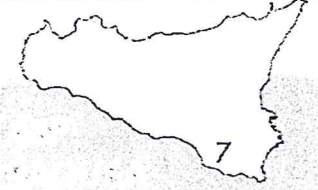




AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN
OSTETRICIA

| | | | |
|---------------------------------|--|--|--|
| Rev. 00/RM Del 21/04/2016 | Approvata da: Comitato Rischio Clinico | Verificato da: Direttore Sanitario Aziendale Dott. G. Drago | Autorizzato alla diffusione da: Direttore Generale Dott. M. Aricò |
| Pag. 1 di 19 | | <i>Comitato Rischio Clinico</i> | |

| | | |
|---|--|---|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <h2>PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</h2> | <p>EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016</p> <p>Pag. 2 di 19</p> |
|---|--|---|

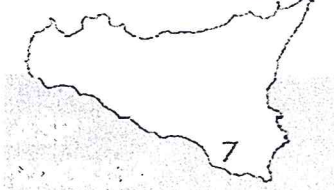
INDICE

| | |
|---|----|
| 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE | 4 |
| 2. PERSONALE INTERESSATO | 4 |
| 3. PAROLE CHIAVE | 4 |
| 4. MODALITA' OPERATIVE..... | 4 |
| 4.1 PREMESSA..... | 4 |
| 4.2 TROMBOFILIA: USO DI CONTRACCETTIVI ORALI E TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA | 5 |
| 4.3 TEV E GRAVIDANZA..... | 6 |
| 4.3.1 Rischio di TEV in gravidanza..... | 6 |
| 4.3.2 Diagnosi | 8 |
| 4.3.3 Profilassi del TEV in gravidanza e nel puerperio..... | 9 |
| 4.3.4 Eparine a basso peso molecolare | 10 |
| 4.3.5 Rischio di TEV nel parto cesareo e regimi di profilassi..... | 11 |
| Rischio basso..... | 12 |
| Mobilizzazione precoce..... | 12 |
| Rischio moderato..... | 12 |
| Calze elastiche a compressione..... | 12 |
| graduata, | 12 |
| ENF a basse dosi o | 12 |
| EPBM a dosi profilattiche..... | 12 |
| Rischio alto..... | 12 |
| EFN o EPBM a | 12 |
| dosi aggiustate, | 12 |
| eventuale Terapia Anticoagulante..... | 12 |
| Orale, | 12 |
| calze elastiche a compressione..... | 12 |
| graduata | 12 |
| 4.3.6 Trombofilia e complicanze gravidiche | 12 |
| 4.3.7 Diagnosi | 13 |
| 4.3.8 Profilassi delle complicanze gravidiche associate a trombofilia..... | 14 |
| 5. RIFERIMENTI NORMATIVI E/O BIBLIOGRAFICI | 15 |
| 6. <u>ELENCO DOCUMENTI COLLEGATI ALLA PROCEDURA</u> | 17 |

| | | |
|---|--|---|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <h2>PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</h2> | <p>EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016</p> <p>Pag. 3 di 19</p> |
|---|--|---|

TABELLA REVISIONI

| N° Rev. | Data Revisione | Tipo di modifica | Elaborazione | Verifica | Approvazione |
|------------|-------------------|---|--------------------------------|----------------|--------------|
| 0 | 09/12/2004 | Prima emissione | Dr. Bennardello Dr. Cabibbo | Dr. Garozzo | Dott. Bonomo |
| 1 | 25/09/2012 | Unificazione ASP 7, Inserimento parole chiave, Aggiornamento bibliografia | Dr. Bennardello | Dr. Garozzo | Dott. Bonomo |
| 2 | 25/04/2016 | Inserimento scheda di valutazione del rischio tromboembolico in gravidanza e puerperio e valutazione del rischio trombotico post parto cesareo | Dr Cabibbo | Dr Bennardello | Dr Garozzo |

| | | |
|---|---|---|
|  <p data-bbox="183 324 478 403">Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <h2 data-bbox="550 201 1189 291">PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</h2> | <p data-bbox="1244 179 1380 257">EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016</p> <p data-bbox="1244 302 1380 324">Pag. 4 di 19</p> |
|---|---|---|

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente procedura descrive le modalità di profilassi antitrombotica da applicare alle donne con fattori di rischio per TromboEmbolismo Venoso (TEV) durante il decorso della gravidanza e il percorso diagnostico-terapeutico delle patologie ostetriche associate alla presenza di anomalie trombofiliche.

La procedura, inoltre, descrive il rischio di TEV derivante dall'uso dei contraccettivi orali e della terapia ormonale sostitutiva.

2. PERSONALE INTERESSATO

DIRM -SIMT= Dirigente Medico Ambulatorio Emostasi e Trombosi

DIRM - OST= Dirigente Medico Ostetricia e Ginecologia

PI = Personale infermieristico

3. PAROLE CHIAVE

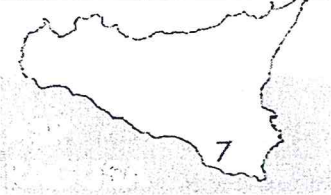
Poliabortività, estroprogestinici, TEV,

4. MODALITA' OPERATIVE

4.1 PREMESSA

La gravidanza e il puerperio rappresentano le principali occasioni di rischio per il TEV, e potenzialmente per l'embolia polmonare (EP), a cui le donne sono esposte nel corso della loro vita.

L'incidenza annua di TEV è 10 volte più elevata nella gravidanza e nel puerperio (0,7-1,3 eventi /1.000 donne) che nella popolazione generale di donne in età fertile non gravide (1 evento /10.000 donne). La presenza di anomalie trombofiliche congenite o

| | | |
|---|---|---|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <p>PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</p> | <p>EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016 Pag. 5 di 19</p> |
|---|---|---|

acquisite (come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi) aumenta tale rischio in maniera esponenziale.

La presenza, inoltre, di cause congenite e/o acquisite di trombofilia può essere associata ad un'aumentata incidenza di complicanze gravidiche, quali poliabortività, preeclampsia, morte endouterina del feto, ritardo di crescita del feto. Vi sono chiare evidenze a riprova del ruolo patogenetico svolto dai difetti trombofilici che si estrinsecano in un danno vascolare a carico del trofoblasto o del circolo placentare.

4.2 Trombofilia: uso di contraccettivi orali e terapia ormonale sostitutiva

Il trattamento con contraccettivi orali (CO) si associa ad un aumentato rischio di TEV. I contraccettivi orali inducono uno sbilanciamento dell'equilibrio emostatico in senso protrombotico simile a quello della gravidanza, in quanto si ha l'incremento di alcuni fattori procoagulanti e la depressione di alcuni inibitori fisiologici della coagulazione.

Il rischio relativo di TEV nelle utilizzatrici di CO è aumentato di 2-4 volte per i prodotti di II generazione (contenenti levonorgestrel come progestinico), di 3-6 volte per i prodotti di III generazione (contenenti desogestrel o gestodene come progestinico) rispetto alle donne non utilizzatrici.

Il rischio trombotico è più alto nelle nuove utilizzatrici nel primo anno di terapia: l'incidenza è di 12 casi /10.000 per i CO di II generazione e di 32/10.000 per quelli di III generazione contro i 2/10.000 osservati in donne in età fertile che non fanno uso di contraccezione orale.

L'incremento del rischio si manifesta entro 4 mesi dall'inizio della terapia, non si modifica a seconda della durata del trattamento e termina entro 3 mesi dalla sospensione. Il rischio relativo di TEV associato alla terapia estroprogestinica non viene modificato in modo significativo dall'età, dalla presenza di ipertensione arteriosa, dal dosaggio di estrogeno. Viceversa il body mass index (BMI) risulta essere un fattore di rischio indipendente per TEV ed il rischio associato ai CO è maggiore nelle donne con BMI > 25.

| | | |
|---|--|---|
|  <p data-bbox="172 309 466 394">Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <p data-bbox="539 188 1177 277">PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</p> | <p data-bbox="1241 159 1369 248">EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016</p> <p data-bbox="1233 277 1374 309">Pag. 6 di 19</p> |
|---|--|---|

L'uso di anticoncezionali amplifica il rischio trombotico nelle donne affette da trombofilia genetica con un effetto moltiplicativo più che additivo.

Anche la terapia ormonale sostitutiva (HRT) post-menopausa induce un aumento di 2-4 volte del rischio di TEV rispetto alle non utilizzatrici, indipendentemente dalla via di somministrazione (orale o transdermica). Analogamente a quanto rilevato per i CO, anche la HRT ha un effetto moltiplicativo sul rischio di TEV nelle donne con trombofilia.

Uno screening trombofilico di massa delle donne candidate all'utilizzo di CO o di HRT non è proponibile per l'elevato numero di soggetti da testare e per i relativi costi: in base a studi sulla stima dell'incidenza del Fattore V Leiden, si calcola che per evitare un episodio di TEV si dovrebbe sconsigliare l'uso dei COC a 350 donne con fattore V Leiden che sarebbero identificate su una popolazione di 12.000 soggetti.

Lo screening per trombofilia va eseguito invece nelle donne con familiarità per trombosi. Nelle donne che sviluppano eventi trombotici durante un trattamento con CO, va eseguito uno screening per trombofilia e vanno considerati metodi contraccettivi alternativi.

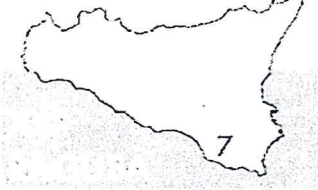
Sulla base di quanto sopra la CO e la HRT sono sconsigliate nelle donne con storia personale o familiare di TEV o con fattori di rischio vascolare (obesità, insufficienza venosa severa, ipertensione, fumo).

Considerare metodi contraccettivi alternativi in donne con test positivi per trombofilia in assenza di storia personale di TEV, oppure considerare l'uso di CO contenenti progestinici di seconda generazione dopo una accurata valutazione con la donna del rapporto rischio/beneficio.

Dove non sia possibile sospendere l'uso dei CO, le pazienti vanno valutate come soggetti ad alto rischio tromboembolico e opportunamente trattate in profilassi con EPBM, qualora sussistano fattori di rischio aggiuntivo.

4.3 TEV e gravidanza

4.3.1 Rischio di TEV in gravidanza

| | | |
|---|--|---|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <h2>PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</h2> | <p>EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016</p> <p>Pag. 7 di 19</p> |
|---|--|---|

Il TEV in gravidanza è una delle principali cause di morbosità e di mortalità nei Paesi industrializzati.

I principali fattori di rischio di TEV in gravidanza sono:

- Età > 35 anni
- Peso > 80 Kg
- Anomalie trombofiliche congenite o acquisite
- Storia personale o familiare di TEV
- Pluriparità
- Immobilizzazione
- Insufficienza venosa severa
- Patologie associate (nefrosi, colite ulcerosa, infezioni)
- Pre-eclampsia
- Iperemesi / disidratazione
- Viaggi di lunga durata in aereo
- Parto cesareo (elettivo o in urgenza in corso di travaglio)
- Fumo
- Interventi chirurgici
- Traumi

Le anomalie trombofiliche congenite o acquisite (tabella I) sono individuabili in circa il 50% dei casi di TEV in gravidanza/puerperio: in tale contesto il TEV può essere la prima manifestazione di uno stato trombofilico misconosciuto.

| |
|--|
| Difetti di proteina C |
| Difetti di proteina S |
| Difetti di antitrombina |
| Resistenza alla proteina C attivata (Fattore V Leiden) |
| Mutazione G20210A del gene della protrombina |
| Iperomocisteinemia moderata (da omozigosi per la mutazione del gene della MTHFR) |
| Difetti combinati |
| Disfibrinogenemie |
| Difetti di plasminogeno |
| Sindrome da anticorpi antifosfolipidi |

| | | |
|---|--|---|
|  | PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA | EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016 Pag. 8 di 19 |
|---|--|---|

Tabella I Anomalie trombofiliche congenite e acquisite

4.3.2 Diagnosi

Sebbene la storia familiare positiva non rappresenti un criterio assoluto, in presenza di anamnesi familiare positiva (cioè in presenza di un familiare di primo grado con TEV < 40 anni o idiopatico) per eventi tromboembolici, è utile effettuare, prima del concepimento, le seguenti indagini:


- PT
- APTT
- Fibrinogeno
- Dosaggio Antitrombina III
- Dosaggio Proteina C funzionale
- Dosaggio Proteina S libera
- Dosaggio omocisteina plasmatica
- APC-R (resistenza alla proteina C attivata)
- Ricerca della mutazione del fattore V tipo Leiden
- Ricerca della mutazione 20210A del gene della protrombina

In caso di iperomocisteinemia si può richiedere la ricerca delle mutazioni del gene MTHFR (C677T – A1298C).

In presenza di precedenti anamnestici personali di TEV e suggestivi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (trombosi venose e arteriose, aborti ripetuti, piastrinopenia) vanno anche ricercati:

- Lupus anticoagulant (LAC)
- Anticorpi antifosfolipidi
- Anticorpi anticardiopina

Nota. La diagnosi di TEV in gravidanza non è semplice in quanto molti segni e sintomi (edemi degli arti, dolore addominale basso, polipnea) sono aspecifici e compaiono anche in donne gravide senza trombosi. La TVP predilige l'arto inferiore sinistro

| | | |
|---|--|---|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <h2>PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</h2> | <p>EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016</p> <p>Pag. 9 di 19</p> |
|---|--|---|

nell'85% dei casi e la localizzazione più frequente è prossimale (iliaco-femorale), rispetto a quella distale.

La presenza del lupus anticoagulant e/o degli anticorpi antifosfolipidi conferisce un elevato rischio trombotico sia arterioso che venoso con precise caratteristiche cliniche: trombosi venosa spesso in sedi inusuali, trombosi arteriosa (circolo cerebrale: stroke, TIA), spesso episodi ricorrenti.

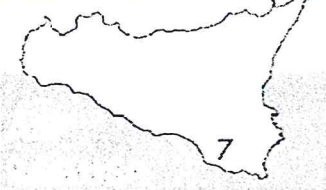
4.3.3 Profilassi del TEV in gravidanza e nel puerperio

La prevenzione del TEV può essere distinta in profilassi primaria, rivolta a donne senza storia personale e familiare di TEV ma a rischio di svilupparlo per la presenza di fattori circostanziali o perché portatrici asintomatiche di anomalie trombofiliche, e profilassi secondaria per donne con pregresso TEV, portatrici o meno di difetti trombofilici.

Le donne a più alto rischio di TEV in gravidanza sono quelle con pregressi eventi tromboembolici o con anomalie della coagulazione di tipo trombofilico. Sulla base delle caratteristiche del primo episodio trombotico (se idiopatico o secondario a qualche causa scatenante) e della presenza o meno di anomalie trombofiliche si definiscono diverse strategie di profilassi (vedi tabella II).

| Categorie di rischio | Strategie di profilassi |
|---|--|
| Pregresso singolo episodio di TEV associato a fattori di rischio occasionali (diagnostica trombofilica negativa) | Sorveglianza clinica* durante la gravidanza + profilassi (EPBM / warfarina) nel post partum per 4-6 settimane |
| Pregresso singolo episodio di TEV idiopatico in donne non in terapia anticoagulante a lungo termine (diagnostica trombofilica negativa) | Sorveglianza clinica* o EPBM a dosi profilattiche durante la gravidanza + profilassi (EPBM/warfarina) post-partum per 4-6 settimane |
| Pregresso singolo episodio di TEV e trombofilia** accertata in donne non in terapia anticoagulante a lungo termine | Sorveglianza clinica* o EPBM a dosi profilattiche durante la gravidanza + profilassi (EPBM/warfarina) post-partum per 4-6 settimane |
| Trombofilia** accertata in donne con assenza di pregresso TEV | Sorveglianza clinica* o EPBM a dosi profilattiche durante la gravidanza. In caso di APL Sorveglianza clinica* o ASA a basse dosi Profilassi (EPBM/warfarina) post-partum per 4-6 settimane. |
| Pregresso TEV (più di due episodi) e/o terapia anticoagulante a lungo termine (con o senza trombofilia** accertata) | EPBM a dosi aggiustate (in base al peso) ante-partum + ripristino terapia con warfarina a lungo termine nel post-partum |

Tab. II Strategie di profilassi antitrombotica in gravidanza in donne a rischio di TEV

| | | |
|---|--|--|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <h2>PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</h2> | <p>EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016</p> <p>Pag. 10 di 19</p> |
|---|--|--|

* Sorveglianza clinica: attenta vigilanza clinica ed approfondita indagine strumentale delle donne con sintomi sospetti di Trombosi venosa profonda o Embolia Polmonare.

** Trombofilia: difetto di AT, PC e PS, difetti combinati, genotipi etero/omozigoti FV Leiden o FII A20210, presenza di Anticorpi antifosfolipidi, iperomocisteinemia

Il medico ostetrico deve sottoporre tutte le donne che affrontano una gravidanza ad una attenta valutazione dei fattori di rischio, compilando la scheda **EMT/PAO/M1 (VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO IN GRAVIDANZA E PUERPERIO).**

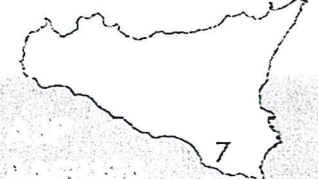
Tale valutazione deve essere eseguita nuovamente nel momento in cui la paziente dovesse essere ricoverata in ospedale o sviluppasse complicanze ostetriche intercorrenti. Sulla base della valutazione del rischio tromboembolico vengono definite diverse strategie di profilassi.

4.3.4 Eparine a basso peso molecolare

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) enoxaparina, nadroparina, dalteparina sono state ampiamente utilizzate per la prevenzione ed il trattamento delle trombosi venose profonde (TVP). In studi clinici condotti su pazienti non in gravidanza, le EBPM sono risultate paragonabili alla eparina non frazionata (ENF) per efficacia e sicurezza e come quest'ultima non attraversano la placenta e sono pertanto sicure per il feto. Rispetto alla ENF, le EBPM presentano i vantaggi di una migliore biodisponibilità, di una emivita più lunga e di attività anticoagulante maggiormente prevedibile; consentono, quindi, l'uso di dosaggi fissi e non necessitano del monitoraggio dell'aPTT.

I dosaggi profilattici delle EBPM più comunemente usati sono i seguenti:

- Enoxaparina: 40 mg s/c ogni 24 ore
- Nadroparina: 0,3 ml s/c ogni 24 ore in donne fino a 70 Kg di peso corporeo, 0,4 ml s/c ogni 24 ore in donne > 70 g.
- Dalteparina: 5.000 UI anti-Xa s/c ogni 24 ore.

| | | |
|---|---|--|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <p>PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</p> | <p>EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016</p> <p>Pag. 11 di 19</p> |
|---|---|--|

In condizioni di rischio molto elevato le EPBM possono essere usate a dosaggi aggiustati, in relazione al peso corporeo della paziente: per esempio enoxaparina 1mg/Kg ogni 12 ore, dalteparina 200 U/Kg ogni 24 ore.

La terapia con EPBM deve essere sospesa 24 h prima dell'induzione del parto, oppure, nel parto spontaneo, all'inizio delle contrazioni uterine. Viene normalmente considerato sicuro lasciare la paziente senza protezione antitrombotica per 6-12 ore, nell'immediato periodo pre e post-partum.

Per quanto riguarda la possibilità di effettuare un'anestesia spinale o peridurale, tale procedura per ragioni di sicurezza deve essere praticata ad almeno 12 ore di distanza dall'ultima somministrazione.

La presenza di fattori di rischio aggiuntivo (immobilizzazione prolungata, obesità, patologie internistiche, insufficienza venosa cronica) possono indurre a modificare la valutazione del rischio e la conseguente strategia di profilassi. In tutte le situazioni a rischio è anche indicato intraprendere misure profilattiche di tipo non farmacologico, quali l'utilizzo di calze elastiche a compressione graduata e la modificazioni di errate abitudini di vita.

4.3.5 Rischio di TEV nel parto cesareo e regimi di profilassi

Il rischio di TEV legato al parto cesareo è circa tre volte superiore a quello relativo al parto spontaneo; la scelta del regime di prevenzione scaturisce dalla configurazione del rischio. Nella tabella III sono illustrate le categorie di rischio e i regimi di profilassi del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists di Londra.

Il medico ostetrico deve sottoporre tutte le donne che affrontano un parto cesareo ad una attenta valutazione dei fattori di rischio, compilando la scheda **EMT/PAO/M2 (VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NEL POST PARTO CESAREO)**. Sulla base del rischio viene definita la diversa strategia di profilassi.

| | |
|-----------------|---|
| Tipo di rischio | Regime di profilassi Post parto |
|-----------------|---|

| | | |
|---|--|--|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA | EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016 Pag. 12 di 19 |
|---|--|--|

| | |
|--|--|
| Rischio basso | |
| • Età < 35 anni | |
| • Non storia personale/familiare di TEV | Mobilizzazione precoce |
| • Cesareo elettivo in gravidanza regolare | |
| • Assenza di altri fattori di rischio | |
| Rischio moderato | |
| • Età > 35 anni | |
| • Insufficienza venosa severa | Calze elastiche a compressione graduata, ENF a basse dosi o EPBM a dosi profilattiche |
| • Obesità (> 80 Kg); parità > 4 | |
| • Immobilità preoperatoria > 4 gg | |
| • Infezione; pre-eclampsia; nefrosi, colite ulcerosa | |
| • Cesareo urgente in corso di travaglio | |
| Rischio alto | |
| • 3 o più fattori di rischio moderato | EFN o EPBM a dosi aggiustate, eventuale Terapia Anticoagulante Orale, calze elastiche a compressione graduata |
| • Chirurgia addominale o pelvica maggiore (cesareo + isterectomia) | |
| • Paralisi arti inferiori | |
| • Storia personale/ familiare di TEV o trombofilia | |
| • Anticorpi antifosfolipidi | |

Tabella III Strategie di profilassi antitrombotica in donne sottoposte a parto cesareo

4.3.6 Trombofilia e complicanze gravidiche

Le trombofilie materne sono riconosciute essere associate a complicanze gravidiche quali poliabortività non spiegata, ritardo di crescita, morte endouterina del feto e distacco prematuro di placenta.

Per poliabortività si definisce la presenza di 2 o più aborti spontanei consecutivi. L'incidenza di aborto ricorrente è aumentata negli ultimi decenni; attualmente si aggira intorno al 2-3% rispetto allo 0.8-1% circa riferito negli anni passati. Il rischio di ulteriori aborti tende ad aumentare con il numero di eventi precedenti. Dati prospettici riportano un rischio che possa ripetersi un aborto spontaneo successivo pari al: 13,5% dopo 1 episodio, 24,4% dopo 2 episodi e 33,1% dopo 3 episodi. La presenza di un nato vivo nella storia ostetrica riduce, invece, di circa il 10-20% il rischio di avere un aborto successivo.

Diverse condizioni materne, cliniche o sub-cliniche, possono essere individuate come fattori eziologici di aborto ricorrente; tuttavia circa la metà dei casi rimane inspiegata. In

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasmfusionale</p> | <p>PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</p> | <p>EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016 Pag. 13 di 19</p> |
|--|---|--|

uno studio di Kupfermine il 38% di 110 gravidanze patologiche risulta correlato ad anomalie trombofiliche genetiche.

Tra le condizioni trombofiliche acquisite la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è notoriamente associata a patologia ostetrica. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una patologia autoimmune caratterizzata da trombosi venose e/o arteriose ricorrenti, piastrinopenia e dalla presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi. Circa il 15-20% delle donne con anticorpi antifosfolipidi (aPL) presenta complicanze ostetriche e fino al 50-75% delle loro gravidanze ha esito sfavorevole.

4.3.7 Diagnosi

Al fine di confermare la presenza di anomalie della coagulazione trombofiliche sia congenite che acquisite è raccomandato che tutte le donne con complicanze gravidiche riportate sopra e non altrimenti spiegate eseguano al di fuori della gravidanza i seguenti esami:

- PT
- APTT
- Fibrinogeno
- Dosaggio Antitrombina III
- Dosaggio Proteina C funzionale
- Dosaggio Proteina S libera
- Valutazione della Resistenza alla proteina C attivata (aPCR)
- LAC (Lupus anticoagulant)
- Ricerca anticorpi antifosfolipidi e anticardiolipina
- Ricerca della mutazione per: Fattore V Leiden, variante G20210A della protrombina
- Dosaggio della omocisteinemia (fuori da terapia con acido folico o vit B12). In caso di iperomocisteinemia si può richiedere la ricerca delle mutazioni del gene MTHFR (C677T – A1298C).

| | | |
|---|--|--|
|  <p data-bbox="175 324 470 409">Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <p data-bbox="542 201 1189 291">PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</p> | <p data-bbox="1236 168 1380 257">EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016</p> <p data-bbox="1228 291 1388 324">Pag. 14 di 19</p> |
|---|--|--|

In caso di positività di qualcuno dei test trombofilici è consigliabile estendere la ricerca del test alterato anche al partner, dato che eventuali alterazioni genetiche in forma eterozigote presenti in entrambi i genitori potrebbero nel feto esprimersi in forma omozigote determinando così uno stato trombofilico fetale predisponente alla formazione di trombi sul lato fetale della placenta. Alcuni autori, infatti, hanno osservato una alta incidenza di aborti quando il feto era portatore della mutazione del FV Leiden.

La diagnosi della sindrome da anticorpi antifosfolipidi si basa sui seguenti criteri clinici e di laboratorio:

Criteri clinici:

- a) eventi trombotici
- b) patologia gestazionale (3 o più aborti consecutivi o 1 episodio di morte intrauterina del feto non altrimenti spiegati)
- c) piastrinopenia

Criteri di laboratorio:

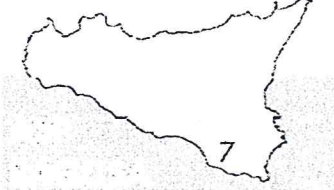
- a) Lupus anticoagulant presente in almeno 2 o più occasioni a distanza di 6 o più settimane
- b) Positività degli anticorpi anticardiolipina IgG e/o IgM presenti a medio o alto titolo in 2 o più occasioni, a distanza di 6 o più settimane e misurati con metodo ELISA standardizzato per aCL β 2-glicoproteina –dipendente

Per la diagnosi di sindrome da anticorpi antifosfolipidi è necessario che sia presente almeno un criterio clinico e uno di laboratorio.

4.3.8 Profilassi delle complicanze gravidiche associate a trombofilia

In assenza di interventi terapeutici solamente il 20% delle gravidanze di donne trombofiliche e con storia di patologia ostetrica ha esito favorevole.

Nella tabella IV sono riportate le varie anomalie trombofiliche e il tipo di trattamento profilattico da seguire per la prevenzione delle patologie gravidiche.

| | | |
|---|--|--|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <h2>PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</h2> | <p>EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016</p> <p>Pag. 15 di 19</p> |
|---|--|--|

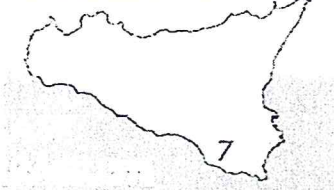
| Anomalie trombofiliche | Profilassi | Grado di raccomandazione |
|---|--|--------------------------|
| Carenza congenita di Proteina C, Proteina S e Antitrombina III, Etero/omozigosi FV Leiden, Resistenza alla proteina C attivata Etero/omozigosi variante G20210A della protrombina | EPBM a dosi profilattiche +/- aspirina a basse dosi | 2 C |
| Omozigosi variante termolabile metilentetraidrofolato-reduttasi (MTHFR) Iperomocisteinemia | Acido folico e vitamina B6 e B12 prima del concepimento o se già in stato di gravidanza subito appena possibile + EPBM | 2 C |
| Sindrome da anticorpi antifosfolipidi | ASA a basse dosi dal I trimestre + EBPM durante tutta la gravidanza | 1B |

Tabella IV Prevenzione patologie gravidiche associate ad anomalie trombofiliche

N.B. La contemporanea presenza di più fattori di rischio trombotico congeniti o acquisiti può incrementare il rischio trombotico e l'incidenza di aborto ricorrente.

5. RIFERIMENTI NORMATIVI E/O BIBLIOGRAFICI

1. Lynch A, Marlar R, Murphy J et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study, Ann Intern Med 1994; 120:470-5
2. Kupfermine MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999; 340: 9-13
3. Linee guida Siset in Ostetricia e Ginecologia Haematologica 2002; vol. 87 supplement to no. 12, dicembre 2002
4. Jack Hirsh, James E. Dalen, and Gordon Guyatt The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis Chest 119: 1S-2S

| | | |
|---|---|--|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <p>PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</p> | <p>EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016 Pag. 16 di 19</p> |
|---|---|--|

5. Gordon Guyatt, Holger Schunemann, Deborah Cook, Roman Jaeschke, Stephen Pauker, and Heiner Bucher Grades of Recommendation for Antithrombotic Agents Chest 119: 3S-7S.

6. Jack Hirsh, Theodore E. Warkentin, Stephen G. Shaughnessy, Sonia S. Anand, Jonathan L. Halperin, Robert Raschke, Christopher Granger, E. Magnus Ohman, and James E. Dalen Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety Chest 119: 64S-94S.

7. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic Agents During Pregnancy. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy . Chest 2001; 119: 122S-131S.

8. William H. Geerts, John A. Heit, G. Patrick Clagett, Graham F. Pineo, Clifford W. Colwell, Frederick A. Anderson, Jr., and H. Brownell Wheeler Prevention of Venous Thromboembolism Chest 119: 132S-175S

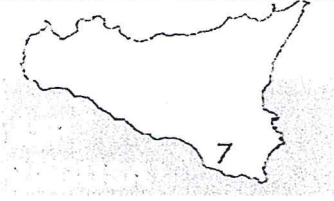
9. Report of the RCOG Working Party on prophylaxis against thromboembolism in gynaecology and obstetrics . Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; London; The College; 1995

10. Gli screening per trombofilia per il Gruppo di Studio Coagulazione SIMeL Riv Med Lab - JLM, Vol. 5, N. 2, 2004 (disponibile all'interno di bloodrg.it – Documentazione e sistema informativo-Libri e pubblicazioni- Coagulazione emostasi e trombosi).

11. Anticoagulazione nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi Raccomandazioni della FCSA (febbraio 2006) (disponibile all'interno di bloodrg.it – Documentazione e sistema informativo-Libri e pubblicazioni- Coagulazione emostasi e trombosi).

12. Screening di trombofilia e indicazione alla profilassi farmacologica in gravidanza. Siset. Data ultima revisione maggio 2008 (disponibile all'interno di bloodrg.it – Documentazione e sistema informativo-Libri e pubblicazioni- Coagulazione emostasi e trombosi).

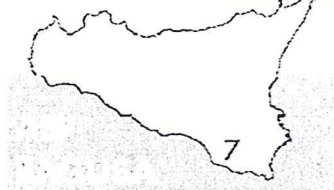
13. Linee guida ACCP 9 ^ edizione; Chest 2012 (disponibili all'interno di bloodrg.it – Documentazione e sistema informativo -Libri e pubblicazioni - Coagulazione emostasi e trombosi).

| | | |
|---|---|--|
|  <p>Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <p>PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN OSTETRICIA</p> | <p>EMT/PAO Rev. 02 25/04/2016 Pag. 17 di 19</p> |
|---|---|--|

14. Raccomandazioni SIGO-AGUI-AOGOI, ed. 2014, "Il rischio TROMBOEMBOLICO in gravidanza e puerperio"

6. ELENCO DOCUMENTI COLLEGATI ALLA PROCEDURA

| CODICE | DESCRIZIONE |
|-------------------|---|
| <u>EMT/PAO/M1</u> | <u>Valutazione del rischio tromboembolico in gravidanza e puerperio</u> |
| <u>EMT/PAO/M2</u> | <u>Valutazione del rischio tromboembolico nel post parto cesareo</u> |

| | | |
|--|---|--|
|  <p style="text-align: center;">Servizi di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale</p> | <h2 style="margin: 0;">VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NEL POST PARTO CESAREO</h2> | <p>EMT/PAO/M2 Rev. 0 25/04/2016</p> <p>Pag. 19 di 19</p> |
|--|---|--|

| | | |
|--|-------------------------|--|
| Cognome e nome: | | |
| Luogo e data di nascita: | | |
| Parità: | | |
| | SEGNARE CON UNA X | Regime di profilassi Post parto |
| RISCHIO BASSO | | |
| Età < 35 anni | | Mobilizzazione precoce |
| Non storia personale/familiare di TEV | | |
| Cesareo elettivo in gravidanza regolare | | |
| Assenza di altri fattori di rischio | | |
| RISCHIO MODERATO | | |
| Età > 35 anni | | Calze elastiche a compressione graduata, ENF a basse dosi o EPBM a dosi profilattiche |
| Insufficienza venosa severa | | |
| Obesità (> 80 Kg); parità > 4 | | |
| Immobilità preoperatoria > 4 gg | | |
| Infezione; pre-eclampsia; nefrosi, colite ulcerosa | | |
| Cesareo urgente in corso di travaglio | | |
| RISCHIO ALTO | | |
| 3 o più fattori di rischio moderato | | EFN o EPBM a dosi aggiustate, eventuale Terapia Anticoagulante Orale, calze elastiche a compressione graduata |
| Chirurgia addominale o pelvica maggiore (cesareo + isterectomia) | | |
| Paralisi arti inferiori | | |
| Storia personale/ familiare di TEV o trombofilia | | |
| Anticorpi antifosfolipidi | | |

Conclusioni

- RISCHIO BASSO
 RISCHIO MODERATO
 RISCHIO ALTO

REGIME DI PROFILASSI DOPO PARTO CESAREO

TIPO DI PROFILASSI _____

DURATA _____

Eventuali note

Data: ___/___/___ Firma e timbro del Medico Ostetrico : _____

Data: ___/___/___ Firma della paziente: _____