

La tromboprofilassi post-chirurgica e la terapia del tromboembolismo venoso con eparine a basso peso molecolare: ruolo della bemiparina in una strategia di minimizzazione dei costi



Lorenzo Pradelli*, Mario Eandi*

ABSTRACT

The introduction of low molecular weight heparins (LMWHs) has opened new possibilities for the cost-effective management of the thrombotic risk associated with surgical procedures, allowing prophylaxis – and sometimes even treatment of established deep vein thrombosis – on an out-patient basis.

This article gives a brief overview of the pharmacological and clinical features of LMWHs, focusing on the differences with unfractionated heparin (UFH), which allow great simplification of dosing regimens and settings without disadvantages in terms of efficacy or safety. In fact, some data indicate that LMWH might be better tolerated than UFH.

The overcoming of the need for hospitalization for pre- and post-surgical thromboprophylaxis has important economical implications and is leading to a different formation of health care costs in these patients. The clinical and economical consequences of the pharmacological differences between LMWHs and UFH are analyzed with a “value matrix”, a pharmacoeconomical technique for preliminary evaluations. The last section examines Italian drug acquisition costs and compares the economical values of the recommended dosing regimens of LMWHs available on the national market for the prevention and the treatment of deep vein thrombosis. Bemiparin is the most convenient LMWH for all approved indications. In the management of surgery-associated thrombotic risk, no clinically relevant differences among LMWHs have been demonstrated. Thus, bemiparin appears to be the most logical choice in a cost-minimization strategy.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (4): 219-226

INTRODUZIONE

L'introduzione sul mercato delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) ha aperto la strada a un nuovo approccio nella gestione del rischio trombotico associato agli interventi chirurgici. In pazienti ben informati e senza complicazioni, infatti, le caratteristiche farmacologiche di queste molecole permettono di attuare la tromboprofilassi, e in certi casi anche la terapia delle trombosi conclamate, in regime ambulatoriale o addirittura al domicilio del paziente. Di conseguenza, la formazione dei costi della terapia profilattica e il consumo di risorse sanitarie dedicate ai pazienti sottoposti a chirurgia assumeranno caratteristiche differenti da quelle tipiche del passato, anche recente: se da un lato la spesa farmaceutica è destinata a crescere, è anche vero che probabilmente si ridurranno i tempi di degenza

ospedaliera e la necessità di costanti monitoraggi dei parametri coagulativi ed ematologici.

In questo lavoro cercheremo di mettere in evidenza l'impatto clinico ed economico che l'introduzione di queste molecole può avere sul costo sociale e sulla prassi clinica nei pazienti a rischio di complicazioni trombotiche post-chirurgiche.

Profilassi antitrombotica nel peri-operatorio: linee-guida

La gestione del rischio di malattia tromboembolica venosa rappresenta un capitolo importante nei moderni sistemi sanitari, sia nei pazienti ricoverati per patologie chirurgiche che in particolari condizioni mediche. Per quanto riguarda i pazienti chirurgici in particolare, sono disponibili varie scale di valutazione del rischio di trombosi nel peri-operatorio

*Farmacologia Clinica,
Università di Torino

rio, necessarie al fine di prendere decisioni sull'opportunità della terapia profilattica e sull'aggressività della stessa, commisurata alle caratteristiche cliniche del paziente e al tipo di intervento programmato. Un elenco dei principali fattori di rischio (FR) individuali è stato stilato dal THRIFT Consensus Group nel 1992 [1] e comprende sia fattori demografici che clinici (tabella 1).

Combinando queste caratteristiche individuali con il livello di rischio associato al tipo di intervento, si ottiene una stima della probabilità di incorrere in un evento tromboembolico nel post-operatorio, stima da cui si fa dipendere la durata, le modalità e i tipi di farmaci impiegati per la tromboprofilassi. Esistono varie classificazioni di questo rischio: a titolo esemplificativo riproduciamo quella elaborata dalla ACCP nel 1998 [2].

Questo tipo di classificazione ha scopi prettamente pratici, in quanto al medico è richiesto di modulare il tipo, l'intensità e la durata della profilassi in base al rischio previsto. I metodi di profilassi si possono distinguere in due classi principali, composte dai mezzi fisici e da quelli farmacologici.

FARMACOLOGIA

L'introduzione dell'eparina per la terapia e la prevenzione delle patologie trombotiche, ormai circa 70 anni fa, ha contribuito a ridurre drasticamente l'impatto degli interventi chirurgici in termini di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, la sua complicazione più pericolosa. L'eparina ha un effetto anticoagulante diretto, consistente nell'amplificazione dell'attività dell'antitrombina III, un inibitore naturale della coagulazione presente nel plasma, che in assenza di eparina agisce molto lentamente, mentre in sua presenza lavora molto efficientemente.

L'attività anticoagulante plasmatica dell'eparina è completata da un'altra non meno importante attività antitrombotica che si svolge a livello della parete vascolare: l'eparina iniettata in circolo è captata dalle cellule endoteliali e sulla loro superficie esercita la funzione di inibizione della trombina e del fattore X attivato. L'utilizzo di eparina presenta però alcuni limiti, tra cui l'aumentato rischio di episodi emorragici, la necessità di monitorare

Tabella 1
Fattori di rischio per le malattie tromboemboliche venose (MTEV) [1]

Fattori di rischio per MTEV	
<ul style="list-style-type: none"> • Età ≥ 40 • Obesità grave • Vene varicose • Immobilizzazione ≥ 3 gg • Contraccettivi ormonali • Terapia sostitutiva ormonale • Malattia infiammatoria intestinale • Sindrome nefrosica • Malattie mieloproliferative e paraproteinemie 	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza respiratoria o cardiaca cronica • Infezioni gravi • Storia di TVP o embolia polmonare • Neoplasia maligna • Paralisi degli arti inferiori • LAC, anticorpi anticardiolipina • Condizioni trombotiche molecolari • Trauma o chirurgia negli ultimi 3 mesi

Tabella 2
Classificazione del rischio tromboembolico nel peri-operatorio [2]

	TVP distale	TVP prossimale	EP manifesta	EP fatale
Basso rischio • Chirurgia minore, <40aa, no FR	2%	0,4%	0,2%	0,002%
Rischio moderato • Chirurgia minore, >40aa, no FR • Chirurgia minore con FR • Chirurgia maggiore, <60aa, no FR • Chirurgia ortopedica artroscopica del ginocchio • Traumi minori arti inferiori, immobilizzazione e FR	10-20%	2-4%	1-2%	0,1-0,4%
Alto rischio • Chirurgia maggiore >60aa • Chirurgia maggiore, >40aa con FR • Neurochirurgia	20-40%	4-8%	2-4%	0,4-1%
Altissimo rischio • Chirurgia maggiore, >40aa, con FR gravi o multipli • Chirurgia ortopedica maggiore d'elezione • Politrauma • Lesione spinale acuta	40-80%	10-20%	4-10%	1-5%

costantemente alcuni parametri di laboratorio, la relativa scomodità della somministrazione dovuta all'assorbimento sottocutaneo scarso e incostante.

Alla fine degli anni Ottanta alcuni studi clinici dimostrarono che frazioni di eparina a basso peso molecolare possedevano la medesima efficacia profilattica dell'eparina completa, ma presentavano dei vantaggi in termini di sicurezza.

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono una classe di molecole ottenute per frammentazione dell'eparina naturale, o non frazionata (ENF), che è composta di una miscela di mucopolisaccaridi dal peso molecolare che oscilla tra i 4.000 a 30.000 dalton, mentre le EBPM hanno un peso molecolare compreso tra i 3.000 e i 9.000 dalton.

Le EBPM presentano una disgiunzione dell'attività antitrombotica da quella anticoagulativa, come indicato dal rapporto tra l'inibizione del fattore Xa e quella della coagulazione, misurato con l'aPTT. La spiegazione di questo fenomeno risiede proprio nella brevità della catena delle EBPM, che favorisce la formazione del complesso con antitrombina e fattore Xa a scapito di quella del complesso con la trombina: l'inibizione del fattore Xa è almeno doppia rispetto a quella della trombina. Questo rapporto viene considerato importante, in quanto gli si attribuisce un significato simile a quello della finestra terapeutica, ossia della differenza tra dosi tossiche e terapeutiche di una sostanza. Il rapporto antiXa/anti IIa ha una certa affinità con

questo concetto, in quanto esprime il rapporto tra le dosi necessarie ad esplicare l'azione ritenuta alla base dell'effetto indesiderato (in questo caso l'anticoagulazione con conseguente rischio di emorragia) e quelle sufficienti ad esplicare l'azione profilattica, ossia l'inibizione della formazione o dell'accrescimento del trombo.

Oltre che per le proprietà farmacodinamiche, le EBPM differiscono dall'ENF per le caratteristiche farmacocinetiche, che determinano le principali differenze nel loro utilizzo clinico: l'assorbimento delle EBPM dopo somministrazione per via sottocutanea è pressoché completo e avviene in maniera prevedibile e costante, l'emivita dell'attività enzimatica plasmatica risulta allungata; queste proprietà permettono la monosomministrazione giornaliera a dose fissa.

I parametri farmacocinetici e farmacodinamici salienti di ENF e delle EBPM in commercio nel nostro Paese sono riportati nella tabella 4.

La scarsa influenza delle EBPM sui parametri della coagulazione comporta un ulteriore vantaggio pratico, consistente nel superamento della necessità di effettuare controlli costanti e attenti dei valori di laboratorio, indispensabili con ENF [5].

Tale caratteristica, unita all'efficienza della via di somministrazione sottocutanea, permette la gestione in regime ambulatoriale di molti pazienti tradizionalmente ricoverati per la tromboprofilassi pre- e post-operatoria o la terapia della fase post-acuta della trombosi

Metodo	Indicazione	Caratteristiche salienti
Eparina non frazionata (ENF)	Peri-operatorio, ogni 8-12 ore	Riduzione del rischio di trombosi e complicanze; necessità di monitorare aPTT
Eparine a basso peso molecolare (EBPM)	Peri-operatorio, monosomministrazione giornaliera	Efficacia uguale a ENF nel basso-medio rischio; più efficaci nei pazienti a rischio maggiore; non necessitano di monitoraggio, schema di somministrazione semplice
Anticoagulanti orali	Peri-operatorio, monosomministrazione giornaliera	Efficacia simile agli eparinici, maggior rischio di emorragia, necessità di monitorare INR
Antiaggreganti piastrinici	Circostanze particolari	Meno efficaci dei precedenti per cui non raccomandati come unica terapia tromboprofilattica; aumento del rischio di emorragia, in particolare se associati a ENF
Calze elastiche	Peri-operatorio, in associazione ad altri metodi	Efficaci, ma non sufficienti da sole nei pazienti ad alto rischio
Compressione pneumatica intermittente	Pre e postoperatorio, solitamente in associazione ad altri metodi	Efficaci anche nei pazienti ad alto rischio, impediscono la mobilitazione del paziente
Filtro cavale	Prevenzione secondaria/terziaria	Usati nei pazienti a rischio elevatissimo in cui è impossibile attuare la profilassi con altri metodi

Tabella 3
Metodi di
tromboprofilassi

venosa profonda.

Efficacia clinica

L'efficacia e la tollerabilità dell'ENF e delle EBPM nella tromboprofilassi dei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica, ossia del tipo di chirurgia a maggiore rischio trombotico (artroprotesi di anca o ginocchio), sono state esaminate in maniera approfondita da Eikelboom e coll. [6] in un'ampia meta-analisi, condotta sui dati ottenuti da 9 studi clinici, controllati versus placebo o assenza di trattamento, in un totale di 4.000 pazienti trattati per 4-6 settimane.

L'analisi dei risultati ha rilevato che la terapia profilattica con farmaci eparinici è in grado di ridurre significativamente l'incidenza di trombosi venosa profonda sintomatica (1,3% vs. 3,3%, OR = 0,38), di trombosi venosa asintomatica rilevata dalla venografia (9,6% vs. 19,6%, OR = 0,48) e della mortalità complessiva (0,1 vs. 0,3%). I pazienti trattati, inoltre, hanno avuto un'incidenza di episodi emorragici maggiori inferiore a quelli dei gruppi di controllo (0,1% vs. 0,3%), mentre le emorragie di grado lieve-moderato sono occorse più frequentemente nei pazienti che hanno ricevuto gli anticoagulanti (3,7% vs. 2,5%). Gli autori di questo studio hanno stimato che la profilassi a lungo termine con eparinici è in grado di evitare 20 trombosi venose profonde sintomatiche e una morte per ogni 1.000 pazienti trattati.

Conclusioni simili sono state tratte dagli autori di una review sistematica del Cochrane database che ha analizzato i risultati di 31 studi clinici di tromboprofilassi dopo chirurgia ortopedica per frattura del femore con diversi metodi, sia meccanici che farmacologici. Dall'evidenza disponibile, viene dedotto che sia ENF che le EBPM sono efficaci nella prevenzione di trombosi venose profonde agli arti inferiori, per quanto non emerga un chiaro effetto sull'embolismo polmonare o sulla mortalità complessiva [7].

Un'altra review recentemente pubblicata ha invece analizzato i risultati dei trial randomizzati in doppio cieco condotti su pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica maggiore, includendo i dati di 8 studi clinici. Anche la meta-analisi condotta in questo lavoro ha

evidenziato l'efficacia preventiva delle EBPM, risultata sovrapponibile a quella di ENF [8].

Il ruolo dei farmaci eparinici è ben definito anche nel trattamento della TVP in atto, in virtù della dimostrata efficacia in termini di miglioramento degli esiti emodinamici e clinici e di prevenzione delle recidive. La terapia di prima scelta della TVP prevede l'uso combinato di anticoagulanti orali e ENF o EBPM, con sospensione del farmaco eparinico al raggiungimento dell'INR target (2,0-3,0), per la maggior parte dei pazienti, riservando il trattamento trombolitico ai pazienti giovani e a quelli con embolismo polmonare grave [9,10].

Le EBPM hanno un'efficacia paragonabile all'ENF nella terapia della TVP, ma il loro avvento ha determinato una notevole semplificazione del trattamento. La terapia con ENF, infatti, richiede la permanenza del paziente in ospedale per la somministrazione endovenosa del farmaco e il monitoraggio continuo dei parametri coagulativi, mentre le EBPM consentono un regime ambulatoriale, grazie all'efficienza della somministrazione sottocutanea e alla scarsità di effetti sull'aPTT, che rende superfluo il costante controllo dei valori di laboratorio [11,12]. Numerosi studi hanno dimostrato che gli esiti delle trombosi venose profonde a medio e a lungo termine (3-12 mesi) sono almeno altrettanto favorevoli dopo terapia domiciliare con EBPM che dopo ENF endovenosa in infusione continua, con un'incidenza paragonabile, ma spesso inferiore, di complicanze emorragiche [13-18]. La possibilità di ricorrere alla terapia a domicilio, con significative riduzioni della durata della degenza ospedaliera, non è solamente teorica, come dimostrato da Segal et al. [19] in una recentissima meta-analisi, i cui risultati indicano che l'uso delle EBPM per la terapia della TVP è associato a tempi di ricovero medi significativamente più brevi (2,7 gg vs. 6,5) che con ENF, a parità di efficacia e sicurezza.

Per quanto riguarda la prevenzione secondaria delle recidive di TVP dopo un episodio sintomatico, diversi studi clinici indicano che le EBPM possono anche venire utilizzate in alternativa alla terapia anticoagulante orale nei casi di riconosciuta controindicazione a que-

	Assorbimento s.c.	Tmax	Emivita	Anti Xa/Anti IIa
Eparina sodica	15-30%	3 ore	1 ora	1
Dalteparina	90%	3-4 ore	2,3-2,8 ore	2,7
Reviparina	95%	3-4 ore	2,5-4,3 ore	3,5
Enoxaparina	~ 100%	3 ore	4,0-4,4 ore	3,8
Nadroparina	98%	4-6 ore	3,7 ore	2,5
Parnaparin	>90%	3 ore	6 ore	> 4
Bemiparina	>96%	2-3 ore	5,2-5,4 ore	8

Tabella 4
Parametri
farmacocinetici di ENF
e delle EBPM [3,4]

sti agenti o di loro difficile gestione.

Gonzalez-Fajardo e coll. [20] hanno condotto uno studio con controllo venografico per confrontare l'efficacia e la tollerabilità dei due approcci terapeutici alternativi su 165 pazienti con TVP. Il primo gruppo ha ricevuto un trattamento con ENF e anticoagulanti orali, con dosaggio aggiustato in base agli esami di laboratorio, mentre il secondo gruppo ha ricevuto enoxaparina, somministrata per due volte al di nella prima settimana, in regime di ricovero ospedaliero, e in unica somministrazione giornaliera per 90 giorni dopo la dimissione.

I risultati del confronto hanno messo in evidenza che la terapia domiciliare con EBPM della fase post-acuta delle TVP è significativamente più efficace della terapia con anticoagulanti cumarinici, sia in termini di regressione del trombo, come evidenziata alla venografia (score di Marder: - 49,4% vs. - 24,5%, $p < 0,001$), sia in termini di recidive sintomatiche (9,5% vs. 23,7%, $p < 0,05$). La terapia con EBPM è inoltre risultata associata a un rischio significativamente inferiore di complicanze emorragiche (1,1% vs. 10%, $p < 0,05$), per quanto tale riduzione sia stata determinata interamente da emorragie minori.

EVENTI AVVERSI

Tra gli effetti collaterali indesiderati che l'uso di eparina comporta sono di particolare rilievo le complicanze emorragiche, direttamente legate al meccanismo d'azione della molecola.

Tra le complicanze non emorragiche è da tenere presente la possibilità di reazioni allergiche e la comparsa di trombocitopenia: una trombocitopenia modesta può essere rilevata nel 5% dei pazienti trattati con ENF, compare precocemente ed appare in relazione all'influsso aggregante sulle piastrine possedute dall'eparina; una trombocitopenia grave è molto più rara, compare più tardivamente (dopo 4-10 giorni) ed è in connessione alla formazione di aggregati piastrinici con un meccanismo immunologico.

Le eparine a basso peso molecolare presentano un minor effetto sulle piastrine e sembrano coinvolte molto più raramente nella comparsa delle trombocitopenie gravi dell'eparina non frazionata, ma alcuni casi sono stati segnalati.

FARMACOECONOMIA

L'elevata prevalenza della TVP nei pazienti sottoposti a chirurgia comporta un significativo impatto economico, oltre che clinico, per i sistemi sanitari di tutto il mondo. È ampiamente dimostrato che gli interventi profilattici nei soggetti a rischio trombotico

hanno un rapporto costo/efficacia migliore sia della rinuncia alla profilassi, sia del monitoraggio seguito da terapia in caso di conferma di trombososi.

La costo/efficacia relativa delle EBPM rispetto all'ENF è stata valutata in diversi studi, sia nella profilassi che nella terapia della TVP. Dall'insieme di queste valutazioni emerge chiaramente che la gestione ambulatoriale di una buona percentuale di pazienti, resa possibile dalle caratteristiche farmacologiche delle EBPM, è in grado di indurre un netto risparmio di risorse sanitarie.

In uno studio farmacoeconomico condotto con la prospettiva del terzo pagante sulla base dei risultati di un ampio trial clinico di terapia della trombosi venosa profonda, le EBPM sono risultate superiori a ENF sia clinicamente sia economicamente, nonostante il superiore costo d'acquisto del farmaco [21].

Il medesimo risultato è stato ottenuto in uno studio farmacoeconomico effettuato da Estrada e coll., in cui sono stati simulati gli esiti clinici e i costi sanitari di un'ipotetica coorte di 1.000 pazienti con TVP prossimale, trattati in un reparto di terapia intensiva e seguiti per tre mesi. Tre sono state le strategie alternative simulate:

- 1) la somministrazione endovenosa di ENF;
- 2) la terapia sottocutanea con EBPM (40% a domicilio, 60% in ospedale);
- 3) un approccio misto, con somministrazione di ENF ai pazienti ricoverati e di EBPM a quelli trattati a casa.

I risultati del modello hanno rivelato che le strategie EBPM e ENF/EBPM dominano l'alternativa ENF (cioè producono migliori risultati clinici a un costo economico inferiore) nello scenario di base e nella maggioranza delle simulazioni effettuate nel corso dell'analisi di sensibilità. In particolare, la strategia a base di EBPM diviene economicamente più conveniente della somministrazione di ENF ogni qual volta la percentuale di pazienti trattati a domicilio supera il 14%, valore quasi sicuramente inferiore a quello realizzabile nella pratica clinica [22].

Matrice dei valori

Sulla base delle caratteristiche che differenziano le EBPM dall'ENF, abbiamo costruito una matrice dei valori. Si tratta di una tecnica farmacoeconomica preliminare, utilizzata per delineare le valenze positive e negative nelle due dimensioni della valutazione: clinica e economica. Per ogni soggetto coinvolto nel processo decisionale, viene costruita una tabella due per due che riassume i fattori che possono determinare differenze significative negli outcomes sanitari ed economici. Nell'analisi

presentata in tabella 5, vengono menzionate solamente le ricadute che scaturiscono dal differente profilo farmacologico di EBPM ed ENF, in quanto efficacia e tollerabilità sono sostanzialmente sovrapponibili.

Minimizzazione dei costi

In assenza di evidenze della differente efficacia o sicurezza delle varie EBPM, esse vanno considerate terapeuticamente equivalenti. In questi casi, l'analisi costo/efficacia può essere validamente sostituita da una più semplice analisi di minimizzazione dei costi. I costi da considerare sono unicamente quelli farmaceutici, in quanto si presuppone che, a parità di risultati terapeutici e di sicurezza, le altre voci di costo si equivalgano.

La tabella 6 riporta le confezioni e i prezzi delle EBPM disponibili in Italia, mentre in tabella 7 è indicato il costo d'acquisto del far-

maco necessario per un ciclo terapeutico di 10 gg, al prezzo praticato al pubblico. Le posologie valorizzate in termini monetari sono quelle segnalate sulla scheda tecnica dei farmaci per le principali indicazioni autorizzate, per il paziente tipo di 70 kg. Come messo in evidenza dalla tabella, la bemiparina è la EBPM meno cara in tutte le indicazioni approvate, quindi il suo utilizzo permette di ottenere un certo risparmio per il SSN o il paziente, a seconda del regime di dispensazione e rimborso in cui cade il singolo caso, a parità di efficacia e sicurezza con le altre molecole di questa classe.

CONCLUSIONI

L'introduzione delle EBPM rappresenta un progresso della medicina nell'ambito della prevenzione e della terapia delle patologie

Tabella 5a
Analisi dei valori:
prospettiva del paziente
(*A seconda
della Regione)

Prospettiva del paziente		
Valore	Positivo	Negativo
Clinico	Riduzione o abolizione della necessità di monitoraggio dei parametri coagulativi Comodità della posologia (UID)	Indifferente
Economico	Riduzione della perdita di produttività e aumento della qualità di vita del paziente e del nucleo familiare per la ridotta durata del ricovero	Costi farmaceutici superiori nei casi non rimborsati dal SSN (cliniche private, terapia domiciliare*)

Tabella 5b
Analisi dei valori:
prospettiva del medico

Prospettiva del medico		
Valore	Positivo	Negativo
Clinico	Effetto più prevedibile, quindi minori visite e controlli. Somministrazione sottocutanea	Indifferente
Economico	Indifferente	Insoddisfazione del paziente per l'eccesso di spesa (vedi paziente)

Tabella 5c
Analisi dei valori:
prospettiva del SSN

Prospettiva del SSN		
Valore	Positivo	Negativo
Clinico	Vedi paziente e medico	Indifferente
Economico	Liberazione di risorse sanitarie grazie alla possibilità di terapia domiciliare. Nessuna spesa per monitoraggio parametri coagulativi	Superiore investimento iniziale in costi farmaceutici

Tabella 5d
Analisi dei valori:
prospettiva della società

Prospettiva della società		
Valore	Positivo	Negativo
Clinico	Vedi paziente e medico	Reazioni avverse e casi di inefficacia
Economico	Riduzione della perdita di produttività dei pazienti e dei loro familiari. Risparmi sul costo di ospedalizzazione	Costo del farmaco (vedi SSN). Tale costo è probabilmente ampiamente compensato dai risparmi indotti sui costi di ricovero e pertanto la società nel complesso ha un beneficio economico netto

tromboemboliche venose, permettendo di mantenere l'efficacia dell'eparina non frazionata con uno schema posologico semplificato e una riduzione degli effetti indesiderati.

Le EBPM inoltre rappresentano un progresso anche dal punto di vista organizzativo ed economico, in quanto la gestione ambulatoriale o domiciliare di pazienti altrimenti trattati in ospedale consente notevoli risparmi di

risorse sanitarie e un miglioramento della qualità di vita del paziente stesso.

Il costo d'acquisto di bemparina è il più basso tra le EBPM disponibili in Italia. Non essendoci differenze clinicamente rilevanti tra le molecole di questa classe, l'adozione di bemparina appare la più logica in una strategia di minimizzazione dei costi.

Farmaco	Confezione	Prezzo (euro)	Prezzo unità/euro
Parnaparin (Fluxum)	6 fiale-siringa 3200 UI	19,40	3,23
	6 fiale-siringa 4250 UI	25,88	4,31
	6 fiale-siringa 6400 UI	34,43	5,74
Enoxaparina (Clexane-Clexane T)	6 fiale-siringa 2000 UI	20,28	3,38
	6 fiale-siringa 4000 UI	38,46	6,41
	2 fiale-siringa 6000 UI	16,43	8,22
	2 fiale-siringa 8000 UI	18,65	9,33
	2 fiale-siringa 10000 UI	21,99	11,00
Reviparina (Clivarina)	10 fiale-siringa 1750 UI	26,54	2,65
	10 fiale-siringa 4200 UI	67,75	6,78
	10 fiale-siringa 6300 UI	98,69	9,87
Dalteparina (Fragmin)	6 fiale-siringa 2500 UI	20,36	3,39
	6 fiale-siringa 5000 UI	36,46	6,07
	4 fiale siringa 15000 UI	76,80	19,20
Nadroparina (Fraxiparina, Seledie, Seleparina)	6 fiale-siringa 2850 UI	21,35	3,56
	6 fiale-siringa 3800 UI	28,84	4,81
	10 fiale-siringa 5700 UI	63,64	6,36
	10 fiale-siringa 7600 UI	72,23	7,22
Bemparina (Ivor/Ivor 25000)	10 fiale-siringa 2500 UI	29,50	2,95
	10 fiale-siringa 3500 UI	44,10	4,41
	10 fiale-siringa 5000 UI	63,05	6,31
	10 fiale-siringa 7500 UI	94,49	9,45
	10 fiale-siringa 10000 UI	126,01	12,60

Tabella 6
Confezioni e prezzi
delle EBPM

Farmaco		Indicazione		
		Profil. TVP MR	Profil. TVP AR	Terapia TVP
Bemparina (Ivor/Ivor 25000)	Posologia	11 fl. sir. 2500 UI	11 fl. sir. 3500 UI*	10 fl. sir. 7500 UI
	Costo/unità	2,95 E/fiala	4,41 E/fiala	9,45 E/fiala
	Costo ciclo 10 gg	32,45 Euro	48,51 Euro	94,49 Euro
Parnaparin (Fluxum)	Posologia	11 fl.sir. 3200 UI	12 fl.sir. 4250 UI	20 fl.sir. 6400 UI
	Costo/unità	3,23 E/fiala	4,31 E/fiala	5,74 E/fiala
	Costo ciclo 10 gg	35,53 Euro	51,76 Euro	114,80 Euro
Enoxaparina (Clexane - Clexane T)	Posologia	11 fl.sir. 2000 UI	12 fl.sir 4000 UI	10 fl.sir. 8000 UI + 10 fl.sir. 6000 UI
	Costo/unità	3,38 E/fiala	6,41 E/fiala	8,22 - 9,33 E/fiala
	Costo ciclo 10 gg	37,18 Euro	76,92 Euro	175,40 Euro
Reviparina (Clivarina)	Posologia	11 fl.sir. 1750 UI	12 fl.sir 4200 UI	20 fl. sir. 6300 UI
	Costo/unità	2,65 E/fiala	6,78 E/fiala	9,87 E/fiala
	Costo ciclo 10 gg	29,19 Euro	81,31 Euro	197,38 Euro
Dalteparina (Fragmin)	Posologia	11 fl.sir. 2500 UI	12 fl.sir 5000 UI	10 fl.sir. 15000 UI
	Costo/unità	3,39 E/fiala	6,07 E/fiala	19,20 E/fiala
	Costo ciclo 10 gg	37,33 Euro	72,92 Euro	192,00 Euro
Nadroparina (Fraxiparina, Seledie, Seleparina)	Posologia	11 fl.sir. 2850 UI	7 fl.sir 5700 UI + 5 fl 3800 UI	20 fl.sir. 7600 UI o 10 fl.sir. 15,200 UI
	Costo/unità	3,56 E/fiala	6,36 - 4,81 E/fiala	E/fiala 7,22 o E/fiala 12,27
	Costo ciclo 10 gg	39,14 Euro	68,57 Euro	144,46 Euro o 122,71 Euro

Tabella 7
Costi farmaceutici (in euro) delle EBPM alle dosi segnalate in scheda tecnica per le varie indicazioni

LEGENDA
MR moderato rischio;
AR alto rischio;
TVP trombosi venosa profonda;
* la monetizzazione è avvenuta sulla base della posologia indicata per la somministrazione post-operatoria

BIBLIOGRAFIA

1. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group*. BMJ. 1992 Sep 5;305(6853):567-74.
2. Practice guidelines for pharmacotherapy specialists. *The ACCP Clinical Practice Affairs Committee, Subcommittee B, 1998-1999*. American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy. 2000 Apr;20(4):487-90.
3. Chiapuzzo E, Orenco GB, Ottria G, Chiapuzzo A, Palazzini E, Fusillo M. *The use of low molecular weight heparins for postsurgical deep vein thrombosis prevention in orthopaedic patients*. J Int Med Res. 1988 Sep-Oct;16(5):359-66.
4. Planes A. *Review of bemiparin sodium—a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism*. Expert Opin Pharmacother. 2003 Sep;4(9):1551-61.
5. Chapman TM, Goa KL. *Bemiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis*. Drugs. 2003;63(21):2357-77
6. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. *Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials*. Lancet. 2001 Jul 7;358(9275):9-15.
7. Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G, Milne AA, Gillespie WJ. *Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures*. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD000305
8. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. *Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery*. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003679
9. SIAPAV (Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare) *Linee guida per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda*- disponibile sul sito web <http://www.siapav.it/ita/start.html>
10. Ageno W. *Treatment of venous thromboembolism*. Thromb Res. 2000 Jan 1;97(1):V63-72.
11. Hylek EM, Regan S, Henault LE, Gardner M, Chan AT, Singer DE, Barry MJ. *Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis*. Arch Intern Med. 2003 Mar 10;163(5):621-7.
12. MacFarlane LL, Weart CW. *An Introduction to Low-Molecular-Weight Heparins and Their Use in the Treatment of Deep Venous Thrombosis*. Am J Ther. 1995 Aug;2(8):569-580.
13. Grau E, Tenias JM, Real E, Medrano J, Ferrer R, Pastor E, Selfa S. *Home treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin: Long-term incidence of recurrent venous thromboembolism*. Am J Hematol. 2001 May;67(1):10-4.
14. Davidson BL. *DVT treatment in 2000: state of the art*. Orthopedics. 2000 Jun;23(6 Suppl):s651-4.
15. Manganaro A, Giannino D, Lembo D, Bruni F, Consolo F. *Evolution in the pharmacological treatment of venous thrombosis according to evidence-based medicine*. Minerva Cardioangiol. 2000 Dec;48(12 Suppl 1):41-51.
16. Schmidt C. *Outpatient treatment of acute deep venous thrombosis of the lower limbs* Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2002 Jun;51(3):152-7.
17. Belcaro G, Nicolaidis AN, Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A, Corsi M, Vasdekis S, Christopoulos D, Lennox A, Malouf M. *Comparison of low-molecular-weight heparin, administered primarily at home, with unfractionated heparin, administered in hospital, and subcutaneous heparin, administered at home for deep-vein thrombosis*. Angiology. 1999 Oct;50(10):781-7.
18. Labas P, Ohradka B, Vladimir J, Cambal M. *The home treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, forced mobilisation and compression*. Int Angiol. 2000 Dec;19(4):303-7.
19. Segal JB, Bolger DT, Jenckes MW, Krishnan JA, Streiff MB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. *Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a review of efficacy, safety, and costs*. Am J Med. 2003 Sep;115(4):298-308.
20. Gonzalez-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, Perez JL, Fernandez L, Agundez I, Mateo AM, Carrera S, Gutierrez V, Vaquero C. *Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis*. J Vasc Surg. 1999 Aug;30(2):283-92.
21. Hull RD, Pineo GF, Raskob GE. *The economic impact of treating deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparin: outcome of therapy and health economy aspects*. Haemostasis. 1998;28 Suppl 3:8-16.
22. Estrada CA, Mansfield CJ, Heudebert GR. *Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis*. J Gen Intern Med. 2000 Feb;15(2):108-15.