



Appunti di appropriatezza prescrittiva



Focus su: *EBPM e Fondaparinux*

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) e il fondaparinux hanno gradualmente sostituito, nella pratica clinica, l'eparina non frazionata (ENF) per le loro proprietà farmacologiche - cliniche. Tra queste un'emivita più lunga (minori somministrazioni), una biodisponibilità maggiore (risposta anticoagulante più prevedibile), un effetto anticoagulante dose-dipendente (che rende possibile un loro impiego a dosi fisse in rapporto al peso corporeo) e la somministrazione sottocutanea.

Le EBPM sono ottenute dall'eparina standard mediante frazionamento con metodi chimici o enzimatici e hanno un peso molecolare variabile tra 1000 e 10000 dalton (valore medio tra 4000 e 6000).

Alle EBPM si affianca, nella pratica clinica, anche il fondaparinux, molecola di sintesi analoga alla catena pentasaccaridica dell'eparina, dotata di azione anticoagulante simile a quella delle EBPM, anche se con meccanismo d'azione diverso.

L'eparina agisce aumentando la velocità della reazione trombina-antitrombina servendo da stampo catalitico a cui si legano sia l'inibitore che la proteasi. Il complesso Eparina - Antitrombina accelera il blocco sia del fattore II Attivato (Trombina) che del Fattore X Attivato (oltre che il blocco del Fattore XII attivato, XI attivato, IX, VIII e V attivato), impedendo la trasformazione del fibrinogeno in fibrina con effetto di blocco (reversibile) del sistema emostatico. Fondaparinux si lega in modo esclusivo all'antitrombina, ne induce un cambio conformazionale che ne moltiplica notevolmente l'affinità per il fattore X attivato potenziando l'attività di neutralizzazione di tale fattore; blocca la cascata della coagulazione plasmatica e inibisce la formazione di trombina e conseguentemente del trombo.

Le EBPM in commercio in Italia sono: **enoxaparina, parnaparina, bemiparina, dalteparina, reviparina** disponibili come sali di sodio e **nadroparina** (sale di calcio); il dosaggio è espresso in Unità Internazionali (U.I.) per attività anti-Xa. Il fondaparinux è commercializzato come sale sodico e il dosaggio è espresso in mg.

Controindicazioni all'uso dell'eparina: difetti del processo emostatico (difetto della coagulazione, piastrinopatia o piastrinopenia < 80x10⁹/L), ulcera peptica in atto, emorragia cerebrale recente, ipertensione grave non controllata, insufficienza epatica grave, presenza di varici esofagee, traumi maggiori o recenti interventi neurochirurgici od oculari, storia di trombocitopenia indotta da eparina. Le EBPM a dosi terapeutiche devono essere utilizzate con cautela in presenza di grave insufficienza renale.

La complicanza più frequente della terapia eparinica è l'emorragia.

Evento raro, ma con morbilità e mortalità elevate è la piastrinopenia che richiede la sospensione del trattamento con EBPM e passaggio alla terapia con anticoagulanti orali. Altre complicanze maggiori possono essere: osteoporosi e ipersensibilità cutanea locale, reazioni anafilattoidi, iperpotassiemia ed elevazione delle transaminasi. Reazioni avverse comuni sono orticaria, ematomi e dolore al sito di iniezione; questi sintomi si risolvono in pochi giorni.

Alla base di una prescrizione appropriata delle EBPM, ci sono un preciso inquadramento del paziente, il rispetto delle indicazioni autorizzate e della durata del trattamento.

Indicazioni d'uso

Le EBPM sono indicate nella prevenzione e trattamento della trombosi venosa (TV) e nel trattamento delle sindromi coronariche acute (vedi sintesi indicazioni nella pagina seguente e tabella allegata).

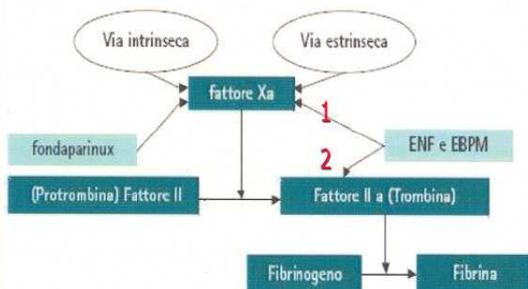
Criteri per la scelta di tipo e dose sono:

- il rischio trombotico ed emorragico intrinseco del paziente o correlato alle condizioni cliniche o alle eventuali procedure (rischio del paziente);
- l'efficacia relativa delle differenti preparazioni e dosi di eparina e il relativo rischio emorragico ad esse associato (rischio eparinico).

L'**appropriatezza d'uso** di un'eparina si ha quando:

- il medicinale viene effettivamente utilizzato in un paziente a **forte rischio TVP**, senza sottovalutare le conseguenze di una mancata profilassi o trattamento;
- si limita la terapia alle **indicazioni autorizzate**, rispettando i **tempi** previsti per la **durata del trattamento**, così da evitare l'esposizione del paziente ai potenziali rischi collegati alla prolungata terapia con eparine.

Parte finale della cascata coagulativa, inibizione farmacologica



1. Dal Cortivo. Eparina standard, EBPM e fondaparinux: utilizzo e prescrizioni in MMG. Dialogo sui Farmaci 2007; 6-262-9
 2. Farmaci antitrombotici. Treatment Guidelines 2012; 10 (2): 13-4.
 3. Il MMG e la gestione della TVP. Dialogo sui Farmaci 2004; 2: 68-78
 4. Scelta dei farmaci per la piastrinopenia indotta da eparine. The Medical Letter 2012; 15: 63.

Principali indicazioni delle EBPM e fondaparinux

	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Parnaparina	Reviparina	Fondaparinux
Profilassi TE chir. Ortopedica	X						X
Profilassi TE chir. Generale	X						X
Prevenzione di TEV in pazienti di pertinenza medica ad alto rischio di TEV, immobilizzati a causa di patologia acuta							X
Profilassi TVP chir. Ortopedica		X	X	X		X	
Profilassi TVP chir. Generale		X	X	X	X	X	
Profilassi TVP nei pazienti a rischio maggiore			X		X	X	
Prevenzione della coagulazione extracorporea in corso di emodialisi		X	X	X			
Prevenzione degli eventi acuti in angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA)						X	
Trattamento delle TVP	X	X	X	X	X	X	X
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non Q		X	X	X			
Trattamento infarto miocardio associato a soprallivellamento del tratto ST (STEMI.)			X				X
Trattamento angina instabile e infarto miocardio senza soprallivellamento del tratto ST in pazienti nei quali un approccio invasivo urgente non è indicato							X
Trattamento infarto miocardio associato a sopra livellamento del tratto ST in pazienti in terapia con trombo embolici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre terapie di riperfusione							X

Fonte dati RCP dei medicinali - CFT Farmadati Italia aggiornata al 17/07/2013

EBPM

Utilizzo off label

Tutte le terapie con EBPM, non ricomprese nelle schede tecniche, sintetizzate nella tabella allegata a questo opuscolo (allegato 1) rientrano negli usi **Off Label**. Tra i principali utilizzi fuori indicazione delle EBPM si evidenzia l'impiego:

- in gravidanza
- nei pazienti oncologici
- quale terapia ponte.

Le terapie off label non possono essere mai prescritte su ricettario SSN.



Il MMG e la Terapia Ponte. Quando i pazienti che assumono farmaci antitrombotici devono sottoporsi ad intervento chirurgico o ad altra procedura invasiva, si pone il problema di una temporanea interruzione (pre e post intervento) della terapia in atto con anticoagulanti antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo) o con farmaci antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico, clopidogrel, ticlopidina ed altri) per evitare processi emorragici. La somministrazione di un anticoagulante a breve durata di azione, di solito un'eparina, nel corso dell'interruzione temporanea della terapia anticoagulante orale è definita come **terapia ponte o bridging therapy**.

Obiettivi della terapia ponte:

- ridurre al livello più basso il rischio di tromboembolismo durante il periodo in cui la terapia anticoagulante orale è sconsigliata o controindicata;
- ridurre al minimo il rischio di sanguinamento perioperatorio.

Quale ruolo per il MMG?

- i pazienti spesso iniziano la terapia a domicilio e il MMG è direttamente coinvolto nella gestione e sorveglianza di questa procedura;
- il MMG conosce l'anamnesi del paziente, l'eventuale precedente terapia con EBPM e il tempo trascorso da essa, dato fondamentale per monitorare il rischio di piastrinopenia eparinica;
- il MMG verifica l'effettiva comprensione delle raccomandazioni suggerite al paziente e della sua adesione alle procedure prefissate; collabora con lo specialista ospedaliero per il controllo del valore INR il giorno prima dell'intervento/ricovero; raccomanda l'ora precisa dell'ultima somministrazione di eparina;
- il MMG è coinvolto nella gestione post operatoria del paziente. Si accorderà con il centro TAO per la corretta ripresa della terapia e la contemporanea somministrazione di EBPM fino ad ottenere un INR compreso tra 2 e 3.

Per i pazienti in cura presso le strutture dell'ASL VC, è stabilita una specifica procedura per la prescrizione e la distribuzione diretta delle EBPM nella terapia ponte (allegato 2).

Utilizzo ai sensi della legge 648/96 — nadroparina in oncologia

A giugno 2011, la nadroparina è stata inserita nella lista AIFA dei farmaci oncologici autorizzati ai sensi della legge 648/96, con l'indicazione: utilizzo nella profilassi delle TVP in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KORANA >3). La prescrizione deve essere effettuata dallo specialista oncologo o ematologo e il farmaco è erogato in distribuzione diretta.

CONSUMI DELLE EBPM IN ITALIA



Secondo l'ultimo rapporto annuale disponibile dell'Osservatorio Nazionale dei Medicinali (OsMed 2011), tra i farmaci del sangue ed organi emopoietici, le EBPM sono la categoria che incide maggiormente sulla spesa territoriale (4,3 euro pro capite), con un aumento rispetto al 2010 sia di spesa (+2,5%) sia come quantità prescritte (+3,1%).

Dai confronti 2011 vs 2010: l'**enoxaparina** è l'EBPM al primo posto come prescrizione (2,8 DDD/1000 abitanti die) sia come spesa territoriale (2,6 euro pro capite), mostrando un aumento di spesa e consumi circa dell'11%. Si segnala invece una diminuzione dei consumi di **nadroparina e parnaparina** (- 11,2% e -12,1%).

Per quanto riguarda il **fondaparinux**, la prescrizione territoriale è pari a 0,1 DDD/1000 abitanti die e registra una diminuzione del -27,9%.

L'**eparina non frazionata (ENF)** costa di più (+20,8%) pur in presenza di una riduzione dei consumi (-19,4%); questo è dovuto ad un aumento dei prezzi e del costo medio per DDD (+ 33,6% e +49,9%).

Nel periodo gennaio - settembre 2012, nel contesto dell'assistenza farmaceutica convenzionata, le EBPM e l'ENF rappresentano la categoria terapeutica (tra i farmaci del sangue ed organi emopoietici) al primo posto in termini di spesa (3,3 euro pro capite). Enoxaparina è inoltre il primo principio attivo della categoria sangue ed organi emopoietici ad essere compreso nell'elenco dei primi 30 principi attivi a maggiore incidenza sulla spesa farmaceutica convenzionata.

Fonte dati — L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011 e Rapporto nazionale gennaio - settembre 2012

CONSUMI TERRITORIALI DELLE EBPM NELL'ASL VC

ANNO 2012 EBPM SSN	SPESA NETTA SSN x 1000 AB. RES.			DDD x 1000 AB. RES. DIE		
	ASL VC	PIEMONTE	ITALIA	ASL VC	PIEMONTE	ITALIA
ENOXAPARINA	2.039,94	2.363,88	2.426,08	2,36	2,79	2,92
NADROPARINA	979,84	1.448,56	894,57	1,01	1,54	0,95
PARNAPARINA	524,84	548,86	236,36	0,52	0,55	0,24
DALTEPARINA	30,89	54,20	125,03	0,04	0,06	0,17
REVIPARINA	6,34	29,24	106,11	0,01	0,04	0,12
BEMIPARINA	5,08	28,15	60,97	0,01	0,03	0,07

Tabella 1. Dati di spesa e consumo EBPM — Fonte IMS Sfera Healths



Dall'analisi dei dati di spesa e di consumo delle EBPM in regime SSN, relativi all'anno 2012, nell'ASL VC si evidenzia un utilizzo lievemente inferiore rispetto alla media regionale e

nazionale.

Tra le EBPM più prescritte c'è l'enoxaparina, in linea con i dati OsMed. A differenza dei dati nazionali si evidenzia, nell'ASL VC, un consumo nettamente inferiore di bemiparina, reviparina e dalteparina; mentre la parnaparina sia

nell'ASL VC che in Regione Piemonte ha prescrizioni superiori a quelle nazionali.

Non sono stati presi in considerazione la spesa e i consumi di fondaparinux, visti i differenti regimi distributivi vigenti nelle varie regioni italiane. In Regione Piemonte il farmaco è erogato in regime di distribuzione per conto (DPC)



Sintesi Normativa



Estensione delle indicazioni del medicinale Pradaxa® (dabigatran etexilato)

Pradaxa® (dabigatran etexilato) anticoagulante orale già autorizzato per la *prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio* ha ottenuto un'estensione delle indicazioni. La nuova indicazione terapeutica di dabigatran è prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio:

- precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica (ES);
- frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40%;
- insufficienza cardiaca sintomatica, \geq classe 2 della classificazione della New York Heart Association (NYHA);
- età \geq 75 anni;
- età \geq 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.

La nuova indicazione è applicabile ai dosaggi 110 mg (Determina AIFA 495/2013) e al dosaggio 150 mg (Determina AIFA 496/2013). Per questa nuova indicazione Pradaxa® è classificato in A-PHT, richiede ricetta RRL e piano terapeutico di specialisti cardiologi, neurologi, internisti, geriatri o ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi.

In Regione Piemonte il farmaco, per questa indicazione è distribuito in regime di Distribuzione per Conto (DPC).

Ripristino piano terapeutico per i medicinali a base di clozapina

L'AIFA con la Determina 602/2013, pubblicata sulla G.U. n. 157 del 6.07.2013, ha modificato le condizioni e le modalità di impiego dei medicinali a base di clozapina, reintroducendo la "prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi e piano terapeutico". Pertanto, i medicinali a base di clozapina possono essere prescritti dal MMG con attestazione di conta e formula leucocitaria, in seguito a redazione di piano terapeutico dello specialista psichiatra o neuropsichiatra .

Modalità e condizioni di impiego delle eparine in PHT

L'AIFA con la Determina 662/2013, pubblicata sulla G.U. n. 175 del 27.07.2013, ha limitato le condizioni e le modalità di impiego delle eparine (EBPM, eparina calcica e sodica) in PHT alle seguenti indicazioni: *profilassi della TVP e continuazione della terapia iniziata in ospedale, sia dopo intervento ortopedico maggiore, che dopo intervento di chirurgia generale maggiore*. Tutte le altre indicazioni delle eparine, autorizzate e in regime di rimborso, non rientrano nel PHT.



In Regione Piemonte i medicinali classificati in fascia A – PHT (prontuario della continuità terapeutica ospedale territorio) sono forniti ai pazienti in regime di Distribuzione per Conto (DPC).

Per approfondimenti sui farmaci in PHT è possibile consultare il sito sottostante:

<http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms/farmaceutica/farmaci-pht-distribuzione-per-conto.html>



A.S.L. VC
Azienda Sanitaria Locale
di Vercelli

Appunti di appropriatezza prescrittiva

S.C. Farmaceutica Territoriale
Corso M. Abbiate, 21
13100 Vercelli

Tel.: 0161593-920/938
Fax: 0161-593922

E-mail: farmacia.territoriale@aslvc.piemonte.it