grado 1C)**
- 3.1.2 Dosi aggiustate di UFH per tutta la gravidanza (es. una s.c ogni 12 ore mantenendo aPTT ratio almeno a 2 o attività antiXa di 0.35-0.70 U/mL). **(Grado 1C)**
- 3.1.3 UFH o LMWH come descritto sopra, fino alla 13<sup>a</sup> settimana, poi dicumarolico fino alla metà del terzo trimestre, quindi ripassare a UFH o LMWH. **(Grado 1C)**
- 3.1.4 Si raccomanda inoltre di:
- riprendere prontamente la TAO dopo il parto

- valutare la possibilità di aggiungere acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi, 75 – 162 mg/die, in casi selezionati considerati ad alto rischio (portatrici di protesi in presenza di FA o con pregresso evento embolico)

Recentemente è stato diffuso un comunicato (luglio 2004) riguardante l'insorgenza di trombosi della protesi valvolare e morte in alcune pazienti gravide trattate con enoxaparina. A causa di questi eventi, attualmente l'enoxaparina non viene raccomandata per questo utilizzo dalla stessa casa farmaceutica produttrice. A tal proposito ricordiamo che nessuna molecola di LMWH attualmente in commercio è registrata per l'utilizzo in gravidanza, e che ognuna viene proposta con avvertenze all'impiego in gravidanza che differiscono tra loro. Pertanto è necessario, in caso di utilizzo di LMWH in gravidanza, dare esaurienti informazioni alla paziente ed ottenerne il consenso. In alternativa, è possibile l'utilizzo di eparina calcica sottocute che tuttavia pone problemi di somministrazione (emivita più breve) di monitoraggio a dosi terapeutiche, di rischio osteoporotico in caso di somministrazione prolungata. Inoltre, anche per l'eparina calcica esiste sul foglietto illustrativo una raccomandazione che "impone una sorveglianza particolare" nelle donne gravide, senza tuttavia alcuna precisazione in merito. In base ai dati della letteratura scientifica questo gruppo di lavoro ritiene che la UFH non sia a priori da ritenersi più efficace e/o sicura delle LMWH in gravidanza. A differenza di quanto contenuto nei foglietti illustrativi, questo gruppo di lavoro ritiene inoltre che vi sia evidenza scientifica ed esperienza sufficienti per ritenere sicuro l'uso delle LMWH nel puerperio (definito come periodo di 4-6 settimane dopo il parto), compatibile con l'allattamento al seno.

#### **4. Profilassi del tromboembolismo venoso in gravidanza**

Non è generalmente raccomandato uno screening di trombofilia nelle donne gravide.

L'argomento dell'appropriata indicazione alle indagini di trombofilia verrà affrontato da un workshop FCSA 'ad hoc'. Esistono tuttora delle condizioni per le quali non sono disponibili evidenze solide sulle indicazioni ad una profilassi primaria del tromboembolismo venoso (TEV) in gravidanza e sulle eventuali modalità.

E' sempre necessario prima di adottare qualunque strategia di profilassi, valutare il rischio per la donna "on individual basis", ricordando che i principali fattori di rischio di mortalità per TEV in gravidanza sono la storia personale di TEV, il parto operativo, l'obesità, l'immobilizzazione e l'incremento dell'età materna. In tabella 1 sono indicate le diverse categorie di rischio tromboembolico in donne sottoposte a taglio cesareo secondo quanto definito dal Royal College of Obstetricians and Gynaecologist<sup>15</sup>

##### **4.1 Profilassi primaria del tromboembolismo venoso in gravidanza e puerperio: donne senza precedenti eventi tromboembolici**

- 4.1.1** Profilassi con LMWH (da 3.800 a 5.000 U anti-Xa/die SC) durante la gravidanza e nel puerperio in donne con trombofilia "grave" (carezza quantitativa di ATIII, PC, PS, omozigosi per fattore V Leiden o mutazione G20210A della protrombina, o difetti combinati). Le donne con difetto di antitrombina vanno valutate per protocolli a maggiore intensità (vedi punto 4.3)
- 4.1.2** Nelle donne portatrici di fattore V Leiden o mutazione della protrombina G20210A in forma eterozigote, la profilassi eparinica durante la gravidanza, non è strettamente indicata indipendentemente dalla storia familiare, in quanto non esiste sufficiente evidenza
- 4.1.3** Profilassi con LMWH in tutte le donne portatrici di trombofilia nota durante il puerperio (4-6 settimane) eccetto che per le donne con difetto di antitrombina, in cui va preferita

la TAO dopo trattamento iniziale con LMWH o UFH fino al raggiungimento di INR superiore a 2.0 o nelle donne che per qualunque motivo fossero in TAO a lungo termine prima della gravidanza ..

**Tuttavia dal momento che l'impiego della TAO nel puerperio può risultare complesso da attuare e vista la brevità dell'indicazione alla stessa, è preferibile l'impiego della profilassi con eparine, anche al fine di prevenire erronei suggerimenti che talora senza alcun fondamento, sconsigliano l'allattamento in corso di terapia con dicumarolico**

#### **4.2 Profilassi secondaria del tromboembolismo venoso in gravidanza e puerperio: donne con precedenti eventi tromboembolici**

- 4.2.1 Profilassi durante la gravidanza e il puerperio (vedi modalità al punto 4.1.1) in donne con precedente episodio di TEV (TVP e/o EP ) spontaneo con screening di trombofilia negativo.
- 4.2.2 Profilassi durante la gravidanza e il puerperio (vedi modalità al punto 4.1.1) in donne con precedente TEV spontaneo o da causa rimovibile (gravidanza, contraccettivo orale, frattura, apparecchio gessato, chirurgia) e portatrici di trombofilia.
- 4.2.3 In caso di precedente episodio di TEV da causa rimovibile e test di trombofilia negativi non esiste sufficiente evidenza né accordo tra esperti per consigliare la profilassi durante la gravidanza; è raccomandata la profilassi durante il puerperio con LMWH.

Nel caso in cui una donna indagata per trombofilia e risultata negativa abbia avuto comunque un precedente episodio di TEV in gravidanza, il rischio di recidiva sembra tutt'altro che trascurabile<sup>16,17</sup> e pertanto è consigliabile attuare una profilassi in gravidanza come al punto 4.1.1

#### **4.3 Profilassi in donne con deficit eredo-familiare di antitrombina.**

- 4.3.1 Nelle donne con difetto di antitrombina i fallimenti della profilassi eparinica in gravidanza o puerperio segnalati sono generalmente associati a impiego di UFH a dosi basse o tali da non aumentare l'aPTT<sup>18</sup>. E' quindi consigliabile l'impiego di UFH a dosi aggiustate; sull'impiego di LMWH l'esperienza è minore ma sembra ragionevole l'impiego di dosi terapeutiche.
- 4.3.2 Un'alternativa possibile è l'impiego di UFH o LMWH come descritto al punto 4.3.2 fino alla 13° settimana, poi dicumarolico fino alla metà del terzo trimestre, quindi ripassare a UFH o LMWH.
- 4.3.3 E' ragionevole considerare l'impiego in tali soggetti di concentrati di antitrombina al parto per poter ridurre il fabbisogno di eparina e conseguentemente il rischio emorragico. I dati disponibili in letteratura suggeriscono l'impiego di dosi medie di circa 40 UI/Kg, o comunque tali da mantenere livelli minimi di attività funzionale di antitrombina di circa 0.8 U/ml entro due ore dalla somministrazione<sup>19, 20</sup>

#### **4.4 Profilassi in donne con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)**

Riferirsi al capitolo 6 delle Raccomandazioni FCSA nei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi.<sup>21</sup>

#### **4.5 Altri mezzi di profilassi**

- 4.5.1 Calze elastiche vengono generalmente raccomandate in tutte le donne con precedente TEV, sia in gravidanza che nel puerperio
- 4.5.2 La “sorveglianza” clinica viene suggerita da alcune linee-guida internazionali <sup>22</sup> in tutte le donne con trombofilia nelle quali non venga attuata profilassi farmacologica. Tuttavia il termine e le modalità di applicazione di tale sorveglianza restano vaghi. Riteniamo che la principale forma di “sorveglianza” debba consistere in una attenta informazione della paziente ed in una reale disponibilità alla diagnostica d’urgenza, in quanto esami programmati a tempi prefissati non sembrano avere un’adeguata base razionale.

## 5 Profilassi delle complicanze ostetriche in gravidanza

Il ritardo di crescita fetale ed aborti ricorrenti possono essere il risultato di infarti placentari in corso di preeclampsia, di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) ed in pazienti con alcuni disordini trombofilici ereditari.

### 5.1 Trombofilia e complicanze gravidiche

- 5.1.1 Aborti precoci (≤ 14 settimane di gestazione) multipli (3 aborti o più), pregressa preeclampsia grave (caratterizzata da ipertensione gestazionale e proteinuria) o distacco di placenta eseguire screening per sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS) e per trombofilia congenita
- 5.1.2 APS in donne con storia di aborti precoci e multipli (>3), non necessariamente consecutivi, uno o più aborti tardivi, preeclampsia, ritardo di crescita fetale intrauterina o distacco placentare: combinazione di ASA e LMWH a dosi profilattiche o UFH a dosi moderate o basse prima del parto
- 5.1.3 Omozigosi per iperomocisteinemia (MTHFR C677T): supplementi di acido folico prima del concepimento o appena possibile se la gravidanza è già in corso
- 5.1.4 Stato trombofilico congenito e (a) aborti precoci ricorrenti, (b) aborti tardivi, o (c) preeclampsia, o (d) distacco placentare: combinazione di basse dosi di aspirina e LMWH a dosi profilattiche o UFH a dosi basse ed anticoagulanti nel puerperio. Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare un trattamento antitrombotico, in particolare con eparina, in donne con storia di complicanze ostetriche e assenza di APS o trombofilia congenita. Tale approccio va considerato sperimentale e da impiegare nell’ambito di studi controllati.
- 5.1.5 APS in pazienti con storia di TEV (se in TAO a lungo termine): durante la gravidanza, LMWH a dosi terapeutiche o UFH a dosi aggiustate, più basse dosi di ASA; TAO nel puerperio e a lungo termine
- 5.1.6 APS senza precedenti TEV o aborti: uno dei seguenti quattro approcci: sorveglianza, UFH a basse dosi, LMWH a dosi profilattiche e/o ASA a basso dosaggio (da 75 a 162 mg una volta al giorno) (**Grado 2C**)
- 5.1.7 In caso di documentato evento di trombosi placentare è consigliabile la profilassi con LMWH o UFH a basse dosi anche in assenza di APS o di trombofilia.

## 6 Anticoagulazione e parto

In prossimità del parto l'utilizzo dei farmaci anticoagulanti è potenzialmente rischioso. In terapia eparinica si stima che i sanguinamenti materni avvengano intorno al 13% dei casi<sup>23</sup>). Se la madre è in TAO il rischio principale per il feto è quello dell'emorragia intracranica, con un'incidenza stimata intorno al 7%<sup>24</sup>. È noto peraltro che alla nascita il feto può risultare anticoagulato anche se la sospensione della TAO materna è avvenuta 7-10 giorni prima. Pertanto, in tutti i casi in cui vi sia l'indicazione alla terapia anticoagulante, si pongono le seguenti raccomandazioni

- 6.1 Se la paziente assume il dicumarolico in gravidanza, sospendere la TAO almeno 3 settimane prima del parto e passare alla terapia eparinica a dosi piene fino al travaglio
- 6.2 Sospendere l'eparina all'inizio del travaglio in caso di parto vaginale. Se la paziente era in trattamento con UFH dosare l'aPTT ed eventualmente ricorrere al solfato di protamina.
- 6.3 Indicazione al taglio cesareo in caso di parto prematuro o programmazione del parto se sussistono condizioni ostetriche che lo richiedano
- 6.4 In caso di parto vaginale riprendere la terapia con eparina a dosi piene e la TAO dopo 6 ore
- 6.5 In caso di parto con taglio cesareo riprendere la somministrazione dell'eparina a dosi di profilassi dopo 6-12 ore dal parto e in seguito, quando l'emostasi locale sia accertata, proseguire con eparina a dose piena. Attendere la ripresa della TAO fino a cicatrizzazione della ferita chirurgica.

## 7. Terapia del TEV in gravidanza

Il TEV è la maggiore causa di morbosità e mortalità materna, sia in Europa che negli Stati Uniti<sup>25</sup>. Dai dati più recenti si stima che l'incidenza di eventi tromboembolici sia di 0.97/1000 donne-anno-gravidanza e di 7.19/1000 donne-anno-puerperio. Rispetto a donne non gravide della stessa età questo corrisponde ad un rischio di eventi aumentato di 2.5 volte in gravidanza e di 20 volte nel puerperio<sup>26</sup>.

- 7.1 Terapia dell'evento acuto: LMWH a dosi terapeutiche durante tutta la gravidanza o UFH e.v (bolo seguito da infusione continua mantenendo l'aPTT in intervallo terapeutico) per almeno 5 giorni seguito da UFH a dosi aggiustate per il restante periodo di gestazione. L'anticoagulazione va mantenuta per almeno 6 settimane post-partum (**Grado 1C**) o comunque per non meno di tre mesi dopo l'evento acuto.

Sono possibili due alternative:

1. dopo l'iniziale trattamento come appena descritto, si può impiegare LMWH a dosi terapeutiche per il resto della gestazione modificando eventualmente la dose in relazione all'aumento di peso corporeo<sup>27</sup>. L'aggiustamento della dose di LMWH sulla base della determinazione del fattore Xa (in modo da raggiungere livelli di 0.5-1.2 U/ml) non è ritenuto necessaria neppure dalle più recenti linee guida internazionali<sup>22</sup> e può essere riservato solo a casi particolari. Si ricorda inoltre che raramente sono necessari più di un paio di aggiustamenti posologici di LMWH durante l'intera gestazione.
  2. Dopo il trattamento iniziale come sopra nei primi mesi, impiegare LMWH a dosi intermedie per il resto della gravidanza. Questa strategia potrebbe ridurre il rischio emorragico e di osteoporosi.
- 7.2 Prima del parto: interruzione di LMWH o UFH 24 ore prima dell'induzione elettiva del travaglio (**Grado 1C**).
  - 7.3 Nel puerperio (e se necessario, più a lungo successivamente) iniziare e proseguire la TAO con INR target 2.5. Tale terapia, come già detto, è compatibile con l'allattamento al seno. La decisione sulla eventuale prosecuzione della TAO oltre il periodo puerperale si basa sui

consueti criteri della durata del trattamento anticoagulante dopo un episodio tromboembolico venoso (tempo trascorso dall'evento, presenza di fattori di rischio rimovibili o non rimovibili).

## **8 Nuovi farmaci anticoagulanti e gravidanza**

- 8.1 Vi sono per ora pochi dati aneddotici su sicurezza ed efficacia di nuovi farmaci anticoagulanti ed in particolare sul pentasaccaride (fondaparinux). E' stato descritto un modesto passaggio transplacentare del farmaco<sup>28</sup> in 5 donne gravide trattate con fondaparinux 2.5 mg/die. L'attività anti Xa è risultata misurabile nel plasma ombelicale, con una concentrazione di fondaparinux di circa 1/10 di quello materno. Anche se tale concentrazione risulta ben al di sotto di quella richiesta per una adeguata efficacia anticoagulante, è al momento prudenzialmente da ritenere rischiosa per il feto.
- 8.2 Non sono al momento noti effetti di altri farmaci anticoagulanti (inibitori orali del fattore II o del fattore X) e sembra improbabile, a breve e medio termine, che vengano condotte sperimentazioni in gravidanza con tali farmaci. E' pertanto da ritenere che i farmaci anticoagulanti disponibili per l'uso in gravidanza resteranno ancora, per molto tempo, dicumarolici ed eparine, con i limiti ed i problemi esposti in questo testo.



**Tabella 1** Categorie di rischio tromboembolico in donne sottoposte a taglio cesareo (da Royal College of Obstetricians and Gynaecologists <sup>15</sup>)

Basso rischio

- Età < 35 anni
- Anamnesi familiare e personale negativa
- Taglio cesareo elettivo in gravidanza non complicata e in assenza di altri fattori di rischio

Rischio moderato

- Varicosità di grado severo
- Età >35 anni
- Obesità (>80 Kg)
- Parità > 4
- Infezione concomitante
- Preeclampsia
- Immobilità pre-intervento (>4 giorni)
- Patologia concomitante (es. sindrome nefrosica, colite ulcerosa, ecc)
- Parto cesareo urgente in corso di travaglio

Alto rischio

- Presenza di 3 o più fattori di rischio moderato
- Chirurgia addominale o pelvica maggiore (es. cesareo + isterectomia)
- Paralisi agli arti inferiori
- Storia personale o familiare positiva per TVP, EP o trombofilia
- Presenza di anticorpi antifosfolipidi

## Bibliografia

1. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68:122-40
2. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves-A systematic review of the literature., *Arch Inter Med* 2000; 160:191-6
3. Wesseling J, Van Driel D, Heymans H.S.A, Rosendaal F.R et al Coumarins during pregnancy: long term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001; 85:609-13
4. Touwen BCL. Examination of the child with minor neurological dysfunctions. *Clin Dev Med* 1979; 71: 1-141
5. Wong V, Cheng C.H, Chan K.C. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J med Genet* 1993; 45:17-21
6. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, Mutchinick O. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1698-703
7. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93: 570-3
8. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimestre of pregnancy: study by direct blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984; 34: 557-560
9. Forestier F, Sole Y, Aiach M, Gelas MA, Daffos F. Absence of transplacental passage of Fragmin during the second and third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68: 652-6
10. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Inter Med* 1989; 149: 2233-36
11. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS et al. *Thromb Haemost* 1999; 81:668-72
12. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1265-70
13. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del RL, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin, *Thromb Haemost* 1994;71:7-11
14. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R, Coates G, Webber C. Heparin effect on bone density. *Thromb Haemost* 1990; 64:286-9
15. Report of the ROCG Working Party on prophylaxis against thromboembolism in gynnaecology and obstetrics. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London: The College; 1995
16. Pabinger 2005

17. De Stefano & Martinelli dati personali
18. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996 ; 87 : 3531-44
- 19. Lechner K, *Thromb Haemost* 1995; 73:340-8,**
- 20. De Stefano *Thromb Haemost* 1995; 71: 799-800**
21. Raccomandazioni FCSA nei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi (Settembre 2004)".
22. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126:627S-644S
23. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *NEJM* 1986; 315: 1390-93
24. Salazar E, Zajarias A, Butierrez N, Iturbe I. The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants and pregnancy. *Circulation* 1984; 70:1169-77
25. Bonnar J. Can more be done in obstetric and gynecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous thromboembolism? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 784-91.
26. McColl M, Ramsay JE, Tait Rc et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism, *Thromb Haemost* 1997; 8:1183-88
27. **Crowther MA, Spitzer K, Julian J et al. Pharmacokinetic profile of low molecular weight heparin (Reviparin) in pregnant patients: a prospective cohort study *Thromb Res* 2000; 98:133-138**
28. Dempfle CE., *NEJM* 2004, 350:1914-1915