

Eparine a basso peso molecolare

Scheda di valutazione

Individuazione della sovrapposibilità clinica negli usi prevalenti e delle eventuali indicazioni esclusive

Rapporto tecnico a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Nell'interno

Il gruppo di lavoro multidisciplinare	2
1. Indicazioni registrate	3-4
2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti	5-6
Commenti generali alle indicazioni da scheda tecnica	7
3. Sicurezza, interazioni e incompatibilità, controindicazioni, precauzioni d'uso, forme farmaceutiche	8-10
4. Valutazione comparata per farmacocinetica	11
5. Posologia e costo della terapia	12
6. Formulazioni disponibili in commercio	13-14
Considerazioni sugli effetti indesiderati	15
7. Valutazione comparata per sicurezza e farmacocinetica	16
Selezione della documentazione utilizzata	17
Considerazioni relative alla documentazione valutata	17-24
Decisioni finali	25-26
Bibliografia	27-35
ALLEGATO A. Studi clinici	36-38

Gruppo di lavoro multidisciplinare Aven

Clinici

Dr. Diego Ardissino (Cardiologia – Az. Osp. di PR)
Dr. Marco Bondi (Medicina Nuovo S.Agostino Est. – AUSL di MO)
Dr. Carlo Cappelli (Cardiologia Nuovo S.Agostino Est. -AUSL di MO)
Dr. Giuseppe Fantini (Cardiologia - Az. Osp. di MO)
Dr. Adolfo Folloni (Ortopedia Nuovo S.Agostino Est. - AUSL di MO)
Dr. Marco Grandi (Medicina Osp. Sassuolo – AUSL di MO)
Dr. Aldo Guardoli (P.O. Borgotaro – AUSL di PR)
Dr. Davide Imberti (Medicina Area Critica – AUSL di PC)
Dr. Marco Marietta (Ematologia - Az. Osp. di MO)
Dr. Paolo Moruzzi (Cardiologia P.O. Fidenza S.Secondo – AUSL di PR)
Dr. Norberto Negri (Ortopedia Osp. Montecchio – AUSL di RE)
Dr. Massimo Pantaleoni (Cardiologia - Az. Osp di RE)
Dr. Paolo Pignedoli (Ortopedia - Az. Osp di RE)
Prof. Mario Pini (II Medicina P.O. Fidenza S.Secondo – AUSL di PR)
Dr. Roberto Quintavalla (Dip. Medicina Int. – Az. Osp di PR)
Dr. Alessandro Rosi (Cardiologia – AUSL di PC)
Dr. Mauro Silingardi (Medicina I – Az. Osp di RE)
Dr. Jorge Louis Zoino (Medicina Int. Osp. Cast. Monti – AUSL di RE)

Direzione Sanitaria

Dr.ssa Daniela Riccò (AUSL di RE)

Farmacisti

Dr. Fabio Caliumi (Az. Osp. di PR)
Dr.ssa Francesca Carini (AUSL di PC)
Dr. Mauro Miselli (SIDS di RE)

AVEN

Dr.ssa Nilla Viani (Direttore Operativo)

CeVEAS

Dr.ssa Anna Maria Marata
Dr.ssa Lisa Daya

NOTE

La tabella delle evidenze degli studi è disponibile su richiesta inviando un e-mail alla Dr.ssa Lisa Daya (l.day@ausl.mo.it)

ABBREVIAZIONI

Eparine a b.p.m.: eparine a basso peso molecolare
TVP: trombosi venosa profonda
EP: embolia polmonare
TEV: tromboembolismo venoso
Pz: pazienti
Sc: sottocute
RCT: studio randomizzato controllato
LG: Linea Guida

Impaginazione e revisione editoriale: Barbara Paltrinieri (CeVEAS)

1. Indicazioni registrate

(come riportate testualmente in scheda tecnica)

Principi attivi	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
Nomi commerciali	FRAGMIN®	CLEXANE® CLEXANE T®	FRAXIPARINA - SELEPARINA® FRAXODI - SELEDIE®	FLUXUM®	CLIVARINA®	IVOR®
Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica. Trattamento della TVP acuta.	✓					
Profilassi della trombosi venose profonde (TVP). Trattamento della TVP con o senza embolia polmonare.		✓				
Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica. Trattamento della TVP.			✓			
Profilassi delle trombosi venose profonde (TVP) in chirurgia generale ed in chirurgia ortopedica. Trattamento delle patologie venose ad eziologia trombotica (TVP, Sindrome post-flebitica, insufficienza venosa cronica, Tromboflebite acuta superficiale e varicoflebite).				✓		
Profilassi della malattia tromboembolica venosa ed arteriosa (compresa la prevenzione degli eventi acuti in angioplastica coronarica transluminale percutanea). Terapia della malattia tromboembolica venosa e arteriosa.					✓	
Prevenzione delle tromboembolie in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale e ortopedica. Trattamento delle tromboembolie venose, in presenza o in assenza di embolia polmonare, durante la fase acuta.						✓
Profilassi della coagulazione extracorporea nell'emodialisi e nell'emofiltrazione fino alle 4 ore di durata	✓					
Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi		✓	✓			
Prevenzione della coagulazione nella circolazione extracorporea in corso di emodialisi						✓

(segue)

(segue) 1. Indicazioni registrate

(come riportate testualmente in scheda tecnica)

Principi attivi	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
Nomi commerciali	FRAGMIN®	CLEXANE® CLEXANE T®	FRAXIPARINA - SELEPARINA® FRAXODI - SELEDIE®	FLUXUM®	CLIVARINA®	IVOR®
Malattia coronarica instabile quale l'angina instabile e l'infarto miocardico non-Q in associazione ad acido acetilsalicilico.	✓					
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q in associazione con acido acetilsalicilico.		✓				
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q			✓			

2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti

Sottogruppo di pazienti	Indicazioni per l'impiego
Gravidanza e allattamento	<p>Nelle schede tecniche di tutte le eparine a b.p.m. si raccomanda precauzione per l'impiego di questi farmaci in gravidanza (per nadroparina, parnaparina e reviparina l'uso in gravidanza ed allattamento è espressamente controindicato) e si invita ad un'attenta valutazione del rapporto beneficio-rischio di tale intervento. Tuttavia sono stati condotti specifici studi (anche di confronto verso eparina non frazionata), che hanno indagato l'efficacia e la sicurezza di alcune delle eparine a b.p.m. nella prevenzione e trattamento della TVP in donne gravide e con problemi di trombofilia (sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi) e nelle complicanze ostetriche: per le considerazioni si rimanda alla sezione in cui vengono analizzati gli studi clinici disponibili.</p> <p>Occorre inoltre considerare che i flaconi multidose di dalteparina da 1-00.000UI/4ml contengono alcol benzilico e dato che l'alcol benzilico è potenzialmente embriotossico e può superare la barriera placentare, tali formulazioni non devono essere utilizzate in gravidanza.</p> <p>Durante l'allattamento l'impiego di eparine a b.p.m è sconsigliato in via precauzionale in tutte le schede tecniche per la carenza di informazioni in tale contesto.</p>
Pazienti pediatrici	<p>Le schede tecniche di enoxaparina, nadroparina, dalteparina e parnaparina non riportano controindicazioni o precauzioni d'uso specifiche; mentre nelle schede tecniche di reviparina e bemparina l'impiego nei bambini è espressamente controindicato o sconsigliato. Si sottolinea che i flaconi multidose di dalteparina sodica da 100.000UI/4ml contengono alcol benzilico e pertanto non devono essere utilizzati nei bambini al di sotto dei 2 anni. Le informazioni disponibili per l'impiego in tale popolazione sono molto limitate, gli unici studi disponibili sono stati tabulati nella sezione relativa.</p>
Pazienti anziani	<p>Il profilo farmacocinetico non è diverso nei soggetti anziani rispetto ai soggetti giovani, quando la funzione renale è normale, e non sono richiesti particolari aggiustamenti di dosaggio per nessuno dei principi attivi: pertanto in generale si raccomanda di monitorare nei pazienti anziani la funzionalità renale prima di iniziare il trattamento con eparine a b.p.m poiché una ridotta eliminazione del farmaco potrebbe aumentare il rischio di complicanze emorragiche.</p>
Pazienti obesi e pazienti con basso peso corporeo	<p>Solo enoxaparina riporta dati in scheda tecnica riferiti a questi specifici gruppi di pazienti: nelle donne a basso peso corporeo (< 45 Kg) e in uomini a basso peso corporeo (< 57 Kg) si è osservato un incremento dei livelli di enoxaparina, alle dosi utilizzate nella profilassi delle tromboembolie venose (non adattate al peso corporeo); ciò potrebbe portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. E' stato dimostrato che dopo una somministrazione non adattata al peso, con una dose sc singola di 4000 UI anti-Xa, l'esposizione anti-Xa è > del 52% nelle donne a basso peso corporeo e del 27% in uomini a basso peso corporeo in confronto a soggetti con peso corporeo normale. Nei volontari sani obesi (BMI 30 - 48 Kg/m²), dopo somministrazione s.c. ripetuta di 1,5 mg/Kg/die, l'AUC media dell'attività anti-Xa allo steady-state è marginalmente superiore rispetto ai soggetti di controllo non obesi, mentre l'AUC max non aumenta. Nei soggetti obesi trattati per via sc si osserva una minore clearance correlata al peso corporeo.</p>

(segue)

(segue) **2. Impiego in specifici sottogruppi di pazienti**

Sottogruppo di pazienti	Indicazioni per l'impiego
Pazienti con insufficienza renale	<p>L'insufficienza renale grave rappresenta una condizione che richiede in tutti i casi specifiche valutazioni/precauzioni nell'uso delle eparine a b. p.m. in quanto una riduzione nell'eliminazione del farmaco può portare ad un aumentato rischio di sanguinamento.</p> <ul style="list-style-type: none">• Enoxaparina: nei pz con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) è necessario un adattamento della dose sia nella profilassi sia nel trattamento delle tromboembolie venose. Sebbene un aggiustamento della dose non sia raccomandato in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30 – 50 ml/min), è consigliabile un attento monitoraggio clinico. E' stata osservata una relazione lineare allo steady-state tra la clearance plasmatica anti-Xa e la clearance della creatinina che dimostra una diminuzione della clearance dell'enoxaparina sodica in pz con ridotta funzionalità renale.• Nadroparina si dovrebbe prendere in considerazione una riduzione della dose in pazienti con insufficienza renale grave e in pz con insufficienza renale lieve o moderata (creatinina clearance ≥ 30 e < 60 ml/min) in trattamento curativo; tuttavia l'insufficienza renale grave è riportata anche tra le controindicazioni all'impiego del farmaco.• Bemiparina non dispone di dati di impiego in pazienti con insufficienza renale. Per i restanti principi attivi la presenza di nefropatie e insufficienza renale (in particolare grave) vengono riportati tra le controindicazioni oppure tra le speciali avvertenze e precauzioni per l'uso. <p>Per quanto riguarda il trattamento di pazienti in emodialisi:</p> <ul style="list-style-type: none">⇒ <u>dalteparina</u> richiede lievi modifiche del dosaggio e solo alcuni controlli dei livelli plasmatici di anti-Xa nei pazienti in emodialisi cronica; in pazienti in emodialisi acuta invece l'intervallo terapeutico è più ristretto e quindi è richiesto un monitoraggio completo dei livelli di anti-Xa.⇒ <u>enoxaparina</u> richiede un aggiustamento delle dosi nel caso in cui l'attività anti-Xa dovesse risultare < 0,4 UI/ml o > 1,2 UI/ml. In uno studio condotto su pz sottoposti a dialisi, dopo somministrazione di una singola dose di 0,25 o 0,50 mg/Kg per via ev, il tasso di eliminazione è risultato sovrapponibile, mentre l'AUC è risultata raddoppiata rispetto alla popolazione di controllo.
Portatori di protesi meccaniche valvolari cardiache	<p>L'impiego di eparine a b.p.m. per la tromboprofilassi in pz portatori di protesi meccaniche valvolari cardiache non è stato adeguatamente indagato. I pochi dati disponibili sono relativi a enoxaparina: nel corso del trattamento con enoxaparina sono state riportate segnalazioni isolate di trombosi valvolare in tali pazienti. La presenza di fattori confondenti, compresa la patologia di base, nonché la limitatezza dei dati clinici non hanno permesso di formulare valutazioni conclusive su questi casi. Tuttavia in alcuni di questi pazienti (donne in gravidanza) la trombosi ha portato a decesso materno e fetale. Pertanto anche nella scheda tecnica di enoxaparina è precisato che le donne in gravidanza portatrici di protesi meccaniche valvolari cardiache sono da considerarsi ad aumentato rischio di eventi tromboembolici.</p>

Commenti generali alle indicazioni da scheda tecnica

● Per quanto riguarda l'impiego in **profilassi** le indicazioni registrate di **dalteparina, enoxaparina, nadroparina, parnaparina, bemiparina** sono sintetizzabili in "**Profilassi della trombosi venosa profonda in chirurgia generale ed in chirurgia ortopedica**".

- La **reviparina** riporta in scheda tecnica una indicazione d'impiego espressa con una dicitura piuttosto generica "Prevenzione della malattia tromboembolica venosa e arteriosa"; nel capitolo relativo alla posologia tale dicitura viene esplicitata in "Profilassi della trombosi venosa profonda in chirurgia generale" e "Profilassi di pazienti a rischio tromboembolico maggiore e in chirurgia ortopedica", rendendola pertanto assimilabile all'indicazione sintetizzata sopra per gli altri principi attivi. Resta da chiarire il significato dal punto di vista clinico di "profilassi della malattia tromboembolica arteriosa". E' inoltre specificato in scheda tecnica che la prevenzione della malattia tromboembolica comprende anche la prevenzione degli eventi acuti in angioplastica coronarica transluminale percutanea.

- **Enoxaparina** riporta nel capitolo relativo alla posologia le dosi raccomandate per l'impiego in "**pazienti non chirurgici costretti a letto ed a rischio di TVP**".

● Per quanto riguarda l'impiego nel **trattamento** le indicazioni registrate di **dalteparina, enoxaparina, nadroparina, parnaparina, reviparina e bemiparina** sono assimilabili per l'indicazione "**trattamento della TVP**"; nelle schede tecniche sono da segnalare per alcune molecole le seguenti precisazioni e/o differenziazioni;

- **parnaparina**: l'indicazione riportata in scheda tecnica "trattamento delle patologie venose ad eziologia trombotica" comprende oltre alla TVP anche il trattamento della sindrome post-flebitica, dell'insufficienza venosa cronica, della tromboflebite acuta superficiale e della varicoflebite;

- **bemiparina**: è precisato in scheda tecnica che l'impiego di bemiparina nel trattamento delle tromboembolie venose è previsto in presenza o in assenza di embolia polmonare, durante la fase acuta.

● L'impiego delle eparine a b.p.m. nella "**Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi**" è elencato in scheda tecnica solo per enoxaparina, nadroparina, dalteparina e bemiparina; mentre per parnaparina e reviparina non è riportato.

● Enoxaparina, dalteparina e nadroparina presentano l'indicazione registrata nel "**Trattamento di angina instabile e infarto miocardico non - Q**".

Pertanto le due indicazioni "**Profilassi della trombosi venosa profonda in chirurgia generale ed in chirurgia ortopedica**" e "**Trattamento della TVP**" sono comuni a tutte le eparine a b.p.m. disponibili in commercio nel nostro paese.

L'impiego in ambito cardiologico nel "**Trattamento di angina instabile e infarto miocardico non - Q**" rappresenta un'indicazione registrata al momento per **enoxaparina, dalteparina e nadroparina**.

Solo **enoxaparina** presenta un preciso riferimento in scheda tecnica all'impiego in "**pazienti non chirurgici costretti a letto ed a rischio di TVP**".

Le indicazioni "Profilassi della malattia tromboembolica arteriosa" e "Trattamento della sindrome post-flebitica, dell'insufficienza venosa cronica, della tromboflebite acuta superficiale e della varicoflebite" riferite a **parnaparina** devono essere valutate alla luce delle evidenze a supporto e delle raccomandazioni delle Linee Guida circa l'appropriatezza d'uso.

Il riferimento alla presenza o assenza di embolia polmonare nell'impiego della **bemiparina** per il trattamento delle tromboembolie venose non si configura come indicazione esclusiva.

Per l'impiego in sottogruppi specifici di pazienti non vi sono particolari differenze da sottolineare se non il fatto che informazioni anche dettagliate sono disponibili in particolare per enoxaparina (obesi o con basso peso corporeo, pazienti con insufficienza renale, pazienti portatori di protesi meccaniche).

3. Sicurezza, interazioni e incompatibilità, controindicazioni, precauzioni d'uso, forme farmaceutiche

Sicurezza

I principali eventi avversi riportati nelle schede tecniche per tutte le eparine a b.p.m. sono i seguenti:

- **Emorragie:** la possibilità di sanguinamenti maggiori (quali emorragie retroperitoneali o intracraniche, emorragie richiedenti un nuovo intervento chirurgico o la sospensione dell'eparina o tali da provocare una diminuzione consistente dell'emoglobina) è riportata per tutti i principi attivi analizzati sia per l'impiego in profilassi che nel trattamento della TVP; negli studi di confronto con eparina standard l'incidenza di tali eventi risulta inferiore (o con trend a favore) con le eparine a b.p.m.; questo migliore profilo di sicurezza è confermato anche in alcune revisioni sistematiche. Non si dispone di dati che attestino differenze significative tra le varie eparine a b.p.m. relativamente al rischio di sanguinamenti maggiori, considerato anche la scarsità di studi di confronto diretto tra le stesse.

Anche l'incidenza di sanguinamenti minori è risultata inferiore con le eparine a basso peso rispetto all'eparina standard. I sanguinamenti risultano tanto più frequenti quanto più alti sono i livelli di attività anti-Xa; in particolare in uno studio i sanguinamenti sono risultati più frequenti se i livelli plasmatici di anti-Xa superano le 0,8 UI/ml.

- **Reazioni locali:** piccoli ematomi nel punto di iniezione segnalati come molto comuni per nadroparina, comuni con un'incidenza del 15% dei pazienti per bemiparina o eccezionali per dalteparina, parnaparina e reviparina. Nella scheda tecnica di enoxaparina è riportato che l'iniezione può provocare dolore, ematomi e irritazione locale lieve. Raramente sono stati osservati nel sito di iniezione noduli infiammatori duri, che non sono inclusioni cistiche di enoxaparina. Questi sintomi si sono risolti entro pochi giorni e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

Per tutte le molecole sono riportati tra i possibili eventi avversi, rari casi di necrosi cutanea, generalmente localizzate nel punto di iniezione: questi fenomeni sono preceduti dalla comparsa di porpora o di placche eritematose, infiltrate e doloranti con o senza sintomi generali. In questi casi è necessario sospendere immediatamente il trattamento.

- **Osteoporosi:** l'incidenza di effetti osteopenizzanti risulta inferiore rispetto all'impiego di eparina standard; questi dati sono riferiti in particolare a studi condotti con enoxaparina e dalteparina in pazienti anziani con TVP. Tuttavia i dati disponibili sull'impiego a lungo termine sono carenti per le molecole di più recente immissione in commercio; pertanto sia per reviparina che per bemiparina è precisato in scheda tecnica che in seguito al loro impiego non si può escludere l'evenienza di osteoporosi.

- **Trombocitopenia da eparina:** è una complicanza riportata tra gli eventi avversi per tutti i principi attivi considerati. Può comparire da 4 a 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, ma anche prima in caso di precedente trombocitopenia da eparina. Si distinguono due tipi di piastrinopenia: nel tipo I si ha una piastrinopenia transitoria, lieve-moderata che non richiede l'interruzione del trattamento. Nel tipo II la piastrinopenia è immunomediata, caratterizzata dalla formazione di anticorpi contro il complesso eparina-fattore piastrinico 4. Si sviluppa in genere tra il 5° e il 15° giorno dall'inizio del trattamento e richiede la sospensione immediata del trattamento stesso in quanto nel 50% dei casi si associa a gravi complicanze trombotiche, la cosiddetta "sindrome del trombo bianco". Tale processo può portare a gravi complicazioni tromboemboliche come necrosi cutanea, embolia arteriosa delle estremità, infarto miocardico, embolia polmonare, stroke e a volte morte. Perciò la somministrazione di eparina a b.p.m. dovrebbe essere interrotta e si deve ricorrere a una terapia antitrombotica alternativa. L'incidenza di trombocitemia eparino-indotta è inferiore nei pazienti trattati con eparine a b.p.m. rispetto a quelli trattati con eparina non frazionata.

Comunque in tutte le schede tecniche delle eparine a b.p.m. si raccomanda il monitoraggio della conta piastrinica, che andrebbe valutata prima del trattamento e di seguito due volte alla settimana per il primo mese in caso di somministrazioni protratte.

- **Reazioni allergiche:** si possono verificare, anche se rare, manifestazioni allergiche cutanee (prurito, eruzioni bollose) o allergia sistemica, incluse reazioni di tipo anafilattoide. In alcuni casi è stato necessario interrompere il trattamento.
- **Disturbi epatobiliari:** aumento, generalmente transitorio, degli enzimi epatici.

(segue)

(segue) **3. Sicurezza, interazioni e incompatibilità, controindicazioni, precauzioni d'uso, forme farmaceutiche**

(segue) **Sicurezza**

- **Disturbi metabolici:** nelle schede tecniche di nadroparina e bemiparina è riportato che "le eparine possono **arrestare la secrezione surrenalica di aldosterone** con conseguente iperkaliemia, particolarmente in quei pazienti con potassio plasmatico elevato o a rischio di aumento dei livelli di potassio plasmatico, in seguito a diabete mellito, insufficienza renale cronica, acidosi metabolica pre-esistente o ad assunzione di farmaci che possono aumentare la kaliemia (per es. ACE inibitori e FANS). Sembra che il rischio di iperkaliemia aumenti in relazione alla durata della terapia, ma è generalmente reversibile. Nei pazienti a rischio si deve monitorare il potassio plasmatico". Nella scheda tecnica di reviparina viene specificato che "l'attività anti-aldosteronica dell'eparina a b.p.m. non produce effetti clinicamente significativi. Tuttavia, in pazienti con danno renale o diabete mellito, ipoaldosteronismo secondario associato ad acidosi metabolica ed iperkaliemia può intervenire come risultato dell'inibizione della sintesi aldosteronica".

Non si hanno evidenze scientifiche dalle quali siano emerse differenze clinicamente rilevanti in merito al profilo di tollerabilità delle singole eparine a b.p.m.: le segnalazioni pervenute anche da clinici della nostra realtà in merito ad una maggiore frequenza ed entità di sanguinamenti attribuibile ad una specifica molecola, non sono al momento confermate da dati sia di studi clinici che da monitoraggi tramite appositi registri. In alcune delle metanalisi considerate (Koch⁷¹ – Mismetti⁴) un aumento significativo (rispetto a UFH) del rischio di ematoma a livello della ferita sembra correlato in generale con dosaggi alti di eparine a b.p.m.

Interazioni e incompatibilità

Per quanto riguarda interazioni e incompatibilità non si osservano differenze clinicamente rilevanti tra le varie molecole; di seguito si sintetizza quanto riportato nelle schede tecniche delle eparine a b.p.m.

Associazioni sconsigliate riportate per tutte le eparine a b.p.m.:

- acido acetilsalicilico (non a dosaggi antiaggreganti) ed altri salicilati (per via generale): aumento del rischio di emorragia (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da salicilati). Utilizzare altre sostanze per un effetto antalgico o antipiretico;
- FANS (per via generale): aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica ed aggressione della mucosa gastroduodenale da FANS). Se non è possibile evitare l'associazione, istituire un'attenta sorveglianza clinica e biologica;
- ticlopidina: aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica da ticlopidina). E' sconsigliata l'associazione con forti dosi di eparina: l'associazione a basse dosi di eparina (eparinoterapia preventiva) richiede un'attenta sorveglianza clinica e biologica;
- altri antiaggreganti piastrinici (clopidogrel, dipiridamolo, sulfpirazone, ecc...): aumento del rischio emorragico (inibizione della funzione piastrinica).

Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso:

- anticoagulanti orali: potenziamento dell'azione anticoagulante; l'eparina falsa il dosaggio del tasso di protrombina. Al momento della sostituzione dell'eparina con gli anticoagulanti orali si deve rinforzare la sorveglianza clinica; per controllare l'effetto degli anticoagulanti orali effettuare il prelievo prima della somministrazione di eparina, nel caso questa sia discontinua o, di preferenza, utilizzare un reattivo non sensibile all'eparina;
- glucocorticoidi (via generale): aggravamento del rischio emorragico proprio della terapia con glucocorticoidi (mucosa gastrica, fragilità vascolare) a dosi elevate o in trattamento prolungato superiore a 10 giorni. L'associazione deve essere giustificata; potenziare la sorveglianza clinica;
- destrano (via parenterale): aumento del rischio emorragico per inibizione della funzione piastrinica. Si deve adattare la posologia dell'eparina in modo da non superare una ipocoagulabilità superiore a 1,5 volte il valore di riferimento, durante l'associazione e dopo la sospensione di destrano.

Parnaparina: è specificato in scheda tecnica che in caso di somministrazione contemporanea di acido ascorbico, antistaminici, digitale, penicillina ev, tetracicline o fenotiazine si può avere un'inibizione dell'attività del farmaco.

Bemiparina: in scheda tecnica è riportato che le interazioni della bemiparina con altri farmaci non sono state studiate e le informazioni riportate sono state ottenute con altre eparine a b.p.m.; i farmaci che aumentano la concentrazione sierica di potassio possono essere co-somministrati solo sotto un'attenta supervisione medica; l'interazione tra eparina e nitroglicerina per via ev (che può determinare una riduzione di efficacia) non può essere esclusa neanche per la bemiparina.

Tutte le eparine a basso peso molecolare non devono essere miscelate ad altri farmaci, iniezioni o infusioni.

(segue) **3. Sicurezza, interazioni e incompatibilità, controindicazioni, precauzioni d'uso, forme farmaceutiche**

Controindicazioni e precauzioni d'uso

Le principali controindicazioni e precauzioni d'uso riportate in scheda tecnica sono simili per tutte le molecole e riguardano in particolare:

- anestesia loco-regionale per procedure di chirurgia elettiva in quei pazienti che ricevono eparina per motivazioni diverse dalla profilassi;
- ipersensibilità ai componenti o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico (o ad altri derivati di origine suina per bemparina e dalteparina);
- pazienti affetti da trombocitopenia e alterazioni piastriniche;
- lesione organica ad alto rischio di emorragia (es: ulcera peptica attiva, ictus emorragico, aneurisma cerebrale o neoplasie cerebrali) e manifestazioni o tendenze emorragiche legate a disturbi dell'emostasi, ad eccezione delle coagulopatie da consumo non legate ad eparina;
- endocardite infettiva acuta (ad eccezione di quelle relative a protesi meccaniche) ed endocardite lenta;
- incidenti cerebrovascolari emorragici durante la profilassi o il trattamento delle TVP e nella prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi;
- non somministrare per via i.m.
- gravidanza e allattamento;
- impiego in età pediatrica;
- lesioni ed interventi chirurgici a carico del SNC, dell'apparato visivo e auricolare
- nefropatie e pancreopatie gravi, ipertensione arteriosa grave,
- Coagulazione Intravascolare Diffusa (DIC) attribuibile a trombocitopenia indotta da eparina
- insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) in pazienti in trattamento curativo
- retinopatia ipertensiva o diabetica, da malattie vascolari della corioretina.

Per tutte le eparine a b.p.m. sono riportate speciali avvertenze per l'impiego nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale o epidurale:

- **Anestesia spinale/epidurale:** nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale o peridurale, ad analgesia epidurale o puntura lombare, la profilassi con basse dosi di eparina a b.p.m. può essere raramente associata con ematomi spinali o epidurali che possono portare a paralisi di durata prolungata o permanente. Il rischio è aumentato dall'uso dei cateteri peridurali a permanenza per infusione continua, dall'assunzione concomitante di farmaci che influenzano l'emostasi come i FANS, gli inibitori dell'aggregazione piastrinica o gli anticoagulanti, da traumi o da punture spinali ripetute, dalla presenza di un sottostante disturbo della emostasi e dall'età avanzata. La presenza di uno o più di questi fattori di rischio dovrà essere attentamente valutata prima di procedere a questo tipo di anestesia/analgesia, in corso di profilassi con eparine a b.p.m. Di regola l'inserimento del catetere spinale deve essere effettuato dopo almeno 8 - 12 ore dall'ultima somministrazione di eparina a b.p.m. a dosi profilattiche. Dosi successive non dovrebbero essere somministrate prima che siano trascorse almeno 2-4 ore dall'inserimento o dalla rimozione del catetere, ovvero ulteriormente ritardate o non somministrate nel caso di aspirato emorragico durante il posizionamento iniziale dell'ago spinale o epidurale. La rimozione di un catetere epidurale "a permanenza" dovrebbe essere fatta alla massima distanza possibile dall'ultima dose eparinica profilattica (8-12 ore circa) eseguita in corso di anestesia.

Qualora si decida di somministrare eparina a b.p.m. prima o dopo di anestesia peridurale o spinale, si deve presentare estrema attenzione e praticare un frequente monitoraggio per individuare segni e sintomi di alterazioni neurologiche come: dolore lombare, deficit sensoriale e motorio, alterazione della funzione vescicale o intestinale. Il personale infermieristico dovrebbe essere istruito ad individuare questi segni e sintomi. I pz dovrebbero essere istruiti ad informare immediatamente il personale medico o infermieristico se si verifica uno qualsiasi dei suddetti sintomi. Se si sospettano segni o sintomi di ematoma epidurale o spinale, deve essere formulata una diagnosi immediata ed iniziato un trattamento che comprenda la decompressione del midollo spinale.

4. Valutazione comparata per farmacocinetica

Principi attivi	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
P.M. medio	5.000 dalton	4.500 dalton	4.300 dalton	4.500 dalton	3.900 dalton	3.600 dalton
Rapporto Anti-Xa : IIa	2 : 1	2,7 : 1	3,2 : 1	3 : 1	3,5 : 1	8 : 1
Assorbimento		rapido, in seguito a iniezione sc	rapido, in seguito a iniezione sc	rapido, in seguito a iniezione sc	rapido, in seguito a iniezione sc	rapido, in seguito a iniezione sc
Biodisponibilità	circa del 90% I livelli di picco vengono raggiunti in 3 – 4 ore	circa 100% Il massimo effetto plasmatico anti-Xa si ha tra 3 e 5 ore dopo l'iniezione sc, con attività di picco di 0,2 – 0,4 – 1,0 – 1,3 UI anti-Xa/ml dopo la somministrazione sc di dosi rispettivamente di 2.000 UI anti-Xa – 4.000 UI-antiXa – 1,0 mg/Kg e 1,5 mg/Kg.	circa 98% Il massimo effetto plasmatico anti-Xa si ha tra 4 e 6 ore dopo l'iniezione sc	circa 98% Il massimo effetto plasmatico anti-Xa dipende dalla via di somministrazione (si raggiunge più rapidamente con la somministrazione ev che con quella sc) e dalla dose. Alle dosi sc di 3.200 UI anti-Xa e 6.400 UI anti-Xa, l'attività di picco (Emax) è rispettivamente 0,27 UI anti-Xa/ml e 0,58 UI anti-Xa/ml	circa 95% Il massimo effetto plasmatico anti-Xa si ha tra 1,8 e 3,5 ore dopo l'iniezione sc <u>Clearance totale:</u> 18 ml/min	circa 96% Alle dosi profilattiche di 2.500 e 3.500 UI anti-Xa, il massimo effetto plasmatico anti-Xa si ha tra 2 e 3 ore dopo l'iniezione sc, con attività di picco tra 0.34 ±0.08 UI anti-Xa/ml e 0.45 ±0.07 UI anti-Xa/ml. Alle dosi di trattamento di 5.000, 7.500, 10.000 e 12.500 UI anti-Xa, il massimo effetto plasmatico anti-Xa si ha tra 3 e 4 ore dopo l'iniezione sc, con attività di picco variabile, a sec. della dose, tra 0,54 ±0,06 – 1,22 ±0,27 – 1,42 ±0,19 – 2,03 ±0,25 UI anti-Xa/ml.
Emivita s.c.	circa 4 ore	circa 4 ore	circa 4 ore	circa 6 ore	circa 3 ore	circa 5 - 6 ore
Volume di distribuzione	40 – 60 ml/Kg	circa 5 litri			circa 5 litri	
Metabolizzazione	epatica	epatica per desulfatazione e/o depolimerizzazione in frammenti di minor peso molecolare e con potenza biologica molto ridotta	epatica	epatica e renale	epatica	epatica
Eliminazione	renale	la clearance renale dei frammenti attivi rappresenta circa il 10% della dose somministrata, mentre l'escrezione renale totale dei frammenti attivi e non attivi rappresenta il 40% della dose	renale	renale	renale	non sono disponibili dati riguardo al legame con le proteine plasmatiche, al metabolismo e all'escrezione della bemiparina nell'uomo

5. Posologia e costo della terapia

Principi attivi	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
Profilassi delle trombose venose profonde (TVP) in chirurgia generale e in chirurgia ortopedica	<u>Chirurgia Generale:</u> 2.500 UI sc 1-2 ore prima dell'intervento poi 2.500 UI/die per 5 gg <u>Chirurgia Ortopedica:</u> 2.500 - 5.000 UI sc 1-2 ore prima dell'intervento poi 5.000 U./die per 5-7 gg oppure 2.500 UI sc da 4 a 8 ore dopo l'intervento, poi 5.000 UI i gg suc-	<u>Chirurgia Generale:</u> 2.000 UI sc 2 ore prima dell'intervento poi 2.000 UI/die per 5 gg <u>Chirurgia Ortopedica:</u> 4.000 UI sc 12 ore prima dell'intervento poi 4.000 UI/die per 7 - 10 gg	<u>Chirurgia Generale:</u> 2.850 UI sc 2 - 4 ore prima dell'intervento poi 2.850 UI/die s.c. per almeno 7 gg <u>Chirurgia Ortopedica:</u> 38 UI/Kg sc 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento poi 38 UI/Kg/die fino al 3° gg postoperatorio dal 4° gg 57 UI/Kg/die. La durata del trattamento è di almeno 10 gg	<u>Chirurgia Generale:</u> 3.200 UI sc 2 ore prima dell'intervento poi 3.200 UI/die per almeno 7 gg. <u>Chirurgia Ortopedica e nei pz ad alto rischio:</u> 4.250 UI sc 12 ore prima e 12 ore dopo l'intervento poi 4.250 UI/die per almeno 10 gg	<u>Chirurgia generale:</u> 1.750 UI sc 2-4 ore prima dell'intervento poi 1.750 UI/die s.c. per 7 - 10 gg o per tutto il periodo a rischio. <u>Chirurgia Ortopedica e nei pz ad alto rischio:</u> 4.200 UI sc fino a 12 ore prima dell'intervento poi 4.200 UI/die sc per almeno 10 gg o per tutto il periodo a rischio.	<u>Chirurgia generale:</u> 2.500 UI sc 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento, ripetendo 2.500 UI /die per 7 --10 gg. <u>Chirurgia Ortopedica:</u> 3.500 UI sc 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento, ripetendo 3.500 UI/die per 7-10 gg dopo l'intervento
Prezzo al pubblico/die (€)	3,06 (1 fl da 2.500) 5,48 (1 fl da 5.000)	2,87 (1 fl da 2.000) 5,45 (1 fl da 4.000)	3,19 (1 fl da 2.850) 4,31 - 5,70	3,09 (1 fl da 3.200) 4,12 (1 fl da 4250)	2,67 (1 fl da 1.750) 6,81 (1 fl da 4.200)	2,52 (1 fl da 2500) 3,77 (1 fl da 3500)
Prezzo/die gara precedente (€)	0,58 + IVA (1 fl da 2.500) 0,86 + IVA (1 fl da 5.000)	0,53 + IVA (1 fl da 2.000) 0,82 + IVA (1 fl da 4.000)				
Trattamento delle TVP	200 UI/Kg/die sc o 100 UI/Kg x 2 die sc nei pz alto rischio emorragico per almeno 5 gg	100UI/Kg ogni 12 ore per 10 gg	92,7 UI/Kg ogni 12 ore per 10 gg o 171 UI/Kg/die per 10 gg	6.400 UI x2/die sc per almeno 7 - 10 gg. Questa terapia può essere preceduta da 3-5 gg di terapia con 12.800 UI per via ev lenta	175 UI/ Kg da ripartirsi in 2 iniezioni sc nelle 24 ore per 5 - 10 gg	115 UI/Kg/die sc per 7± 2 giorni (in presenza o in assenza di EP)
Prezzo al pubblico /die (€)	17,31 (fl da 15.000) 21,15 (2 fl da 7.500)	15,86 (2 fl da 8.000)	12,96 (2 fl da 7.600) 11,59 (1 fl da 15200)	10,98 (2 fl da 6.400)	19,96 (2 fl da 6.300 poi si deve ricorrere al flac Multidose)	10,77 (1 fl da 10.000)
Prezzo/die gara precedente (€)	2,10 + IVA (fl da 15.000) 2,8 + IVA (2 fl da 7.500)	2,66 + IVA (2 fl da 8.000)				
Trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardico non-Q (in associazione con ac. acetilsalicilico)	120 UI/Kg per 2/die sc fino a un massimo di 10.000 UI/12 ore per almeno 6 gg	100 UI/Kg sc ogni 12 ore per almeno 2 gg + Ac. Acetilsalicilico per os (100-325 mg/die)	Bolo ev iniziale: 86UI/Kg seguito da 86UI/Kg sc x 2/ die per 6 gg + Ac. Acetilsalicilico per os (dose massima 325 mg die)			
Prezzo al pubblico/die (€)	23,09 (2 fl da 10.000)	15,86 (2 fl da 8.000)	12,96 (2 fl da 7.600)			
Prezzo/die gara precedente (€)	2,72 + IVA (2 fl 10.000)	2,66 + IVA (2 fl da 8.000)				

6. Formulazioni disponibili in commercio

	Specialità medicinali e dosaggi	Eccipienti	Conservazione	Istruzioni per l'uso
Dalteparina sodica	<p>FRAGMIN® soluzione iniettabile sc e intravasc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>2.500 UI anti-Xa/0,2 ml</u> 6 siringhe preriempite da 0,2 ml (€ 18,37) A p(h-t) • <u>5.000 UI anti-Xa/0,2 ml</u> 6 siringhe preriempite da 0,2 ml (€ 32,91) A p(h-t) • <u>7.500 UI anti-Xa/0,3 ml</u> 4 siringhe preriempite da 0,3 ml (€ 42,30) C • <u>10.000 UI anti-Xa/0,4 ml</u> 4 siringhe preriempite da 0,4 ml (€ 46,18) A p(h-t) • <u>12.500 UI anti-Xa/0,5 ml</u> 4 siringhe preriempite da 0,5 ml (€ 57,71) A p(h-t) • <u>15.000 UI anti-Xa/0,6 ml</u> 4 siringhe preriempite da 0,6 ml (€ 69,26) A p(h-t) • <u>100.000 UI anti-Xa/4 ml</u> 1 flacone da 4 ml (€ 111,14) H 	<p><u>Siringa preriempita da 2.500 UI:</u> sodio cloruro, acqua p.p.i.</p> <p><u>Flacone 100.000 UI:</u> alcool benzilico e acqua p.p.i.</p> <p><u>Tutte le altre formulazioni:</u> acqua p.p.i.</p>	<p><u>Confezione integra:</u> le siringhe preriempite hanno validità 36 mesi; il flacone da 100.000 UI 24 mesi, se conservate a temperatura inferiore a 25°C.</p> <p><u>Dopo la prima apertura:</u> il contenuto del flacone, una volta aperto, va utilizzato entro 14 giorni.</p>	
Enoxaparina sodica	<p>CLEXANE® soluzione iniettabile sc e intravasc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>2.000 UI aXa/0,2 ml</u> 6 siringhe da 0,2 ml (€ 17,24) A p(h-t) • <u>4.000 UI aXa/0,4 ml</u> 6 siringhe da 0,4 ml (€ 32,70) A p(h-t) <p>CLEXANE T® soluzione iniettabile sc</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>6.000 UI aXa/0,6 ml</u> 2 siringhe preriempite da 0,6 ml (€ 13,97) A p(h-t) • <u>8.000 UI aXa/0,8 ml</u> 2 siringhe preriempite da 0,8 ml (€ 15,86) A p(h-t) • <u>10.000 UI aXa/1 ml</u> 2 siringhe preriempite da 1 ml (€ 18,70) A p(h-t) 	<p><u>Tutte le formulazioni:</u> acqua p.p.i.</p>	<p><u>Confezione integra:</u> validità 3 anni, se conservata al riparo dal calore</p>	<p>La siringa preriempita è pronta per l'utilizzo immediato.</p>
Nadroparina calcica	<p>FRAXIPARINA® e SELEPARINA® soluzione iniettabile sc- ev (solo per indicazione cardiologica) e intravasc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>2.850 UI anti-Xa/0,3 ml</u> 6 siringhe preriempite da 0,3 ml (€ 19,16) A p(h-t) • <u>3.800 UI anti-Xa/0,4 ml</u> 6 siringhe preriempite da 0,4 ml (€ 25,87) A p(h-t) • <u>5.700 UI anti-Xa/0,6 ml</u> 10 siringhe preriempite da 0,6 ml (€ 57,09) A p(h-t) • <u>7.600 UI anti-Xa/0,8 ml</u> 10 siringhe preriempite da 0,8 ml (€ 64,80) A p(h-t) • <u>9.500 UI anti-Xa/1 ml</u> 10 siringhe preriempite da 1 ml (€ 56,53) A p(h-t) <p>FRAXODI® e SELEDIE® soluzione iniettabile sc</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>11.400 UI anti-Xa/0,6 ml</u> 2 siringhe preriempite da 0,6 ml (€17,40) A p(h-t) • <u>15.200 UI anti-Xa/0,8 ml</u> 2 siringhe preriempite da 0,8 ml (€ 23,18) A p(h-t) • <u>19.000 UI anti-Xa/1 ml</u> 2 siringhe preriempite da 1 ml (€ 29,07) A p(h-t) 	<p><u>Tutte le formulazioni:</u> calcio idrossido soluzione o acido cloridrico diluito, acqua p.p.i.</p>	<p><u>Confezione integra:</u> validità 3 anni</p>	<p>Siringa preriempita e dispositivo di sicurezza. Dopo l'iniezione, predisporre il dispositivo di sicurezza della siringa. Con una mano tenere il manicotto della siringa, con l'altra mano tirare energicamente l'anello della siringa per sbloccare il manicotto e spingerlo fino al clic di blocco. L'ago utilizzato è adesso interamente protetto.</p>

(segue)

(segue) **6. Formulazioni disponibili in commercio**

	Specialità medicinali e dosaggi	Eccipienti	Conservazione	Istruzioni per l'uso
Parnaparina sodica	FLUXUM® soluzione iniettabile sc <ul style="list-style-type: none"> • <u>3.200 UI axa/0,3 ml</u> 6 siringhe preriempite da 0,3 ml (€ 18,56) A (h - t) • <u>4.250 UI axa/0,4 ml</u> 6 siringhe preriempite da 0,4 ml (€ 24,76) A (h - t) • <u>6.400 UI axa/0,6 ml</u> 6 siringhe preriempite da 0,6 ml (€ 32,94) A (h - t) • <u>8.500 UI axa/0,8 ml</u> 6 siringhe preriempite da 0,8 ml (€ 43,74) A (h - t) 	<u>Tutte le formulazioni:</u> acqua p.p.i.	<u>Confezione integra:</u> validità 3 anni. Non conservare al di sopra di 30°C.	
Reviparina sodica	CLIVARINA® soluzione iniettabile sc <ul style="list-style-type: none"> • <u>1.750 UI aXa/0,25 ml</u> 10 siringhe preriempite da 0,25 ml (€ 26,73) A (h - t) • <u>4.200 UI aXa/0,6 ml</u> 10 siringhe preriempite da 0,6 ml (€ 68,13) A (h - t) • <u>6.300 UI aXa/0,9 ml</u> 10 siringhe preriempite da 0,9 ml (€ 99,38) A (h - t) 	<u>Siringhe preriempite:</u> acqua p.p.i., sodio cloruro, sodio idrossido	<u>Confezione integra:</u> validità 3 anni. Non conservare al di sopra di 30°C	
Bemiparina sodica	IVOR® soluzione iniettabile sc <ul style="list-style-type: none"> • <u>2.500 UI anti-Xa/0,2 ml</u> 10 siringhe preriempite monouso (€ 25,23) A (h - t) • <u>3.500 UI anti-Xa/0,2 ml</u> 10 siringhe preriempite monouso (€ 37,71) A (h - t) • <u>5.000 UI anti-Xa/0,2 ml</u> 10 siringhe preriempite monouso (€ 53,91) A (h - t) • <u>7.500 UI anti-Xa/0,3 ml</u> 10 siringhe preriempite monouso (€ 80,79) A (h - t) • <u>10.000 UI anti-Xa/0,4 ml</u> 10 siringhe preriempite monouso (€ 107,74) A (h - t) 	<u>Tutte le formulazioni:</u> acqua p.p.i.	<u>Confezione integra:</u> validità 2 anni. Non conservare al di sopra di 30° C. Non congelare. <u>Dopo la prima apertura:</u> il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Scartare il prodotto rimasto inutilizzato.	La siringa pre-riempita è pronta per l'uso immediato.

Selezione della documentazione utilizzata per la valutazione delle eparine a basso peso molecolare

Sono stati inizialmente concordati i criteri per l'inclusione e l'esclusione degli studi, in particolare si è deciso di includere:

- **REVISIONI SISTEMATICHE/ METANALISI o RCT che confrontano eparine a b.p.m. verso UFH** (per le patologie in cui l'UFH rappresenta il farmaco di riferimento)
- **RCT che confrontano eparine a b.p.m. verso placebo** (per le patologie in cui non vi sono trattamenti di riferimento codificati)
- **LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO**

Si è ritenuto invece opportuno escludere dall'analisi:

- RCT di confronto tra:
 - eparine a b.p.m. vs fondaparinux
 - eparine a b.p.m. vs warfarin

- eparine a b.p.m. verso melagatran in quanto la scheda non è finalizzata alla valutazione dell'efficacia delle eparine a b.p.m. verso altri anticoagulanti, con l'eccezione di alcuni studi utili a fornire informazioni relative alla durata del trattamento in chirurgia ortopedica maggiore con eparine a b.p.m.

- RCT di confronto tra eparine a b.p.m. verso PLACEBO in profilassi chirurgica e nel trattamento della TVP in quanto l'efficacia di tutte le eparine b.p.m. verso placebo è assodata.
- STUDI clinici non randomizzati
- METANALISI e REVISIONI SISTEMATICHE superate da revisioni più recenti

Considerazioni relative alla documentazione valutata

Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale (*comprendente chirurgia urologica, ginecologica, addominale e oncologica*)

I principi attivi che presentano ampia documentazione nella profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale sia come numero di studi che ampiezza della casistica valutata sono **enoxaparina, dalteparina e nadroparina**.

La parte più consistente dei dati elaborati nelle metanalisi [4,71] e revisioni sistematiche [72] prodotte su questo argomento è desunta infatti dai principali studi condotti con enoxaparina, dalteparina e nadroparina (oltre che certoparina e tinzaparina, che però non sono in commercio in Italia): enoxaparina, dalteparina e nadroparina sono state confrontate sia verso placebo che verso il trattamento di riferimento consolidato, eparina non frazionata (UFH).

Per tutti e tre i principi attivi sono stati valutati i dosaggi bassi (2.000 UI anti-Xa per enoxaparina, 2.500 UI anti-Xa per dalteparina e 2.850 UI anti-Xa per nadroparina); per enoxaparina e per dalteparina si dispone anche di studi che hanno valutato i dosaggi più alti (4.000 UI anti-Xa/die e 3.000 anti-Xa x2/die per enoxaparina e 5.000 UI anti-Xa/die per dalteparina).

Non esistono studi di confronto diretto tra le eparine a b.p.m. metodologicamente corretti, in grado di dimostrare la superiorità e/o specifici vantaggi di una molecola rispetto all'altra.

Infatti esiste un unico studio [196] di confronto tra eparine a b.p.m., che ha arruolato 1.288

pazienti: **nadroparina** (2.850 UI anti-Xa/die) è stata confrontata verso **enoxaparina** (4.000 UI anti-Xa/die) nella profilassi del tromboembolismo venoso dopo chirurgia oncologica coloretale. I risultati sono di difficile interpretazione, in quanto inizialmente disegnato come studio di superiorità, in realtà è stato trasformato in studio di non inferiorità dopo l'arruolamento dei pazienti. La non inferiorità di nadroparina 2.850 UI anti-Xa/die verso enoxaparina 4.000 UI anti-Xa/die non è stata dimostrata in termini di riduzione di incidenza di tromboembolismo venoso (endpoint primario combinato), cioè la nadroparina è risultata inferiore ad enoxaparina rispetto all'endpoint valutato, mentre ha dimostrato un miglior profilo di sicurezza (minor incidenza di eventi emorragici). Va però sottolineato che il dosaggio di nadroparina impiegato (2.850 UI anti-Xa) è stato confrontato con un dosaggio di enoxaparina (4.000 UI anti-Xa/die) considerato non paragonabile in quanto più elevato.

In merito alla **nadroparina** è stato condotto uno studio [91], di numerosità limitata, che ha confrontato un dosaggio fisso di nadroparina (2.850 UI anti-Xa/die) verso dosaggi calcolati in base al peso del paziente, col risultato che non sono emerse differenze significative tra i due schemi posologici in termini di maggiore o minore efficacia. Tuttavia nello studio EFS [172] nel gruppo trattato con nadroparina al dosaggio di 2.850 UI anti-Xa/die si è ottenuta una riduzione dell'incidenza di TVP statisticamente significativa rispetto al gruppo trattato

con eparina calcica 5.000 UI x 3/die. Ad oggi le Linee Guida internazionali più accreditate indirizzano all'impiego di dosaggi differenziati in base alla stratificazione del rischio, raccomandando dosaggi alti nel trattamento di pazienti ad alto rischio di TVP. Le Linee Guida dell'ACCP indicano una soglia (3.400 UI anti-Xa) per distinguere tra dosaggi bassi e alti, senza riportare nello specifico i dosaggi utilizzabili per i singoli principi attivi.

Gli studi condotti con le varie molecole si differenziano per alcuni aspetti e in particolare per il tipo di metodo diagnostico utilizzato nella diagnosi della TVP; infatti non in tutti gli studi la diagnosi di TVP viene eseguita tramite flebografia (che è ritenuta l'esame più affidabile e sensibile); la scelta di molti studi di ricorrere alla flebografia solo in caso di positività del test di uptake del fibrinogeno o dell'ultrasonografia può avere come conseguenza una sottostima degli esiti [175].

Per quanto riguarda le altre eparine a b.p.m. presenti in commercio, dall'analisi della documentazione valutata, sono emerse le seguenti considerazioni:

Reviparina: è presente un unico studio in chirurgia generale, anche se di ampie dimensioni (1.351 pz), in cui il 50% dei pazienti sono affetti da patologie oncologiche e pertanto ad alto rischio di TVP [34]. In tale studio viene confrontato esclusivamente un basso dosaggio di reviparina (1.750 anti-Xa UI/die) verso 5.000 UI x 2/die di UFH. Poiché le percentuali di TVP osservate in tale studio sono molto più basse rispetto a quelle rilevate in altri studi con tipologie di pazienti simili (alta % di pazienti ad alto rischio di TVP) emergono dubbi sull'interpretazione dei risultati considerando la metodologia utilizzata per la diagnosi di TVP (test di uptake del fibrinogeno, eventualmente confermato da flebografia quando possibile); in mancanza di dati di confronto diretto con le altre eparine a b.p.m. viene evidenziata la necessità di disporre per questa molecola di ulteriori conferme sull'efficacia del basso dosaggio in questo campo d'impiego.

Occorre tuttavia considerare che, da un'analisi degli studi tabulati, è emerso che in realtà molti degli studi selezionati in bibliografia anche per le altre molecole ed inclusi nelle principali metanalisi e revisioni sistematiche utilizzano come test diagnostici per la TVP il test di uptake del fibrinogeno (con eventuale successiva conferma flebografica) o una metodologia simile (eco-doppler al posto del test di uptake del fibrinogeno). In particolare la diagnosi di TVP negli studi in chirurgia generale è stata fatta per la reviparina esclusivamente utilizzando tale metodologia, mentre per nadroparina solamente lo studio di confronto con enoxaparina ha impiegato l'esame venografico per confermare la presenza di TVP [196].

Non si hanno studi che abbiano valutato l'efficacia di dosaggi superiori di reviparina in pazienti ad alto rischio in chirurgia generale.

Bemiparina: presenta un unico studio [44] valutato nella Metanalisi di Mismetti [4] e nella revisione di Berqvist [72], di scarsa numerosità (166 pazienti sottoposti a chirurgia addominale non oncologica); la dimensione del campione pone dubbi sulla rilevanza e attendibilità dei risultati ottenuti.

Non sono ad oggi disponibili RCT di adeguata numerosità e metodologicamente corretti in chirurgia urologica e ginecologica.

Si deve pertanto prendere atto che la bemiparina, l'ultimo dei principi attivi del gruppo immesso in commercio nel nostro paese, presenta una documentazione molto più limitata rispetto a dalteparina, enoxaparina e nadroparina nella profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale.

Parnaparina: nella Metanalisi di Mismetti [4] sono stati considerati 4 piccoli RCT (rispettivamente 90 pz, 141 pz, 173 pz e 88 pz) che confrontano la parnaparina con eparina non frazionata. La scarsa numerosità dei pazienti valutati negli RCT sopramenzionati e l'adozione in tutti gli studi di metodi diagnostici poco sensibili per la diagnosi di TVP (il test di uptake del fibrinogeno o eco-doppler) rende più deboli le evidenze disponibili.

Non sono stati condotti studi in chirurgia urologica e ginecologica.

Complessivamente la documentazione relativa a parnaparina nella profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale risulta più limitata rispetto a enoxaparina, dalteparina e nadroparina.

Profilassi del tromboembolismo venoso in neurochirurgia

Dalteparina, bemiparina, parnaparina e reviparina: non presentano studi clinici randomizzati controllati che ne valutino l'efficacia in neurochirurgia.

Le problematiche specifiche di questo tipo di chirurgia (in particolare il rischio di sanguinamento) spiegano:

- lo scarso numero di studi di adeguata metodologia e numerosità condotti sia con eparine a b.p.m. che con UFH;
- la tendenza ad impiegare preferenzialmente mezzi fisici e meccanici di prevenzione (calze elastiche e/o compressione pneumatica intermittente), eventualmente in associazione con le terapie farmacologiche.

E' comunque stata elaborata sull'argomento una metanalisi [76] nella quale sono compresi studi che hanno valutato l'enoxaparina e la nadroparina.

Per **enoxaparina** è disponibile uno studio

[137] che ha analizzato il vantaggio ottenibile con l'aggiunta o meno di eparine a b.p.m. ai mezzi fisici di compressione (calze elastiche) ed uno studio clinico [122] di confronto verso eparina non frazionata a basse dosi in neurochirurgia.

La **nadroparina** è stata studiata nella chirurgia cranica [173] verso placebo, in pazienti che, in entrambi i gruppi, utilizzavano come presidio di prevenzione della TVP le calze elastiche.

Entrambi gli studi [137,173] che confrontano eparine a b.p.m. associata a compressione meccanica graduata verso la sola compressione meccanica graduata evidenziano un vantaggio nella riduzione di TVP con l'aggiunta delle eparine a b.p.m., senza un aumento significativo dell'incidenza di emorragie.

Nello studio di confronto [122] tra enoxaparina e UFH l'incidenza di TVP nel braccio con enoxaparina è maggiore rispetto al braccio con UFH, ma la differenza non raggiunge la significatività statistica.

Attualmente la Linea Guida ACCP non dà raccomandazioni forti sulla profilassi del tromboembolismo venoso in neurochirurgia con eparine a b.p.m.

Pertanto, si decide di non considerare tale ambito di impiego determinante ai fini della selezione dei principi attivi da inserire nella gara.

Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica

Le eparine a basso peso molecolare che presentano la più ampia documentazione nella profilassi del tromboembolismo venoso in ambito ortopedico sono: **enoxaparina, dalteparina, nadroparina e reviparina**.

Nelle metanalisi [70,71] e revisioni sistematiche [68,180] riportate in bibliografia sono elaborati i dati desunti dai principali studi condotti con questi principi attivi (oltre a certoparina e tinzaparina, che però non sono in commercio in Italia).

E' disponibile in letteratura anche uno studio di confronto diretto tra due eparine a b.p.m. [27], in particolare tra reviparina ed enoxaparina somministrate entrambe ad alte dosi fino alla dimissione; in tale studio non vengono rilevate differenze in termini di efficacia e tollerabilità fra le due molecole.

Per quanto riguarda la **nadroparina**, nella profilassi in chirurgia ortopedica, lo studio che è servito per la registrazione è quello di Leyvraz [192], nel quale nadroparina è stata impiegata, in pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca, secondo uno schema posologico che prevede l'impiego di un dosaggio iniziale rapportato al peso corporeo del paziente (41 UI anti-Xa/kg/die) nei primi 3 giorni di

trattamento e di un dosaggio superiore (62 UI anti-Xa/kg/die) come continuazione della terapia (giorni 4 - 10). Con tale schema (l'unico riportato in scheda tecnica) della durata complessiva di 10 giorni, la nadroparina dimostra un'efficacia sovrapponibile alla UFH nella riduzione dell'incidenza di TVP; risulta superiore alla UFH solo nella riduzione di incidenza di trombosi prossimale; *occorre tuttavia sottolineare che tale schema di trattamento risulta più complesso rispetto agli schemi a dosaggi fissi previsti per le altre eparine a b.p.m.*

È da citare lo studio GHAT [189] che utilizza dosi fisse di nadroparina (3.800 UI anti-Xa/die) verso UFH 5.000 UI x 3/die per una durata di 14 giorni, che dimostra però solo un'equivalenza tra i due trattamenti.

Della particolare complessa modalità di somministrazione prevista in scheda tecnica per la nadroparina si dovrà tenere conto nelle valutazioni complessive.

Bemiparina: presenta due RCT condotti in pazienti ad alto rischio (chirurgia protesica) su una casistica limitata, come numerosità, ma disegnati con metodologia corretta: uno studio [42] di confronto tra bemiparina (3.500 UI anti-Xa/die) ed eparina non frazionata e uno studio [39] di confronto fra bemiparina (3.500 UI anti-Xa/die) ed enoxaparina (4.000 UI anti-Xa/die) somministrate per il periodo del ricovero. In entrambi gli studi i trattamenti a confronto risultano sovrapponibili in termini di risoluzione della TVP (diagnosticata con flebografia).

Non vi sono al momento studi che abbiano valutato la durata ottimale della terapia in questa tipologia di pazienti.

Parnaparina presenta un unico RCT condotto su 49 pazienti, inserito nella metanalisi di Handoll [68].

Durata del trattamento

Una revisione sistematica ha approfondito la problematica della durata ottimale del *trattamento con eparine a b.p.m. nella chirurgia protesica dell'anca* [180]; gli autori di tale documento arrivano alla conclusione che **solo enoxaparina e dalteparina dispongono di studi che valutano l'efficacia e la tollerabilità di un trattamento prolungato (1 settimana di ricovero + 3 settimane in dimissione) rispetto ad un trattamento limitato ad una sola settimana dopo l'intervento in regime di ricovero**. Da un'analisi aggiornata della letteratura le informazioni presenti per nadroparina e reviparina circa la durata del trattamento sono le seguenti:

Reviparina: lo studio di Samama [22] confronta alte dosi di reviparina (4.200 UI anti-Xa/die somministrata fino a 6 settimane dopo l'intervento) verso dicumarolici, dimostrando una pari efficacia e una migliore tollerabilità

rispetto al trattamento di confronto, pur presentando il limite della sottostima dell'endpoint considerato (solo eventi sintomatici). E' stato inoltre condotto uno studio [35,195] di ampie dimensioni (2.018 pazienti arruolati), che ha confrontato reviparina (4.200 UI anti-Xa/die) ed eparina non frazionata (7.500 UI x2/die) per il periodo del ricovero (almeno 11 giorni fino ad un massimo di 14 giorni di trattamento), in pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca o del ginocchio. La reviparina è risultata statisticamente superiore a eparina non frazionata in termini di riduzione dell'incidenza di episodi di TEV maggiore (TVP diagnosticata con venografia).

Nadroparina: è disponibile uno studio [92] di confronto tra dosi fisse (2.850 UI anti-Xa/die) e dosi aggiustate della durata di 6 settimane; tale studio presenta parecchi problemi metodologici che rendono quantomeno discutibili i dati ottenuti (diagnosi di TVP mediante ultrasonografia, alta percentuale di pazienti persi al follow-up, potenza statistica insufficiente).

Profilassi del tromboembolismo venoso nelle patologie non chirurgiche

Sono disponibili in letteratura studi clinici che hanno valutato **enoxaparina**, **dalteparina** e **nadroparina** nella profilassi del tromboembolismo venoso nelle patologie non chirurgiche.

Enoxaparina: i principali studi condotti, che di fatto ne hanno anche consolidato l'impiego nella pratica clinica sono il MEDENOX [133] condotto su 1.102 pazienti e il PRINCE [118] condotto su 665 pazienti; inoltre è stato recentemente pubblicato lo studio PREVAIL [197] che ha arruolato 1.762 pazienti (di cui 1.335 valutati).

Nello studio MEDENOX [133] enoxaparina solo al dosaggio di 4.000 UI anti-Xa/die risulta più efficace del placebo nel ridurre in modo statisticamente significativo l'incidenza di TEV, con una durata media della terapia di circa 7 giorni (6-14gg).

Nello studio PRINCE [118] enoxaparina al dosaggio di 4.000 UI anti-Xa/die presenta un'efficacia simile a eparina calcica 5.000 UI x 3/die nella profilassi di TEV; tale studio è sotto condotto in pazienti con livelli di rischio tromboembolico più elevati rispetto ai pazienti dello studio MEDENOX.

Lo studio PREVAIL [197] ha arruolato soggetti affetti da ictus ischemico acuto, in cui enoxaparina al dosaggio di 4.000 UI anti-Xa/die è risultata più efficace della eparina non frazionata (5.000 UI x2/die) nel ridurre in modo statisticamente significativo l'incidenza di TEV, con una durata media della terapia di circa 10 giorni (6 -14 giorni).

E' inoltre da menzionare un piccolo studio [49] di confronto tra dalteparina ed enoxaparina che valuta il loro impiego in profilassi in uno

specifico sottogruppo di pazienti (pazienti medullosesi); tale studio non evidenzia differenze significative tra le due eparine a b.p.m. per gli endpoint considerati, ma il dato va interpretato alla luce della dimensione del campione (95 pazienti), probabilmente non sufficiente a rilevare differenze.

Dalteparina: nello studio PREVENT[47] dalteparina al dosaggio di 5.000 UI anti-Xa/die per 14 giorni si è dimostrata più efficace rispetto al placebo nel ridurre l'incidenza di TVP (in particolare TVP prossimale asintomatica) in modo statisticamente significativo. Il campione valutato, di ampie dimensioni (3706 pazienti arruolati) è rappresentativo di una popolazione affetta da patologie mediche acute a rischio medio-basso di TVP.

Dalteparina 5.000 UI anti-Xa/die è stata inoltre confrontata verso enoxaparina 3.000 UI anti-Xa x2/die nello studio già citato precedentemente[49].

Nadroparina: presenta tre studi clinici per l'impiego nella profilassi della TVP in patologie internistiche.

Lo studio di Harenberg [69], il più importante come numerosità del campione (1968 pazienti arruolati, di cui 1590 valutati) dimostra che in una popolazione costituita da pazienti anziani (età media 70,4 anni), con previsione di immobilizzazione per almeno 10 giorni e con uno o più fattori di rischio di TVP, la nadroparina al dosaggio di 2850 UI antiXa/die è almeno altrettanto efficace dell'eparina non frazionata 5.000 UI x3/die. Tuttavia la scarsa qualità metodologica dello studio (notevole variabilità tra i centri, metodi diagnostici impiegati poco sensibili, valutazione degli esami non centralizzata, sottostima degli eventi) e l'inspiegabile aumento di mortalità nel gruppo trattato con nadroparina pongono seri dubbi sulla possibilità dello studio stesso di fornire risultati attendibili e conclusivi. Si tratta comunque di uno studio datato, concluso e pubblicato nel 1996.

Un altro RCT [85] ha valutato in un sottogruppo molto selezionato di pazienti ad alto rischio di TVP (223 pazienti affetti da BPCO con necessità di ventilazione meccanica e con fattori di rischio per TVP) due dosaggi di nadroparina rapportati al peso (3.800 UI anti-Xa/die per pazienti con peso di 45-70 kg e 5.700 UI anti-Xa/die per pazienti con peso di 71-110 kg) verso placebo; con una durata media del trattamento di 11 giorni l'incidenza di TVP è risultata significativamente più bassa nel gruppo nadroparina rispetto al gruppo placebo.

Lo studio di Forette [97], condotto su 295 pazienti anziani ospedalizzati con disabilità motorie, ha confrontato la tollerabilità (intesa come prematura interruzione del trattamento) tra nadroparina 2.850 UI anti-Xa/die verso eparina calcica 5.000 UI x2/ die o x3/die in base al peso, senza rilevare differenze statisticamente significative tra i due gruppi per l'endpoint primario.

Bemiparina, reviparina e parnaparina non presentano studi clinici in quest'ambito.

Le Linee Guida ACCP, per l'impiego nella profilassi della TVP in ambito medico, raccomandano indifferentemente l'uso di eparina non frazionata (UFH) o eparine a basso peso molecolare, senza specificare il principio attivo.

Impiego in ambito cardiologico

Sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

L'impiego prevalente delle eparine a b.p.m. in ambito cardiologico riguarda il trattamento della **sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST**.

Per tale impiego **dalteparina, enoxaparina e nadroparina** dispongono di evidenze desunte da studi clinici e dell'indicazione registrata.

Gli studi principali che hanno confrontato l'efficacia delle eparine a b.p.m. verso UFH nella sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento di ST in pazienti trattati con aspirina sono quattro: lo studio FRIC [64] (dalteparina vs UHF), lo studio ESSENCE [152] (enoxaparina vs UHF), lo studio TIMI 11B [132] (enoxaparina vs UHF) e lo studio FRA-XIS [88] (nadroparina vs UHF); una metanalisi [65] dei 4 studi conclude per una pari efficacia fra UFH ed eparine a b.p.m. in questi pazienti, con un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori, per queste ultime, nell'uso prolungato.

Se si considerano gli studi separatamente, nello studio ESSENCE [152] l'enoxaparina si è dimostrata superiore a UHF a 14 e 30 giorni sull'endpoint morte/IMA/angina ricorrente; nello studio TIMI 11B [132] l'enoxaparina si è dimostrata superiore a UHF a 14 giorni sull'endpoint morte/IMA/rivascolarizzazione urgente, mentre nadroparina e dalteparina nei rispettivi studi si sono dimostrate equivalenti a UHF.

Per **reviparina, parnaparina e bemiparina** non sono disponibili studi di adeguate dimensioni che ne valutino l'efficacia nella sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.

La LG della Società Europea di Cardiologia afferma che le eparine a b.p.m. offrono vantaggi pratici, semplicità di somministrazione e di gestione, buona sicurezza, possibilità di uso anche con GP IIB/IIIa, ma conclude affermando che le evidenze a supporto dell'uso sul lungo termine sono meno convincenti.

La LG ACC/AHA raccomanda UFH o eparine a b.p.m. in associazione alla terapia antiaggregante (aspirina, clopidogrel o ticlopidina) o in associazione a GP IIB/IIIa.

La LG ACCP raccomanda l'uso di eparine a b.p.m. per i pazienti con sindrome coronarica acuta

senza sopralivellamento di ST sia nei pazienti trattati solo con aspirina sia nei pazienti trattati con GP IIB/IIIa.

Trattamento dell'IMA con ST sopra, in combinazione con trombolitico e/o antagonisti del recettore GP IIB/IIIa

Attualmente nessuna delle eparine a b.p.m. presenta l'indicazione registrata per questo impiego e il loro ruolo in terapia non è ancora completamente definito rispetto al farmaco di riferimento (UFH) sia in termini di efficacia che di sicurezza; tale uso clinico è comunque molto limitato poiché nella grande maggioranza dei casi e ogni qualvolta sia possibile i pazienti con tale patologia vengono sottoposti ad angioplastica primaria.

Per **enoxaparina** lo studio ASSENT-3 [108] dimostra la superiorità a 30 giorni, per efficacia e sicurezza sia di enoxaparina + tenecteplase (dose piena) sia di tenecteplase (dose ridotta) + abciximab + UFH rispetto a tenecteplase (dose piena) + UFH; lo studio ASSENT-3 plus [108] che ha valutato gli stessi endpoint con una somministrazione di tenecteplase ed enoxaparina in ambulanza verso tenecteplase + UFH conclude con un trend a favore del gruppo con enoxaparina, ma un maggior numero di complicanze emorragiche gravi; tale dato è evidente nei pazienti > 75 anni.

Nell'aprile 2006 è stato pubblicato lo studio Extract TIMI 25 [187] che ha confrontato l'efficacia di enoxaparina verso UFH in pazienti con IMA e ST sopraslivellato, trattati con ASA e trombolitico. Tale studio ha dimostrato che per ogni 1000 pazienti trattati con enoxaparina si verificano 15 re-infarti non fatali in meno, 7 episodi in meno di rivascolarizzazione urgente e 6 morti in meno, al prezzo di 4 episodi in più di sanguinamenti maggiori non fatali, senza aumento del numero di emorragie intracraniche non fatali. Nel sottogruppo dei pazienti > 75 anni (circa 2400 pz su 20.400 totali) non sembrano esserci vantaggi di efficacia.

Uno studio pilota che confronta dalteparina vs UFH ha dimostrato una riduzione di nuovi episodi ischemici ricorrenti con un aumento dei fenomeni emorragici.

Per la **reviparina** è stato condotto un unico studio [18] di ampie dimensioni che ha però confrontato reviparina verso placebo; non sono pertanto disponibili dati di confronto verso il farmaco di riferimento (UFH).

Per **parnaparina e bemiparina** non sono disponibili studi di adeguate dimensioni che valutino l'efficacia di queste molecole nel trattamento dell'IMA con ST sopra, in combinazione con trombolitico e/o antagonisti del recettore GP IIB/IIIa.

La LG della Società Europea di Cardiologia afferma che sono necessari ulteriori studi, in particolare nella popolazione anziana prima di

raccomandare l'uso dell'eparina o di altre eparine a b.p.m in combinazione con la terapia fibrinolitica.

La LG ACC/AHA afferma che le eparine a b.p.m. possono essere considerate una alternativa accettabile alle UFH in pazienti < 75 anni con normale funzione renale. Afferma inoltre che l'eparina associata alla dose piena di tenecteplase è il regime terapeutico più studiato in pazienti con meno di 75 anni.

La LG ACCP raccomanda l'uso di enoxaparina + tenecteplase in pazienti con IMA ST sopra di età < 75 anni con funzione renale conservata.

Utilizzo nei pazienti candidati ad interventi di angioplastica coronarica transluminale per cutanea

In caso di pazienti sottoposti a PTCA programmata i dati di efficacia del solo trattamento con eparine a b.p.m. sono limitati.

La metanalisi di Borentain [157], che comprende 8 studi randomizzati e 7 studi non randomizzati (nella maggior parte viene utilizzata enoxaparina, in tre studi dalteparina e in uno studio reviparina), condotti in pazienti con necessità di essere sottoposti a PTCA, conclude che le eparine a b.p.m. sono potenzialmente efficaci e sicure come l'UFH, ma auspica ulteriori studi a conferma di tale affermazione.

La revisione di Moser [160] che comprende studi randomizzati condotti in pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST ha esaminato 3 studi in cui l'eparina a b.p.m. (2 studi con enoxaparina e 1 studio con reviparina) non è stata associata a GP IIB/IIIA e 8 studi in cui l'eparina a b.p.m. (7 studi con enoxaparina e 1 studio con dalteparina) è stata associata a GP IIB/IIIA. Anche questa revisione conclude che non esistono evidenze definitive per sancire la superiorità delle eparine a b.p.m. verso l'UFH, pur considerando anche la possibilità di adeguare i dosaggi nei pazienti già in trattamento con eparine a b.p.m.

La LG della Società Europea di Cardiologia, nel caso di PTCA programmata, raccomanda comunque di sostituire, nei pazienti già in trattamento, la eparina a b.p.m. con UFH. Nel caso di PTCA in corso di sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST la raccomandazione è di utilizzare UFH nei pazienti a rischio elevato; si afferma inoltre che non ci sono forti evidenze sulla sicurezza d'uso dell'eparina nel laboratorio di emodinamica.

La LG ACC/AHA afferma che l'uso delle eparine a b.p.m. come unico anticoagulante nella PTCA non è raccomandato, se non in caso di controindicazioni assolute o relative alle UFH; tale raccomandazione potrà essere modificata sulla base dei dati di alcuni studi in corso.

La LG ACCP raccomanda particolari aggiustamenti dei dosaggi di enoxaparina in pazienti sottoposti a PTCA che hanno già ricevuto epa-

rine a b.p.m. in rapporto al momento dell'ultima somministrazione.

Trattamento del TEV

Il trattamento del TEV con eparine a b.p.m. è stato oggetto di valutazione in diverse metanalisi e/o revisioni sistematiche.

Una recente Revisione Cochrane [67], che ha elaborato i dati di 22 RCT per un totale di 8.867 pazienti, ha evidenziato che dosi fisse, ma rapportate al peso, di eparine a b.p.m. sottocute sono più efficaci di dosi aggiustate di UFH sc o ev sia per l'endpoint primario (riduzione delle recidive di TEV, con una differenza che è statisticamente significativa nel sottogruppo dei pazienti con TVP, ma non in quello con EP) che per gli endpoint secondari (riduzione delle dimensioni del trombo, della mortalità e dei sanguinamenti maggiori).

I più importanti studi considerati in questa revisione sono stati condotti con enoxaparina, dalteparina, nadroparina e reviparina (oltre a tinzaparina e certoparina che però non sono commercializzate in Italia) utilizzate rispettivamente ai seguenti dosaggi:

- **enoxaparina:** 100 UI anti-Xa/Kg x2/die sc.
- **dalteparina:** 200 UI anti-Xa/kg/die sc.
- **nadroparina:** 90-92 UI anti-Xa/kg x2/die sc. oppure dosi fisse per range di peso x 2/die s.c. (8.200 UI anti-Xa/die per peso < 50 kg, 12.300 UI anti-Xa/die per peso tra 50 e 70 kg, 18.400 UI anti-Xa/die per peso > 70 kg)
- **reviparina:** dosi fisse x2/die s.c. per range di peso (7.000 UI anti-Xa/die per peso da 35 a 45 kg, 8.400 UI anti-Xa/die per peso da 46 a 60 kg, 12.600 UI anti-Xa /die per peso > 60 kg, corrispondente a 175 UI anti-Xa/Kg/die per un pz di 72 kg).

Per quanto riguarda gli schemi di somministrazione, la metanalisi di Couturaud [69] ha valutato l'efficacia e la sicurezza della monosomministrazione giornaliera rispetto alla bisomministrazione di eparine a b.p.m. nel trattamento del tromboembolismo venoso acuto. Le molecole in commercio in Italia, per le quali sono stati analizzati gli studi sull'argomento sono **enoxaparina, dalteparina, nadroparina**.

Dalla metanalisi non sono emerse differenze clinicamente rilevanti in termini di riduzione di TEV recidivante tra la mono e la bisomministrazione giornaliera. I dosaggi confrontati negli studi sono i seguenti:

- enoxaparina: 150 UI anti-Xa/kg/die sc vs 100 UI anti-Xa/kg x2/die sc;
- dalteparina: 200 UI anti-Xa/Kg/die sc vs 100 UI anti-Xa/kg x2/die sc. (con aggiustamento dei dosaggi in base al livello di attività anti-Xa che come media sono stati ridotti a 166 UI anti-Xa/kg/die)

- nadroparina: 194 UI anti-Xa/kg /die sc vs 97 UI anti Xa/kg x2/die sc.

Il trattamento con eparine a b.p.m dei pazienti con EP richiede alcune considerazioni specifiche: la possibilità di utilizzare eparine a b.p.m. come alternativa e/o continuazione a UFH ev è supportata da diversi studi; più precisamente si tratta di studi che hanno arruolato una popolazione "mista", comprendente sia pazienti con TVP con o senza EP.

Le molecole che sono state impiegate in questi studi nel confronto vs UFH sono rispettivamente **enoxaparina, dalteparina, nadroparina** e **reviparina**. I dati desunti da questi studi sono stati elaborati nella revisione sistematica Cochrane di Van Dongen [67] e confermano risultati quantomeno sovrapponibili tra eparine a b.p.m. e UFH (l'incidenza di TEV recidivante nei due gruppi non ha raggiunto la significatività statistica).

Per quanto riguarda le altre eparine a b.p.m: per **bemiparina** è disponibile in letteratura un RCT [40] che ha arruolato 378 pazienti affetti da TVP sintomatica, confermata mediante flebografia; i pazienti con EP erano esclusi dallo studio. Tra i limiti dello studio sono da segnalare il disegno piuttosto complesso che prevedeva un confronto a tre bracci di numerosità ridotta e l'alta percentuale di pazienti che non vengono inseriti nell'analisi per ITT (la numerosità del campione finale è inferiore a quella prevista dall'ipotesi statistica iniziale).

La bemiparina è l'unica eparine a b.p.m. che riporta tra le indicazioni registrate "trattamento delle tromboembolie venose, in presenza o in assenza di embolia polmonare, durante la fase acuta", ma è difficile capire con quali dati a supporto.

Per **parnaparina** non sono presenti in letteratura studi clinici metodologicamente corretti e di dimensioni adeguate per l'impiego nel trattamento della TEV. Da segnalare che è disponibile uno studio [198] di piccole dimensioni (91 pazienti arruolati) in cui sono state confrontate parnaparina (6.400 UI anti-Xa x2/die per il primo mese di terapia, poi 6.400 UI anti-Xa/die per i mesi 2 - 6) e nadroparina (11.400 UI anti-Xa/die per soggetti di peso corporeo ≤ 70 kg oppure 15.000 UI anti-Xa/die per soggetti di peso corporeo > 70 kg) nel trattamento della TVP a domicilio. In caso di TVP dovuta a cause note la terapia è durata 3 mesi, mentre per TVP idiopatiche 6 mesi. I due regimi terapeutici risultano ugualmente efficaci nel trattamento della TVP a lungo termine, ma trattandosi di uno studio in cui non sono definiti gli endpoint ed in cui non è stata riportata l'analisi statistica, non è possibile trarre conclusioni definitive riguardo il confronto tra le due molecole impiegate.

Impiego in gravidanza

Nadroparina, reviparina, parnaparina e bemiparina: non presentano studi clinici randomizzati controllati che ne valutino l'efficacia in gravidanza.

Per **enoxaparina** è disponibile un RCT[136] di confronto (17 pazienti) su 3 bracci in cui l'enoxaparina è stata impiegata ai dosaggi di 2.000 UI anti-Xa/die o 4.000 UI anti-Xa/die vs UFH 7.500 UI x2/die in pazienti sottoposte a taglio cesareo con fattori di rischio per TEV. Lo studio valuta un endpoint poco rilevante dal punto di vista clinico (il profilo di attività anti-Xa) e arriva a concludere che enoxaparina è superiore a UFH in termini di attività anti-Xa. Un altro studio[105] riporta i risultati di 2 sotto-studi pilota controllati randomizzati di profilassi del TEV prenatale (16 pz) e di profilassi del TEV post-parto cesareo (140 pz), in cui l'enoxaparina 4.000 UI anti-Xa/die vs placebo è stata somministrata, rispettivamente, nel primo studio per tutta la gravidanza + le 6 settimane successive il parto e, nel secondo studio, per un massimo di 14 giorni dopo il parto cesareo. Gli autori sottolineano la difficoltà nell'arruolare un maggior numero di pazienti, che consentirebbe di arrivare ad ottenere conclusioni più chiare.

Per **dalteparina** è disponibile un RCT[193] (107 pz) in cui dalteparina alla dose variabile di 5.000 UI anti-Xa/die o di 7.500 UI anti-Xa/die (aggiustata sulla base dei livelli di anti-Xa) è stata confrontata con UFH 7.500 UI anti-Xa x2/die.

Sono state elaborate numerose revisioni che confrontano l'impiego di eparine a b.p.m. verso placebo o verso UFH nella profilassi e nel trattamento del TEV in gravidanza e durante l'allattamento: le raccomandazioni d'utilizzo si basano, nella maggior parte dei casi, sull'estrapolazione di dati da case report e da studi clinici retrospettivi o prospettici, spesso di scarsa qualità metodologica, con una numerosità del campione non adeguata ad evidenziare differenze statisticamente significative tra i trattamenti in esame.

La revisione di Greer [15], analizzando 64 studi (case reports, studi di coorte, RCT) condotti con enoxaparina, dalteparina, nadroparina e reviparina (oltre che certoparina e tinzaparina, che però non sono in commercio in Italia), arriva a concludere che le eparine a b.p.m. sono efficaci e sicure nella profilassi e nel trattamento del TEV in gravidanza, senza dare indicazioni specifiche per singole molecole.

La revisione sistematica Cochrane di Gates [185], nella profilassi del TEV antenatale o antenatale + postnatale e nella profilassi del TEV dopo parto cesareo, prende in considerazione solamente RCT di confronto: valutando quelli in cui le eparine a b.p.m. (enoxaparina e dalteparina) sono confrontate verso placebo o

verso UFH arriva a concludere che le evidenze disponibili non consentono di fornire forti raccomandazioni d'uso per la pratica clinica.

Le LG ACCP, relative al trattamento antitrombotico in gravidanza, specificano in modo dettagliato le tipologie di pazienti in cui debba essere impiegata la terapia per la profilassi ed il trattamento del TEV e forniscono chiare raccomandazioni per la pratica clinica. Raccomandano indifferentemente l'uso di eparina non frazionata (UFH) o eparine a basso peso molecolare, facendo riferimento a due sole eparine a b.p.m.: enoxaparina e dalteparina a differenti dosaggi, a seconda dell'ambito di impiego.

Occorre comunque considerare che nelle schede tecniche di tutti i principi attivi si raccomanda precauzione per l'impiego di questi farmaci in gravidanza, (per parnaparina e reviparina l'uso in gravidanza ed allattamento è espressamente controindicato) e che i flaconi multi-dose di dalteparina sodica da 100.000UI/4ml contengono alcol benzilico: poiché l'alcol benzilico è potenzialmente embriotossico e può superare la barriera placentare, tali formulazioni non devono essere utilizzate in gravidanza.

Impiego in emodialisi

Non si dispone di studi clinici per questo sottogruppo di pazienti, ma piuttosto di dati su serie di casi e di dati di utilizzo postmarketing; l'impiego in emodialisi è comunque prevista in scheda tecnica per bemiparina, dalteparina, enoxaparina e nadroparina.

Impiego nel trattamento della Trombosi Venosa Superficiale (TVS)

La TVS è tradizionalmente considerata una patologia benigna ed autolimitante; l'indicazione al trattamento con anticoagulanti ha un razionale nell'ottica di prevenire eventuali complicanze di TVP e EP, anche se ad oggi non si hanno stime precise di tale correlazione (la prevalenza di TVP e EP in pazienti con TVS presenta una notevole variabilità).

Il trattamento ottimale della TVS, specie degli arti inferiori, non è stato ancora stabilito e in questa ottica sarebbe fondamentale poter disporre di studi clinici randomizzati impostati con l'obiettivo di definire la terapia ottimale in relazione alle diverse localizzazioni della TVS, in quanto si possono distinguere livelli di rischio molto diversificati nella TVS prossimale rispetto alla distale.

Le opzioni terapeutiche finora proposte comprendono calze elastiche, antinfiammatori, eparine e anticoagulanti orali; altre possibilità sono la trombectomia locale, la legatura della cross safeno-femorale e lo stripping venoso.

Tra le eparine a b.p.m. sono state valutate per

questa indicazione **enoxaparina, nadroparina e parnaparina**.

Lo studio Stenox [115] in doppio cieco randomizzato ha confrontato tenoxicam con **enoxaparina** o placebo per 8-12 giorni in 427 pazienti con TVS degli arti inferiori; tutti i pazienti indossavano anche calze elastiche. Durante i 12 giorni di trattamento si sono osservate TVP e/o estensione della TVS nel 30,6% dei pazienti nel braccio placebo, nel 14,9% nel braccio tenoxicam, nel 8,3% nel braccio enoxaparina 40 mg/die e 6,9% nel braccio enoxaparina 1,5mg/kg/die. Nel follow-up a 3 mesi si è osservato estensione o ricorrenza di TVS o TVP nel 35% dei soggetti trattati con placebo, mentre negli altri gruppi si sono avute complicanze solo nel 16-17% dei soggetti. Dallo studio non sono emerse differenze nell'outcome tra dosi fisse verso dosi aggiustate (in base al peso) di enoxaparina e verso tenoxicam 20 mg/die.

Lo studio Vesalio [77] in doppio cieco randomizzato, ha confrontato due diverse dosi di **nadroparina** (dose profilattica verso dose terapeutica) somministrate per 30 giorni; dai risultati non emergono differenze tra i due trattamenti sia nella riduzione del rischio di estensione in profondità e di recidiva locale della TVS sia nel rischio di emorragie maggiori. Lo studio è stato interrotto precocemente per difficoltà di arruolamento e pertanto non ha raggiunto la potenza statistica prevista per fornire una chiara indicazione sull'efficacia relativa di un dosaggio rispetto all'altro.

La **parnaparina**, pur avendo l'indicazione registrata per un impiego anche piuttosto estensivo nel trattamento della TVS, presenta evidenze a supporto molto limitate e con caratteristiche metodologiche discutibili [9,12]: i pochi studi disponibili sono stati condotti infatti su campioni veramente esigui di pazienti, hanno potenza statistica insufficiente a rilevare differenze sugli esiti considerati (es. variazione nei sintomi di infiammazione locale).

Nel trattamento delle flebiti superficiali non sono disponibili studi adeguati come disegno e dimensione del campione dai quali siano emerse indicazioni chiare e conclusive in merito alle casistiche da trattare e ai dosaggi da utilizzare.

Pertanto, si decide di non considerare tale ambito di impiego determinante ai fini della selezione dei principi attivi da inserire nella gara.

Decisioni finali

Il gruppo di lavoro, sulla base dell'analisi della letteratura, delle considerazioni espresse e riportate nella scheda di confronto appositamente elaborata, tenuto conto di tutti gli aspetti rilevanti ai fini della valutazione, sintetizza le seguenti decisioni finali:

a - Tutti concordano e considerano prioritario il fatto che, a garanzia di un corretto utilizzo di questi farmaci e per ridurre il rischio di errori, occorre **limitare a non più di due il numero di eparine a basso peso molecolare disponibili nei reparti**. Ciò comporta la necessità di circoscrivere la scelta a quelle eparine a b.p.m. che possano essere utilizzate a coprire almeno il 50 - 60% del fabbisogno globale e che per tali impieghi dispongano di documentazione rilevante e metodologicamente corretta.

b - Il gruppo di lavoro, dopo un'attenta analisi dei dati di letteratura, ha identificato sia **gli ambiti di impiego nei quali le eparine a b.p.m. sono state considerate " clinicamente sovrapponibili "**, sia **gli ambiti di impiego per i quali è preferibile indirizzarsi ad utilizzi di una molecola anziché di un'altra**. Da quest'analisi è emerso che le eparine a b.p.m. potenzialmente utilizzabili per soddisfare il criterio espresso nel paragrafo a), sono **dalteparina, enoxaparina e nadroparina**. Infatti bemiparina, parnaparina e reviparina (che pur presenta una documentazione notevolmente più rilevante rispetto alle 2 precedenti) non dispongono di studi adeguati per la profilassi in medicina; bemiparina e parnaparina presentano una documentazione molto più limitata rispetto a dalteparina, enoxaparina e nadroparina nella profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale e reviparina non dispone di dati relativi all'utilizzo di dosaggi alti in chirurgia generale a rischio elevato di TVP. Inoltre in particolare per parnaparina e reviparina la tipologia di dosaggi in commercio è piuttosto limitata; pertanto si concorda che queste tre molecole non debbano essere inserite nella valutazione per l'utilizzo in ambito ospedaliero, visto che non coprirebbero il fabbisogno minimo del 50-60%.

Sulla base di quanto evidenziato nelle considerazioni relative alla documentazione valutata, si può concludere che:

- sia **dalteparina** sia **nadroparina** sono in grado di coprire almeno il 50 - 60% degli impieghi previsti
- tale percentuale per l'**enoxaparina** può estendersi per oltre il 90%.

c - Si concorda sulla necessità di garantire comunque la disponibilità di enoxaparina, poiché, per quanto riguarda l'impiego in Cardiologia, è la molecola in assoluto più studiata in questo ambito e per alcune specifiche casistiche è l'unica eparina b.p.m. che viene indicata come farmaco di riferimento dalle Linee Guida Internazionali. Ciò comporta che enoxaparina debba essere comunque presente in Ospedale. Pertanto, nel caso in cui gli esiti di gara portassero all'acquisizione di dalteparina o di nadroparina, la seconda delle eparine a b.p.m. disponibili (sufficiente a completare il fabbisogno totale previsto per questa classe di farmaci) dovrebbe necessariamente essere l'enoxaparina.

d - Non devono intendersi come "impieghi esclusivi da riservare a specifiche molecole" il trattamento della Trombosi Venosa Superficiale.

e - Ai fini della scelta per l'acquisto si propone di considerare i dosaggi di dalteparina, enoxaparina e nadroparina espressi in DDD e pertanto la valutazione dovrà essere fatta tra:

- fiala da 2.000 UI anti-XA di enoxaparina
- fiala da 2.500 UI anti-XA di dalteparina
- fiala da 2.850 UI anti-XA di nadroparina

f - Si ribadisce la necessità che da parte dei servizi di Farmacia vengano acquistate e siano rese disponibili tutte le confezioni e dosaggi prodotti per la specialità aggiudicata, indipendentemente dalla classificazione SSN; in particolare si sottolinea la necessità di poter disporre anche delle formulazioni nei dosaggi per la monosomministrazione giornaliera.

Si evidenzia che la classificazione in fascia C del dosaggio da 7.500 UI anti-Xa di dalteparina ha determinato in alcune realtà problemi per garantire la continuità terapeutica ospedale-territorio, per cui il gruppo di lavoro propone che ne venga considerato l'inserimento nelle liste di distribuzione per conto. Inoltre nei pazienti tra 55 kg e 70 kg, per i quali è indicata la duplice somministrazione giornaliera, la dalteparina non dispone di una formulazione a dosaggio intermedio che consenta un'ottimale approssimazione delle dosi.

Bibliografia

1. Melandri G. et al. Benefit of Adding Low Molecular Weight Heparin to the Conventional Treatment of Stable Angina Pectoris. A double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*, 1993;88:2517-2523.
2. Melandri G. et al. Effects of two dosages of subcutaneous low molecular weight heparin (parnaparin) and of unfractionated heparin on fibrin formation and lipolysis in acute myocardial infarction. *Thrombosis Research*, 1992;66:141-150.
3. Della Marchina M. et al. Low molecular weight heparins in chronic venous insufficiency: controlled trial parnaparin efficacy and tolerability. *British Journal of Clinical Research*, 1993;4:29-36.
4. Mismetti P, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *British Journal of Surgery*, 2001; 88 (7) 913-930.
5. Garcea D. et al. Post-surgical deep vein thrombosis prevention: evaluation of the risk/benefit ratio of fractionated and unfractionated heparin. *Current Medical Research and Opinion*, 1992;12:572 - 583.
6. Zhang Y et al. [Use of unfractionated heparin and a low-molecular-weight heparin following thrombolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction] *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2004 Jan;24 (1):81-4. [Article in Chinese]
7. Mangialardi N. et al. Medium term treatment of thrombotic pathologies of the lower limbs with a new LMW Heparin. *Med Praxis* 1991;12 (2-3)
8. Canova R. et.al Long term treatment of patients with post-phlebotic syndrome by means of a new LMW-Heparin . *NAM* 1993; 9: 318-324
9. Della Marchina M. et al. Treatment of phlebopathies with low molecular weight Heparin as compared to Heparin Calcium. *Riforma Medica*, 1989; 104: 99-104
10. Luttichau U. et al. Antithrombotic therapy in phlebopathies of lower limbs : a controlled study of low molecular weight heparin vs heparin calcium. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1989;11(4): 351-358.
11. Sannazzari P. Low molecular weight heparin in the symptomatic treatment of chronic venous insufficiency. *PANMINERVA MEDICA* 1989;31:127-133
12. Verardi S. et al Antithrombotic treatment during acute inflammatory complications of patients affected by postphlebotic syndrome: LMW-Heparin vs standard heparin. *Intern Angiol* 1988; 7 suppl n 3 : 33-40
13. Notarbartolo A. et al. Low molecular weight heparin in the short and long-term treatment of deep vein thrombosis in diabetic subjects. *Med Praxis*, 1988;9 (4): 1-13
14. Pini M. et al. Low molecular weight heparin (Parnaparina) compared with unfractionated Heparin in prevention of deep-vein thrombosis after hip fractures. *Intern Angiol* 1989; 8: 134-139
15. Speziale F. et al. Low molecular weight heparin prevention of post-operative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmaco-terapeutica* 1988;5:261-268
16. Corrado F. et al. Low molecular weight heparin (Fluxum) prevention of post-operative thrombosis in urological surgery. *Clin Trials J* 1989;26(2):138-148
17. Frampton J E et Diana Faulds. Parnaparin: a review of its pharmacology, and clinical application in the prevention and treatment of thromboembolic and other vascular disorders. *Drugs* 1994 ;47 (4):652-676
18. Yusuf S et al. CREATE Trial Group Investigators Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA*, 2005 Jan 26;293(4):427-35.
19. Massicotte P et al. PROTEKT Study Group. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *Thromb Res*. 2003 Jan 25;109(2-3):101-8.
20. Massicotte P et al. REVIVE Study Group. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thromb Res*. 2003;109(2-3):85-92.
21. Kujath P, Eckmann C, Misselwitz F. Low-molecular-weight heparin in arterial reconstructive surgery: a double-blind, randomized dose-finding trial. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002;8(4):337-45.
22. Samama CM et al. SACRE Study Investigators Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2191-6. SACRE Study
23. Lassen MR et al. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347 (10):726-30.
24. Lindhoff-Last E et al. Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol*. 2002 Sep;118 (4):1137-42.
25. Klinkhardt U et al. Pharmacodynamic characterization of the interaction between abciximab or tirofiban with unfractionated or a low molecular weight heparin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(3):297-305.
26. Breddin HK et al. CORTES Investigators Clivarin: Assessment of Regression of Thrombosis, Efficacy, and Safety Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 1;344(9):626-31.
27. Planes A et al. Comparison of two low-molecular-weight heparins for the prevention of postoperative venous thromboembolism after elective hip surgery. Reviparin Study Group. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998 Sep;9 (6):499-505.

28. Baca I et al. Prevention of thromboembolism in minimal invasive interventions and brief inpatient treatment. Results of a multicenter, prospective, randomized, controlled study with a low molecular weight heparin]. *Chirurg.* 1997 Dec;68(12):1275-80. [Article in German]
29. Karsch KR et al. Low molecular weight heparin, reviparin in percutaneous transluminal coronary angioplasty: results of a randomized double-blind, unfractionated heparin and placebo controlled multicenter study. REDUCE TRIAL. *J Americ Coll Cardiol* 1996 ; 28;(6):1437-1443
30. Kakkar VV et al. Randomized trial of different regimens of heparins and in vivo thrombin generation in acute deep vein thrombosis. *Blood.* 2002 Mar 15;99(6):1965-70.
31. Reach I et al. Dose effect relationship of reviparin in chronic hemodialysis: a crossover study versus nadroparin. *Artif Organs.* 2001 Jul;25(7):591-5.
32. Wirth T et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy.* 2001 Apr;17(4):393-9.
33. Buller H.R.e al. The COLUMBUS Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337:10 (657-662)
34. Kakkar VV et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg.* 1997 Jan;21(1):2-8; discussion 8-9.
35. Haas S. et al. Prevention of proximal deep vein thrombosis, pulmonary embolism and death in patients undergoing total hip or knee replacement. A double blind trial comparing LMWH (reviparin) and UFH: the ECHOS Trial. *Suppl. J Thromb Haem* 2001
36. Laskin C et al. Low molecular weight heparin and ASA therapy in woman auto antibodies and unexplained recurrent fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176 (1) :Pt 2 S 125
37. Wellington K et al. Reviparin: a review of its efficacy in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Drugs* 2001;61 (8): 1185-1209
38. Kakkar V.V. Efficacy and safety of Clivarin (registered trademark) and other LMWHs in general surgery: a meta-analysis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* (1993) 4:SUPPL. 1 (S23-S27)
39. Navarro-Quilis A. et al. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost,* 2003; 1:3 (425-432). Date of Publication: Mar 2003
40. Kakkar V.V. et al. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 2003; 89:4 (674-680). Date of Publication: 1Apr 2003
41. De Lorenzo F. et al. Low molecular weight heparin (bemiparin sodium) and the coagulation profile of patients with heart failure. *Am Heart J* (2002) 143:4 (689). Date of Publication: Apr 2002 (confronto dei parametri della coagulazione prima e dopo il trattamento)
42. Kakkar VV et al. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost.* 2000 Apr;83(4):523-9.
43. Chapman T. M. e Goa K.L. Bemiparina: revisione del suo utilizzo nella prevenzione del tromboembolismo venoso e nel trattamento della trombosi venosa profonda. *Drugs,* 2003; 67 (21): 2357 – 2377.
44. Gonzalez EM et al. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 – bemiparina (ROVI), during abdominal surgery. *Hepato-gastr.* 1996;43:744-7
45. Wells PS et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 11;165(7):722-3
46. Schutgens RE et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) is equally effective as unfractionated heparin in reducing coagulation activity and perfusion abnormalities during the early treatment of pulmonary embolism. *J Lab Clin Med.* 2004 Aug;144(2):100-7.
47. Leizorovicz A et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation.* 2004 Aug 17;110 (7):874-9. Epub 2004 Aug 2
48. James SK et al. Activation of the inflammation, coagulation, and fibrinolysis systems, without influence of abciximab infusion in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes treated with dalteparin: a GUSTO IV substudy. *Am Heart J.* 2004 Feb;147(2):267-74
49. Chiou-Tan FY et al. Comparison of dalteparin and enoxaparin for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003 Sep;82(9):678-85.
50. Lee AY et al.; (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 10;349(2):146-53.
51. Montalescot G, Bal-dit-Sollier C, Chibedi D, Collet JP, Soulat T, Dalby M, Choussat R, Cohen A, Slama M, Steg PG, Dubois-Rande JL, Metzger JP, Tarragano F, Guermonprez JL, Drouet L; ARMADA Investigators Comparison of effects on markers of blood cell activation of enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (the ARMADA study). *Am J Cardiol.* 2003 Apr 15;91(8):925-30.
52. Kim MH, Morady F, Conlon B, Kronick S, Lowell M, Bruckman D, Armstrong WF, Eagle KA A prospective, randomized, controlled trial of an emergency department-based atrial fibrillation treatment strategy with low-molecular-weight heparin. *Ann Emerg Med.* 2002 Aug;40(2):187-92
53. Maxwell GL et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2001 Dec;98(6):989-95.
54. Kereiakes DJ et al. Dalteparin in combination

- with abciximab during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2001;141(3):348-52
55. Berge E et al. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet*. 2000 Apr 8;355(9211):1205-10.
 56. De Pont AC et al. Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Crit Care Med*. 2000 Feb;28(2):421-5.
 57. Reeves JH et al. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med*. 1999 Oct;27(10):2224-8.
 58. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during In-Stability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet*. 1999 Aug 28;354(9180):708-15.
 59. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and Fast Revascularisation during In-Stability in Coronary artery disease. Investigators. *Lancet*. 1999 Aug 28;354(9180):701-7.
 60. Frostfeldt G et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction--a pilot study: biochemical markers in acute coronary syndromes (BIOMACS II). *J Am Coll Cardiol*. 1999 Mar;33(3):627-33.
 61. Kontny F et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Oct;30(4):962-9.
 62. Bergqvist D et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg*. 1995 Apr;82(4):496-501.
 63. No authors listed] Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet*. 1996 2;347(9001):561-8. è quello citato da accp
 64. Klein W et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):61-8. è quello citato da accp
 65. Magee KD et al. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2003 Issue 1*
 66. Segal J B et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a review of efficacy, safety, and costs. *Am J Med*, 2003; 115 (4): 298-308
 67. Van Dongen CJJ et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2004 Issue 4*
 68. Handoll HHG et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2002 Issue 4*.
 69. Couturaud F, et al. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis *Thromb and Haemos* 2001;86 (4):980-984
 70. Howard A W et al. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized trials. *Thromb Haemos*, 1998; 79(5) : 902-906.
 71. Koch A et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses *British Journal of Surgery* 1997; 8 (6) 750-759
 - 71 bis. Koch A. e al Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analyses based on original patient data. *Thrombosis Research* 2001; 102 295-309
 72. Bergqvist D. Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. *British Journal of Surgery*, 2004; 91 (8): 965-974
 73. Eikelboom JW et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-42
 74. Dolovich LR et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:181-188
 75. Luomanmaki K. e al. A multicentre comparison of once-daily subcutaneous dalteparin and continuous intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *J Int Med* 1996; 240 (2): 85 - 92.
 76. Iorio A & Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Arch Intern Med* 2000;160:2327-2332
 77. Prandoni P et al. Vesalio Investigators Group High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005 Jun;3 (6):1149-51.
 78. Prandoni P et al. Galilei Investigators. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1077-83
 79. Okmen E et al. Effects of enoxaparin and nadroparin on major cardiac events in high-risk unstable angina treated with a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor. *Jpn Heart J*. 2003 Nov;44 (6):899-906.
 80. Boncinelli S et al. Haemostatic molecular markers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy for prostate cancer and submitted to prophylaxis with unfractionated or low mo-

- lecular weight heparin. *Minerva Anesthesiol.* 2001 Oct;67(10):693-703.
81. Schweizer J, Muller A, Forkmann L, Hellner G, Kirch W. Potential use of a low-molecular-weight heparin to prevent restenosis in patients with extensive wall damage following peripheral angioplasty. *Angiology.* 2001 Oct;52(10):659-69.
 82. Egger B, Schmid SW, Naef M, Wildi S, Buchler MW. Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1,190 general surgical patients. *Dig Surg.* 2000;17(6):602-609.
 83. Lopez-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 2001 Jan;33(1):77-90.
 84. Meneveau N, Schiele F, Grollier G, Farah B, Lablanche JM, Khalife K, Machecourt J, Danchin N, Wolf JE, Simpson M, Hak JB, Bassand JP. Local delivery of nadroparin for the prevention of neointimal hyperplasia following stent implantation: results of the IMPRESS trial. A multicentre, randomized, clinical, angiographic and intravascular ultrasound study. *Eur Heart J.* 2000 Nov;21(21):1767-75.
 85. Fraisse F, Holzzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, Herbecq P, Pordes R, Poussel JF, Roux L. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr;161(4 Pt 1):1109-14.
 86. Vanuytsel JL, Lins RL, Zachee P, Mattheeussen J, Hosten S, Lens S, Daelemans R. Comparison of different routes of administration of nadroparin in hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1999 Nov;52(5):322-5.
 87. 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.
 88. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRA.X.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J.* 1999 Nov;20(21):1553-62.
 89. Charbonnier BA et al. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group. *Thromb Haemost.* 1998;79(5):897-901.
 90. Lablanche JM et al. Effect of nadroparin, a low-molecular-weight heparin, on clinical and angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty: the FACT study. Fraxiparine Angioplastie Coronaire Transluminale. *Circulation.* 1997 Nov 18;96(10):3396-402.
 91. Azorin JF et al. Efficacy and tolerability of fraxiparine in the prevention of thromboembolic complications in oncologic thoracic surgery. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1997 May-Jun;46(5-6):341-7.[Article in French].
 92. Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium). *Injury.* 1996 Jul;27(6):385-90.
 93. Koopman MM et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):682-7.
 94. Janssen MJ, Deegens. Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996 Mar;49(3):806-13.
 95. Kay R et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1588-93.
 96. Gurfinkel EP et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Aug;26(2):313-8.
 97. Forette B, Wolmark Y. Calcium nadroparin in the prevention of thromboembolic disease in elderly subjects. Study of tolerance. *Presse Med.* 1995 Mar 25;24(12):567-71.[Article in French].
 98. Billon N et al. Clinical evaluation of pain during subcutaneous injections of low molecular weight heparins in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1994 Apr;37(4):395-7.
 99. Eurin B. Efficacy and tolerance of Fraxiparine in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery performed with medullar conduction anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994;13(3):311-7.[Article in French]
 100. Bergmann JF., Caulin C. Heparin prophylaxis in bedridden patients. *Lancet* 1996; 348: 205-206.
 101. Lindmarker P. et al. Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin (TM) with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1994; 72 (2): 186 - 90.
 102. De Winter RJ et al. Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2005 Sep 15;353(11):1095-104.
 103. Madan M, Radhakrishnan S, Reis M, Paradiso-Hardy FL, Godin-Edgecombe M, Sparling C, Phillips AM, Shanmugasagaram S, Fort S, Naqvi SZ, Cohen EA. Comparison of enoxaparin versus heparin during elective percutaneous coronary intervention performed with either eptifibatide or tirofiban (the ACTION Trial). *Am J Cardiol.* 2005 Jun 1;95(11):1295-301.
 104. Juvela S, Siironen J, Varis J, Poussa K, Porras M. Risk factors for ischemic lesions following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2005 Feb;102(2):194-201.
 105. Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, Bowler U; Thromboprophylaxis in Pregnancy Advisory Group. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low-molecular-weight heparin. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1296-303.

106. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM; A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jul 7;292(1):55-64.
107. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avrum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004 Jul 7;292(1):45-54.
108. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605 - 613.
- 108 bis. Sinnaeve PR, Alexander JH, Bogaerts K, Belmans A, Wallentin L, Armstrong P, Adgey JA, Tendera M, Diaz R, Soares-Piegas L, Vahanian A, Granger CB, Van De Werf FJ. Efficacy of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: one-year follow-up results of the Assessment of the Safety of a New Thrombolytic-3 (ASSENT-3) randomized trial in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004 Jun;147(6):993-8.
109. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in Medical patients with ENOXaparin trial. *dati dallo studio MEDENOX Am J Cardiol*. 2000 Dec 28;86(12B):48M-52M.
110. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmann W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Muggé A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA; ACE (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin) Study Group. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation*. 2004 Mar 2;109(8):997-1003. Epub 2004 Feb 16.
111. Siironen J, Juvela S, Varis J, Porras M, Poussa K, Ilveskero S, Hernesniemi J, Lassila R. No effect of enoxaparin on outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Neurosurg*. 2003 Dec;99(6):953-9.
112. Cohen M et al. TETAMI Investigators. Prospective evaluation of clinical outcomes after acute ST-elevation myocardial infarction in patients who are ineligible for reperfusion therapy: preliminary results from the TETAMI registry and randomized trial. *Circulation*. 2003 Oct 21;108(16 Suppl 1):III14-21.
113. Cohen M et al. TETAMI Investigators. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 15;42(8):1348-56.
114. Michalis LK, Katsouras CS, Papamichael N, Adamides K, Naka KK, Goudevenos J, Sideris DA. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the EVET trial. *Am Heart J*. 2003 Aug;146(2):304-10.
115. Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 28;163(14):1657-63.
116. Wallentin L et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003 Jul 15;108(2):135-42. Epub 2003 Jul 7.
117. Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin. *J Trauma*. 2003 Jun;54(6):1116-24; discussion 1125-6.
118. Kleber FX et al.; THE-PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*. 2003 Apr;145(4):614-21
119. Theroux P, Welsh RC. Meta-analysis of randomized trials comparing enoxaparin versus unfractionated heparin as adjunctive therapy to fibrinolysis in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003 Apr 1;91(7):860-4.
120. Bhatt DL et al. Coronary Revascularization Using Integrilin and Single bolus Enoxaparin Study. Safety of concomitant therapy with eptifibatid and enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the Coronary Revascularization Using Integrilin and Single bolus Enoxaparin Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):20-5.
121. Goodman SG et al. Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid. *Circulation*. 2003 Jan 21;107(2):238-44.
122. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, Black PM. Low rate of venous throm-

- boembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest*. 2002 Dec;122(6):1933-7.
123. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, Harding N, Ozoux ML, Shukla U, Montay G, Boutouyrie B, Miro A. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Sep;72(3):308-18.
 124. Cohen M et al. ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J*. 2002 Sep;144(3):470-7.
 125. Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002 Aug 12-26;162(15):1729-35.
 126. Batchelor WB, Mahaffey KW, Berger PB, Deutsch E, Meier S, Hasselblad V, Fry ET, Teirstein PS, Ross AM, Binanay CA, Zidar JP; ATLAST Trial Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of enoxaparin after high-risk coronary stenting: the ATLAST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 15;38(6):1608-13.
 127. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002 Mar 28;346(13):975-80.
 128. Berkowitz SD, Stinnett S, Cohen M, Fromell GJ, Bigonzi F; ESSENCE Investigators. Prospective comparison of hemorrhagic complications after treatment with enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001 Dec 1;88(11):1230-4.
 129. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA Jr, Landon GC, Jove M; Enoxaparin Clinical Trial Group. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am*. 2001 Mar;83-A(3):336-45.
 130. McLeod RS et al Canadian Colorectal Surgery DVT Prophylaxis Trial investigators. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg*. 2001 Mar;233(3):438-44.
 131. Merli G et al. Enoxaparin Clinical Trial Group. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med*. 2001 Feb 6;134(3):191-202.
 132. Antman EM et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999 Oct 12;100(15):1593-601
 133. Samama MM et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Sep 9;341(11):793-800. MEDENOX
 134. Ross AM et al. HAART II Investigators Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation*. 2001 Aug 7;104(6):648-52.
 135. Cohen M, et al. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin, in non-Q-wave Coronary Events. *Am J Cardiol*. 1998 Sep 10;82(5B):19L-24L.
 136. Gibson JL, Ekevall K, Walker I, Greer IA. Puerperal thromboprophylaxis: comparison of the anti-Xa activity of enoxaparin and unfractionated heparin. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Jul;105(7):795-7.
 137. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, Beltrametti C, Damiani M, Andrioli GC, Pugliese R, Iorio A, Brambilla G. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998 Jul 9;339(2):80-5.
 138. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg*. 1997 Aug;84(8):1099-103.
 139. Geerts WH et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*. 1996 Sep 5;335(10):701-7.
 140. Bergqvist D et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med*. 1996 Sep 5;335(10):696-700.
 141. Levine M et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):677-81
 142. Colwell CW Jr et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. Enoxaparin Clinical Trial Group. *Clin Orthop Relat Res*. 1995 Dec; (321):19-27.
 143. Agnelli G et al. Prolonged antithrombin activity of low-molecular-weight heparins. Clinical implications for the treatment of thromboembolic diseases. *Circulation*. 1995 Nov 15;92(10):2819-24. FARMACOCINETICA
 144. Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Haas S, Iriarte JA, Vogel G, van Rij AM, Prentice CR, ten Cate JW. A comparative trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg*. 1995 Jun;169(6):567-71.
 145. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood

- P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1330-5. TROMBOCITOPENIA
146. Faxon DP, Spiro TE, Minor S, Cote G, Douglas J, Gottlieb R, Califf R, Dorosti K, Topol E, Gordon JB, et al. Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty. Results of Enoxaparin Restenosis (ERA) Trial. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):908-14.
 147. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Morris BA, Kwaan HC, Blaha JD, Comerota AJ, Skouptakis VA. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Jan;76(1):3-14.
 148. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Leclerc J, Powers PJ, Jay RM, Neemeh J. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med*. 1991 Apr 1;114(7):545-51.
 149. Tifded study group. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin. The TIFDED Study Group. *Haemostasis* 1999; 29(6): 310-7
 150. Collignon F. e al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins - dalteparin, enoxaparin and nadroparin - administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost* 1995;73:630-40. FARMACOCINETICA
 151. Dunaway KK et al. Use of enoxaparin in a pre-term infant. *Ann Pharmacotherapy* 2000;34:1410-3.
 152. Cohen M. e al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease (ESSENCE Trial). *N Engl J Med* 1997; 337: 447 -452.
 153. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. Dose - ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1474 - 82.
 154. Greer I.A. 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) 106:2 (401-407). Date of Publication: 15 Jul 2005
 155. Decousus H. E al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338 (7): 409 - 15. *
 156. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Mares P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004 May 15;103(10):3695-9. Epub 2004 Jan 22
 157. Borentain M., Montalescot G., Bouzamondo A. Choussat J.-S. Lechat P. Low-molecular-weight heparin vs. unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: A combined analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* (2005) 65:2 (212-221)
 158. Gouin-Thibault I. Pautas E. Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Safety* (2005) 28:4 (333-349)
 159. Sutor A.H. Chan A.K.C. Massicotte P. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients. *Sem Thromb Haem* (2004) 30:SUPPL. 1 (31-39). Date of Publication: Feb 2004
 160. Moser L.R. Kalus J.S. Role of low-molecular-weight heparin in invasive management of non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Ann Pharm* (2004) 38:12 (2094-2104). Date of Publication: Dec 2004
 161. Bath P. Leonardi-Bee J. Bath F. Low molecular weight heparin versus aspirin for acute ischemic stroke: A systematic review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* (2002) 11:2 (55-62). Date of Publication: Mar 2002
 162. Anticoagulants: Low Molecular Weight Heparins. *Drugs Facts and Comparisons*, Jan 2000
 163. Hirsh J et al. Heparin and Low Molecular Weight Heparin. *Chest* 2001; 119:64S-94S
 164. Ensom MHH et al. Low Molecular Weight Heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2000;19:1013-1025
 165. Bollinger KA et al. Comparative effectiveness of low-molecular-weight heparins after therapeutic interchange. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57
 166. Prophylaxis of Venous Thromboembolism. A national clinical guideline of Scottish Intercollegiate Guidelines Network. October 2002
 167. Duplaga A.B. e al. Dosing and Monitorino of Low-Molecular-Weight Heparins in special population. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (2): 218-234.
 168. Harenberg J, Randomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep-vein thrombosis in medical patients. *Thromb Res* 1990;59(3):639-50
 169. Harenberg J, Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. The Heparin Study in Internal Medicine Group. *Haemostasis*. 1996 May-Jun;26(3):127-39
 170. Mismetti P. E al. Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism. An individual patient data meta-analysis. *Chest* 2005; 128 : 2203 - 2210.
 171. Kakkar VV et al. . Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thrombo-embolism: a co-operative study. *Br J Surg* 1985; 72: 786-91.
 172. The EFS study Group: Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 1058-63.
 173. Nurmohamed MT e al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb. Haemost.* 1996 Feb; 75 (2): 233-8.
 174. Kakkar VV., Cohen AT., Edmonson RA., et al. Low molecular weight heparin versus standard heparin for the prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group.

- Lancet* 1993; 341:259 – 256.
175. Bounameaux H.; O. Huber; E. Khabiri; P. A. Schneider; D. Didier; A. Rohner. Unexpectedly high rate of phlebographic deep venous thrombosis following elective general abdominal surgery among patients given prophylaxis with low-molecular-weight heparin. *Arch Surg.* 199-3;128:326-328
 176. Buller HR, Agnelli G., Hull R. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S-428S.
 177. Catania G., Salantri G. Prevention of postoperative deep vein thrombosis by two different heparin types. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol.*1988; 26 (6): 304 – 309.
 178. Verardi S., Cortese S., Baroni B., Boffo B., Cascinai C.U. Il ruolo dell'eparina a basso peso molecolare nella prevenzione della trombosi venosa profonda postoperatoria. La nostra esperienza su 88 casi. *Giorn.Chir.*1989;10 (11): 674 – 678.
 179. Salcuni P.F., Azzarone M., Palazzini E. A new molecular weight heparin for deep vein thrombosis prevention: effectiveness in postoperative patients. *Curr. Ther. Res.* 1998; 43 (5): 824 – 831.
 180. Hull D.R. Extended out-of-hospital low molecular weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 135: 858 – 869.
 181. Antman EM e al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J.* 2005 Feb;149 (2):217-26. (in corso)
 182. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet.* 1996 Jul 27;348(9022):224-8.
 183. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 24;160(14):2208-15.
 184. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 24;160(14):2199-207.
 185. Gates S., Brocklehurst P., Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease during pregnancy and the early postnatal period (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 21, 2004. Oxford: Update Software. Chichester, UK: Wiley&Sons; 2004.
 186. Gates S., Brocklehurst P., Davis LJ. Antenatal prophylaxis using low molecular heparin (enoxaparin) for woman at risk of thromboembolic disease: multicentre placebo controlled randomised trial (APPLE) and systematic review [abstract]. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22 (Suppl): S44.
 187. Antman EM e al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction (for ExTRACT-TIMI 25 Investigators). *NEJM* 2006 Apr; 354 (14): 1477 – 1488.
 188. Lassen M. Et al. Prolonged thromboprophylaxis with LMWH (Fragmin) after elective total hip arthroplasty: a placebo controlled study. *Thromb Haemost*, 1995; 73: 1104.
 189. The Germany Hip Arthroplasty Trial (GHAT) Group. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Arch. Orth. Tr. Surg.* 111 (2): 110 – 120
 190. Planes A. An equivalence study of two low molecular weight heparins in the prevention and treatment of deep vein thrombosis after total hip replacement. *Semin Thromb Haemost* 2000; 26 (suppl 1): 57 – 60.
 191. Planes A, Samama MM., Lensing AWA, Buller HR, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1999; 81: 222 – 25.
 192. Leyvraz et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991; 303: 543 – 548.
 193. Pettila V. et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Dalteparin) in pregnancy. *Thrombosis Research* (1999) 96:4 (275-282)
 194. Bates S.M. et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126:627-644.
 195. Haas S et al. ECHOS Trial Group. Prevention of major venous thromboembolism following total hip or knee replacement: a randomized comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin (ECHOS Trial). *Int Angiol.* 2006 Dec;25(4):335-42.
 196. Simonneau G et al. FX140 Study Investigators. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost.* 2006; 4 (8):1693-700
 197. Sherman DG et al. PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet.* 2007 Apr 21;369 (9570):1347-55.
 198. Bellosta R et al. Home therapy with LMWH in deep vein thrombosis: randomized study comparing single and double daily administrations. *Angiology.* 2007 Jun-Jul;58(3):316-22.
 199. Rasmussen MS et al. FAME Investigators. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent

- late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multi-center randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006 Nov;4(11):2384-90.
200. Wang XK et al. Use of unfractionated heparin and a low-molecular-weight heparin following thrombolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Drug Investig.* 2006;26(6):341-9.

Allegato A - Studi clinici

Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia						
	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale (comprende anche la ch. addominale)	4 Mismetti (M) (6.083 pz) 71 Koch (M) 71bis Koch (M) 72 Bergqvist (R) 199 (590 pz) 174 (3.809 pz) 175 (194 pz)	4 Mismetti (M) (6.017 pz) 71 Koch (M) 71bis Koch (M) 72 Bergqvist (R) 130 (1.349 pz) 144 (1.471 pz)	4 Mismetti (M) (3.220 pz) 71 Koch (M) 72 Bergqvist (R) 82 (1.229 pz) 99 (480 pz) 171 (400 pz) 172 (1.909 pz) 175 (194 pz)	4 Mismetti (492 pz) (M) 5 (90 pz) 177 (173 pz) 178 (88 pz) 179 (141 pz)	28 (718 pz) a 71 Koch (M) 71bis Koch (M) 72 Bergqvist (R) 34 (1.351 pz) con 50% pz. oncologici	4 Mismetti (M) (166 pz) 72 Bergqvist (R) 44 (166 pz)
Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ginecologica	53 (211 pz)					
Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia nei pazienti politraumatizzati		139 (344 pz) 117 (107 pz)				
Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia nel paziente oncologico	72 Bergqvist (R) 62 (2.070 pz)	4 Mismetti (M) 72 Bergqvist (R) 196 (1.288 pz) 127 (332 pz) 138 (1.115 pz)	91 (150 pz) 196 (1.288 pz)	5 (90 pz)	34 (1.351 pz)	
Profilassi del tromboembolismo venoso in neurochirurgia		76 Iorio (M) 104 (170 pz) 122 (150 pz) 137 (307 pz)	76 Iorio (M) 173 (485 pz)			
Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica (sono compresi interventi di anca e di ginocchio)	68 Handoll (R) 71 Koch (M) 71bis Koch (M) 180 Hull (R) 183 (569 pz) 184 (1501 pz) 149 (197 pz)	68 Handoll (R) 70 Howard (M) 71 Koch (M) 27 (498 pz) - 39 (381 pz) 140 (262 pz) 148 (665 pz) 180 Hull (R) 129 (873 pz) 142 (453 pz) 147 (607 pz) 149 (197 pz) 182 (179 pz)	70 Howard (M) 71 Koch (M) 71bis Koch (M) 92 (283 pz) 192 (409 pz) 189 (341 pz)	68 Handoll ® 14 Pini (49 pz)	22 SACRE Study (1.279 pz) 23 (440 pz) 27 (498 pz) 32 (262 pz) 35 e 195 ECHOS (2.018 pz)	39 (381 pz) 42 (300 pz)

Gli studi indicati in verde sono inclusi nelle metanalisi e nelle review citate per lo stesso farmaco
(M): Metanalisi - (R): Review - (a): Articolo in tedesco

Profilassi in patologie internistiche

	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
Profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici	47 PREVENT (3.706 pz) 49 (95 pz)	49 (95 pz) 118 (665 pz) 133 (1.102 pz) Me- denox 197 (1.762pz)	85 (223 pz) 168 (200 pz) 169 (1.968 pz) 97 (295 pz) sicurez- za	NO	NO	NO

Impiego in gravidanza e parto

	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
Profilassi del tromboembolismo venoso e trattamento della TVP	154 Greer (789 pz) (R) 185 Gates (R) 193 (107 pz)	154 Greer (1.247 pz) (R) 156 (69 pz) 105 (16 + 140 pz) 185 Gates (R) 136 (17 pz)	154 Greer (530 pz) (R)		154 Greer (42 pz) (R) 36 (50 pz) [poster]	

Trattamento

	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
TVP	67 Van Dongen (M) 45 (505 pz) 50 (676 pz) 66 Segal (R) 69 Couturaud (M) 74 Dolovich (M) 75 (248 pz) 101 (204 pz)	67 Van Dongen (M) 66 Segal (R) 69 Couturaud (M) 74 Dolovich (M) 125 (146 pz) 170 Mismetti 2 (M) 131 (900 pz) 141 (501 pz)	67 Van Dongen (M) 66 Segal (R) 69 Couturaud (M) 74 Dolovich (M) 78 (720 pz) 83 (158 pz) 198 (91pz) 87 (293 pz) 89 FRAXODI (651 pz) 93 (400 pz)	198 (91pz)	67 Van Dongen (M) 74 Dolovich (M) 26 (1.148 pz) 33 (1.021 pz)	40 (378 pz)
Embolia polmonare	67 Van Dongen (M) 45 (505 pz) 46 (37 pz)	67 Van Dongen (M) 170 Mismetti 2(M) 155 (400 pz)	67 Van Dongen (M) 78 (720 pz)		67 Van Dongen (M)	
Sindrome post-flebitica, insufficienza venosa cronica, della Tromboflebite acuta superficiale e varicoflebite		115 (427 pz)	77 (164 pz)	3 (70 pz) 7 (64 pz) 8 (57 pz) 9 (60 pz) 10 (60 pz) 11 (90 pz) 12 (77 pz) 13 (90 pz)		
Stroke e aneurisma	55 HAEST (449 pz) 161 Bath (R)	111 (170 pz)	95 (312 pz)			

Gli studi indicati in verde sono inclusi nelle metanalisi e nelle review citate per lo stesso farmaco
(M): Metanalisi - (R): Review - (a): Articolo in tedesco

Impiego in emodialisi

	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
Prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi	56 (32 pz) 57 (57 pz)		31 (15 pz) 56 (32 pz) 86 (12 pz) 94 (21 pz)		31 (15 pz)	

Impiego in ambito cardiologico

	Dalteparina sodica	Enoxaparina sodica	Nadroparina calcica	Parnaparina sodica	Reviparina sodica	Bemiparina sodica
Tattamento della sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST	65 Magee (M) 73 Eikelboom (M) 48 GUSTO IV sub study (404 pz) 59 FRISC II (2.267pz) 63 FRISC (1.506 pz) 64 FRIC (1.499 pz)	65 Magee (M) 73 Eikelboom (M) 118 PRINCE (665 pz) 128-135(3.171pz) sottESSENCE 51 (141 pz) 79 (68 pz) 102 ICTUS (1.200 pz) 106 (3.987 pz) 107 SYNERGY (9.978 pz) 114 EVET (438 pz) 124 ACUTE 2 (525 pz) + lib 3a 153 TIMI 11A (630 pz) 132 TIMI 11 B(3.910 pz) 152 ESSENCE (3.171pz)	65 Magee (M) 73 Eikelboom (M) 79 (68 pz) 88 FRAXIS (3.468 pz) 96 (205 pz)	1 (29 pz)		41 (100 pz)
Tattamento dell'Infarto Miocardico con ST sopra (trattamento di combinazione con trombolitico +/- antagonisti del recettore GP IIb/ IIIa)	54 (59 pz) 60 BIOMACS II (101 pz) 61 FRAMI (776 pz)	108 ASSENT-3 (6.095 pz) 112 (1.654 pz) 113 (1.224 pz) 116 ASSENT3 PLUS (1.639 pz) 119 Theroux (M) 120 (261 pz) + epta-fibatide 121 (746 pz) + epta-fibatide 134 HART II (404 pz) 187 ExTRACT TIMI 25		2 (50 pz) 200 (186 pz)	18 CREATE (15.570 pz)	
Tattamento dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica transluminale percutanea	157 Borentain (M) 160 Moser (R) 54 (59 pz)	103 (200 pz) 146 ERA (458 pz) 157 Borentain (M) 160 Moser (R)	81 (172 pz) 84 IMPRESS (250 pz) 90 FACT (354 pz)		157 Borentain (M) 160 Moser ® 29 (625 pz)	
Profilassi della malattia tromboembolica arteriosa	52 (18 pz)	110 (496 pz)				

Gli studi indicati in verde sono inclusi nelle metanalisi e nelle review citate per lo stesso farmaco
(M): Metanalisi - (R): Review - (a): Articolo in tedesco