

LA GESTIONE DEL PERIPARTUM

Valentina Donvito
SSCVD MEDICINA INTERNA
Ospedale Ostetrico Ginecologico Sant'Anna
Città della Salute e della Scienza- TORINO

**GESTIONE
PERIOPERATORIA
DEI PAZIENTI
IN TERAPIA
ANTITROMBOTICA**
"BRIDGING THERAPY"

TORINO, 7 Ottobre 2016

Auditorium Banca Popolare di Novara



IPERCOAGULABILITA' DELLA GRAVIDANZA

- **AUMENTANO I FATTORI DELLA COAGULAZIONE**
 - I fattori **V, VII, VIII, IX, X, XII E IL FATTORE DI VON WILLEBRAN** incrementano fino a raddoppiare il loro valore
 - Il **FIBRINOGENO** aumenta di 1.5/2 volte con un range di normalità che varia da 250 a 500 mg/dl e picchi fino a 600-700 a termine di gravidanza
- **DIMINUISCONO GLI INIBITORI NATURALI**
 - **PROTEINA S.** Diminuisce notevolmente, fin dall'inizio della gravidanza, con valori che possono scendere sotto il 30%
 -  **ANTITROMBINA.** Rimane invariata nella gravidanza fisiologica, ma diminuisce nelle situazioni di consumo (preeclampsia)
 - **SI RIDUCE L'ATTIVITA' FIBRINOLITICA in**

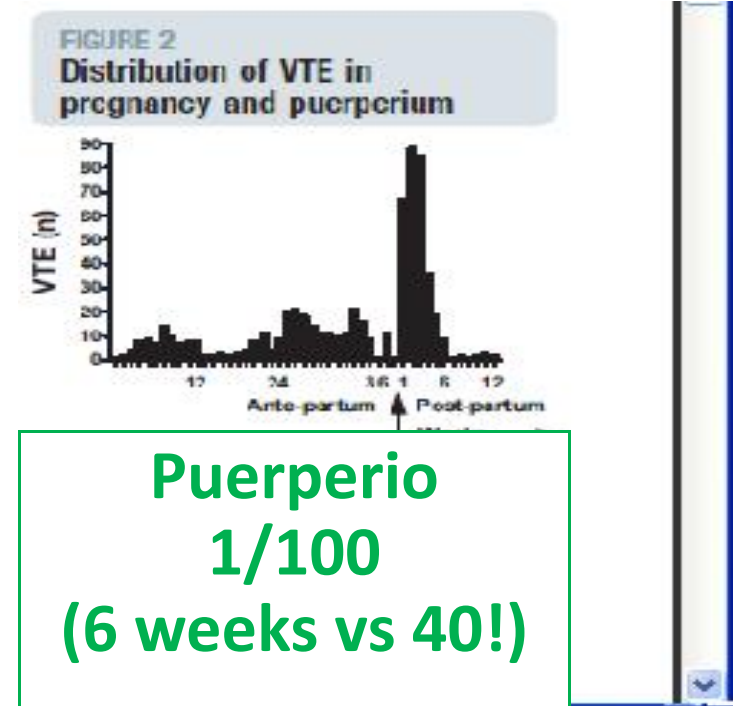
AUMENTO DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO VENOSO (TEV) IN GRAVIDANZA

Donne in età fertile
non in gravidanza
1/10.000

$R \times 10$

Gravidanza e puerperio
0.5-1.2/1.000

$R \times 10$



MORTALITA' PER TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN GRAVIDANZA

Le morti materne per tromboembolismo sono **1-2 /100.000 nati**, pari a circa il **10-15%** della mortalità materna **complessiva (diretta e indiretta)** nei paesi sviluppati.

Il **TEV** è ancora tra le **prime 3 cause di morte direttamente** associata alla gravidanza in molti dei paesi occidentali

LA LEZIONE DEGLI INGLESI....

RIDUZIONE DEGLI EVENTI TROMBOTICI CON L' ADOZIONE E DIFFUSIONE DELLE LINEE GUIDA SULLA PROFILASSI ANTITROMBOTICA IN UK DAL 2004

MORTALITA' MATERNA PER TROMBOEMBOLISMO

CMACE
2011

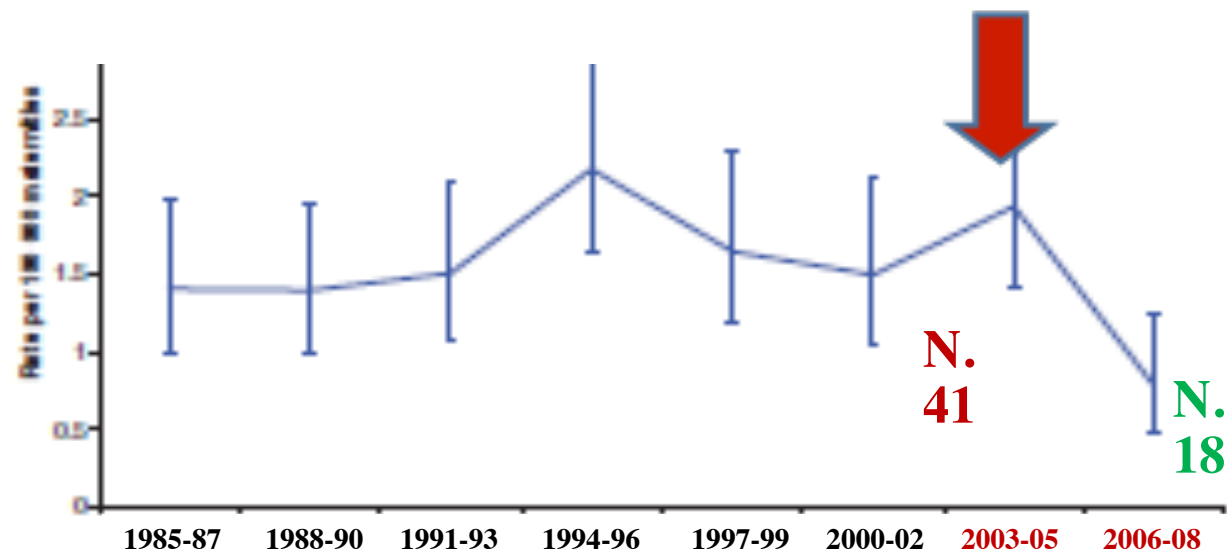


Figure 2.1. Rates per 100 000 maternities of direct deaths from thrombosis and thromboembolism; UK: 1985–2008.

LA SORPRESA DEGLI AMERICANI....



- **La mortalità materna per TEV non diminuisce** in modo significativo nelle ultime 2 decadi in USA
- **L'incidenza di VTE** nella popolazione ostetrica ricoverata per il parto **aumenta del 72%** tra il 1998 e il 2009 in USA, particolarmente nelle donne che vanno incontro a **parto vaginale**

FATTORI DI RISCHIO TROMBOEMBOLICO IN GRAVIDANZA



INDIVIDUALI

Età > 35 anni

Obesità (BMI>30)

Anamnesi familiare per TEP

Anamnesi personale di TEP

Trombofilia ereditaria

Trombofilia acquisita

Patologie concomitanti

Paraplegia

CORRELATI ALLA GRAVIDANZA

Gemellarità

Fecondazione assistita /Iperstimolazione ovarica /Ovodonazione

Parto Operativo

Taglio Cesareo in emergenza

Emorragia post-partum

Preeclampsia

Iperemesi gravidica

Allettamento

VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE!!!!

FATTORI DI RISCHIO EMERGENTI

- **OSPEDALIZZAZIONE**

- Presenza di comorbidità
 - diabete-ipertensione-infezioni-cardiopatie...
- Allettamento

- **OBESITÀ**

- In USA il 32% delle donne tra 20 e 40 anni ha BMI >30Kg/m²

- **ETÀ >35 (40-50??)**

LINEE GUIDA SISET

THROMBOSIS RES 2009, 124



Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy
Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET)

VENOUS THROMBOEMBOLISM, THROMBOPHILIA, ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREGNANCY*

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

Shannon M. Bates, MDCM, MSc, Chair; Ian A. Greer, MD; Ingrid Pabinger, MD; Shoshanna Sofaer, DrPh; and Jack Hirsh, CM, MD, FCCP

CHEST 2012;



SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists Of Canada) VENOUS THROMBOEMBOLISM AND ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PREGNANCY

n.308, JUNE 2014



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PROVIDERS

ACOG N.138
September 2013

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN—GYNECOLOGISTS

NUMBER 138, SEPTEMBER 2013

(Replaces Practice Bulletin Number 124, September 2011)

Inherited Thrombophilias in Pregnancy



Royal College of
Obstetricians &
Gynaecologists

Green.Top Guideline no. 37.a e 37.b APRIL 2015

Reducing the Risk of venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium
Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management

SCELTA DELL'ANTICOAGULANTE

**EPARINA NON
FRAZIONATA -
UFH**

In gravidanza l'aumento
della clearance renale e del
volume di distribuzione

SCELTA DELL'ANTICOAGULANTE

WARFARIN - PASSAGGIO TRANSPLACENTARE

Teratogenicità nel 1° trimestre (embriopatia da warfarin) dose correlata: <1 % SE LA DOSE DI WARFARIN NON È SUPERIORE A 5 MG/DIE !

Attività anticoagulante anche nel feto nel 2° e 3° trimestre, con possibili complicanze emorragiche fetali .

Riservato alle donne con elevatissimo rischio trombotico come le portatrici di PROTESI VALVOLARI MECCANICHE

WARFARIN SICURO IN ALLATTAMENTO

PECULIARITA' DEL PARTO MODALITA' E TIMING



- **NON PROGRAMMABILE CON CERTEZZA**
DATA PRESUNTA DEL TERMINE + / – 2 SETTIMANE
- **SE PROGRAMMATO NON RISPETTA I**
PROGRAMMI
ES. ROTTURA PREMATURA DELLE MEMBRANE
- **SE IL PROGRAMMA E' RISPETTATO,**
ARRIVANO LE COMPLICANZE, PREVISTE
O IMPREVISTE
ES. INDICAZIONE A TAGLIO CESAREO D'URGENZA PER
SOFFERENZA FETALE

PECULIARITA' DEL PARTO: MODALITA' E TIMING

- Il taglio cesareo è associato al maggiore rischio trombotico ed emorragico nelle donne in terapia anticoagulante e pertanto andrebbe programmato SOLO SU INDICAZIONE OSTETRICA
- Il parto vaginale con insorgenza spontanea del travaglio è associato al minore rischio di taglio cesareo...
...ma non è prevedibile!
- L'induzione del travaglio può ridurre i tempi di sospensione di LMWH, ed è indicata soprattutto nelle donne che hanno già partorito in precedenza

SCENARI POSSIBILI NELLA GESTIONE DEL PERI-PARTUM

- **PROFILASSI ANTITROMBOTICA CON EBPM**
- **TERAPIA ANTICOAGULANTE CON EBPM PER EVENTO TROMBOEMBOLICO IN CORSO DI GRAVIDANZA**
- **TERAPIA ANTICOAGULANTE CON UFH-EBPM-WARFARIN NELLE PROTESI MECCANICHE**

DONNE IN PROFILASSI ANTITROMBOTICA

- **STOP EBPM ad inizio travaglio e indicazione a recarsi in ospedale.**
- **Analgesia peridurale possibile se sospensione dell'EBPM in profilassi da almeno 12 ore e a dose aggiustata /terapeutica da almeno 24 ore**
- **Ripresa di EBPM 6 – 12 ore dopo il parto**

EVENTO TROMBOEMBOLICO ACUTO IN GRAVIDANZA

**EBPM E' FARMACO DI SCELTA, DOSE
AGGIUSTATA SUL PESO**

**(secondo le indicazioni della casa produttrice
es.enoxaparina 1mg/Kg ogni 12 H – dalteparina 100
UI/Kg ogni 12 H nadroparina 92,7 UI antiXa/Kg ogni
12 H)**

**Monitoraggio antiXa solo per pesi estremi (<50>90 kg)
o situazioni particolari- insufficienza renale-ricorrenza
di TEV**

NELLA PRATICA CLINICA

SE L'EVENTO TROMBOEMBOLICO E'

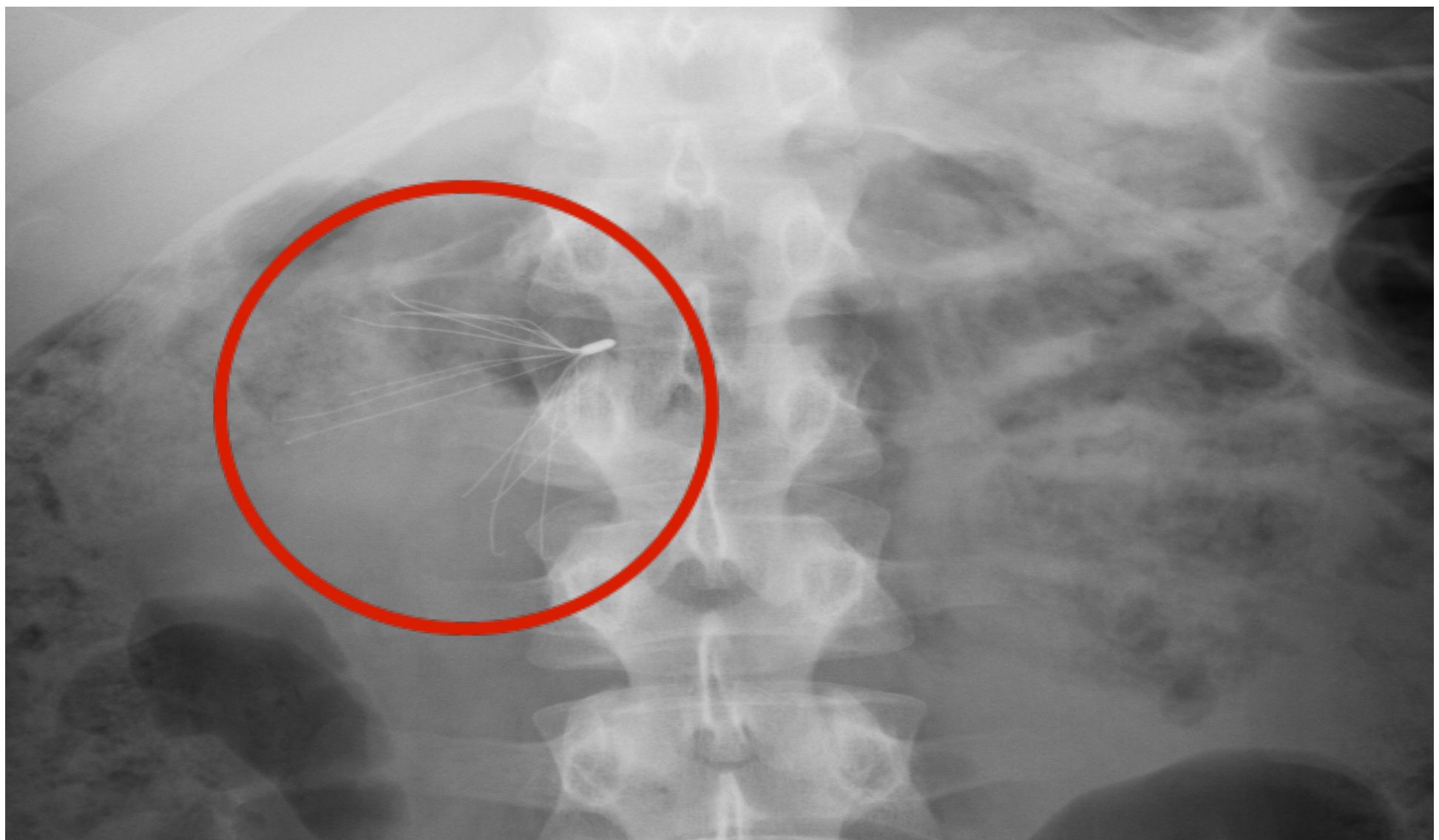
EVENTO TROMBOEMBOLICO ACUTO IN GRAVIDANZA

**SE L'INSORGENZA E' A RIDOSSO DELL'EPOCA
DEL PARTO** (meno di 2-4 settimane - *Büller HR, Gent M, Gallus AS, Ginsberg J, Prins MH, Baildon R; Columbus Investigators. N Engl J Med 1997;337:657-62.*)

- **UFH per via endovenosa e induzione del parto.**
- **STOP quando il travaglio è avviato e ripresa dopo 4 ore dal parto**

oppure

- **INDICAZIONE a posizionamento di FILTRO CAVALE RIMOVIBILE tenendo conto delle POSSIBILI COMPLICANZE**



- Posizionamento di filtro cavale a 38 settimane per TVP prossimale di recente diagnosi.
- Taglio Cesareo elettivo, estrazione del feto «un po' complicata»
- Dislocazione del filtro con apice nella vena renale dx
- Rimozione del filtro dopo 10 gg dal parto, senza complicanze

TROMBOPROFILASSI DURANTE IL TRAVAGLIO E IL PARTO E ANALGESIA LOCO-REGIONALE



Royal College of
Obstetricians &
Gynaecologists

Non praticare LMWH ad inizio travaglio. Rivalutazione al ricovero

Evitare analgesia regionale prima di

12 ore per dose di profilassi/24 ore per dose terapeutica

LMWH non deve essere somministrata prima che siano passate almeno 4 ore dalla anestesia spinale o dopo la rimozione del catetere peridurale

**In caso di cesareo elettivo l'ultima dose in profilassi di LMWH deve essere effettuata
il giorno prima dell'intervento**

La prima dose di LMWH deve essere somministrata il prima possibile dopo il parto, se non c'è emorragia e se non è stata praticata analgesia regionale.

Le donne ad alto rischio emorragico devono essere trattate con compressione pneumatica intermittente e deve essere considerata UFH e.v.

ANALGESIA LOCO REGIONALE IN OSTETRICIA E UTILIZZO DI EPARINA UFH O LMWH

Antepartum/Intrapartum	
UFH prophylaxis ($\leq 10,000\text{IU/day}$)	No contraindications to timing of heparin dose and performance of neuraxial blockade
UFH therapeutic	Wait 6 hours post last dose prior to neuraxial blockade or check aPTT
LMWH prophylaxis	Wait 12 hours post last dose prior to neuraxial blockade
LMWH therapeutic	Wait 24 hours post last dose prior to neuraxial blockade
Postpartum	
UFH prophylaxis ($\leq 10,000\text{IU/day}$)	Wait ≥ 1 hour after epidural catheter removal or spinal needle placement
UFH therapeutic	Wait ≥ 1 hour after epidural catheter removal or spinal needle placement
LMWH prophylaxis	Wait ≥ 4 hours after epidural catheter removal or spinal needle placement
LMWH therapeutic	Avoid therapeutic dosing with epidural catheter in situ. Wait at least 24 hours after catheter removal or spinal needle

Fig. 6 – Suggested timing of neuraxial anesthesia in relation to pharmacologic prophylaxis.

A.M.Friedman and M E D’Alton. Seminars in Perinatology 40 (2016)



Table 6 American Society of Regional Anesthesia Guidelines for patients receiving low-molecular-weight heparin or subcutaneous heparin

	2003 ASRA guidelines	2010 ASRA guidelines
<i>Patients receiving thromboprophylaxis</i>		
LMWH	Delay neuraxial block at least 10–12 h after LMWH dose	Delay neuraxial block at least 10–12 h after LMWH dose
Subcutaneous UFH	No contraindication for (mini-dose) prophylaxis ^a	No contraindication with twice-daily dosing and total daily dose <10 000 U ^b
<i>Patients receiving higher (treatment) doses</i>		
LMWH	Delay neuraxial block for at least 24 h after LMWH dose	Delay neuraxial block for at least 24 h after LMWH dose

ASRA: American Society of Regional Anesthesia; LMWH: low-molecular-weight heparin; UFH: unfractionated heparin.^aConcurrent use of medications that influence coagulation may increase the risk of bleeding complications for patients co-administered heparin; ^bThe safety of neuraxial block in patients receiving doses >10 000 U daily, or more than twice daily dosing has not been established. A platelet count is recommended in patients who receive heparin for >4 days before neuraxial block.

TERAPIA ANTICOAGULANTE IN DONNE CON PROTESI VALVOLARI MECCANICHE IN GRAVIDANZA



	RISCHIO TROMBOSI VALVOLARE	RISCHIO MALFORMATIVO FETALE
WARFARIN	MINORE	MAGGIORE
LMWH /UFH	MAGGIORE	MINORE

Systematic Review/Meta-analysis

Anticoagulation Regimens During Pregnancy in Patients With Mechanical Heart Valves: A Systematic Review and Meta-analysis

REGIME ANTI COAGULANTE	Evento trombo embolico	Evento emorragico	Mortalità materna	Perdita fetale	Malformazione congenita
VKA totale n. 1398	2.79	0.49	0.89	32.53	2.13
VKA basse dosi n.351	1.14	0.68	0.31	19.23	0.68
HEP/VKA n.337	7.42	0.61	0.86	22.65	0.74
LMWH n.113	4.42	0.61	0.86	12.24	0
UFH n.67	29.85	5.26	0.88	53.62	0

Nessun beneficio con l'aggiunta di ASA a basse dosi

REGIMI TERAPEUTICI DI SCELTA

Se warfarin pregravidico **< 5 mg/die:**

INIZIO GRAVIDANZA – 36 SETT: WARFARIN

37 SETT – PARTO: EPARINA (LMWH O UFH)



**ES
C
2011**

Se warfarin pregravidico **> 5 mg/die**

INIZIO GRAVIDANZA – 5 SETT: WARFARIN

6 SETT – 12 SETT: LMWH

13-36 SETT: WARFARIN

37 SETT – PARTO: EPARINA (LMWH o UFH)



**ACC
2012
PIU'
ASA**

Nei casi a minor rischio trombotico, valutare LMWH per tutta la durata della gravidanza

RANGE TERAPEUTICO

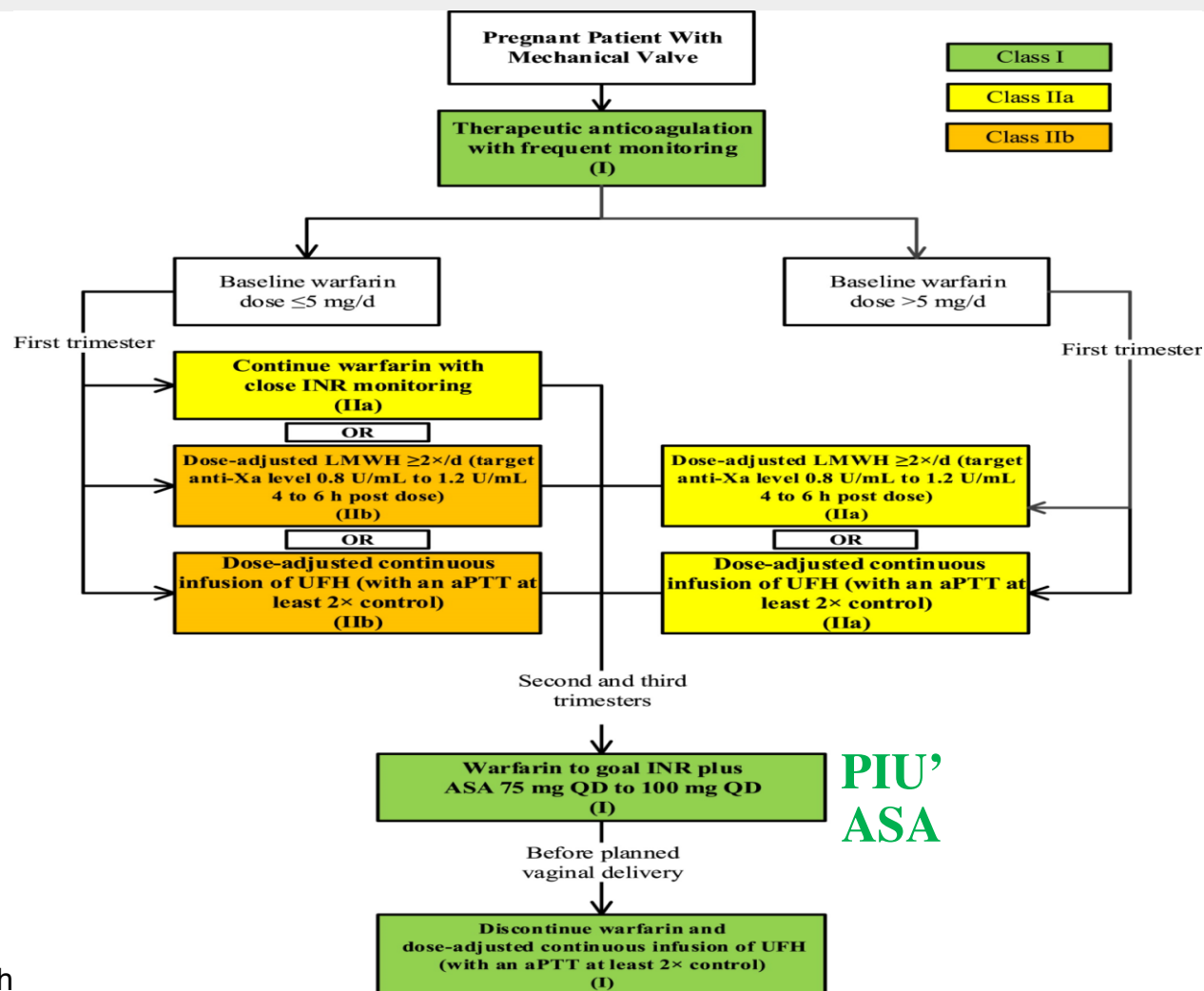
INR 2.5 – 3.5 (McIntock 2013)

Anti-Xa 0.8-1.2 U/ml 4.6 post-dose (ACCP 2012, ESC 2011, AHA/ACC)



From: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

J Am Coll Cardiol. 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536



Anticoagulation of Pregnant Patients With

international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; QD, once daily; and UFH, unfractionated heparin.

NR,

MONITORAGGIO ANTI-Xa

- **Picco 3-5 ore, post-dose (range 0.8-1.2 U)**
- **Fine attività (pre-dose) 1 ora prima della somministrazione successiva (≥ 0.6 U)**
- **Nelle donne che fanno LMWH il livello di picco post-dose deve essere controllato ogni settimana**
- **Se il monitoraggio anti-Xa non è disponibile non devono essere usate LMWH nelle donne**

VALVOLE MECCANICHE

MODALITA' DI PARTO e GESTIONE DEL PERIPARTUM

- **A 36 settimane il warfarin va sostituito con dosi aggiustate di UFH o LMWH**
- **Se il travaglio inizia con la paziente in Coumadin, è indicato il taglio cesareo per ridurre il traumatismo fetale: il feto è scoagulato per 8-10 gg !**
- **LMWH deve essere sostituita da UFH endovenosa almeno 36 ore prima del PARTO, che deve sempre essere PROGRAMMATO.**
- **UFH e.v. deve essere proseguita fino a 4-6 ore prima del parto e ripresa dopo 4-6 ore a meno di complicanze emorragiche**



**PERFEZIONARE
IL
MONITORAGGI
O**



**REGIMI di
TRATTAMENTO
PIU' SICURI ED
EFFICACI**



NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (DOACS) USO IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

- Le donne in gravidanza sono state escluse dagli studi sperimentali sui NAO
- Sono descritte tossicità sugli animali



© Can Stock Photo - csp5460062

**DOACS CONTROINDICATI IN GRAVIDANZA E
ALLATTAMENTO**



NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (DOACS) SEGNALAZIONI DI USO IN GRAVIDANZA

**Recenti segnalazioni di esposizione accidentale a rivaroxaban in gravidanza non riportano un aumento di rischio di abortività o di malformazioni
(2014 German Embryotox Pharmacovigilance Centre)**

Clin Res Cardiol (2016) 105:117–126
DOI 10.1007/s00392-015-0898-5



ORIGINAL PAPER

Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre

M. Hochleitner^{1,2} · E. Beck^{2,2} · H. Mederer^{2,2} · C. Schaefer^{2,2} · R. Hentrich^{2,2}

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (DOACS) SEGNALAZIONI DI USO IN GRAVIDANZA

Thromb Haemost. 2016 Sep 27;116(4):651-8. doi: 10.1160/TH16-04-0305. Epub 2016 Jul 7.

Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting.

Beyer-Westendorf J1, Michalski F, Tittl L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul Kadir R, Arachchillage DJ, Arya R, Ay C, Marten S.

- Within its limitations (small numbers, incomplete outcome data) our results **do not indicate that DOAC exposure in pregnancy carries a high risk of embryopathy or that DOAC exposure per se should be used to direct patient counselling towards pregnancy termination.**
- Pregnancy outcome data are inconsistently captured in pharmacovigilance databases indicating the strong need for a more robust system of reporting.



GRAZIE !

