

Giovane casalinga con distorsione della caviglia

La signora Luisa – casalinga di 35 anni da sempre in buona salute – mi chiama per una visita domiciliare perché, in seguito a distorsione non complicata della caviglia, in pronto soccorso le hanno prescritto 15 giorni di gambaletto gessato e, “per stare tranquilli”, una somministrazione/die di eparina a basso peso molecolare (LMWH) per 20 giorni. Circa un anno fa, per analoga distorsione, in altro ospedale le avevano consigliato solo fasciatura stretta per 10 giorni, senza alcun tipo di sostanze eparino-simili.

A questo punto sono io a “non essere tranquillo” perché, oltre a dover spiegare alla signora Luisa che non ha diritto alla rimborsabilità del farmaco, dovrò provvedere a monitorare il rischio di complicanze del trattamento eparinico.

L'ESCALATION DEGLI EPARINICI

Negli ultimi anni, in seguito alla commercializzazione di vari derivati dell'eparina, si è verificato un consistente *shift* di prescrizioni verso le LMWH.

Nel caso delle distorsioni della caviglia questo ha determinato anche un notevole aumento nelle prescrizioni di questi farmaci per vari fattori:

- il timore professionale di complicanze tromboemboliche e quello di cause legali per *malpractice*, nel caso di episodi tromboembolici in pazienti non sottoposti a profilassi;
- la disponibilità delle LMWH che, rispetto all'eparina non frazionata, sembrano avere un minor rischio di emorragie e di complicanze ematologiche a volte fatali – come la trombocitopenia – e garantiscono una migliore compliance grazie alla monosomministrazione/die.

A questo punto sorgono i miei quesiti:

- qual è il rischio di complicanze tromboemboliche (trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare) in una signora sana di 35 anni con distorsione della caviglia?
- esiste un'età e/o condizioni concomitanti che aumentano tale rischio?
- qual è l'appropriatezza dell'eparina in questa paziente?
- qual è il rischio di alterazioni ematologiche gravi (in particolare di trombocitopenia) per le diverse formulazioni di eparina?
- con quale frequenza è opportuno monitorare, attraverso indagini di laboratorio, la possibile insorgenza di alterazioni ematologiche, in particolare della trombocitopenia da eparinici?

Il caso della signora Luisa offre diversi spunti per formulare i cosiddetti “quesiti generici”, per i quali le eventuali risposte fornite dalla letteratura possono essere estrapolate alla maggior parte dei pazienti, senza che la variabile individualità di questi possa influenzare consistentemente l'applicabilità delle informazioni scientifiche.¹ Per tale categoria di quesiti, è opportuno che la ricerca bibliografica venga indirizzata sulle linee guida (LG), relative – nel caso specifico – sia all'appropriatezza delle eparine a basso peso molecolare – *low molecular weight heparin* (LMWH) – sia al loro profilo di sicurezza e

alle modalità di monitoraggio del trattamento.

Dalla pagina *Getting Evidence*² del sito **GIMBE**[®] accedo alla *National Guideline Clearinghouse* (NGC) – vedi Appunti per la ricerca bibliografica, pag. 49 – e utilizzando il termine *low molecular weight heparin* ritrovo un certo numero di citazioni, tra le quali risalta la *Consensus Conference* dell'*American College of Chest Physicians* sulla terapia antitrombotica.³ Gli strumenti offerti dalla NGC mi consentono rapidamente di verificare che la LG è di buon livello metodologico (vedi note di Metodologia Clinica, pag. 47), per cui decido di esa-

minarne i contenuti relativamente all'area d'interesse. Le tabelle 1, 2, 3 riportano, rispettivamente, la prevalenza di eventi tromboembolici in relazione al livello di rischio, le condizioni che permettono di assegnare i pazienti a una specifica categoria di rischio, e i fattori che lo modificano nel paziente individuale.

Queste informazioni mi consentono di rispondere ai primi tre quesiti, infatti:

- il rischio tromboembolico nelle distorsioni della caviglia è inesistente (tabella 2);
- la signora Luisa non ha alcun fattore di rischio aggiuntivo (tabella 3);
- la prescrizione della LMWH è sicuramente inappropriata.

Effettuo anche una ricerca sul MEDLINE – che oggi contiene oltre 11 milioni di citazioni bibliografiche – e verifico che la strategia "*Heparin, Low Molecular*

Weight"[MESH] AND *ankle* [MESH]" non produce alcuna citazione. Questo testimonia ulteriormente che non esiste alcun razionale scientifico alla prescrizione di anticoagulanti nelle distorsioni e/o fratture della caviglia, perché il rischio tromboembolico in tali situazioni è inesistente.

Per ciò che concerne gli effetti collaterali delle LMWH e la frequenza del monitoraggio con indagini di laboratorio, nessuna delle LG identificate attraverso la NGC risponde a tali quesiti. Pertanto, effettuo una ricerca su MEDLINE utilizzando la strategia "*Heparin, Low Molecular Weight*"[MESH] AND *drug monitoring* [mh] AND *practice guideline* [pt]", e identifico la *Consensus Conference del College of American Pathologists (CAP)* sul monitoraggio del trattamento anticoagulante⁴.

Attraverso la pagina del sito **GIMBE**[®] che raccoglie le

Tabella 1 - Prevalenza di eventi tromboembolici in relazione al livello di rischio³

Evento	Livello di rischio			
	Basso	Moderato	Elevato	Molto elevato
Trombosi venosa distale (%)	2	10 - 20	20 - 40	40 - 80
Trombosi venosa prossimale (%)	0,4	2 - 4	4 - 8	10 - 20
Embolia polmonare (%)	0,2	1 - 2	2 - 4	4 - 10
Embolia polmonare fatale (%)	0,002	0,1-0,4	0,4-1,0	1 - 5

Tabella 2 - Valutazione del rischio tromboembolico nel paziente individuale ed efficacia degli interventi preventivi³

Livello di rischio	Caratteristiche	Profilassi
Basso	- Età < 40 anni, assenza di fattori di rischio, chirurgia minore non complicata	- Nessuna, solo mobilizzazione precoce
Moderato	- Chirurgia (minore o maggiore) in pazienti 40-60 anni, senza fattori di rischio TE aggiuntivi. - Chirurgia maggiore in pazienti < 40 anni senza fattori di rischio TE aggiuntivi - Chirurgia minore in pazienti con fattori di rischio TE	- Eparina a basse dosi (5000 UI ogni 12 ore) oppure LMWH (1750-3100 UI ogni 24 ore) - Compressione pneumatica intermittente e calze elastiche
Elevato	- Chirurgia maggiore in pazienti > 60 anni senza fattori di rischio TE aggiuntivi - Chirurgia maggiore in pazienti 40-60 anni con fattori di rischio TE - Pazienti con infarto acuto del miocardio e pazienti non chirurgici con fattori di rischio TE	- Eparina a basse dosi (5000 UI ogni 8 ore) oppure LMWH (4000-5000 UI ogni 24 ore) - Compressione pneumatica intermittente e calze elastiche
Molto elevato	- Chirurgia maggiore in pazienti > 40 anni con pregresso episodio TE o neoplasia in atto o condizioni di ipercoagulabilità - Chirurgia ortopedica elettiva agli arti inferiori (anca, ginocchio) o frattura di femore - Stroke, pazienti politraumatizzati o mielolesi.	- Eparina a basse dosi (5000 UI ogni 12 ore) oppure LMWH (4000-5000 U ogni 24 ore) - Compressione pneumatica intermittente (+ eparina a basse dosi o LMWH) ed eparina a dosi aggiustate

TE= tromboembolico LMWH= eparina a basso peso molecolare

Tabella 3 - Fattori di rischio che modificano il rischio tromboembolico nel paziente individuale³

- Età > 40 anni
- Allettamento prolungato o paralisi arti inferiori
- Pregresso episodio tromboembolico
- Neoplasia
- Chirurgia maggiore (in particolare interventi addominali, sulla pelvi, agli arti inferiori)
- Obesità
- Vene varicose
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Infarto acuto del miocardio
- Stroke
- Frattura della pelvi, del femore, della gamba
- Catetere venoso centrale
- Malattie infiammatorie dell'intestino
- Sindrome nefrosica
- Uso di estrogeni

LG delle società scientifiche⁵ raggiungo il sito del CAP e recupero il testo integrale della LG, la cui qualità metodologica sembra inferiore a quella dell'ACCP: infatti, il gruppo di lavoro è monodisciplinare e gli strumenti per la ricerca bibliografica sono descritti sommariamente, mentre esiste un grading esplicito delle raccomandazioni. Per ciò che riguarda gli effetti collaterali delle LMWH, la LG riporta che la maggior parte dei trials⁶⁻¹⁰ ha riportato incidenze di emorragie severe e/o piastrinopenie gravi uguali o inferiori a quelli dell'eparina non frazionata. In particolare, nel trial di Hull e coll,¹¹ si sono verificate 11/219 emorragie maggiori nei pazienti trattati con eparina non frazionata, e 1/213 in quelli trattati

con LMWH; mentre, nel trial di Warkentin e coll,¹² la piastrinopenia fu evidenziata in 9/332 pazienti trattati con eparina non frazionata e in nessuno dei 335 trattati con LMWH.

Relativamente al monitoraggio del trattamento con LMWH, il CAP fornisce le seguenti raccomandazioni:

- **Monitoraggio efficacia:** i pazienti clinicamente stabili trattati con LMWH per la profilassi di episodi tromboembolici non richiedono alcun monitoraggio di laboratorio (ad esempio, attraverso il tempo di tromboplastina parziale attivata).
- **Monitoraggio effetti collaterali:** anche se l'incidenza di piastrinopenia severa sia molto bassa, è consigliabile che in tutti i pazienti sottoposti a trattamento con LMWH, si effettui una conta piastrinica, anche se non è conosciuta la frequenza ottimale di tale monitoraggio.

In conclusione, le evidenze scientifiche dimostrano in maniera unanime che le LMWH rappresentano una "vera novità" nel mercato del farmaco. Infatti, i trial hanno confermato che le caratteristiche farmacocinetiche delle LMWH determinano – rispetto all'eparina non frazionata – reali vantaggi clinici, quali:

- la necessità di un minor numero di somministrazioni/die, che migliora la compliance;
- un effetto anticoagulante indipendente dalle fluttuazioni proteiche (in particolare delle proteine di fase acuta) e pertanto più costante, prevedibile e riproducibile;
- il monitoraggio attraverso il tempo di tromboplastina parziale (PTT) non necessario;
- un'incidenza di gravi emorragie lievemente inferiore;
- un rischio minimo di trombocitopenie severe.

In ogni caso, l'equivalenza terapeutica della LMWH con l'eparina non frazionata, insieme alla sua maneggevolezza, non devono incoraggiarne l'utilizzo indiscriminato, ma il farmaco deve sempre essere prescritto dopo adeguata valutazione del rischio tromboembolico nel paziente individuale.

- Considerato che il rischio tromboembolico della signora Luisa è inesistente, non esiste alcuna motivazione alla prescrizione di LMWH, né di altri farmaci eparino-simili.
- Nei pazienti candidati alla profilassi tromboembolica con LMWH:
 - non è necessario monitorare il trattamento con il PTT
 - è potenzialmente utile eseguire periodicamente la conta piastrinica, ma non si conosce la frequenza ottimale di tale monitoraggio.

Antonino Cartabellotta
 GIMBE® - Gruppo Italiano
 per la Medicina Basata sulle Evidenze

Franco Del Zotti
 Medico di Medicina Generale, Verona

BIBLIOGRAFIA

1. McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB. Integrating Research Evidence With the Care of the Individual Patient. *JAMA* 2000;283:2829-36
2. **GIMBE**[®] - Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze: Getting Evidence. Disponibile a: <http://www.gimbe.org/Praticare-EBM/Quick-access.htm>
3. Fifth ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1998 Nov;114(5 Suppl):439S-769S.
4. Laposata M, Green D, Van Cott EM, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anti-coagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:799-807. Available at: ftp://ftp.cap.org/archives/arpa_122_09_0799.pdf
5. **GIMBE**[®] - Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze: Linee Guida. Disponibile a: <http://www.gimbe.org/Link/Linee-guida.htm>
6. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994;309:299-304.
7. Hirsh J, Siragusa S, Cosmi B, Ginsberg JS. Low molecular weight heparins (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995;74:360-3.
8. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83:14-9.
9. 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;130:800-9.
10. 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: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-8.
11. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;326:975-82.
12. 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: 1330-5.