

Eparina e gravidanza: sempre, mai, quando?

Marco Marietta, Valeria Coluccio
STRUTTURA SEMPLICE “MALATTIE DELLA COAGULAZIONE”,
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA - MODENA

ABSTRACT

{ITA} È un elemento di grande interesse il ruolo e l'uso dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM) nel corso della gravidanza. Al fine di sapersi meglio orientare dovremo valutare i rischi di tromboembolismo in corso di gravidanza per poi passare a analizzare le evidenze disponibili sull'efficacia e sicurezza delle EBPM per la prevenzione del TEV in gravidanza, ed infine discuteremo l'impiego di questi farmaci nell'ambito delle patologie riproduttive..

{ENG} The use of low weight eparine is of great interest, especially during pregnancy. For a better understanding it is relevant to disclose the risks of venous thromboembolism so that to define the putative use of eparines during pregnancy to avoid thromboembolisms. Eparine administration have to be considered also in specific reproductive diseases.

INTRODUZIONE

I followers più attenti e fedeli di questo sito forse ricordano che qualche anno fa avevamo utilizzato un titolo analogo per affrontare il tema del rischio tromboembolico delle terapie estroprogestiniche e della possibilità di utilizzarle con sicurezza anche nelle donne con trombofilia congenita. La ripetitività può forse dare l'idea di una scarsa fantasia degli Autori (il che peraltro non si può escludere), ma in realtà è stata voluta per dare una sorta di “simmetria” ai due temi.

Infatti, se è evidente che la risposta giusta è ovviamente “quando”, le conclusioni saranno diametralmente opposte: se il precedente lavoro era più sbilanciato verso il “sempre”, questo lo sarà verso il “mai”, perché possiamo anticipare che l'uso dei farmaci antitrombotici, sostanzialmente le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM), in gravidanza è da ritenersi appropriato solo in casi molto selezionati, che vanno identificati con molta attenzione e con una stretta collaborazione fra Ginecologo ed esperto in emostasi e trombosi.

Per una precisa scelta di campo in questa mini-review non ci occuperemo dell'uso delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) per il trattamento del TromboEmboloismo Venoso (TEV) e per la sostituzione degli anticoagulanti orali nelle gravide portatrici di protesi valvolari meccaniche cardiache, poiché si tratta di una casistica ancor più limitata, e di stretta pertinenza specialistica (cardiologo, angiologo, ematologo, ecc). Cercheremo di strutturare questo articolo in tre momenti: analizzeremo prima le modifiche fisiologiche della coagulazione in corso di gravidanza, e le loro implicazioni in termini di aumento del rischio di TEV; passeremo poi ad analizzare le evidenze disponibili sull'efficacia e sicurezza delle EBPM per la prevenzione del TEV in gravidanza, ed infine discuteremo l'impiego di questi farmaci nell'ambito delle patologie riproduttive.

MODIFICAZIONI FISIOLOGICHE DELLA COAGULAZIONE IN GRAVIDANZA E FATTORI DI RISCHIO PER TEV

La gravidanza comporta una serie di modifiche a carico del sistema emostatico, che nel loro complesso determinano uno stato di ipercoagulabilità che raggiunge il massimo alla fine del terzo trimestre, al momento del parto e dell'espulsione placentare, con il rilascio di sostanze protrombotiche che stimolano la formazione del trombo al fine di arrestare il sanguinamento, per poi tornare ai valori precedenti la gravidanza entro quattro settimane nel puerperio.

La modifica più rilevante consiste in un aumento della concentrazione della maggior parte dei fattori della coagulazione [fibrinogeno, fattore VII, VIII, X, XII e von Willebrand], mentre i livelli dei fattori II, V e IX rimangono invariati o aumentano in modo meno rilevante [1].

L'aumento della concentrazione plasmatica del fibrinogeno assume particolare rilevanza clinica nel contesto dell'Emorragia Post-Partum (EPP). Si è infatti osservato che in corso di gravidanza i livelli plasmatici di fibrinogeno aumentano progressivamente raggiungendo a termine valori di 4-6 g/L, circa doppi rispetto a quelli ante-partum. Questo dato di fisiologia ha importanti ripercussioni cliniche, in quanto un valore di fibrinogenemia di 2 g/L, normale in una donna non gravida, se riscontrato all'inizio di una EPP è fortemente predittivo del fatto che tale patologia si svilupperà in una forma grave [2].

Parallelamente, sul versante degli inibitori naturali della coagulazione, diminuiscono i livelli della Proteina S, mentre rimangono invariati quelli della Proteina C e dell'antitrombina. Inoltre l'attività fibrinolitica si riduce per un calo dei livelli di attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA), che si mantiene basso fino ad un'ora dopo il parto per l'aumento dei livelli di inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 e 2 (PAI-1 e PAI-

2) prodotti dalla placenta: l'attività torna poi normale già dalla seconda ora post partum. È ben noto che in corso di gravidanza aumenta il valore dei D-dimeri, che è verosimile siano secreti almeno in parte a livello uterino.

L'ipercoagulabilità non è l'unico fattore che aumenta il rischio di TEV nelle gravide, in quanto anche la crescita dell'utero determina una compressione sulle vene iliache e femorali, specie a sinistra, con conseguente stasi venosa, che sappiamo essere uno dei fattori di rischio per lo sviluppo di TEV.

Durante il travaglio si possono danneggiare direttamente i vasi pelvici, ma anche in caso di un parto naturale e senza complicanze a seguito del distacco della placenta vengono fisiologicamente rilasciate sostanze ad attività trombotoplastica capaci di attivare la coagulazione.

Ritroviamo così rappresentate tutte le componenti della famosa triade di Virchow: ipercoagulabilità, stasi venosa e danno endoteliale.

Nonostante questa fisiologica condizione pro-coagulante legata alla gravidanza, la comparsa di trombosi venose profonde e/o embolie polmonari (patologie che da qui in avanti indicheremo con l'unico termine di Trombo Embolismo Venoso, TEV) in corso di gravidanza è un evento raro, la cui gravità clinica si è fortunatamente ridotta con il passare degli anni. Oggi questo evento, che si può verificare all'incirca in 1-2 casi ogni 1000 gravidanze, ha una mortalità bassissima, intorno all'1%, contro addirittura il 30% dell'inizio secolo [3].

Questi dati rassicuranti non devono però farci dimenticare che, anche se gli standard di cura sono migliorati e si tratta di una patologia complessivamente rara, e per di più spesso prevenibile, il TEV costituisce ancora la terza causa di morte materna anche in paesi con alti standard sanitari come la Gran Bretagna [4].

Le trombosi venose profonde (TVP) in gravidanza sono per lo più prossimali, cioè localizzate dalla vena poplitea in su, e coinvolgono prevalentemente la gamba sinistra, per la compressione esercitata dall'utero gravido sulla vena iliaca comune. Un'altra sede di TVP di riscontro relativamente comune in gravidanza, ma eccezionale al di fuori di questa condizione, è rappresentata dalle vene pelviche.

Se i fattori emodinamici fossero gli unici coinvolti nella fisiopatologia del TEV in gravidanza ci si aspetterebbe una concentrazione di questa complicanza prevalentemente, se non esclusivamente, nel terzo trimestre, ma non è sempre così. Il

rischio di TEV è presente in tutti i trimestri, anche se aumenta progressivamente con il progredire della gravidanza, raggiungendo un picco nel puerperio e rientrando ai valori "basali" dopo 6 settimane dal parto [5]. Questo dato fisiopatologico ha grande importanza clinica, perché spiega come mai la profilassi farmacologica del TEV, quando necessaria, vada protratta anche per 6 settimane del puerperio.

Le modifiche dell'emostasi che si osservano in corso di gravidanza costituiscono, come abbiamo visto, noti fattori di rischio per TEV, ma proprio perché fisiologiche non richiedono alcun intervento clinico-farmacologico.

È invece importante cercare di identificare quelle donne che presentano fattori di rischio aggiuntivi rispetto allo standard, e che per questo potrebbero beneficiare di una profilassi farmacologica del TEV.

I principali fattori di rischio acquisiti per TEV in gravidanza sono riassunti nella Tabella I, ma è importante analizzarli in un contesto più ampio. Bisogna ricordare che il TEV è una patologia tipicamente multifattoriale, che si sviluppa quando la somma di più elementi, non sempre evidenziabili, raggiunge un determinato "potenziale trombotico" che cambia da individuo a individuo e a seconda dei vari momenti della vita. In quest'ottica è difficile stabilire in modo preciso quale sia il contributo di ogni singolo fattore nel provocare l'evento clinico trombotico, anche perché può cambiare nel corso del tempo, per cui andrebbe valutato in modo dinamico e non statico.

Ecco perché occorre sempre cautela nel tradurre la presenza di uno o più fattori di rischio, anche riuniti in score validati per la valutazione del rischio trombotico individuale (come vedremo più avanti) in comportamenti clinici, come la prescrizione di farmaci antitrombotici: avere un aumentato rischio di TEV non sempre significa che il rapporto rischio/beneficio di una profilassi farmacologica sia vantaggioso.

Nella prossima sezione passeremo rapidamente in rassegna i principali fattori di rischio per TEV in gravidanza, suddividendoli in acquisiti e congeniti.

L'ordine non è casuale, e vuole sottolineare che sono di gran lunga più importanti i fattori di rischio acquisiti rispetto alla trombofilia ereditaria che (poveretta) dopo essere stata ridotta a ben poca cosa nel campo delle interazioni con gli estroprogestinici deve rassegnarsi ad avere un ruolo decisamente modesto

	Odds Ratio per TEV prenatale	Odds Ratio per TEV postnatale
Pregresso TEV	9.7	17.1
Obesità (BMI>30)	1.5	1.9
Età >35 anni	1.3	2.34
Parità >3	-	1.9
Taglio cesareo in urgenza	-	4.0
Immobilità	7.7	10.8
Procreazione medicalmente assistita	4.4	2.2
Preeclampsia	-	3.1
Preclampsia + ritardo crescita	-	5.8
Emorragia post-partum	-	4.1
Gravidanza gemellare	2.7	-
Lupus Anticoagulant	2 -10 (mal valutabile, ampi intervalli di confidenza)	

Tabella I
Fattori di rischio acquisiti per TEV in gravidanza
(Modificata da Ref. 13)

anche in quest'ambito. Estremizzando, potremmo dire provocatoriamente che *"la trombofilia è quella cosa con la quale o senza la quale tutto rimane tale e quale"*.

Progresso TEV

L'anamnesi rappresenta uno strumento prezioso, e a costo zero, per stimare il rischio di TEV. Un progresso episodio di TEV è certamente il più importante fattore di rischio per un nuovo evento analogo in gravidanza, con un rischio relativo che in alcuni studi può essere di quasi 25 volte superiore; inoltre, fino a un quarto degli episodi di TEV in gravidanza sono recidive di precedenti eventi [7]. Non tutte le trombosi hanno lo stesso peso nel determinare il rischio di recidiva, che ad esempio è minimo se il precedente evento ha avuto un forte fattore di rischio rimuovibile, come ad esempio un recente intervento chirurgico, un'immobilità a letto di durata >4gg, un trauma maggiore o un'ingessatura immobilizzante degli arti inferiori. In questi casi il basso rischio di recidiva giustifica un atteggiamento clinico conservativo, evitando l'uso della profilassi farmacologica [8]. Per contro, il rischio di recidiva nei casi di TEV idiopatici, o associati a terapie estroprogestiniche e/o precedenti gravidanze, è decisamente più elevato, con un'incidenza di recidive stimabile nell'ordine del 7% in gravidanza e addirittura del 15% nel postpartum, [8], il che può rendere ragione di un atteggiamento più aggressivo.

Obesità

L'obesità, purtroppo in aumento nei paesi ad alto tenore di vita, fra i tanti effetti negativi ha anche quello di aumentare in modo significativo il rischio di TEV perché predispone alla stasi venosa, promuove l'ipercoagulabilità aumentando i livelli di trombina ed attivando le piastrine e riduce l'attività fibrinolitica. La netta correlazione tra obesità e rischio di TEV è supportata dal registro del UK Obstetric Surveillance System (UKOSS), che ha identificato obesità e multiparità come caratteristiche a maggior rischio per TEV. Paradossalmente, ma a riprova del fatto che l'obesità costituisce un fattore di rischio globale per la salute della donna, un Body Mass Index (BMI) >30 è anche associato ad un aumentato rischio di EPP con un Odds Ratio (OR) pari a 3.04 (95% Intervallo di Confidenza [IC] 0.96–9.67) [9].

Età e Multiparità

In generale il rischio di TEV aumenta con l'età, ma in studi di coorte si è osservato un maggior rischio di questa complicanza sia in donne giovanissime (15-19 anni) sia dopo i 35 >35 anni [10]. Le donne multipare presentano un maggior rischio di TEV, tant'è vero che circa il 47% delle gravidanze complicate da TEV si riscontrano in questo gruppo di donne.

Taglio cesareo

È noto da tempo che il parto naturale spontaneo presenta una più bassa incidenza di TEV rispetto al parto naturale assistito o operativo e al taglio cesareo (TC). Una recente meta-analisi ha valutato 28 studi osservazionali prevalentemente retrospettivi che hanno confrontato i rischi di TEV dopo TC e in seguito a parto vaginale (PV) (> 53000 eventi TEV) e 32 studi prospettici che segnalavano il rischio di TEV dopo TC (218 eventi TEV). Questo studio ha evidenziato un rischio relativo

di TEV 3.7 volte maggiore dopo TC, rispetto al PV (IC 95%, 3.0-4.6), dato sostanzialmente confermato anche dopo aggiustamento per età e BMI. Il rischio di TEV aumenta sia dopo TC elettivo sia in emergenza, con stime più forti di associazione per il TC in emergenza. L'incidenza cumulativa era di 2.6 di TEV per 1.000 TC (95% IC 1.7-3.5) ed era maggiore negli studi con un follow-up più lungo e migliore nel periodo postpartum (4.3 per 1.000 TC) [11].

Procreazione medicalmente assistita (PMA)

Il tema è "caldo" anche perché come vedremo in questo ambito l'uso delle EBPM è stato proposto non solo con lo sguardo rivolto alla madre, per proteggerla dal rischio di TEV, ma anche al prodotto del concepimento, per migliorare le probabilità di successo della gravidanza.

Torneremo sul secondo aspetto più avanti, nella terza sezione di questa mini-review, quando cercheremo di capire se c'è uno spazio per utilizzare le EBPM nell'ambito delle patologie riproduttive.

Per quanto riguarda il rischio di TEV materno, lo stato di ipercoagulabilità indotto dall'estradiolo in corso di stimolazione ovarica è molto simile a quello che si osserva in corso di gravidanza, e costituisce il presupposto fisiopatologico per ipotizzare una maggior incidenza di TEV nelle donne che vanno incontro a procedure di PMA.

Una recentissima revisione sistematica della letteratura può aiutarci a definire meglio la reale entità della PMA come fattore di rischio di TEV. Questa revisione ha considerato 21 articoli (9 studi di coorte, 6 casi-controllo, 3 serie di casi e 3 review di serie di casi), per un totale di oltre 60000 procedure di PMA versus più di un milione di gravidanze naturali [12]. Il rischio di TEV antepartum era circa doppio nelle donne che ricevevano PMA (OR 2.18, 95% IC 1.63–2.92) rispetto alla popolazione generale. Quest'aumento del rischio era concentrato principalmente nel primo trimestre (da 5 a 10 volte), ed in particolare nelle donne che presentavano una sindrome da iperstimolazione ovarica (SIO), con un rischio assoluto nell'ordine dell'1.7%. Gli Autori non hanno però trovato nessun studio che avesse confrontato la profilassi farmacologica con EBPM con altre strategie, per cui il dubbio sulla efficacia e sicurezza di questo provvedimento rimane non chiarito. Nonostante questo limite metodologico, lo studio conclude raccomandando la profilassi con EBPM nel primo trimestre in tutte le donne che presentino una SIO, a prescindere dalla presenza o meno di una trombofilia congenita, mentre non viene raccomandata di routine a tutte le donne che ricevono procedure di PMA, a meno che non presentino fattori di rischio aggiuntivi, fra cui, in assenza di chiare indicazioni le lavoro, potremmo considerare il peggior TEV, la trombofilia ad alto rischio (vedi avanti) e una storia familiare di TEV.

Trombofilia

La trombofilia, acquisita ma soprattutto congenita, ha a lungo tenuto banco non solo nei congressi e nelle pubblicazioni scientifiche, ma anche nell'immaginario dei medici e di conseguenza dei pazienti. Nel corso degli ultimi anni il reale peso clinico della trombofilia ereditaria si è però grandemente ridimensionato, e da una lettura attenta della Tabella II emerge chiaramente come il rischio assoluto di TEV sia basso per la

maggioranza delle condizioni congenite, con l'unica eccezione rappresentata dai difetti omozigoti o combinati, che però interessano una frazione trascurabile delle gravide [13].

Vale la pena di sottolineare come le uniche mutazioni per le quali esistano evidenze solide di un reale ruolo nel determinare una condizione di trombofilia congenita sono le mutazioni Fattore V R506Q (Fattore V Leiden; FVL) e Fattore II G20210A (FII 20210A), deficit Antitrombina (AT), proteina C ed S.

“Ma come” - penserà qualcuno, “e la metilen-tetra-idro-folato-reduttasi (MTHFR)?”. La sua assenza non è una dimenticanza degli Autori, ma vuole ricordarci quello che dovremmo già sapere perché ben noto da tempo: la letteratura scientifica indica con chiarezza che la presenza di varianti della MTHFR non costituisce un fattore di rischio per la patologia trombotica o della gravidanza. Potrebbe, in linea teorica, esserlo l'iperomocisteinemia, espressione fenotipica di eventuali difetti genetici nella via del catabolismo di questo elemento. Ricordiamo però che l'efficienza di questa via dipende in buona parte dalla disponibilità di acido folico, normalmente supplementato fin dai primi momenti della gravidanza, per cui di fatto anche l'iperomocisteinemia perde rilevanza clinica in questo contesto, tranne forse per rarissime donne affette da omocistinuria che intraprendono una gravidanza, e che sono certamente seguite da Centri specialistici.

La Tabella II mostra anche chiaramente come la storia familiare sia un elemento fondamentale per una corretta stima del rischio di TEV in gravidanza. Si sa che il TEV è una malattia multigenica, ed è stato dimostrato che a parità di altre condizioni la presenza di una storia familiare positiva raddoppia il rischio di TEV [14]. La conseguenza pratica è che la profilassi del TEV potrà essere diversa a seconda che la donna abbia o no una storia familiare significativa per questa patologia.

Parlando di trombofilia, ma questa volta acquisita, merita un discorso particolare la positività per anticorpi antifosfolipidi (APL), che rappresentano un importante fattore di rischio non solo per TEV, ma anche e soprattutto per le patologie ostetriche, prima fra tutte l'abortività ricorrente, come vedremo più avanti. È difficile stimare con accettabile approssimazione quale sia il rischio di TEV nelle donne con positività per APL, sia perché i pattern di positività per i test che li identificano pos-

sono essere molto eterogenei, sia perché le pazienti portatrici di positività per APL possono avere già avuto episodi di TEV per i quali sono già in trattamento anticoagulante cronico con anticoagulanti orali, che in corso di gravidanza devono essere sostituiti con EBPM. Del pari non abbiamo una stima affidabile del rischio di TEV nelle donne portatrici asintomatiche di positività per APL, anche se alcuni autori ritengono che sia non trascurabile. A questo proposito possiamo solo mutuare una indicazione di buon senso dalle Linee Guida del Royal College Of Obstetrics and Gynaecologists che ritiene “ragionevole” considerare questo dato di laboratorio come un fattore di rischio debole, come l'eterozigosi per il FVL o per FII 20210A, e quindi meritevole di profilassi farmacologica solo in presenza di ulteriori fattori di rischio [15].

EFFICACIA E SICUREZZA DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE PER LA PREVENZIONE DEL TEV IN GRAVIDANZA

Se siete arrivati fin qui con la lettura meritate i complimenti per avere passato la parte probabilmente più ostica e noiosa, ma purtroppo per voi la fatica non è finita.

L'aver identificato con buona approssimazione i fattori di rischio per TEV in gravidanza, ed esserci quindi procurati gli strumenti concettuali per identificare le donne a maggior rischio di sviluppare questa complicanza, non significa automaticamente che tutte queste donne meritino una profilassi con EBPM, di fatto l'unico farmaco antitrombotico utilizzabile in gravidanza, in quanto non passa la barriera placentare.

La decisione se fare o no profilassi dipende non solo dall'entità del rischio, ma anche dalla sicurezza del farmaco utilizzato e dalla sua reale efficacia, e per tutti questi ultimi aspetti vi sono ampi margini di incertezza.

Per quanto riguarda la stima del rischio individuale, in quest'epoca di score non ne poteva mancare uno anche per la valutazione del rischio di TEV in gravidanza, anzi, se per caso siete appassionati dell'argomento ne troverete ben 5, utilizzati in studi di intervento nei quali la profilassi farmacologica veniva offerta alle donne giudicate a rischio più elevato [16-20].

Non sempre la ridondanza di informazioni porta ad una migliore conoscenza, e questo caso specifico non fa eccezione. Infatti, questi score sono eterogenei sia per quanto riguarda

	Incidenza nella popolazione generale (%)	Odds Ratio Per TEV in gravidanza	Rischio assoluto di TEV (% gravidanze)	
			Studi in famiglie trombofiliche	Studi NON in famiglie trombofiliche
FV Leiden eterozigote	2 - 7	8.3	3.1	1.2
FV Leiden omozigote	0.2 - 0.5	34.4	14.0	4.8
FII 20210 A eterozigote	2.0	6.8	2.6	1.0
FII 20210 A omozigote	Molto raro	26.4	-	3.7
Deficit di Antitrombina	<0.1 - 0.6	4.7	3.0	0.7
Deficit di Proteina C	0.2 - 0.3	4.8	1.7	0.7
Deficit di Proteina S	<0.1	3.2	6.6	0.5

Tabella 2

Fattori di rischio congeniti per TEV in gravidanza
(Modificata da Ref.13)

le popolazioni studiate, sia per i criteri di stratificazione del rischio, sia infine per le strategie profilattiche adottate nelle diverse fasce di rischio, che in alcuni casi prevedevano anche l'uso di dosi terapeutiche di EBPM.

A titolo di esempio, nella Tabella III riportiamo il Lyon score, che abbiamo scelto perché ampiamente studiato e validato, ed anche perché ha incluso pazienti a rischio di TEV per una storia di TEV e/o presenza di trombofilia congenita moderata, escludendo però quelle a rischio molto alto, per un deficit congenito di AT, o con sindrome da APL, o già in trattamento anticoagulante cronico prima della gravidanza, per le quali le indicazioni alla profilassi per tutta la durata della gravidanza sono sufficientemente condivise.

Valutando con questo score 445 pazienti, la profilassi antepartum è stata utilizzata nel 64.5% dei casi, così suddivisi: 34.4% solo nel terzo trimestre e 30.1% per tutta la durata della gravidanza; l'incidenza di TEV è stata dello 0.37% antepartum (2 casi, uno con score <3 e uno >6) e dello 0.73% post-partum (4 casi, tre con score 3-5 e uno >6). Non si è osservato nessun caso di embolia polmonare, mentre l'incidenza di emorragie è stata dello 0.37%, senza però la necessità di ricorrere a trasfusioni o a manovre invasive.

Questo studio, come tutti gli altri analoghi, è certamente importante perché apre alla prospettiva di graduare l'intervento

farmacologico in base al profilo di rischio individuale, ma ha il limite importante di non aver utilizzato una strategia di confronto, per cui ci dice solo che l'uso di EBPM a dosi profilattiche permette di contenere il rischio di TEV in donne gravide a rischio moderato/elevato per questa complicanza, ma non possiamo sapere se altre strategie (compreso il non far niente...) potrebbero essere uguali, o anche meglio, in termini di efficacia e sicurezza.

Sì, perché finora ci siamo concentrati solo sull'efficacia delle EBPM in questa popolazione, dando per scontata la loro sicurezza, il che in parte può essere vero, almeno dal punto di vista del feto, in quanto è noto che questi farmaci non passano la barriera placentare.

La sicurezza delle EBPM sembra accettabile anche dal punto di vista della madre, come dimostra una revisione sistematica di 64 studi che ha incluso 2777 gravidanze in cui è stata utilizzata EBPM e che riscontrato una incidenza di sanguinamento clinicamente significativo dello 0.43% (95% IC, 0.22% - 0.75%) per il periodo antepartum, 0.94% (95% IC, 0.61% - 1.37%) per il postpartum e 0.61% (95% IC, 0.36% - 0.98%) per l'ematoma della ferita, con una incidenza complessiva dell'1.98% (95% IC, 1.50% - 2.57%) [21].

Sempre sul versante della sicurezza, va ricordato che i dati di letteratura sembrano dimostrare che la profilassi eparinica non

Fattore di rischio		Punteggio
Storia Personale di TEV	Pregresso TEV in gravidanza (antepartum)	6
	Trombosi Venosa Cerebrale	
	TEV massivo prima dei 16 anni	
	TVP prossimale o embolia polmonare in corso di estroprogestinici	3
	TVP prossimale o embolia polmonare con un fattore di rischio transitorio (es chirurgia)	2
	TVP distale (es. gemellare) spontanea o con assunzioni di estroprogestinici come fattore di rischio	2
	TVP distale (es. gemellare) con un fattore di rischio transitorio (es chirurgia)	
	TEV ricorrente	3
	Trombosi venosa residua	2
Trombofilia	TEV nei 2 anni precedenti	2
	Mutazione FV Leiden o Fattore II 20210A in omozigosi, o difetto combinato in eterozigosi	3
	Deficit di Proteina C o S, mutazione FV Leiden o Fattore II 20210A in eterozigosi	1
Altri fattori di rischio	Storia familiare di TEV ricorrente/grave	1
	Immobilità a letto	2
	Gravidanza gemellare	1
	Età >35 anni	1
	BMI >30	1
<p>Score <3: nessuna profilassi ANTEPARTUM per <3 Score 3-5: profilassi ANTEPARTUM (es. Enoxaparina 4000/die) dal terzo trimestre Score >6: profilassi ANTEPARTUM (es. Enoxaparina 4000/die) dall'inizio della gravidanza Profilassi POSTPARTUM a tutte le donne incluse nello studio: per 6 settimane se parto naturale NB: escluse dalla valutazione donne con deficit di AT / sindrome da Ac.Antifosfolipide / in trattamento anticoagulante cronico per pregresso TEV. per 8 settimane se Taglio Cesareo</p>		

Tabella 3

Lyon score per la stratificazione del rischio di TEV in gravidanza

Modificata da Ref. 16

aumenta il rischio della più temibile complicanza emorragica ostetrica, vale a dire l'emorragia post-partum [22].

A questo punto abbiamo riempito entrambi i piatti della bilancia, anche se ancora con parecchie incertezze, per cui abbiamo una valutazione del rischio trombotico e di quello emorragico. A questo punto dobbiamo decidere in quali casi il rapporto rischio/beneficio è favorevole ad una profilassi farmacologica, e in quali invece sino sufficienti misure generali di prevenzione non farmacologica.

Come si è detto, questa valutazione è complicata dalla mancanza di studi che abbiano confrontato la profilassi farmacologica con altre strategie; mancano in altre parole le evidenze, il

che fa sì che le raccomandazioni delle principali Linee Guida possano essere soltanto deboli.

La Tabella IV offre una sinossi delle raccomandazioni fornite dalle due principali Linee-Guida (LG) disponibili: quelle del Royal College of Obstetrics and Gynaecologists (RCOG) [15] e quelle dell'American College of Chest Physicians (ACCP) [23].

Va subito osservato che entrambe queste Linee-Guida formulano delle raccomandazioni deboli (grade C per il RCOG, 2B per l'ACCP), conseguenza inevitabile della mancanza in questo setting di studi di buona qualità metodologica, il che a sua spiega le eventuali discrepanze nelle raccomandazioni riportate in Tabella.

Fattore di rischio	Antepartum	Post partum	
Storia personale di TEV	Pregresso TEV (tranne se con fattore di rischio transitorio)	RCOG: EBPM profilattica per tutta la gravidanza ACCP: EBPM profilattica o a dosi intermedie per tutta la gravidanza	RCOG: EBPM profilattica per 6 settimane ACCP: EBPM profilattica per 6 settimane
	TEV con un fattore di rischio transitorio (es chirurgia)	RCOG: valutare EBPM profilattica ACCP: sorveglianza clinica	RCOG: EBPM profilattica per 6 settimane ACCP: EBPM profilattica per 6 settimane
Trombofilia	Mutazione FV Leiden o Fattore II 20210A in omozigosi, o difetto combinato in eterozigosi, o deficit di PC/PS/AT	RCOG: valutare EBPM profilattica ACCP: se familiarità, EBPM profilattica ACCP: se non familiarità, sorveglianza clinica	RCOG: EBPM profilattica per 6 settimane ACCP: EBPM profilattica per 6 settimane
	Deficit di Proteina C o S, mutazione FV Leiden o Fattore II 20210A in eterozigosi	RCOG: EBPM profilattica solo se associato ad altri fattori di rischio (vedi sotto) ACCP: sorveglianza clinica	ACCP: se familiarità, EBPM profilattica (6 settimane) ACCP: se non familiarità, sorveglianza clinica
Altri fattori di rischio	Storia familiare (TEV idiopatico o associato ad estrogeni in un parente di I grado)	RCOG: >4 fattori=EBPM profilattica dal primo trimestre 3 fattori=EBPM profilattica da 28 settimane	ACCP: EBPM profilattica per la durata della degenza in caso di taglio cesareo con fattori di rischio aggiuntivi
	Immobilità a letto		
	Gravidanza gemellare		
	Età >35 anni		
	BMI >30		
	Fumo di sigaretta		
	Vene varicose sintomatiche		
	Pre-eclampsia		
	Disidratazione		
	PMA		
Taglio cesareo in elezione	-	-	
Infezione sistemica			
Parto prematuro (<37 settimane)			
Parto operativo			
Travaglio >24 ore			
Emorragia Post-Partum >1 litro			
Ricovero	ACCP: EBPM profilattica in caso di sindrome da iperstimolazione ovarica severa	-	
Interventi chirurgici			
Sindrome da iperstimolazione ovarica (profilassi solo nel primo trimestre)	RCOG: valutare EBPM profilattica		
Ricovero > 3 gg nel puerperio			
Interventi chirurgici			
Taglio cesareo in urgenza			
BMI >40			
Patologie internistiche ad alto rischio di TEV (es malattia infiammatoria intestinale, sickle cell disease, ecc)	RCOG: valutare EBPM profilattica	RCOG: EBPM profilattica per 10 gg, se rischio persistente o >3 fattori (vedi sotto), proseguire	

Tabella 4
Comportamenti suggeriti dalle LG in tema di profilassi del TEV
Modificata da ref 15 [RCOG] e 23 [ACCP]

In linea di massima le LG ACCP paiono più conservative rispetto all'uso della profilassi del TEV in gravidanza e nel puerperio, ad esempio introducendo la necessità di una storia familiare positiva per giustificare la profilassi pre o post natale nelle donne con trombofilia congenita, per di più sole se "grave".

Una seconda discrepanza riguarda il comportamento suggerito in caso di taglio cesareo (TC): le LG RCOG distinguono fra procedura in elezione, per la quale è raccomandata una profilassi solo in presenza di fattori di rischio aggiuntivi, ed in urgenza, per la quale è sempre raccomandata la profilassi farmacologica, mentre le LG ACCP suggeriscono la profilassi dopo TC solo quando sono presenti ulteriori fattori di rischio, a prescindere dalla tempistica con cui è stato eseguito.

Come possiamo sintetizzare tutte queste indicazioni contrastanti e forse un po' confuse?

- » L'indicazione ad una profilassi estesa a tutta la durata della gravidanza riguarda pochi casi a rischio trombotico molto elevato, sostanzialmente per una storia personale di preeclampsia, mentre diventa più sfumata per i difetti trombofilici cosiddetti "gravi", che tuttavia non si sa bene quali siano, visto che le due LG li valutano in modo diverso. Rientrano in questa categoria le donne con deficit congenito di AT e con Sindrome da APL e preeclampsia, che per il rischio elevatissimo di TEV possono richiedere anche dosaggi terapeutici o intermedi di EBPM, e necessitano quindi di una gestione condivisa fra ginecologo ed esperto in emostasi e trombosi. È quindi opportuno che queste pazienti vengano riferite il più presto possibile a Centri che possiedano entrambe queste competenze.
- » Le condizioni trombofiliche più comuni (FVL e FII 20210A in eterozigosi) non meritano sicuramente profilassi prenatale, e verosimilmente nemmeno nel puerperio, se non sono associati a fattori di rischio aggiuntivi, primo fra tutti una storia familiare positiva per TEV
- » La valutazione del rischio trombotico dev'essere fatta periodicamente, idealmente iniziando prima del concepimento nelle donne con fattori di rischio noti, ed aggiornata ad intervalli regolari durante la gravidanza, al momento del parto, nell'immediato post-partum, alla dimissione e durante qualsiasi ricovero in ospedale.
- » La valutazione del rischio trombotico dev'essere sempre accompagnata da quella del rischio emorragico, che valuta la presenza di fattori come una diatesi emorragica congenita o acquisita, un'emorragia antepartum o postpartum, la presenza di placenta previa, una piastrinopenia con valori <75000/mmc, un'insufficienza epatica o renale grave o una ipertensione non controllata (>200 mmHg sistolica o >120 mmHg diastolica). La decisione finale se intraprendere o meno profilassi con EBPM dipenderà ovviamente da un bilanciamento di questi due rischi, che è opportuno avvenga sempre in modo esplicito e documentabile, anche nell'ottica di prevenire potenziali problematiche medico-legali.

L'IMPIEGO DELLA TROMBOPROFILASSI NELL'AMBITO DELLE PATOLOGIE RIPRODUTTIVE

Siete arrivati all'ultima parte della vostra fatica, una parte certamente affascinante per le implicazioni fisiopatologiche, ma ancora più elusiva (se possibile) della prima per quanto riguarda le evidenze a sostegno della pratica clinica. Non è certo compito di un Ematologo spiegare ad una platea di Ginecologi che cosa si debba intendere per complicanze mediate dalla placenta; diciamo soltanto che ai fini di questa mini-review includeremo in questa definizione un gruppo di condizioni cliniche molto eterogenee, come il distacco di placenta (PA), la preeclampsia (PE), il ritardo di crescita intrauterina (IUGR), la ridotta età gestazionale (SGA) e l'abortività [24]. Si tratta di patologie non rare, in quanto possono riguardare il 5% e più delle gravidanze, e gravate da una significativa morbilità materna e perinatale.

Ma qual è il legame fra emostasi e patologia placentare? E poi, ammesso che questo legame esista a livello fisiopatologico, qual è il suo reale peso clinico? E anche ammettendo che questa correlazione esista, l'uso delle EBPM migliora l'esito delle gravidanze che presentano queste complicanze?

Partiamo dal primo quesito: che legame c'è fra placenta ed emostasi?

Durante la gravidanza, fisiologicamente, l'impianto placentare è accompagnato da una attivazione controllata del sistema emostatico, necessaria per proteggere dall'emorragia il processo di invasione del trofoblasto. Questo sbilanciamento del sistema emostatico in senso pro-coagulante precede l'attivazione sistemica della coagulazione alla quale abbiamo accennato nella prima parte di questa review, ed è mediato da sovra-espressione a livello della placenta e della decidua del Tissue Factor (TF), principale attivatore dell'emostasi in vivo ma anche fondamentale per l'embriogenesi, l'angiogenesi, l'invasione e l'impianto placentare, e dell'Inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1), che inibisce la fibrinolisi. Nello stesso tempo la placenta cerca di compensare questa attivazione dell'emostasi esprimendo anche una serie di inibitori del processo, come il Tissue Factor Pathway Inhibitor, la Trombomodulina e l'antenna A5, e di enzimi fibrinolitici, come il t-PA [24].

È quindi evidente che a livello placentare il bilancio fra fattori pro- ed anticoagulanti sia particolarmente delicato, e quindi potenzialmente esposto a deragliare in un senso o in un altro. In questo quadro di equilibrio precario, ma comunque fortemente connotato in senso procoagulante, un'eventuale disfunzione endoteliale, tenderà ad innescare un circolo vizioso danno endoteliale > microtrombosi > ipoperfusione/ischemia > danno endoteliale. Per di più è ben nota la stretta correlazione che esiste fra infiammazione e trombosi, così come il coinvolgimento di meccanismi infiammatori nelle complicanze della gravidanza placenta-indotte, il che rende molto complicato distinguere quale dei due meccanismi abbia il ruolo prevalente in queste problematiche ostetriche. In quest'ottica diventa difficile interpretare clinicamente, specie riguardo ad eventuali interventi terapeutici, il dato istologico di micro-trombosi placentare segnalato in molti casi di problematiche ostetriche in donne con trombofilia congenita ed acquisita, in particolare la sindrome da APL, e che ha costituito il presupposto per la successiva ricerca che ha cercato di trovare una correlazione

solida fra le due entità.

Robertson et al hanno condotto una vasta revisione sistematica su 79 studi, per lo più caso-controllo, per valutare la relazione generale tra tutte le principali condizioni trombofiliche (mutazioni FVL e FII 20210A, deficit di PC, PS e AT) e complicanze della gravidanza (Tabella V) [25]. Tutte le trombofilie ereditarie sono risultate associate al TEV, come del resto abbiamo già visto nella prima parte di questa review, mentre solo le mutazioni FVL e FII 20210A sembrano costituire un fattore di rischio significativo per le patologie della gravidanza placentate-mediate. Vorremmo però attirare su un aspetto particolare di questa tabella, vale a dire gli intervalli di confidenza delle stime, spesso francamente imbarazzanti: un OR di 20.09 con intervalli di confidenza che vanno da 3.7 a 109.15, anche se statisticamente significativo, ci dice chiaramente che si tratta di un dato da prendere con le molle, perché riferito ad una popolazione molto limitata, in cui ci sono stati pochi eventi. Non stupisce quindi che il ruolo della trombofilia nelle patologie della placenta sia stato ridimensionato in due studi più recenti, uno caso-controllo [26] ed uno prospettico [27]. Nel primo studio casi e controlli sono stati selezionati durante un quinquennio da una grande coorte danese di oltre 100.000 gravidanze. I casi includevano donne con FVL e FII 20210A

che avevano sofferto di grave PE, IUGR, parto pretermine (prima della 34 settimana di gestazione), o PA. È stata dimostrata un'associazione debole con FVL per tutte le complicanze in gravidanza, OR 1.47, IC 95% 1.16-1.88), PET (OR 1.94, 95% CI 1.27-2.96), IUGR (OR 1.51, 95% CI 1.15-1.98) e PA (OR 1.87, 95% CI 1.25-2.81). La presenza della mutazione FII 20210A non risultava statisticamente significativa per nessuna delle suddette complicanze.

Il secondo studio ha esplorato una popolazione più ridotta di "sole" 7343 gravide, ma con un disegno prospettico di coorte, molto più rigoroso dal punto di vista metodologico. Il 6.9% delle donne risultava positiva per le mutazioni FVL o FII 20210A, dato in linea con l'epidemiologia di queste varianti genetiche nella popolazione generale. In questo studio la probabilità di avere un evento sfavorevole (perdita della gravidanza, SGA, PET e PA) non era statisticamente differente tra donne con trombofilia e senza [rispettivamente, 11.64% vs 11.23%, RR 1.04, 95% IC 0.81-1.33].

Quindi che conclusioni pratiche possiamo trarre da tutta questa ridda di numeri?

Anzitutto che, ammesso e non concesso che ci possa essere un'associazione fra trombofilia ereditaria e patologie della pla-

	TEV, OR (95% CI)	Aborti precoci (<24 settimane) OR (95% CI)	Aborti tardivi (>24 settimana) OR (95% CI)	PE OR (95% CI)	PA OR (95% CI)	IUGR OR (95% CI)
Omozigosi F5G1691A	34.40 (9.86-120.05)	2.71 (1.32-5.58)	1.98 (0.4-0.69)	1.87 (0.44-7.88)	8.43 (0.41-171.2)	4.64 (0.19-115.68)
Eterozigosi F5G1691A	8.32 (5.44-12.70)	1.68 (1.09-2.58)	2.06 (1.46-3.86)	2.19 (1.46-3.27)	4.7 (1.13-19.59)	2.68 (0.59-12.13)
Omozigosi F2G20210A	26.36 (1.24-559.29)	-	-	-	-	-
Eterozigosi F2G20210A	6.8 (2.46-18.77)	2.49 (1.24-5)	2.66 (1.28-5.53)	2.54 (1.42-4.23)	7.71 (3.01-19.76)	2.92 (0.62-13.7)
Deficit ATIII	4.69 (1.3-16.96)	0.88 (0.17-4.48)	7.63 (0.3-196.36)	3.89 (0.16-18.12)	1.08 (0.06-18.12)	-
Deficit PC	4.76 (2.15-10.57)	2.28 (0.2-26.43)	3.05 (0.24-38.51)	5.15 (0.26-102.22)	5.93 (0.23-151.58)	-
Deficit PS	3.19 (1.48-6.88)	3.55 (0.35-35.72)	20.09 (3.7-109.15)	2.83 (0.76-10.57)	2.11 (0.47-9.34)	-
PA=distacco di placenta; (PA); PE= preeclampsia; IUGR= ritardo di crescita intrauterina; SGA= ridotta età gestazionale (SGA)						

Tabella 5
Associazione tra trombofilia e complicanze placenta-mediate (Robertson et al 2006)
Modificata da ref 25

centa, si tratta di un'associazione debole ed incostante, in cui il fattore trombofilia può avere al più un ruolo marginale, ed in associazione con altri fattori, benchè non sempre identificabili. Ma...tutti i gatti non sono grigi, e tutte le trombofilie non sono uguali. Possibili associazioni complicanze mediate dalla placenta e trombofilie ereditarie congenite più gravi, come il difetto di ATIII, PC, PS o la doppia eterozigosi o omozigosi per FV L o F II 20210A rimangono incerte in quanto questi difetti sono estremamente rari e scarsamente rappresentati negli studi.

Inoltre un discorso a parte merita la trombofilia acquisita costituita dalla presenza di APL, gruppo eterogeneo di autoanticorpi diretti contro proteine del plasma leganti i fosfolipidi. Gli APL comprendono il lupus anticoagulant (LAC), gli anticorpi anticardiolipina (ACL) e anti beta-2 glicoproteina (B2GP), ed sono significativamente associati sia con trombosi arteriose e venose sia con patologie ostetriche, specie l'abortività ricorrente precoce [28]. L'associazione tra APL e complicanze relate alla gravidanza è stata riconosciuta e inclusa nei criteri diagnostici Sapporo per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) [28].

Una trattazione approfondita della APS ostetrica esula dagli obiettivi di questa review, in quanto le donne che ne sono affette sono quasi sempre riferite a Centri altamente specializzati nel trattamento di questa complessa patologia. La positività per APL è riscontrata in almeno il 15% delle donne con un'anamnesi positiva per tre o più perdite di gravidanza consecutive, rispetto al 3% delle donne in età fertile non selezionate. Pazienti con APL e perdita di gravidanza ricorrente (≥ 3 consecutive, altrimenti inspiegabile, perdite di gravidanza prima di 10 settimane di gestazione o una perdita fetale dopo 10 settimane) sembrano essere a maggior rischio di altre complicanze mediate dalla placenta, ma la significatività di questa associazione dipende dal disegno dello studio (caso-controllo o di coorte).

Altri due elementi importanti di cui tenere conto nella pratica clinica sono il tipo di APL ed i titoli anticorpali, come illustrato in una meta-analisi, in cui la LAC positività ha una maggiore correlazione con la perdita di gravidanza <24 settimane gestazione (OR 7.79, IC 95% 2.30-26.45), seguita da IgG ACL a titolo moderato-alto (OR 4.68, 95% IC 2.96-7.40), mentre non si osserva nessuna correlazione statisticamente significativa per la positività B2GP (OR 2.12, 95% IC 0.69-6.53). Inoltre, titoli anticorpali di ACL e B2GP più di quattro volte il limite superiore della norma (ULN) risultano associati ad esiti maggiormente sfavorevoli rispetto a quelli con titoli <4 volte ULN (65% vs. 22.9%, $P = 0.003$) [29].

Non c'è dubbio che la valutazione di questi test sia complessa e scivolosa, quindi da riservare a specialisti del settore, ma il messaggio che ne possiamo/dobbiamo ricavare è comunque di grande cautela prima di "etichettare" una donna come "malata" di APS solo per una storia ostetrica positiva ed un asterisco negli esami di laboratorio, il che succede molto meno di rado di quello che può sembrare.

Dopo queste premesse epidemiologiche, che ridimensionano molto il ruolo della trombofilia congenita nelle patologie placentari, è realisticamente difficile attendersi che un trattamento farmacologico che agisca su un fattore di rischio così modesto possa avere effetti positivi su un end-point così importante

e complesso come l'esito della gravidanza.

Nel corso degli ultimi 20 anni numerosi studi hanno affrontato il tema dell'uso delle EBPM per ridurre il rischio di complicanze della gravidanza placentare-mediate. Si è trattato di studi molto eterogenei riguardo alle popolazioni, ai trattamenti ed agli end-point analizzati, spesso non controllati, e dai quali è difficile ricavare un'idea di fondo.

Ci ha provato nel 2013 il gruppo della Cochrane con una meta-analisi che ha analizzato 10 studi (9 dei quali con EBPM nel gruppo di trattamento, da sola con antiaggreganti) che includevano complessivamente più di 1000 donne. Questa meta-analisi dimostrava un'efficacia dell'EBPM rispetto al rischio di mortalità prenatale (sei studi, 653 donne; RR 0.40; 95% IC 0.20-0.78), parto pretermine prima di 34 (tre studi; 494 donne; RR 0.46; 95% IC 0.29 - 0.73) e 37 settimane (cinque studi; 621 donne; RR 0.72; 95% IC 0.58-0.90). Per contro, nessun beneficio era stato visto per PET (RR 0.38, 95% IC 0.10-1.40) o PA (RR 0.41, 95% IC 0.27-0.61) [30]

Ma...le cose cambiano, e nel mondo della medicina basata sulle prove di efficacia a volte in modo radicale, e anche un po' confondente. Nel 2016 veniva pubblicata su Lancet un'altra meta-analisi che includeva 963 donne in 8 trial randomizzati (e questo è un elemento non trascurabile), 480 assegnate al trattamento con EBPM e 483 al trattamento di controllo; ben il 42% delle donne incluse aveva un qualche difetto trombofilico [31]. Nel complesso il trattamento con EBPM non riduceva il rischio dell'end-point primario composito (PE, PA, SGA $\leq 5^\circ$ percentile, abortività tardiva ≥ 20 settimane): 62 eventi su 444 donne [14%] nel gruppo EBPM versus 95 eventi su 443 donne (22%) nel gruppo senza EBPM, differenza assoluta -8%, 95% IC -17.3 - 1.4, $p=0.09$; RR 0.64, 95% IC 0.36-1.11, $p=0.11$). L'analisi ha dimostrato una notevole eterogeneità fra studi monocentrici e multicentrici: infatti, mentre negli studi monocentrici l'EBPM si dimostrava efficace su quasi tutti gli outcome considerati, quest'effetto non si osservava in quelli multicentrici (tranne che per la PA), evidenziando come il disegno dello studio può condizionare significativamente i risultati.

Questa differenza fra studi monocentrici, cui l'EBPM era efficace, e multicentrici, in cui l'EBPM non era efficace, era conservata anche se si analizzavano separatamente le donne trombofiliche e quelle non trombofiliche. Per contro, l'analisi cumulativa di tutti gli studi indicava una efficacia del trattamento con EBPM solo nella popolazione non trombofilica, il che appare decisamente controintuitivo.

Gli Autori concludevano che l'EBPM non sembra ridurre il rischio di complicanze della gravidanza mediate dalla placenta nelle donne a rischio (per trombofilia e/o per pregressa patologia ostetrica), anche se le limitate dimensioni degli studi potrebbero far perdere piccoli benefici di questo trattamento in particolari sottogruppi di donne, caratterizzate per tipo di trombofilia o per problematica ostetrica.

Una recente meta-analisi ha portato un ulteriore, duro colpo alla speranza che le EBPM possano migliorare l'esito delle gravidanze successive in donne trombofiliche che hanno una storia di abortività.

Questo lavoro, pubblicato nel 2016, ha analizzato 8 trial randomizzati controllati che hanno confrontato EBPM vs non EBPM in 483 donne trombofiliche con abortività tardiva (dopo la 10 settimana) o precoce ricorrente (>2 eventi prima

della 10 settimana), dimostrando che l'uso di EBPM non portava benefici in termini di nati vivi (RR 0.81; 95% IC, 0.55-1.19; P=0.28) [32]

Gli Autori si spingevano anche a formulare raccomandazioni, che riportiamo integralmente perché per quanto deboli possono aiutare a mettere qualche punto fermo in questa materia così complessa e sfuggente.

Raccomandazione 1: in donne con pregressa abortività tardiva (dopo la 10 settimana) o precoce ricorrente (>2 eventi prima della 10 settimana), si suggerisce di NON eseguire la ricerca di una trombofilia congenita (Grade 2B, raccomandazione debole basata su evidenze di qualità moderata)

Raccomandazione 2: in donne con pregressa abortività tardiva (dopo la 10 settimana) si raccomanda di NON utilizzare EBPM per prevenire l'abortività ricorrente (Grade 1B, raccomandazione forte basata su evidenze di qualità moderata)

Raccomandazione 3: in donne con pregressa abortività precoce ricorrente (>2 eventi prima della 10 settimana), si suggerisce di utilizzare EBPM per prevenire l'abortività ricorrente (Grade 2B, raccomandazione debole basata su evidenze di qualità moderata)

In sintesi, gli Autori ribadiscono che la trombofilia congenita non costituisce un versante su cui si possa intervenire in modo efficace con trattamenti farmacologici per risolvere il problema dell'abortività precoce tardiva o precoce ricorrente, anche se per quest'ultima le evidenze sono meno stringenti, il che forse lascia un piccolo spazio di manovra per singoli casi molto selezionati.

Questo per quanto riguarda la trombofilia congenita, ma che dire per quella acquisita, vale a dire la APS?

Qui ci muoviamo in un ambito apparentemente più sicuro, in quanto autorevoli Linee Guida [23] raccomandano con forza (Grade 1B) il trattamento con EBPM a dosi profilattiche + aspirina alle dosi di 75-100 mg/die per tutta la durata della gravidanza per le donne con l'abortività ricorrente associata ad APS. Così dicono le linee guida, e così faremo noi se dovessimo gestire questa complessa problematica, che peraltro in genere viene riferita ai Centri di eccellenza presenti sul territorio nazionale. Se volessimo complicarci la vita potremmo osservare che in realtà anche nel setting della APS i dati sull'efficacia dell'EBPM non sono poi così solidi, perché si riferiscono a studi datati, di dimensioni modeste, che non hanno mai avuto un braccio con solo placebo, e che comunque non permettono di rispondere a interrogativi clinici importanti, quali ad esempio come trattare le donne con positività per APA ed un solo aborto precoce, o quelle con positività anticorpale a basso titolo [28].

Tutto vero, ma lasciamo volentieri questi dubbi agli esperti del settore, ed agli studi che speriamo possano portare nel futuro nuove evidenze a sostegno delle scelte cliniche quotidiane.

Rimane infine da affrontare il delicato tema dell'uso delle EBPM nell'ambito della procreazione medicalmente assistita. Abbiamo già affrontato questo argomento per quanto riguarda il rischio materno di TEV associato ai trattamenti ormonali utilizzati durante queste procedure, ma rimane da considerare il versante fetale, alla luce delle considerazioni fisiopatologiche che abbiamo condiviso sul ruolo della coagulazione nell'impianto e nello sviluppo della placenta. In analogia con quanto

abbiamo visto per le patologie placentari, ci si può chiedere se vi sia un nesso fra trombofilia e fallimenti delle procedure di PMA, e successivamente se le EBPM, anche grazie al loro effetto antiinfiammatorio oltre che anticoagulante, possano avere un effetto positivo sull'esito delle gravidanze ottenute mediante queste tecniche.

Al primo quesito ha provato a rispondere una metanalisi del 2011, che ha valutato 33 studi, tutti di scarsa qualità metodologica, per complessive 6092 pazienti. Ancora una volta il disegno degli studi ha condizionato i risultati: infatti solo gli studi caso-controllo trovavano un'associazione fra la mutazione FV L e il fallimento delle procedure di PMA, mentre quelli prospettici di coorte (in genere, metodologicamente più solidi) non identificavano nessuna correlazione fra trombofilia ed esiti della PMA [33].

Come nella sessione precedente, la mancanza di una correlazione sicura fra problematiche coagulative e problematiche della PMA raffredda l'entusiasmo per l'uso delle EBPM in questo setting, ma che cosa dice la letteratura a questo proposito?

Al solito, guardiamo alla Cochrane e troviamo una revisione sistematica che ha valutato tre trial per complessive 386 donne che avevano ricevuto EBPM durante le procedure di PMA o dopo la raccolta di ovociti o al momento del transfer dell'embrione.

Un primo problema nasce dalla grande eterogeneità delle popolazioni incluse: un trial aveva incluso donne senza difetti trombofilici al loro primo ciclo di IVF, un altro donne con almeno due precedenti cicli di PMA senza esito e un terzo donne trombofiliche. Già da questa premessa è facile pensare che i risultati, quali che siano, difficilmente possono essere trasferiti con buona confidenza a tutta la popolazione delle donne che ricevono procedure di PMA [34].

Come se non bastasse, ci si mette di mezzo anche la statistica, perché in questa revisione sistematica l'uso di EBPM peri-impianto migliorava la percentuale di nati vivi rispetto al placebo o a nessun trattamento se si utilizzava un modello statistico a effetto fisso (OR 1.77, 95% IC 1.07 - 2.90, evidenza di qualità molto bassa), ma se utilizzava un modello ad effetto casuale l'uso di EBPM non si dimostrava più efficace (OR 1.85, 95% IC 0.80 - 4.24). Per di più, gli studi erano molto eterogenei per quanto riguarda l'analisi dell'end-point "nati vivi" (I² = 51%). Eventi avversi come emorragie e piastrinopenia (entrambe non meglio definite) erano riportate nel 5-7% del gruppo trattato con EBPM, ma nessuno degli studi li registrava in modo accurato, per cui non è possibile esprimere un giudizio sulla effettiva sicurezza del trattamento eparinico.

Gli Autori nelle loro conclusioni sottolineavano che non è chiaro se l'uso di EBPM possa migliorare l'esito delle procedure di PMA, in quanto i risultati in termini di efficacia dipendevano dal modello statistico utilizzato, il che (senza entrare in un dibattito molto tecnico) suggerisce a buon senso che se anche un effetto c'è, sia al più modesto. Sull'altro piatto della bilancia c'è la sicurezza, che non era possibile stabilire con buona affidabilità per la carenza dei dati raccolti negli studi. Pertanto, secondo questa revisione sistematica Cochrane, le evidenze disponibili non giustificano l'uso delle EBPM nell'intento di migliorare l'esito delle procedure di PMA, se non nel contesto di trial clinici multicentrici, randomizzati e controllati contro placebo, in doppio cieco, adeguatamente disegnati.

In realtà esistono in letteratura anche segnalazioni abbastanza difformi dalle conclusioni di questa revisione sistematica. Il gruppo italiano di San Giovanni Rotondo, ad esempio, ha pubblicato uno studio prospettico su 595 donne che avevano ricevuto almeno una procedura di PMA. In queste donne, la decisione se somministrare EBPM (enoxaparina o nadroparina a dosi profilattiche) fino alla fine del primo trimestre o altri trattamenti era lasciata allo specialista Ginecologo di riferimento. 180 donne (30.3%) per un totale di 342 cicli (27.7%) avevano ricevuto aspirina, 46 donne (7.7%) per un totale di 64 cicli (5.2%) solo EBPM e 12 donne (2%) per un totale di 16 cicli (1.3%) EBPM + aspirina. L'uso di EBPM era associato ad una maggiore probabilità di gravidanze "cliniche" sia se il farmaco era utilizzato da solo ($p=0.005$, OR: 2.6, 95% IC: 1.3-5.0) sia in associazione con aspirina ($p=0.003$, OR: 4.9, 95% IC: 1.7-14.2). Da notare come la presenza di una trombofilia congenita o acquisita non modificava l'esito delle procedure di PMA.

Per quanto interessante, anche perché riferito ad una popolazione italiana, lo studio ha diversi limiti metodologici, quali la mancanza di randomizzazione del trattamento e la modesta numerosità della coorte trattata con EBPM (58 donne per un totale di 80 cicli), il che ha indotto gli Autori ad una conclusione molto cauta, in cui il beneficio della profilassi antitrombotica nelle procedure di PMA viene ipotizzato, ma non dato per assodato.

CONCLUSIONI

Quindi: EBPM in gravidanza, quando?

In estrema sintesi:

- » **Raramente per prevenire il TEV** per 6 settimane nel puerperio in donne con trombofilia ereditaria moderata (es eterozigosi per FV Leiden), specie se associata a storia familiare positiva. Il beneficio di questo atteggiamento abbastanza aggressivo non è chiaramente definito, per cui vanno tenute in grande considerazione le preferenze della paziente, ed eventuali effetti negativi anche modesti dell'EBPM, nel bilanciare rischi e benefici di un trattamento farmacologico.
- » **Molto raramente per prevenire il TEV** per tutta la durata della gravidanza e per 6 settimane nel puerperio in donne con pregresso TEV e/o trombofilia ereditaria o acquisita grave, specie se associata a storia familiare positiva
- » **Quasi mai per migliorare l'esito della gravidanza** in donne con pregressa patologia placentare e trombofilia, perché le evidenze di efficacia sono sostanzialmente molto modeste ed il trattamento eparinico per tutta la gravidanza è sicuramente molto invasivo. Le evidenze a sfavore delle EBPM sono meno forti per quanto riguarda abortività precoce ricorrente (>2 eventi prima della 10 settimana), ma anche in quest'ambito l'utilizzo dell'EBPM va riservato a casi molto selezionati, e dopo avere discusso approfonditamente con la donna rischi e benefici, e le scarse evidenze, di questo trattamento. Fanno eccezione le donne con abortività ricorrente nell'ambito di una APS, nelle quali sostanzialmente è raccomandabile l'uso di EBPM in associazione ad aspirina.

- » **Mai di routine per migliorare l'esito della gravidanza** in donne sottoposte a PMA. In casi selezionati l'uso di EBPM si può cautamente considerare anche in questo setting, sempre con le stesse avvertenze viste prima.
- » **Mai**, e per quanto scontato possa essere vale la pena ricordarlo, senza prendersi un adeguato tempo e lo spazio per esaminare con la donna interessata le conoscenze ed i loro limiti, in modo onesto e comprensibile, con grande onestà intellettuale e senza la pretesa di spacciare per certezze assolute quelle che sono nostre convinzioni, per quanto meditate.

La Gazzetta Ufficiale 183 del 6/8/2016 ha inserito le EBPM nell'elenco dei medicinali per uso umano erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, con l'indicazione della profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio, con i seguenti criteri di inclusione:

1. pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estro-progestinici indipendentemente dalla presenza di trombofilia (profilassi);
2. pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come un numero 2: 3, o di 2 in presenza di almeno un cario tipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita (profilassi);
3. una o più morti endouterine del feto (MEF), definita come perdita fetale occorsa dalla 20a settimana di gestazione in poi di un feto morfologicamente normale (profilassi);
4. precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita «sine causa» (profilassi);
5. valvole cardiache meccaniche: dalla positivizzazione del test di gravidanza fino alla fine del primo trimestre (10-14 settimane circa) e dalla 34 settimana fino al parto. Dalla 14 alla 34 settimana secondo il giudizio del clinico e dopo condivisione con la paziente (trattamento).

Questa importante determina ha tolto la problematica dell'uso off label delle EBPM in gravidanza, ma ovviamente non significa che si debbano usare in ognuno dei casi previsti dai criteri di inclusione.

Si tratta comunque di una terapia impegnativa, per quanto ragionevolmente sicura, che comporta se non altro un totale di quasi 300 punture sottocute se estesa a tutta la gravidanza e al puerperio, vale a dire una medicalizzazione da non sottovalutare, e da riservare a quei casi in cui il rapporto rischio beneficio ci pare ragionevolmente accertato in base alle considerazioni fisiopatologiche che abbiamo condiviso nel corso di questa mini-review.

Non c'è dubbio che nella decisione di affrontare questo trattamento la consulenza dell'esperto in emostasi e trombosi abbia un ruolo importante e vada richiesta ogni volta che sia possibile. Nello stesso tempo però è evidente che il referente della donna per tutte le problematiche della gravidanza è e rimane il Ginecologo di fiducia, al quale spetta il compito non facile di raccordare tutte le valutazioni specialistiche e calarle nel contesto clinico della singola paziente, che conosce meglio di

ogni consulente, che non può che avere una visione parziale del problema.

Questo prezioso lavoro di raccordo, in una prospettiva diremmo quasi olistica, richiede necessariamente una competenza del Ginecologo anche su tematiche non propriamente del suo ambito, per riuscire a parlare un linguaggio comune con gli

specialisti coinvolti e per indirizzare al meglio le scelte delle donne.

Speriamo, con questa mini-review, di aver contribuito anche in minima parte allo sviluppo di questa conoscenza condivisa, fondamentale per trattare in modo appropriato le nostre pazienti.

{BIBLIOGRAFIA}

1. O'Riordan MN and Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 385–396.
2. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E et al. for the PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 266–73.
3. Virkus RA, Lokkegaard EC, Lidegaard O et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperal period. A study of 1210 events. *Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavica* 2013; 92: 1135–1142.
4. CMACE. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. *BJOG* 2011; 118, 1–203.
5. Jacobsen AF, Skjeldestad FE and Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6, 905–912.
6. Guimicheva B, Czuprynska J and Arya R. The prevention of pregnancy-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2015; 168:163–74.
7. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3: 949–954.
8. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *British Journal of Haematology* 2006; 135: 386–391.
9. Knight M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P; UK Obstetric Surveillance System. Extreme obesity in pregnancy in the United Kingdom. *Obstet Gynecol* 2010; 115:989–999.
10. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005; 143:697–706.
11. Blondon M, Casini A, Hoppe KK et al. Risks of Venous Thromboembolism After Cesarean Sections: A Meta-Analysis. *Chest* 2016; 150:572–9.
12. Sennström M, Rova K, Hellgren M. Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:1045–1052.
13. Croles FN, Nasserinejad K, Duvokot JJ et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017 Oct 26;359:j4452
14. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169:610–615.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. April 2015. Available on line at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/> Last accessed 13.01.2018.
16. Dargaud Y, Rugeri L, Fleury C et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 897–906.
17. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A et al; EThIG Investigators. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1237–45.
18. Chauleur C, Quenet S, Varlet MN, Seffert P et al. Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in pregnant women: a prospective cohort of 2736 women. *Thromb Res* 2008; 122: 478–84.
19. Schoenbeck D, Nicolle A, Newbegin K et al. The use of a scoring system to guide thromboprophylaxis in a high-risk pregnant population. *Thrombosis* 2011; 2011: 652796.
20. Testa S, Passamonti SM, Paoletti O et al. The 'Pregnancy Health-care Program' for the prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Intern Emerg Med* 2015; 10: 129–134.
21. Greer IA and Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401–407.
22. Arbuthnot C, Browne R, Nicole S et al. A double centre retrospective study into rates of postpartum haemorrhage in women on low molecular weight heparin. *Br J Haematol* 2017;176:141–14.
23. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edn: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141, e691S–e736S.

24. Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *Br J Haematol* 2015;168:619-638.
25. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132: 171-196.
26. Lykke JA, Bare LA, Olsen J et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1320-1325.
27. Rodger MA, Walker MC, Smith GN et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2014;12, 469-478.
28. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 795-813.
29. Simchen MJ, Dulitzki M, Rofe G et al. High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 1428-1433.
30. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC and Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (7); CD006780.
31. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Lancet* 2016; 388:2629-2641.
32. Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016; 127:1650-1655
33. Di Nisio M, Rutjes AWS, Ferrante N et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2011;118:2670-2678
34. Akhtar MA, Sur SD, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Thornton JG, Quenby S. Heparin for assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD009452
35. Grandone E, Villani M, Tiscia GL, Dentali F, Colaizzo D, et al. Clinical Utility of Antithrombotic Prophylaxis in ART Procedures: An Italian Experience. *PLoS ONE* 2014;9: e97604.