



AOGOI

*ASSOCIAZIONE
OSTETRICI GINECOLOGI
OSPEDALIERI ITALIANI*

IL RISCHIO TROMBOEMBOLICO IN GRAVIDANZA E PUERPERIO

RACCOMANDAZIONI

ESTENSORI:

FABIO SIRIMARCO, A.O.R.N. "A.CARDARELLI" - NAPOLI

GIUSEPPE ALBANO, A.O.R.N. "A.CARDARELLI" - NAPOLI

MARIA GRAZIA FRIGO, OSP.FATEBENEFRATELLI - ISOLA TIBERINA - ROMA

FABIO PARAZZINI, UNIVERSITÀ DI MILANO – FONDAZIONE POLICLINICO

REVISORI:

HERBERT VALENSISE: SIGO (SOCIETA' ITALIANA GINECOLOGIA E OSTETRICIA),

ELVIRA GRANDONE: Siset (SOCIETA' PER LO STUDIO DELL'EMOSTASI E TROMBOSI),

EMILIO DI MARIA: SIGU (SOCIETA' ITALIANA DI GENETICA UMANA),

DANILO CELLENO: CIAO (CLUB ITALIANO ANESTESISTI OSTETRICI)

GIORGIO CAPOGNA: SIARTI (SOCIETA' ITALIANA ANESTESIA
ANALGESIA RIANIMAZIONE E TERAPIA INTENSIVA),

COORDINATORE SCIENTIFICO:

GIAMPAOLO MANDRUZZATO: FONDAZIONE CONFALONIERI-RAGONESE

IL RISCHIO TROMBOEMBOLICO IN GRAVIDANZA E PUERPERIO

RACCOMANDAZIONI

E' noto che le donne gravide presentano un aumentato rischio di sviluppare tromboembolismo venoso (TEV), da 4-5 fino a 10 volte maggiore rispetto alle donne non gravide (1-5). Tale variabilità è giustificata anche dalla presenza contemporanea di altri fattori di rischio, tra i quali l'età della donna, l'obesità, precedenti episodi tromboembolici, stati trombofilici congeniti o acquisiti (6,7,8).

L'incidenza stimata di tromboembolismo venoso (TEV) in gravidanza è 1:1000 e diventa fino a 5 volte più alta durante il puerperio (1).

La predisposizione a sviluppare TEV è in parte la conseguenza di uno stato di "ipercoagulabilità" proprio della gravidanza che, da un punto di vista evolutivo, ha presumibilmente l'obiettivo di proteggere le donne da eventi emorragici in occasione del parto (9). L'aumentata stasi venosa, la compressione della vena cava inferiore e delle vene pelviche da parte dell'utero gravido così come la diminuita mobilità contribuiscono al determinismo dello stato trombogeno (10-12).

La più importante causa di mortalità materna nei Paesi in via di sviluppo è l'emorragia (13). Nell'Occidente industrializzato, dove gli strumenti per prevenire la morte da emorragia sono più efficaci, la principale causa di morte materna è il tromboembolismo venoso (3,5).

Il TEV in gravidanza può causare un aumento della morbidità acuta e cronica oltre che della mortalità. Infatti, oltre ad un'aumentata morbidità immediata, vi è una morbidità "a lungo termine" associata alla sindrome post-trombotica. La maggior parte delle donne che hanno manifestato TEV associato alla gravidanza manifestano successivamente sequele che vanno dalla sindrome post-trombotica fino alla ricorrenza di TEV (14,15).

FATTORI DI RISCHIO

Il rischio di tromboembolismo venoso aumenta con l'età. L'aumentata incidenza di TEV associato alla gravidanza in donne con età superiore a 35 anni può essere almeno parzialmente spiegato dalla maggiore prevalenza, in tale fascia di età, di altri fattori di rischio come l'espletamento del parto con il taglio cesareo, l'ipertensione, le malattie cardiovascolari, l'obesità (16). (Tabella 1)(24).

La più recente raccomandazione del Ministero della Salute per la prevenzione della morte materna o malattia grave correlata al travaglio e/o al parto (17) ha sottolineato come tra le cause più frequenti ed efficacemente prevenibili di morte materna nei paesi occidentali ci sia la malattia tromboembolica. Nello stesso documento è stato osservato che il più frequente ricorso al taglio cesareo in Italia (37% nel 2003, 38% nel 2004) (Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero - Dati SDO, Anno 2004 - Ministero della Salute) rispetto all'Europa ed in particolare alla realtà anglosassone (23% nel 2003-2004) potrebbe aumentare l'esposizione al rischio di morbosità e mortalità materna per alcune condizioni cliniche come la malattia tromboembolica (17).

1.0 FARMACI E MEZZI FISICI PER LA PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN GRAVIDANZA ED IN PUERPERIO

1.1 ANTICOAGULANTI ORALI

Gli anticoagulanti orali (dicumarolici) attraversano la placenta e sono teratogeni. La somministrazione tra la sesta e la dodicesima settimana di gestazione può indurre la comparsa di malformazioni fetali, inclusa la cosiddetta "embriopatia da warfarin" che si manifesta con ipoplasia nasale, atrofia ottica, ritardo mentale di vario grado, microcefalia, microftalmia. Il rischio stimato di embriopatia da warfarin è circa il 5% e sembra essere dose-dipendente, con un'incidenza più elevata nelle gravide che ne assumono più di 5 mg/die.

Altre complicazioni riportate con l'uso dei dicumarolici durante la gestazione sono un aumento del rischio di aborto spontaneo, morte intrauterina del feto, problemi neurologici del neonato ed emorragie fetali e materne (18-21).

Per questi motivi, la terapia anticoagulante orale in gravidanza dovrebbe essere riservata a quel piccolo gruppo di pazienti per le quali la somministrazione di eparina non è sufficiente, ad esempio nelle donne portatrici di valvole cardiache meccaniche di vecchia generazione che presentano un rischio aumentato di trombosi anche in corso di terapia anticoagulante con eparina non frazionata (ENF) o con eparine a basso peso molecolare (EBPM) (22,23) (grado 2C)(24). In queste gravide ad alto rischio di tromboembolismo può essere utile associare all'EBPM 75 - 100 mg/die di aspirina (grado 2C)(24).

In prossimità del parto queste pazienti devono comunque sospendere l'anticoagulante orale ed essere trattate con dosi adeguate di ENF o di EBPM.

Le donne in terapia anticoagulante orale per un pregresso TEV che desiderano una gravidanza, dovrebbero sostituire il dicumarolico con EPBM non appena il test di gravidanza è positivo (grado 1A)(24).

Anche le pazienti portatrici di valvole cardiache meccaniche di nuova generazione in terapia anticoagulante orale che desiderano una gravidanza dovrebbero sostituire il dicumarolico con ENF o con EPBM non appena il test di gravidanza è positivo. Queste donne possono riprendere il dicumarolico dopo la 13a settimana di gravidanza e passare di nuovo all'ENF o all'EBPM in prossimità del parto (grado 1C)(24).

La terapia con dicumarolici sembra essere ragionevolmente sicura nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza. E' consigliabile passare alla più maneggevole terapia eparinica in prossimità del parto (4 settimane prima della data presunta del parto) per ridurre il rischio di complicanze emorragiche materne o neonatali.

La somministrazione di anticoagulanti orali è assolutamente compatibile con l'allattamento, considerato l'esiguo passaggio dei dicumarolici nel latte materno (25)(grado 1A)(24).

1.2 EPARINE

L'eparina non frazionata (ENF) e l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) non attraversano la placenta (26,27). Sono considerate farmaci sicuri per il feto poiché non sembrano essere teratogene né determinano emorragie fetali (28,29).

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono il farmaco di scelta per la profilassi del TEV in gravidanza e in puerperio (grado 1B)(24), poiché sono efficaci quanto l'ENF e più sicure di quest'ultima (evidenza B)(25), come osservato in due revisioni sistematiche (28,30) ed in una revisione Cochrane (31).

Infatti, l'utilizzo dell'ENF in gravidanza è gravato da un modesto aumento del rischio di sanguinamento per la gestante e dalla possibile insorgenza di alcune complicanze non frequenti, come l'osteoporosi, con il conseguente rischio di fratture sintomatiche (32). Il rischio di osteoporosi sembra essere significativamente inferiore per le EBPM rispetto all'ENF (33,34).

Anche il rischio di trombocitopenia eparino-indotta è più basso somministrando EBPM invece di ENF (28,30).

Il monitoraggio della conta piastrinica durante la profilassi con EBPM è indicato come norma di buona pratica clinica dalle linee guida Siset (35) ma viene considerato

sostanzialmente superfluo dalle linee guida ACCP (36), soprattutto in quelle pazienti sottoposte a profilassi con EBPM che non sono mai state trattate con ENF.

Il fisiologico incremento della velocità di filtrazione glomerulare con il conseguente aumento dell'escrezione renale di eparina, l'incremento del legame proteico all'eparina e l'aumento del volume plasmatico (37) propri della gravidanza possono determinare una ridotta emivita e concentrazioni plasmatiche più basse dell'ENF e dell'EBPM rispetto alle donne non gravide. Per tale motivo può essere necessario somministrare dosi più elevate e più frequenti di farmaco per ottenerne concentrazioni plasmatiche efficaci (38,39,40). Non vi sono evidenze per suggerire l'aggiustamento della dose di EBPM in base alla determinazione dei livelli di attività anti-Xa.

I flaconi multidose di EBPM contenenti alcool benzilico non devono essere usati in gravidanza perché l'alcool benzilico è potenzialmente embriotossico e può superare la barriera placentare.

1.3 FONDAPARINUX

Il Fondaparinux è un pentasaccaride sintetico che esplica la sua attività anticoagulante attraverso una specifica inibizione del fattore Xa. Il suo uso in gravidanza è suggerito esclusivamente in caso di allergia all'eparina o di trombocitopenia eparino-indotta in pazienti che non possono essere trattate con Danaparoid (non in vendita in Italia) (grado 2C)(24).

La dose profilattica è di 2,5 mg/die s.c. (41).

Il trattamento con Fondaparinux è sconsigliato durante l'allattamento (grado 2C)(24).

1.4 ASPIRINA A BASSO DOSAGGIO

Non esistono studi controllati sull'uso dell'aspirina per la profilassi del TEV in gravidanza. I dati disponibili, estrapolati da studi su donne non gravide, sono spesso conflittuali e molto criticati (44,45,46,47).

Le linee guida ACCP sconsigliano l'uso dell'aspirina per la profilassi del TEV in gravidanza (48). Per la prevenzione dell'aborto ricorrente la somministrazione di aspirina è indicata nelle donne gravide affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi in associazione all'EBPM (grado 1B)(24,49).

La somministrazione di aspirina può essere continuata durante l'allattamento (grado 2C)(24).

1.5 INIBITORI ORALI DIRETTI DELLA TROMBINA E INIBITORI ANTI-Xa

Non è noto il rischio riproduttivo legato all'uso di questi nuovi farmaci in donne gravide. Per dabigatran e rivaroxaban sono stati riportati effetti tossici sulla riproduzione in animali da esperimento (50,51).

Si raccomanda pertanto di evitare la somministrazione di inibitori orali diretti della trombina (es.: Dabigatran) o di inibitori anti-Xa (es.: Rivaroxaban, Apixaban) in donne gravide e durante l'allattamento (grado 1C)(24).

1.6 CALZE ELASTICHE

La compressione elastica può essere usata nel corso della gravidanza (52), sebbene non esistano trial clinici che supportino tale pratica.

Alcune Società Scientifiche, come la Società Inglese di Ematologia, raccomandano l'uso delle calze elastiche in gravidanza e per sei - dodici settimane in puerperio (raccomandazione grado C, livello di evidenza IV) in tutte le donne con pregresso TEV o portatrici asintomatiche di trombofilia (53).

La review della Cochrane sull'uso delle calze elastiche nella prevenzione della trombosi venosa profonda (TVP) in donne non gravide ospedalizzate ha dimostrato una significativa riduzione dell'incidenza di TVP nel gruppo trattato (15%) rispetto al gruppo di controllo

(29%)(54). Studi su piccoli numeri hanno dimostrato che l'uso delle calze elastiche in gravidanza diminuisce significativamente la stasi venosa negli arti inferiori aumentando il flusso ematico e diminuendo il diametro delle vene femorali superficiale e comune nel terzo trimestre di gravidanza e nel post-partum (55,56).

Le linee guida ACCP raccomandano l'uso di calze a compressione graduata in gravidanza per le pazienti considerate ad alto rischio di TEV dopo un taglio cesareo e per tutte le donne con pregressa TVP in gravidanza ed in puerperio (24). E' importante sottolineare che tutte le donne con pregressa TVP dovrebbero indossare una calza elastica a compressione graduata di 30 - 40 mmHg per almeno due anni, per prevenire l'insorgenza della sindrome post-trombotica (57).

Schematizzando, le indicazioni all'uso delle calze elastiche a compressione graduata sono:

- a) gravide ospedalizzate nelle quali è controindicata la terapia con EBPM.
- b) puerpere post-cesareo ospedalizzate (sottoposte contemporaneamente a profilassi con EBPM) ed a rischio particolarmente elevato di TEV (precedente TEV, coesistenza di più di tre fattori di rischio per TEV).
- c) gravide con pregresso TEV (in trattamento contemporaneo con EBPM).
- d) gravide che affrontano viaggi di durata superiore a 4 ore.

2.0 PROFILASSI DEL TEV IN GRAVIDANZA ED IN PUERPERIO

2.1 DEFINIZIONE DEL RISCHIO

La valutazione del rischio tromboembolico è di fondamentale importanza nella donna gravida e si basa sull'accurata anamnesi, mirata alla conoscenza di eventuali pregressi episodi tromboembolici nella paziente o nei suoi familiari di primo grado. Serve a definire l'opportunità di un approfondimento diagnostico e la necessità di misure di prevenzione.

Tutte le donne che affrontano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un'attenta valutazione dei fattori di rischio per TEV nelle prime settimane di gestazione o prima della gravidanza. Tale valutazione andrebbe nuovamente eseguita nel momento in cui la paziente dovesse essere ricoverata in ospedale o sviluppasse complicanze ostetriche intercorrenti (evidenza C)(25).

Indipendentemente dal rischio della singola paziente, è bene scoraggiare sempre l'immobilità durante la gravidanza, il travaglio di parto e il puerperio perché questa comporta un aumento del rischio di TEV. E' bene inoltre evitare la disidratazione.

Com'è noto in Italia il numero dei parti espletati mediante taglio cesareo è estremamente elevato (17). Poiché il taglio cesareo aumenta il rischio di TEV, soprattutto nelle donne con trombofilia, si raccomanda di espletare il parto mediante tale procedura solo se effettivamente necessario.

I fattori di rischio per TEV sono elencati in tabella 1.

2.2 SCREENING DI TROMBOFILIA

Lo screening di trombofilia non è suggerito nelle donne asintomatiche, gravide o che si accingono ad affrontare una prima gravidanza, in assenza di una documentata storia personale o familiare di tromboembolismo venoso (evidenza C)(35,58). Allo stesso modo, lo screening di trombofilia non è suggerito nelle donne asintomatiche con storia familiare di complicanze ostetriche (evidenza D)(35,58).

Lo screening di trombofilia è suggerito:

- nelle donne asintomatiche:

- 1) con storia familiare di tromboembolismo venoso (evidenza D) (35)
- 2) con storia familiare di trombofilia ereditaria (evidenza C)(35)

- nelle donne sintomatiche:

- 1) con pregresso TEV (evidenza C)(35)

2) con aborti ricorrenti o pregressa MEF (evidenza C)(35)

3) con pregressa pre-eclampsia, HELLP syndrome, abruptio placentae, IUGR (evidenza C)(35).

La ricerca degli anticorpi antifosfolipidi è raccomandata nelle donne con aborto spontaneo ricorrente o MEF (grado 1B)(24)(evidenza B)(35,58).

Le linee guida ACCP 2012 non suggeriscono lo screening di trombofilia ereditaria nelle donne con anamnesi di complicazioni gravidiche di cui al punto 3 (grado 2C)(24).

Nei casi in cui lo screening trombofilico è suggerito, è opportuno indirizzare la paziente per un adeguato counseling a specialisti in Emostasi e Trombosi e a specialisti in Genetica Medica qualora vengano effettuati test genetici (59). Ciò, sia allo scopo di non praticare test inutili che per attuare strategie adeguate di profilassi qualora fosse dimostrata la presenza di una trombofilia congenita o acquisita.

Va ricordato che le uniche condizioni riconosciute come solidamente associate a trombofilia sono i difetti di anticoagulanti naturali (antitrombina, proteina C e S), il fattore V Leiden (FVL), la variante della protrombina G20210A (PT) e la presenza di anticorpi antifosfolipidi.

Altri polimorfismi genetici, identificabili anche con test commerciali, non sono di per sé sinonimo di trombofilia.

Lo screening di trombofilia, quando indicato, deve essere eseguito prima della gravidanza. In corso di gravidanza deve essere interpretato con cautela, soprattutto per quanto riguarda i test plasmatici (proteina S in modo particolare) ed eventualmente deve essere integrato con lo studio familiare (35).

E' sconsigliato ripetere i test di trombofilia in corso di gravidanza perché i risultati possono essere di difficile interpretazione e potenzialmente fuorvianti (evidenza D)(35).

2.3 DONNE ASINTOMATICHE CON TROMBOFILIA

2.3.1 Omozigosi FVL o PT con anamnesi familiare positiva per TEV: profilassi farmacologica antepartum con EBPM a dosi profilattiche o intermedie.

Profilassi postpartum per 6 settimane con EBPM a dosi profilattiche o intermedie o con antagonisti della vitamina K, raggiungendo un INR compreso tra 2 e 3 (grado 2B)(24).

2.3.2 Omozigosi FVL o PT senza anamnesi familiare positiva per TEV: sorveglianza clinica antepartum. Profilassi farmacologica post partum per 6 settimane con EBPM a dosi profilattiche o intermedie o con antagonisti della vitamina K (INR compreso tra 2 e 3)(grado 2B)(24).

2.3.3 Tutte le altre trombofilie ereditarie con anamnesi familiare positiva per TEV: sorveglianza clinica antepartum. Tromboprofilassi post partum con EBPM a dosi profilattiche o intermedie o con antagonisti della vitamina K (escluso il deficit di proteina C ed S)(INR compreso tra 2 e 3)(grado 2C)(24).

2.3.4 Tutte le altre trombofilie ereditarie, senza anamnesi familiare positiva per TEV: sorveglianza clinica antepartum e postpartum (grado 2C)(24).

2.3.5 Presenza di anticorpi antifosfolipidi:

Dosi profilattiche di EBPM e/o aspirina ante-partum (grado 1B)(24).

In puerperio, dosi profilattiche di EBPM per sei settimane (evidenza D)(35).

2.4 DONNE NON TROMBOFILICHE CON PRECEDENTI EVENTI TROMBOEMBOLICI

2.4.1 Precedente TEV secondario a un fattore di rischio transitorio non più presente, in presenza di altri fattori di rischio: sorveglianza clinica (evidenza C)(24,25) o dosi profilattiche di EBPM antepartum (evidenza C)(35). In puerperio dosi profilattiche di EBPM per sei settimane (evidenza C)(24,25,35).

2.4.2 Precedente TEV idiopatico o secondario a terapia ormonale o gravidanza: dosi profilattiche di EBPM antepartum ed in puerperio per sei settimane (evidenza C)(25,35).

2.5 DONNE TROMBOFILICHE CON PRECEDENTI EVENTI TROMBOEMBOLICI

2.5.1 FVL o PT eterozigote, precedente TEV secondario a un fattore di rischio transitorio non più presente, in presenza di altri fattori di rischio: dosi profilattiche di EBPM antepartum e in puerperio per sei settimane (evidenza C)(25).

2.5.2 FVL o PT eterozigote, precedente TEV idiopatico o secondario a terapia ormonale o gravidanza: dosi profilattiche di EBPM antepartum e in puerperio per sei settimane (evidenza C)(25,35).

2.5.3 Precedente TEV idiopatico o non idiopatico associato a una delle seguenti anomalie trombofiliche:

- Deficit di proteina C
- Deficit di proteina S
- Doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT
- Anticorpi antifosfolipidi

Dosi intermedie di EBPM antepartum e in puerperio per sei settimane.

In presenza di anticorpi antifosfolipidi associare aspirina antepartum (evidenza C)(35).

2.5.4 Precedente TEV idiopatico o non idiopatico con difetto di Antitrombina: dosi terapeutiche di EBPM antepartum e in puerperio per sei settimane (evidenza C)(25,35).

Le donne con precedenti eventi tromboembolici portatrici di deficit di antitrombina o di anticorpi antifosfolipidi sono generalmente sottoposte a terapia anticoagulante orale di lunga durata. La gestione della terapia anticoagulante in gravidanza in questo gruppo di pazienti a rischio molto elevato deve essere affidata a esperti in emostasi e trombosi (25).

2.6 TROMBOPROFILASSI DOPO TAGLIO CESAREO

2.6.1 RISCHIO BASSO

Nelle donne di età inferiore a 35 anni, anamnesi familiare e personale negativa, taglio cesareo elettivo in gravidanza non complicata e in assenza di altri fattori di rischio, sono sufficienti misure di prevenzione primaria di tipo non farmacologico (elastocompressione, attenta osservazione clinica e/o strumentale, intervento su abitudini di vita).

Dopo il taglio cesareo è raccomandata esclusivamente la mobilizzazione precoce (Grado 1B)(24).

2.6.2 RISCHIO MEDIO – ELEVATO (un fattore di rischio maggiore; due o più fattori di rischio minori; un fattore di rischio minore e taglio cesareo di urgenza)

In questo gruppo di donne si suggerisce la profilassi farmacologica con EBPM nel post partum, durante il ricovero ospedaliero (grado 2B)(24). Nelle donne che presentano controindicazioni all'EBPM si suggerisce la sola profilassi meccanica con calze elastiche o compressione pneumatica intermittente (grado 2B)(24).

2.6.3 RISCHIO MOLTO ELEVATO

Nelle donne ritenute a rischio molto elevato di TEV che devono essere sottoposte a taglio cesareo e che presentano fattori di rischio multipli, persistenti durante il puerperio, si

suggerisce di associare le calze elastiche o la compressione pneumatica intermittente alla profilassi farmacologica (grado 2C)(24)(evidenza C)(25).

In pazienti selezionate ad alto rischio di TEV, nelle quali fattori di rischio significativi persistono in puerperio, si suggerisce di continuare la tromboprofilassi farmacologica per 6 settimane dopo il parto (grado 2C)(24).

3.0 TIMING E DURATA DELLA PROFILASSI ANTITROMBOTICA

3.1 GRAVIDANZA

Il 40–50% dei casi di TEV in gravidanza si verifica nel corso del primo trimestre (60–62). Pertanto, la profilassi antitrombotica in gravidanza, se necessaria, dovrebbe essere iniziata il più presto possibile (evidenza B)(25).

3.2 PUERPERIO

Nelle puerpere in cui è indicata la tromboprofilassi post-partum, l'EBPM deve essere somministrata appena possibile dopo il parto, a condizione che non ci sia un'emorragia in atto. In quest'ultimo caso la profilassi antitrombotica può essere effettuata con le sole calze anti-trombo.

Le donne ad alto rischio di TEV postpartum devono protrarre la profilassi per sei settimane dopo il parto (evidenza C)(25).

4.0 PRECAUZIONI DA TENERE DURANTE IL TRAVAGLIO ED IL PARTO IN DONNE IN TRATTAMENTO CON EBPM

Le donne gravide in trattamento con EBPM devono sospendere la somministrazione in caso di travaglio o di perdite ematiche vaginali.

Al momento del ricovero in ospedale, se la paziente è effettivamente in travaglio, il medico può decidere se proseguire con la profilassi o sospenderla temporaneamente.

Nel caso in cui la paziente riceva profilassi a dosi adattate o terapia eparinica, si può sospendere la somministrazione all'inizio del travaglio o ridurla a dosi profilattiche (es.: 40 mg/die enoxaparina, 5000 UI/die dalteparina o 3800 UI/die nadroparina) il giorno prima dell'induzione del parto o di un eventuale taglio cesareo.

Quindi, le pazienti sottoposte a tromboprofilassi con EBPM in corso di gravidanza, candidate al taglio cesareo di elezione, dovrebbero ricevere una dose profilattica di EBPM il giorno prima dell'intervento (es.: la sera prima, se l'intervento è programmato per il mattino successivo).

4.1 RACCOMANDAZIONI PER LA SICUREZZA DEI BLOCCHI PERIMIDOLLARI IN OSTETRICIA

L'introduzione di una tromboprofilassi e di una terapia antiaggregante nella partorientente solleva il problema della sicurezza dell'anestesia neurassiale.

D'altra parte un atteggiamento di esclusione della tecnica loco-regionale nella partorientente in trattamento antitrombotico profilattico o terapeutico e/o in trattamento con ASA non solo non ha un razionale, ma non è neppure auspicabile, considerati i ben noti vantaggi dei blocchi centrali in ostetricia.

Il blocco perimidollare (BP) è una metodica di tromboprofilassi primaria validata (24,63), sia pure di per sé non autosufficiente. Inoltre, rispetto all'anestesia generale, tale metodica garantisce alla paziente e al nascituro vantaggi dimostrati in termini di riduzione della mortalità materna e un miglior outcome perinatale.

Ovviamente queste raccomandazioni devono essere adattate e confrontate con i protocolli che prevedono blocchi centrali, sia a scopo anestetico che analgesico, relativamente al rischio del sanguinamento dei vasi spinali ed epidurali.

La pubblicazione di linee guida American Society Regional Anestesia (ASRA) 2010 (64), Società Italiana di Anestesia, Analgesia e Terapia Intensiva 2006 (65) e Ministero della Salute 2008 (17), può sufficientemente orientare la condotta anestesiológica per quanto riguarda la scelta della tecnica più appropriata e dei tempi di esecuzione della stessa.

4.1.1 EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE (64-68)

1. Il monitoraggio del livello dell'anti-Xa non è un test predittivo del rischio di sanguinamento e non è raccomandato nella gestione delle pazienti che subiscono blocchi centrali (grado 1A)(64).

2. La comparsa di sangue durante il posizionamento dell'ago o del catetere non rende necessario il rinvio della chirurgia. L'inizio della terapia con eparina a basso peso molecolare dovrebbe essere differita per 24 ore nel postoperatorio (grado 2C)(64).

3. L'esecuzione del blocco dovrebbe avvenire almeno 12 ore dopo la dose profilattica di eparina a basso peso molecolare. Mentre le pazienti che ricevono dosi più alte di eparina a basso peso molecolare richiedono un lasso di 24 ore (grado 1C)(64).

Le tecniche midollari vanno evitate nelle pazienti che hanno ricevuto eparina a basso peso molecolare 2 ore prima, dato che la puntura capita durante il picco di attività degli anticoagulanti (grado 1A)(64).

4. La somministrazione contemporanea di ASA ed eparine a basso peso molecolare rappresenta un incremento significativo di rischio di ematoma spinale (grado 1A) (64).

5. Le pazienti che iniziano la tromboprolifassi con eparina a basso peso molecolare nel postoperatorio possono essere sottoposte alle tecniche midollari. La tromboprolifassi postoperatoria del TC è compatibile con il mantenimento in sede epidurale del cateterino purché questo sia ben fissato per evitare la dislocazione accidentale.

Dato che le LG American Society Regional Anaesthesia 2010 (64) sono ampiamente note agli operatori del settore, ci limitiamo a sottolinearne le problematiche relative all'intervallo di sicurezza "POST" (ossia quello tra puntura lombare o rimozione del catetere peridurale, da un lato, e prima dose di EBPM, dall'altro).

La definizione di un corretto intervallo POST è decisamente rilevante, dal momento che la TP viene generalmente iniziata nel postpartum. Inoltre, anche in termini generali, l'introduzione in profilassi delle EBPM al posto dell'ENF ha aumentato l'importanza dell'intervallo POST per garantire la sicurezza del BP. Pertanto, va sottolineata la rilevante differenza che esiste in merito tra ASRA e SIAARTI: mentre l'ASRA ritiene sufficiente un intervallo POST ≥ 4 h, la SIAARTI considera necessario un intervallo $\geq 6-8$ h (sottolineando esplicitamente che in tal modo si desidera che il picco di attività delle EBPM si collochi non prima di 10-12 h dalla puntura lombare/rimozione del catetere peridurale). Questa indicazione, ripresa dall'analogia proposta di Tryba nelle LG ESRA 2001 (66), tiene conto che le EBPM, oltre all'attività anticoagulante e antiaggregante piastrinica, hanno anche un'importante attività fibrinolitica che contribuisce all'effetto antitrombotico e può aggravare il rischio emorragico spinale (in quanto può lisare un coagulo già formatosi in un vaso arterioso peridurale che sia stato lesionato dalla puntura o da un catetere peridurale). Tale effetto fibrinolitico è legato a liberazione di tissutal-Plasminogen Activator, t-PA (più che a variazione di livello di Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1)(69) e si manifesta in maniera significativa a partire dalla terza giornata di somministrazione (Figura 1)(70). In effetti, è noto che il 50% degli ematomi si manifesta a 3 giorni dall'inizio della somministrazione di EBPM, in genere a distanza di circa 12 ore dalla rimozione del catetere peridurale. Il motivo per cui questo appare un momento particolarmente critico (probabilmente più pericoloso di quello dell'inserzione stessa del catetere) è chiaro se si considera che in tale fase la paziente ha già assunto 2-3 dosi di EBPM e perciò la concentrazione ematica di farmaco si avvicina alla condizione di steady state.

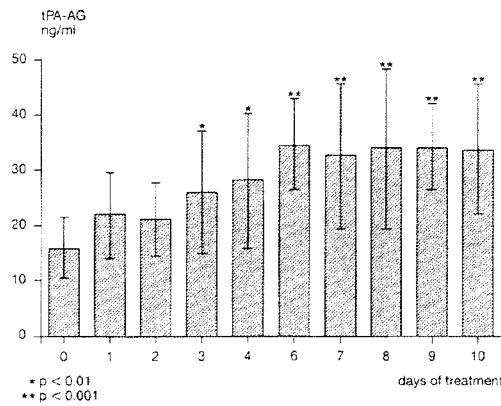


Figura 1 ↑ t-PA dipendente dalla durata della terapia con EBPM(70)

Importante anche sottolineare che, tenendo conto delle condizioni particolari di rischio emorragico peripartum, il Ministero della Salute indica in 6h dal parto vaginale e in 8-12h dal taglio cesareo (o comunque dall'inserzione del catetere peridurale) l'intervallo di sicurezza POST da rispettare.(17)

Si tratta di un criterio di sicurezza ancora più restrittivo, condiviso tra anestesisti, ginecologi e ostetriche, dato il carattere interdisciplinare che la raccomandazione ministeriale presenta, e per questo ancora più importante.

Vanno osservati rigorosamente gli intervalli di tempo per la somministrazione delle dosi di EBPM:

- a 12 ore dal blocco centrale può essere somministrata la prima dose profilattica di EBPM e la successiva, come da protocollo, a 24 ore dalla precedente
- devono comunque intercorrere almeno 6 ore dalla rimozione del catetere epidurale prima di somministrare una dose di EBPM.

La somministrazione di EBPM 2 volte/die o a dose terapeutica è incompatibile con il posizionamento e/o il mantenimento del catetere peridurale.

6. La rimozione del catetere peridurale dovrebbe essere differita per almeno 10-12 ore dopo una dose di eparina a basso peso molecolare.

Nel caso in cui una paziente sviluppasse una complicanza emorragica, l'eparina deve essere sospesa e deve essere richiesta consulenza a uno specialista con esperienza in questo campo. A tal fine si ricorda che l'emorragia profusa e le trasfusioni di sangue sono fattori di rischio per TEV; pertanto, la profilassi antitrombotica deve essere ripresa appena possibile dopo un evento emorragico.

In considerazione del maggiore rischio di TEV nel post-partum, le donne sottoposte a profilassi in corso di gravidanza devono estenderla al post-partum.

5.0 PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN DONNE CHE SI SOTTOPONGONO A TECNICHE DI RIPRODUZIONE ASSISTITA

Nelle donne che si sottopongono a tecniche di riproduzione assistita si suggerisce di non effettuare tromboprofilassi di routine (grado 1B)(24).

Si suggerisce invece la profilassi del TEV con EBPM in donne sottoposte a tecniche di fecondazione assistita che hanno sviluppato sindrome da iperstimolazione ovarica severa. In queste pazienti si suggerisce di estendere la durata della tromboprofilassi fino a tre mesi dopo la risoluzione clinica della sindrome (grado 2C)(24).

6.0 CONTROINDICAZIONI ALLA SOMMINISTRAZIONE DI EBPM

La somministrazione di EBPM dovrebbe essere evitata, interrotta o differita nei seguenti casi (25):

- emorragia pre- o post-partum
- condizioni ostetriche ad elevato rischio emorragico (placenta previa)
- diatesi emorragica (Willebrand, emofilia, coagulopatie acquisite)
- trombocitopenia (<75.000 piastrine/ mm^3)
- recente (<4 settimane) accidente cerebrovascolare acuto (ischemico o emorragico)
- grave nefropatia ($\text{GFR} < 30$ ml/minuto/ $1,73\text{m}^2$)
- grave epatopatia (varici esofagee, tempo di protrombina elevato)
- ipertensione non controllata ($\text{PAS} > 200$ mmHg; $\text{PAD} > 120$ mmHg)

Nelle pazienti ospedalizzate affette da placenta previa e, più in generale, nelle gestanti ad alto rischio emorragico, è necessaria un'attenta valutazione individuale del rischio tromboembolico ed emorragico.

Se possibile, è opportuno privilegiare metodiche non farmacologiche di tromboprofilassi (calze elastiche, idratazione adeguata, evitare l'immobilità prolungata)(71).

7.0 TRATTAMENTO DEL TEV IN GRAVIDANZA

Le EBPM sono i farmaci di scelta per il trattamento del TEV in gravidanza. La posologia deve essere adattata al peso (grado 1B)(24) e può essere incrementata nel secondo e terzo trimestre di gravidanza in relazione all'aumento ponderale e alle fisiologiche modificazioni della velocità di filtrazione glomerulare (24). L'assunzione di anticoagulanti dovrebbe essere protratta per almeno sei settimane dopo il parto, per un periodo minimo totale di trattamento di tre mesi (grado 2C)(24).

L'EBPM a dose adattata deve essere sospesa 24 ore prima dell'induzione del parto o del taglio cesareo di elezione (grado 1B)(24).

Tab. 1: FATTORI DI RISCHIO PER IL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

<p>Fattori di rischio maggiori (OR >6). La presenza di almeno un fattore di rischio è suggestiva di un rischio di TEV post partum >3%.</p>
<p>a) Immobilità (riposo forzato a letto per un periodo di tempo \geq 1 settimana) b) Emorragia post partum \geq 1000 ml con intervento chirurgico c) Precedente TEV d) Preeclampsia con IUGR e) Trombofilia - Deficit di Antitrombina - Fattore V Leiden (omozigote o eterozigote) - Protrombina G20210A (omozigote o eterozigote) f) Lupus eritematoso sistemico g) Malattie cardiache h) Anemia a cellule falciformi i) Emotrasfusioni l) Infezioni post partum</p>
<p>Fattori di rischio minori (OR > 6 se combinati). La presenza di almeno due fattori di rischio o di un fattore di rischio in caso di taglio cesareo di urgenza è suggestiva di un rischio di TEV post partum >3%.</p>
<p>a) BMI >30 kg/m² b) Gravidanza multipla c) Emorragia post partum > 1000 ml d) Abitudine al fumo (> 10 sigarette/die) e) IUGR f) Trombofilia - Deficit di proteina C - Deficit di proteina S g) Preeclampsia</p>
<p>Adattato da: Bates MB, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM and Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (9th edition). Chest 2012;141:691S-736S (24).</p>

Tab. 2: dosaggi suggeriti di alcune EBPM

Peso (Kg)	Enoxaparina	Dalteparina	Nadroparina
<50	20 mg/die	2500 unità/die	1900 unità/die
50-90	40 mg/die	5000 unità/die	2850 unità/die (50-69Kg)
91-130	60 mg/die	7500 unità/die	3800 unità/die (>70 Kg)
Dose intermedia (50-90 kg)	40 mg ogni 12 ore	5000 unità ogni 12 ore	3800 unità ogni 12 ore
Dose terapeutica	1 mg/kg/ogni 12 ore	100 unità/kg/ogni 12 ore	86 unità/kg/ogni 12 ore

Adattato da: "Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium". RCOG, Green-top Guideline No.37a, November 2009 (25).

Tab.3

SCHEDA PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI TEV IN GRAVIDANZA ED IN PUERPERIO		
Cognome e Nome:		
Luogo e data di nascita:		
Parità:		
FATTORI DI RISCHIO	PUNTEGGIO DA ATTRIBUIRE	PUNTEGGIO ATTRIBUITO
FATTORI DI RISCHIO PREESISTENTI ALLA GESTAZIONE		
Pregresso TEV	2	
Fattore V Leiden omozigote o eterozigote	2	
Protrombina G20210A omozigote o eterozigote	2	
Deficit di Antitrombina	2	
Deficit di Proteina C	1	
Deficit di proteina S	1	
Lupus eritematoso sistemico	2	
Malattie cardiovascolari	2	
Anemia a cellule falciformi	2	
Età (>35 anni)	1	
Obesità (IMC >30kg/m ²)	1	
Abitudine al fumo (>10 sigarette al giorno)	1	
FATTORI DI RISCHIO OSTETRICI		
Pre-eclampsia con IUGR	2	
Pre-eclampsia	1	
IUGR	1	
Emorragia post partum > 1000 ml con intervento chirurgico	2	
Emorragia post partum > 1000 ml	1	
Immobilità prolungata in gravidanza(≥ 1 settimana)	2	
Disidratazione, iperemesi, sindrome da iperstimolazione ovarica	1	
Gravidanza multipla o gravidanza ottenuta con PMA	1	
Taglio cesareo in urgenza	1	
Infezione puerperale	2	
Emotrasfusione	2	
TOTALE		

SCHEDA PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO	
Diatesi emorragica (Willebrand, emofilia, coagulopatie acquisite)	
Emorragia pre- e post-partum	
Condizioni ostetriche ad elevato rischio emorragico (placenta previa)	
Trombocitopenia (<75.000 piastrine/mm ³)	
Recente (<4 settimane) accidente cerebrovascolare acuto (ischemico o emorragico)	
Grave nefropatia (GFR < 30ml/minuto/1,73m ²)	
Grave epatopatia (varici esofagee, tempo di protrombina elevato)	
Iperensione non controllata (PAS > 200 mmHg; PAD > 120 mmHg)	

Tromboprofilassi con EBPM in gravidanza:

- punteggio ≥ 3
- punteggio ≥ 2 in gestante ricoverata o allattata

Tromboprofilassi con EBPM in puerperio: punteggio ≥ 2

Adattato da:

Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. RCOG, Green-top Guideline No.37a, November 2009 (25).

Bates MB, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM and Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (9th edition). Chest 2012;141;691S-736S (24). E' stato attribuito punteggio 2 ai fattori di rischio maggiori, punteggio 1 ai fattori di rischio minori.

BIBLIOGRAFIA

1. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706. (Level II-3)
2. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004;93:259-62.
3. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA et al. Pregnancy related mortality surveillance-United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ* 2003 Feb 21;52(2):1-8.
4. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632-7. (Level II-2)
5. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011 Mar;118 Suppl 1:1-203.
6. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002;100:1060-2 (Level II-3)
7. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311-5. (Level II-3)
8. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study*. *Br J Haematol* 2006;132:171-96. (Meta-analysis)
9. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaql K, Grennert L, Luterkort M, Dahlbèck B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost*. 1999 Apr;81(4):532-7.
10. Gordon MC. Maternal physiology. In: Gabbe SG, Niebyl JR and Simpson JL, editors. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 5th ed. Philadelphia (PA): Churchill Livingstone; 2007. p. 55-84. (Level III)
11. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:191-7. (Level III)
12. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:104-10. (Level II-3)
13. Trends in maternal mortality: 1990 to 2008: Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank, 2010.
14. Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJ. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2008 Dec;6(12):2075-81.
15. Saedon M, Stansby G. Post-thrombotic syndrome: prevention is better than cure. *Phlebology* October 2010 25:14-19;

16. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *New Engl J Med* 2008;359:2025-33.
17. Ministero della Salute. A.A.V.V. Raccomandazione per la prevenzione della morte materna o malattia grave correlata al travaglio e/o parto. Raccomandazione n.ro 6, marzo 2008.
18. Holzgreve W, Carey JC, Hall BD. Warfarin-induced fetal abnormalities. *Lancet* 1976;2:914-15.
19. Wong V, Cheng C.H, Chan K.C. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J med Genet* 1993; 45:17-21
20. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.
21. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Renzulli A, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002;99:35-40.
22. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, Mutchinick O. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1698-703
23. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:223-30. (Level III)
24. Bates MB, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM and Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (9th edition). *Chest* 2012;141;691S-736S.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No.37a. London RCOG November 2009.
26. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:570-3. (Level III)
27. Harenberg J, Schneider D, Heilmann L, Wolf H. Lack of anti-factor Xa activity in umbilical cord vein samples after subcutaneous administration of heparin or low molecular mass heparin in pregnant women. *Haemostasis* 1993;23:314-20. (Level I)
28. Greer IA, 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;106:401-7. (Level III)
29. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1134-1140.
30. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999 May;81(5):668-72.
31. Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(2):CD001689.

32. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(4):1265-1270.
33. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod* 2004;19:1211-4. (Level II-2)
34. Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, Hodsman A, Kovacs MJ, Clement AM, et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial. TIPPS investigators. *J Thromb Haemost* 2007;5:1600-6. (Level I)
35. Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, Dentali F et al. Screening di trombofilia ed indicazioni alla profilassi farmacologica in gravidanza. www.sisetonline.com/lineeguida/LG5.pdf, revisione maggio 2008.
36. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:340S-80S.
37. James AH, Abel DE, Brancazio LR. Anticoagulants in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:59-69 (Level III)
38. Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1024-9.(Level III)
39. Fox NS, Laughon SK, Bender SD, Saltzman DH, Rebarber A. Anti-factor Xa plasma levels in pregnant women receiving low molecular weight heparin thromboprophylaxis *Obstet Gynecol* 2008;112:884-9. (Level II-3)
40. ACOG Practice Bulletin. Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118:718-729.
41. Mazzolai L, Hohlfeld P, Spertini F, Hayoz D, Schapira M, Duchosal MA. Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy. *Blood* 2006;108:1569-70.
42. Lagrange F, Vergnes C, Brun JL, Paolucci F, Nadal T, Leng JJ, et al. Absence of placental transfer of pentasaccharide (fondaparinux, Arixtra®) in the dually perfused human cotyledon in vitro. *Thromb Haemost* 2002;87:831-5.
43. Dempfle CH. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004;350:1914-15.
44. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994;308:235-46.
45. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
46. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary embolism prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-302.
47. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Buring JE. Effect of low dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: a randomized trial.

48. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008;133:381-453.
49. Stone S, Hunt BJ, Khamashta MA, Bewley SJ, Nelson-Piercy C. Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy: an analysis of outcome in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol. J Thromb Haemost 2005;3:243-5.
50. Boehringer Ingelheim. Summary of product characteristics: dabigatran etexilate. Date of text revision: March 2009.
51. Bayer Schering Pharma AG. Summary of product characteristics: rivaroxaban. Date of text revision: May 2009.
52. Gray G, Ash AK. A survey of pregnant women on the use of graduated elastic compression stockings on the antenatal ward. J Obstet Gynaecol. 2006 Jul;26(5):424-8.
53. Walker ID, Greaves M, Preston FE. British Society for Haematology Guideline. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001;114:512-28.
54. Amarigiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD001484.
55. Buchtemann AS, Steins A, Volkert B, Hahn M, Klyszcz T, Junger M. The effect of compression therapy on venous haemodynamics in pregnant women. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:563-9.
56. Jamieson R, Calderwood CJ, Greer IA. The effect of graduated compression stockings on blood velocity in the deep venous system of the lower limb in the postnatal period. BJOG 2007;114:1292-4.
57. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008;133(6 Suppl):454-545.
58. ACOG Practice Bulletin: Inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol 2011;730-740.
59. Lochhead P, Miedzybrodzka Z. The essential role of genetic counseling in inherited thrombophilia. Semin Hematol. 2007;44(2):126-9.
60. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. Obstet Gynecol 1999;94:730-4.
61. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. Am J Obstet Gynecol 2005;193:216-19.
62. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberri R, Gutierrez R, Monreal M, RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2007;97:186-90.
63. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. BMJ. 2000 Dec 16;321(7275):1493.

64. Horlocker T. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic Or Thrombolytic Therapy. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Reg Anesth Pain Med 2010;35:102-105.
65. Bertini L, Savoia G, De Nicola A, et al. SIAARTI guidelines for safety in locoregional anaesthesia. Minerva Anestesiologica, 2006;72:689-722.
66. Tryba M, Wedel DJ. Central neuraxial block and low molecular weight heparin (enoxaparine): Lessons learned from different dosage regimens in two continents. Acta Anaesthesiol Scand, 1997;41:100-104.
67. Butwick AJ, Carvalho B. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving anticoagulant and antithrombotic drugs. International Journal of Obstetric Anesthesia 2010;19:193-201
68. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfusson G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Acta Anaesthesiol Scand 2010;54:16-41.
69. Gris JC, Neveu S, Tailland ML, Courtieu Ch, Marès P, Schved JF. Use of a low-molecular weight heparin (enoxaparin) or of a phenormin-like substance (moroxydine chloride) in primary early recurrent aborts with an impaired fibrinolytic capacity. Thromb Haemost, 1995;73:362-367.
70. Kirchmaier CM, Lindhoff-Last E, Ruebesam D, Scharrer I, Vitgh Z, Mosch G, Wolf H, Breddin HK. Regression of deep vein thrombosis by i.v. administration of a low molecular weight heparin. Results of a pilot study. Thromb Res, 1994;73:337-348.
71. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management. Green-top Guideline No.27a. London RCOG January 2011.

stampato nel mese di Aprile 2013