

SCREENING DI TROMBOFILIA E INDICAZIONI ALLA PROFILASSI FARMACOLOGICA IN GRAVIDANZA

1. Introduzione ed obiettivi	3
2. Sinossi delle raccomandazioni	4
3. Screening di trombofilia in gravidanza	9
3.1 Test da includere nello screening di trombofilia nelle donne in gravidanza	9
3.2 Indicazioni allo screening di trombofilia	10
3.3 Indicazioni allo screening di trombofilia in donne asintomatiche	10
3.3.1 Screening della popolazione generale	10
3.3.2 Screening delle donne asintomatiche con storia familiare per complicanze ostetriche	11
3.3.3 Screening delle donne asintomatiche con storia familiare per tromboembolismo venoso	11
3.3.4 Screening delle donne asintomatiche con familiarità per trombofilia ereditaria	11
3.4 Indicazioni allo screening di trombofilia in donne sintomatiche	12
3.4.1 Screening delle donne con pregresso tromboembolismo	12
3.4.2 Screening delle donne con pregresse complicanze ostetriche	12
4. Ruolo della profilassi antitrombotica	13
4.1 Profilassi farmacologica	13

4.2	Indicazioni alla profilassi antitrombotica	13
4.2.1	Indicazioni alla profilassi antitrombotica in donne asintomatiche con trombofilia	14
4.2.2	Indicazioni alla profilassi antitrombotica in donne con pregresso tromboembolismo venoso	15
4.2.3	Indicazioni alla profilassi antitrombotica in donne asintomatiche con familiarità per tromboembolismo	16
4.2.4	Indicazioni alla profilassi antitrombotica in donne asintomatiche con familiarità per complicanze ostetriche	17
4.2.5	Indicazioni alla profilassi antitrombotica in donne con pregresse complicanze ostetriche e trombofilia	18
4.2.6	Indicazioni alla profilassi antitrombotica in donne con iperomocisteinemia	19
5.	Considerazioni economiche	20
6.	Raccomandazioni per la ricerca	21
7.	Appendici	22
	Appendice 1: Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare	22
	Appendice 2: Quesiti clinici	24
	Appendice 3: Strategie di ricerca	25
	Appendice 4: Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica	27
	Appendice 5: Revisori esterni	28
	Appendice 6: Fonti di finanziamento	29
	Appendice 7: Conflitti d'interesse	30
	Appendice 8: Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni	31
8.	Bibliografia	32

1 Introduzione ed obiettivi

La trombofilia include un gruppo di anomalie ereditarie o acquisite che determinano ipercoagulabilità e si associa a un aumentato rischio di complicanze in gravidanza, quali tromboembolismo venoso (TEV) e complicanze ostetriche. Quest'ultime comprendono aborti ricorrenti (definiti come ≥ 3 , o 2 in presenza di almeno 1 cariotipo fetale normale), morte endouterina fetale (MEF), ritardo di accrescimento intrauterino (IUGR), pre/eclampsia, HELLP syndrome e abruptio placentae. La gravidanza comporta una fisiologica modificazione del sistema emocoagulativo in senso pro trombotico, con più elevato rischio di TEV, che risulta ulteriormente aumentato dalla presenza di trombofilia. Uno dei possibili meccanismi alla base delle complicanze ostetriche è quello di un'alterazione a livello della circolazione materno-fetale dovuta a trombosi placentare. L'associazione tra trombofilia e complicanze in gravidanza è risultata molto variabile nell'ambito dei diversi studi in funzione sia del tipo di difetto trombofilico, sia del tipo di complicanza considerata. Una certa variabilità dei risultati dipende anche dalla bassa qualità degli studi, per lo più di tipo retrospettivo, con piccoli campioni e con selezioni di pazienti non omogenei dovute a definizioni diverse di complicanze ostetriche. Per alcune anomalie trombofiliche, nonostante i limiti della letteratura, vi sono discrete evidenze di associazione con complicanze della gravidanza e su questa base sono stati eseguiti alcuni studi di intervento con farmaci anticoagulanti. I risultati di questi ultimi, sebbene promettenti, non possono essere considerati definitivi, in quanto non confermati in studi clinici randomizzati con adeguati gruppi di controllo.

Lo screening di trombofilia può essere applicato o alla popolazione generale, o alle sole donne che presentino determinate caratteristiche anamnestiche. Lo scopo di uno screening è quello di permettere adeguate misure preventive in persone asintomatiche che risultano positive, oppure di modificare le strategie di trattamento e profilassi secondaria in persone che hanno presentato un evento. Attualmente l'utilità dello screening di trombofilia rimane incerta, sia quando applicato alla popolazione generale che quando ad una popolazione selezionata, perchè non è in grado di identificare tutte le donne a rischio di sviluppare complicanze trombotiche o ostetriche e perchè non vi sono adeguati studi che supportino una specifica strategia di intervento nelle donne che risultino avere lo screening positivo. Le principali aree di incertezza nella pratica clinica possono essere riassunte nei seguenti punti:

- identificazione delle donne in cui è indicato eseguire lo screening di trombofilia
- tipo di esami da includere nello screening
- identificazione delle donne in base ai dati anamnestici o allo screening di trombofilia da sottoporre a profilassi antitrombotica
- inizio, tipologia e durata della profilassi antitrombotica

Una conseguenza della presenza di importanti aree di incertezza è la mancanza di uno standard di comportamento condiviso che determina un continuo incremento delle richieste di test, un inappropriato utilizzo delle informazioni derivanti dai test di screening e un incremento delle problematiche connesse alla diagnosi di suscettibilità genetica di TEV/complicanze ostetriche (labelling effect). Si ritiene pertanto che l'elaborazione e successiva implementazione di una linea guida in questo ambito possa produrre dei benefici razionalizzando l'impiego dei test di screening e migliorando l'impiego della profilassi antitrombotica, sia per il rischio di TEV che di complicanze ostetriche, evitando di esporre numerose donne a terapie farmacologiche non necessarie e, viceversa, assicurandosi che tali terapie vengano prescritte quando realmente indicato. I potenziali benefici derivanti dalla linea guida potrebbero essere anche di tipo economico. La popolazione di persone a cui questa linea guida è rivolta include donne in età fertile prima o in corso di gravidanza, indipendentemente dalla loro anamnesi personale o familiare.

2 Sinossi delle raccomandazioni

2.1 Screening di trombofilia in gravidanza

Forza	Raccomandazione
--------------	------------------------

Lo screening di trombofilia, quando possibile, va eseguito prima della gravidanza. In corso di gravidanza lo screening va interpretato con cautela per quanto riguarda i test plasmatici (in particolare la proteina S) e, in caso, integrato con studio familiare.

A	I test da includere nello screening di trombofilia per le donne in gravidanza, qualora sia indicato lo screening, sono: antitrombina, proteina C, proteina S, resistenza alla proteina C attivata e/o fattore V Leiden (FVL), mutazione G20210A protrombina (PT), omocisteina, anticorpi antifosfolipidi
----------	--

D	E' sconsigliato ripetere i test di trombofilia nel corso della gravidanza
----------	---

D	Nelle donne con iperomocisteinemia che hanno sospeso la supplementazione di acido folico dopo la 12 settimana di gravidanza è utile ripetere il dosaggio nel terzo trimestre
----------	--

2.2 Donne asintomatiche

C	Lo screening di trombofilia non è suggerito nelle donne asintomatiche senza storia familiare di tromboembolismo venoso
----------	--

D	Lo screening di trombofilia non è suggerito nelle donne asintomatiche con storia familiare di complicanze ostetriche
----------	--

D	Lo screening di trombofilia è suggerito nelle donne asintomatiche con storia familiare di tromboembolismo venoso
----------	--

C	Lo screening di trombofilia è suggerito nelle donne asintomatiche con familiarità per trombofilia ereditaria
----------	--

2.3 Donne sintomatiche

C	Lo screening di trombofilia è suggerito nelle donne con pregresso tromboembolismo venoso
----------	--

C	Lo screening di trombofilia è suggerito nelle donne con aborti ricorrenti* o con pregressa MEF
----------	--

D	Lo screening di trombofilia è suggerito nelle donne con pregressa pre-eclampsia, HELLP syndrome, abruptio placentae, IUGR
----------	---

B	La ricerca degli anticorpi antifosfolipidi è suggerita in donne con aborti ricorrenti*
----------	--

2.4 Profilassi antitrombotica in gravidanza

B	L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) viene preferita all'eparina non frazionata
----------	---

Dosaggi farmacologici

I dosaggi di eparina a basso peso molecolare a cui ci si riferisce nel testo sono così distinti:

dosi profilattiche: dalteparina 5.000U sc ogni 24 ore, oppure enoxaparina 40 mg sc ogni 24 ore, oppure nadroparina 3.800U sc ogni 24 ore

dosi intermedie: dalteparina 5.000U sc ogni 12 ore, oppure enoxaparina 40 mg sc ogni 12 ore, oppure nadroparina 3.800U sc ogni 12 ore

dosi terapeutiche: dalteparina 100U/kg sc ogni 12 ore, oppure enoxaparina 1 mg/kg sc ogni 12 ore, oppure nadroparina 180U/kg sc ogni 24 ore

Il dosaggio di aspirina a cui ci si riferisce è di 100 mg/die

2.5 Indicazioni alla profilassi in donne asintomatiche con trombofilia

- D** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con una delle seguenti anomalie trombofiliche: difetto di proteina C, proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT
- D** Si suggeriscono dosi intermedie di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con difetto di antitrombina
- D** Si suggerisce sorveglianza clinica o dosi profilattiche di EBPM ante-partum° in presenza di altri fattori di rischio in donne asintomatiche portatrici del FVL o della PT in forma eterozigote. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- D** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM e/o aspirina ante-partum° in donne asintomatiche in presenza di anticorpi antifosfolipidi. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane

2.6 Indicazioni alla profilassi in donne con pregresso TEV

- C** Si suggerisce una profilassi antitrombotica con dosi intermedie di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne con pregresso evento trombotico, idiopatico o non idiopatico, e una delle seguenti anomalie trombofiliche: difetto di proteina C, proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT, presenza di anticorpi antifosfolipidi. In presenza di anticorpi antifosfolipidi associare aspirina ante-partum°.
- C** Si suggerisce una profilassi antitrombotica con dosi terapeutiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne con pregresso evento trombotico, idiopatico o non idiopatico, con difetto di antitrombina
- C** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne con pregresso evento trombotico idiopatico o secondario a terapia ormonale o gravidanza e presenza del FVL o PT in forma eterozigote

- C** Si suggerisce sorveglianza clinica o dosi profilattiche di EBPM ante-partum° in presenza di altri fattori di rischio in donne con pregresso evento trombotico secondario a un fattore di rischio transitorio, non più presente, e presenza del FVL o PT in forma eterozigote. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- C** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane in donne non trombofiliche con pregresso evento trombotico idiopatico o secondario a terapia ormonale o gravidanza
- C** Si suggerisce sorveglianza clinica o dosi profilattiche di EBPM ante-partum° in presenza di altri fattori di rischio in donne non trombofiliche con pregresso evento trombotico secondario a un fattore di rischio transitorio non più presente. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane

2.7 Indicazioni alla profilassi in donne asintomatiche con familiarità per TEV

- D** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con familiarità per tromboembolismo venoso e una delle seguenti anomalie trombofiliche: difetto di proteina C, proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT
- D** Si suggeriscono dosi intermedie di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con familiarità per tromboembolismo venoso e difetto di antitrombina
- D** Si suggerisce sorveglianza clinica o dosi profilattiche di EBPM ante-partum° in presenza di altri fattori di rischio in donne asintomatiche con familiarità per tromboembolismo venoso e presenza del FVL o della PT in forma eterozigote. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- D** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM e/o aspirina ante-partum° in donne asintomatiche con familiarità per tromboembolismo venoso e presenza di anticorpi antifosfolipidi. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- D** Si suggerisce sorveglianza clinica in donne con familiarità per tromboembolismo venoso senza trombofilia

2.8 Indicazioni alla profilassi in donne asintomatiche con familiarità per complicanze ostetriche

- D** Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con familiarità per complicanze ostetriche e una delle seguenti anomalie trombofiliche: difetto di proteina C, proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT

- D** Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono dosi intermedie di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con familiarità per complicanze ostetriche e difetto di antitrombina
- D** Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggerisce sorveglianza clinica o dosi profilattiche di EBPM ante-partum° in presenza di altri fattori di rischio in donne con familiarità per complicanze ostetriche e presenza del FVL o PT in forma eterozigote. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- D** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM e/o aspirina ante-partum° in donne asintomatiche con familiarità per complicanze ostetriche e presenza di anticorpi antifosfolipidi. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- D** Si suggerisce sorveglianza clinica in donne con familiarità per complicanze ostetriche senza trombofilia

2.9 Indicazioni alla profilassi in donne con pregresse complicanze ostetriche e con trombofilia

- D** Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, nelle donne con pregresse complicanze ostetriche e riscontro di una delle seguenti anomalie trombofiliche: difetto di proteina C, proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT
- D** Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono dosi intermedie di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne con pregresse complicanze ostetriche e difetto di antitrombina
- C** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° per ridurre il rischio di recidive di complicanze ostetriche in donne con presenza del FVL o PT in forma eterozigote e aborti ricorrenti*. Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono nel puerperio dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- D** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° per ridurre il rischio di recidive di complicanze ostetriche in donne con presenza del FVL o PT in forma eterozigote e una tra le seguenti complicanze ostetriche: MEF, IUGR, pre/eclampsia, HELLP syndrome e abruptio placentae. Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono nel puerperio dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- B** Si suggerisce una profilassi con aspirina e EBPM a dosaggio profilattico ante-partum° in donne con aborti ricorrenti* e presenza di anticorpi antifosfolipidi.
- D** Si suggerisce una profilassi con aspirina e EBPM a dosaggio profilattico ante-partum° in donne con complicanze ostetriche quali MEF, IUGR, pre/eclampsia, HELLP syndrome e abruptio placentae e presenza di anticorpi antifosfolipidi.

D Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono nel puerperio dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane in donne con complicanze ostetriche e presenza di anticorpi antifosfolipidi

2.10 Indicazioni alla profilassi in donne con iperomocisteinemia

D Si suggerisce nelle donne con iperomocisteinemia la prosecuzione di terapia con folati per tutto il corso della gravidanza

Definizioni

° Ante-partum: il più precocemente possibile in corso di gravidanza

*Aborti ricorrenti: ≥3, o 2 in presenza di almeno 1 cariotipo fetale normale

3 Screening di trombofilia in gravidanza

La mortalità in gravidanza dovuta a complicanze emorragiche si è sostanzialmente ridotta negli anni, mentre le principali cause di mortalità e morbilità rimangono il TEV e alcune complicanze ostetriche quali aborti ricorrenti (definiti come ≥ 3 , o 2 in presenza di almeno 1 cariotipo fetale normale), morte endouterina fetale (MEF), ritardo di accrescimento intrauterino (IUGR), pre/eclampsia, HELLP syndrome e abruption placenta. Il rischio di TEV è aumentato in gravidanza e lo è ulteriormente in presenza di uno stato trombotico. L'incidenza stimata di TEV in gravidanza è 1 per 1.000 (1-3), con una incidenza fino a 5 volte più alta durante il puerperio (2). Tra le donne con TEV in gravidanza la presenza di trombofilia ereditaria è stata riscontrata in un numero variabile di casi, con un aumento del rischio di complicanze trombotiche da 3 a 41 volte secondo il tipo di difetto associato (4-7). La trombofilia si associa anche ad un aumentato rischio di complicanze ostetriche. La prevalenza e la forza di queste associazioni varia a seconda delle complicanze e del tipo di difetto considerato come emerge da alcune recenti metanalisi (8;9).

La particolarità dell'argomento trattato e la bassa prevalenza di alcune anomalie trombotiche determinano un'oggettiva difficoltà ad eseguire studi clinici prospettici e spiegano i limiti della letteratura sull'argomento, che condizionano una difficile stima del rischio attribuibile per ogni singolo difetto trombotico di TEV o complicanze ostetriche.

3.1 Test da includere nello screening di trombofilia nelle donne in gravidanza, qualora indicato.

Esistono numerosi studi, revisioni sistematiche e metanalisi degli stessi, che hanno valutato l'associazione tra trombofilia e complicanze tromboemboliche o ostetriche in gravidanza (8-18). La qualità delle revisioni è limitata dalla presenza di studi discretamente eterogenei per caratteristiche e tipo di pazienti arruolati, inoltre la omogeneità dei risultati varia in base al tipo di complicanza e di difetto considerato. Globalmente le conclusioni delle revisioni sistematiche indicano con maggior evidenza un'associazione tra le seguenti anomalie trombotiche e un aumentato rischio di complicanze in gravidanza: antitrombina, proteina C, proteina S, fattore V Leiden, mutazione G20210A protrombina, omocisteina, anticorpi antifosfolipidi. Per quanto riguarda la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi ci si riferisce ai criteri recentemente pubblicati dal gruppo di lavoro de "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome" (19). Non vi sono, invece, sufficienti evidenze per includere nello screening altri test quali: FVIII, FIX, FXI, FXII, FXIII, C677T o A1298C MTHFR, PAI-1, fattore V HR2.

La gravidanza determina fisiologicamente delle modificazioni del sistema emocoagulativo, per esempio una riduzione della proteina S, che potrebbero determinare risultati di difficile interpretazione e potenzialmente fuorvianti per cui viene consigliato, quando possibile, di eseguire lo screening prima della gravidanza.

1+

A I test da includere nello screening di trombofilia per le donne in gravidanza, qualora sia indicato lo screening, sono: antitrombina, proteina C, proteina S, resistenza alla proteina C attivata e/o fattore V Leiden (FVL), mutazione G20210A protrombina (PT), omocisteina, anticorpi antifosfolipidi

Lo screening di trombofilia, quando possibile, va eseguito prima della gravidanza. In corso di gravidanza lo screening va interpretato con cautela per quanto riguarda i test plasmatici (in particolare la proteina S) e, in caso, integrato con studio familiare.

3.2 Utilità di ripetere lo screening di trombofilia in corso di gravidanza

Sebbene sia noto che la gravidanza fisiologicamente determina una condizione di ipercoagulabilità incrementando per esempio le concentrazioni plasmatiche di alcuni fattori (FVII, FVIII, FIX, FX, FXII, VWF, fibrinogeno) e riducendo quelle di alcuni inibitori fisiologici (proteina S) non vi sono studi che abbiano valutato l'utilità di monitorare questi parametri in gravidanza, per identificare donne a maggior rischio di complicanze. Non vi è inoltre alcun razionale a ripetere nel corso della gravidanza test genetici. Solo nelle donne con iperomocisteinemia che hanno sospeso la terapia con acido folico dopo le prime 12 settimane di gestazione è indicato ricontrollare i livelli plasmatici di omocisteina nel terzo trimestre. Non essendovi evidenze in letteratura la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale del gruppo.

4

D E' sconsigliato ripetere i test di trombofilia nel corso della gravidanza

Il gruppo di lavoro vuole sottolineare che la ripetizione dei test di trombofilia in corso di gravidanza è fortemente sconsigliato anche perchè i risultati possono essere di difficile interpretazione e potenzialmente fuorvianti.

D Nelle donne con iperomocisteinemia che hanno sospeso la supplementazione di acido folico dopo la 12 settimana di gravidanza è utile ripetere il dosaggio nel terzo trimestre

3.3 Indicazioni allo screening di trombofilia in donne asintomatiche

3.3.1 Screening della popolazione generale

Gli studi disponibili sono numericamente discreti e costituiti da studi di popolazione e alcune revisioni sistematiche sull'associazione tra trombofilia e rischio di TEV e/o complicanze ostetriche. Le revisioni sistematiche includono per lo più studi retrospettivi e quindi forniscono una stima solo del rischio relativo e non del rischio assoluto nei soggetti con un difetto trombofilico. Il gruppo di lavoro, pertanto, ha ritenuto opportuno nel fornire questa raccomandazione rifarsi agli studi osservazionali di popolazione o coorti familiari di probandi che rispondono più direttamente allo specifico quesito (20-29). Tali studi sono di buona qualità, ma hanno come principale limite una ridotta applicabilità alla popolazione italiana in quanto si riferiscono a coorti inglesi e svedesi in cui la prevalenza delle anomalie trombofiliche è nota essere leggermente diversa rispetto a quella italiana. Le conclusioni derivate da questi studi, comunque, non dimostrano un chiaro beneficio nell'eseguire lo screening di trombofilia routinario in tutte le donne gravide, essendo l'incidenza annuale e il rischio assoluto di TEV e complicanze ostetriche mediamente bassi. Infatti, per una donna portatrice di FVL in forma eterozigote il rischio assoluto di TEV è pari a 0.8% e il rischio assoluto di complicanze ostetriche è anche inferiore (10). Tali conclusioni sono supportate anche da una revisione sistematica (9) in cui è presente un'analisi costo-beneficio e da uno studio di economia (30) che non evidenziano un buon rapporto costo-efficacia dell'impiego routinario dello screening di trombofilia. Quest'ultimi due studi si riferiscono al sistema sanitario inglese.

2+

C Lo screening di trombofilia non è suggerito nelle donne asintomatiche senza storia familiare di tromboembolismo venoso.

3.3.2 Screening delle donne asintomatiche con storia familiare per complicanze ostetriche

L'associazione tra storia familiare e complicanze ostetriche non è stata adeguatamente valutata in letteratura medica. E' stato identificato uno studio (31) che mostra un'associazione tra storia familiare di complicanze ostetriche e morte endouterina fetale, sebbene limitato dal disegno dello studio retrospettivo e dalle piccole dimensioni del campione. In considerazione della mancanza di adeguate evidenze in letteratura, il gruppo di lavoro, attraverso un consenso formale, ritiene non indicato eseguire lo screening in questo gruppo di donne. Il gruppo di lavoro ritiene, altresì, di potenziale interesse promuovere futuri studi volti a stabilire con accuratezza il valore predittivo della storia familiare per complicanze ostetriche e l'associazione con difetti trombofilici.

2-

D Lo screening di trombofilia non è suggerito nelle donne asintomatiche con storia familiare di complicanze ostetriche

3.3.3 Screening delle donne asintomatiche con storia familiare per tromboembolismo venoso

Non vi sono adeguate evidenze per rispondere al quesito. I pochi studi disponibili risultano confondenti perchè nella positività per storia familiare di tromboembolismo sono inclusi senza distinzione familiari con il solo evento trombotico e familiari con l'evento e trombofilia associata, non essendo inclusa una valutazione di laboratorio dei familiari. Inoltre la definizione di storia familiare positiva per tromboembolismo non è sempre chiara nei diversi studi.

4

Il gruppo di lavoro ritiene che l'unico metodo per identificare in questo gruppo le donne ad alto rischio di complicanze, quali quelle con anomalie più severe, tipo difetto di antitrombina o combinazioni di anomalie, sia l'esecuzione routinaria dello screening di trombofilia. In considerazione della non disponibilità di evidenze la raccomandazione espressa di seguito è stata ottenuta mediante consenso formale.

D Lo screening di trombofilia è suggerito nelle donne asintomatiche con storia familiare di tromboembolismo venoso

3.3.4 Screening delle donne con familiarità per trombofilia ereditaria

Esiste un discreto numero di studi retrospettivi in familiari di probandi con trombofilia che indicano che le donne portatrici di un difetto trombofilico hanno un significativo incremento del rischio di TEV in gravidanza rispetto alle non-portatrici. L'associazione è particolarmente significativa per le forme più severe di trombofilia ereditaria, quali doppie mutazioni, o forme omozigoti e carenza degli anticoagulanti naturali, e i risultati sono generalmente omogenei (5;6;24;32-34). Riguardo il rischio di complicanze ostetriche sono disponibili limitate evidenze che riguardano il FVL (35;36). Non esistono, infine, chiare evidenze sulla utilità di eseguire uno screening completo o limitato al difetto riscontrato nella famiglia. A riguardo i membri del gruppo di lavoro hanno selezionato uno studio di coorte retrospettiva (37), in base a cui viene suggerita una possibile utilità della estensione dello screening di trombofilia ad altre anomalie.

2+

C Lo screening di trombofilia è suggerito nelle donne asintomatiche con familiarità per trombofilia ereditaria

E' indicata la ricerca della anomalia identificata nella famiglia ed eventualmente delle mutazioni più frequenti, quali FVL e PT

3.4 Indicazioni allo screening di trombofilia in donne sintomatiche

3.4.1 Screening delle donne con pregresso tromboembolismo

Nelle donne che hanno avuto un precedente evento trombotico l'utilità di eseguire lo screening di trombofilia prima della gravidanza è controverso, in quanto la positività di uno screening nella maggior parte dei casi non modifica il trattamento e la gestione di questo gruppo di donne. Le evidenze suggeriscono infatti che i fattori di rischio per recidiva sono un pregresso evento di tipo idiopatico, o un evento secondario a assunzione di estroprogestinico, o gravidanza. In questi casi risulterebbe pertanto indicata una profilassi ante-partum indipendentemente dall'esito dello screening di trombofilia (38-40). Un aumentato rischio di recidiva in presenza di anomalie trombofiliche è però stato riscontrato nel solo studio prospettico disponibile sull'argomento (38) ed è anche noto che in caso di anomalie gravi, come nei casi di carenza di antitrombina (41), una profilassi standard potrebbe non risultare adeguata. Il gruppo di lavoro ritiene pertanto utile eseguire lo screening di trombofilia, anche al fine di ottimizzare le strategie di profilassi.

2-

C Lo screening di trombofilia è suggerito nelle donne con pregresso tromboembolismo venoso

3.4.2 Screening delle donne con pregresse complicanze ostetriche

Alcuni studi evidenziano che la trombofilia ereditaria è associata con un aumentato rischio di complicanze ostetriche, quali aborti ricorrenti e MEF, IUGR, pre/eclampsia, HELLP syndrome e abruptio placentae (8;9;12;16). Una possibile associazione è stata segnalata anche con un primo aborto (42). Da questi studi non è possibile stabilire il rischio reale di complicanze, ma una maggiore forza di associazione è stata riscontrata tra trombofilia e aborti ricorrenti o MEF. Lo screening potrebbe essere indicato per valutare caso per caso possibili indicazioni alla profilassi antitrombotica sulla base dei limitati studi disponibili (43;44), in attesa di indicazioni più certe derivanti dai risultati dei trial clinici di intervento attualmente in corso. Il gruppo di lavoro ritiene opportuno distinguere due diversi gradi di raccomandazione per tipo di complicanze ostetriche in base alla forza dell'associazione con la trombofilia.

2-

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi si associa ad aborti ricorrenti (18) e in queste donne è stata dimostrata efficace la terapia con aspirina ed eparina nel determinare un favorevole esito nelle successive gravidanze (45). La ricerca dell'anticoagulante lupico e degli anticorpi anticardiolipina nel caso di aborti ricorrenti è pertanto indicata con un maggiore grado di evidenza.

1-

C Lo screening di trombofilia è suggerito nelle donne con aborti ricorrenti o pregressa MEF

D Lo screening di trombofilia è suggerito nelle donne con pregressa pre-eclampsia, HELLP syndrome, abruptio placentae, IUGR

B La ricerca degli anticorpi antifosfolipidi è suggerita nelle donne con aborti ricorrenti

La ricerca degli anticorpi antifosfolipidi nelle donne con aborti ricorrenti è fortemente suggerita dagli esperti.

4 Ruolo della profilassi antitrombotica

4.1 Profilassi farmacologica

I farmaci anticoagulanti generalmente impiegati per la profilassi antitrombotica sono gli antagonisti della vitamina K e le eparine. I primi attraversano la placenta e sono controindicati in gravidanza sia per il rischio di teratogenicità durante i primi 2 trimestri di gravidanza che per il rischio di emorragia cerebrale per il feto al momento del parto (46). Possono essere impiegati con sicurezza nel puerperio, ma considerando la brevità della profilassi e la necessità di mantenere un range terapeutico non risultano particolarmente maneggevoli. Le eparine non passano la barriera placentare per cui possono essere somministrate sia durante la gravidanza che nel puerperio. Esistono 2 revisioni sistematiche sulla sicurezza e efficacia dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM) in gravidanza (47;48) e una revisione Cochrane (49) sulla profilassi del tromboembolismo venoso in gravidanza che include studi sia sulle EBPM che sulle eparine non frazionate (ENF). La qualità di queste revisioni è limitata dalla scarsità di studi clinici randomizzati ed includono per lo più studi di tipo osservazionale e con scarsa numerosità. Va segnalata inoltre una certa eterogeneità tra gli studi per i dosaggi di eparina e per il tipo di molecola impiegata. Un solo studio clinico randomizzato ha confrontato direttamente EBPM e ENF nella profilassi antitrombotica in gravidanza (50). I risultati delle revisioni sistematiche evidenziano una buona efficacia di entrambe le eparine nel ridurre le complicanze trombotiche, ma il profilo di sicurezza è maggiore per le EBPM rispetto alle ENF. In particolare le ENF sembrano presentare un modesto aumento del rischio di sanguinamento e soprattutto un aumentato rischio di osteoporosi sintomatica (51). Il rischio di trombocitopenia da eparina in gravidanza con le EBPM sembra essere estremamente basso o nullo, ma è comunque consigliabile monitorare la conta piastrinica dopo l'inizio della profilassi. Non vi sono in letteratura studi che abbiano valutato la sicurezza ed efficacia dei nuovi farmaci anticoagulanti in gravidanza.

1-

B L'eparina a basso peso molecolare viene preferita all'eparina non frazionata

- E' indicato monitorare la conta piastrinica durante la profilassi con eparina a basso peso molecolare
- Le EBPM sono più maneggevoli e preferibili rispetto agli antagonisti della vitamina K per la profilassi antitrombotica nel puerperio.
- Non vi sono evidenze per suggerire l'aggiustamento della dose di EBPM sulla base della determinazione dei livelli di attività anti-Xa

4.2 Indicazioni alla profilassi antitrombotica

I dosaggi di **eparina a basso peso molecolare** a cui ci si riferisce nel testo sono così distinti:

dosi profilattiche: dalteparina 5.000U sc ogni 24 ore, oppure enoxaparina 40 mg sc ogni 24 ore, oppure nadroparina 3.800U sc ogni 24 ore

dosi intermedie: dalteparina 5.000U sc ogni 12 ore, oppure enoxaparina 40 mg sc ogni 12 ore, oppure nadroparina 3.800U sc ogni 12 ore

dosi terapeutiche: dalteparina 100U/kg sc ogni 12 ore, oppure enoxaparina 1 mg/kg sc ogni 12 ore, oppure nadroparina 180U/kg sc ogni 24 ore

Il dosaggio di **aspirina** a cui ci si riferisce è di 100 mg/die

4.2.1 Indicazioni alla profilassi antitrombotica in donne asintomatiche con trombofilia

Non esistono studi che rispondano direttamente al quesito. Da studi di coorte per lo più retrospettivi è possibile stimare il rischio di TEV in gravidanza pari a circa 1/1000 (3;25;52) con una più alta incidenza durante il puerperio (3;52) e con un rischio aumentato da 3 a 41 volte a seconda del tipo di difetto trombofilico associato (4-7;20;24;32;53). Il rischio di complicanze da eparina a dosaggio profilattico è relativamente basso e stimato per le emorragie maggiori non superiore a 0.5% (47;48). Considerando sia il rischio di complicanze da eparina, sia il rischio di complicanze trombotiche, il gruppo di lavoro ritiene indicato adeguare le strategie di profilassi in base al tipo di difetto trombofilico riscontrato e alla eventuale presenza di fattori di rischio aggiuntivi. I fattori di rischio aggiuntivi da valutare sono quelli riportati nelle linee guida della Royal College of Obstetricians and Gynaecologists a cui si rimanda (54). Le raccomandazioni di seguito non derivano quindi da studi prospettici che rispondano direttamente al quesito, ma da un consenso formale degli esperti.

4

- D** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con una delle seguenti anomalie trombofiliche: difetto di proteina C, proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT
- D** Si suggeriscono dosi intermedie di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con difetto di antitrombina
- Si suggerisce di valutare l'impiego di concentrati di antitrombina al parto per poter ridurre il fabbisogno di eparina e conseguentemente il rischio emorragico. Le dosi medie consigliate sono di 40UI/Kg, o comunque tali da mantenere livelli minimi di attività funzionale di antitrombina di circa 0.8U/ml entro 2 ore dalla somministrazione.
- D** Si suggerisce sorveglianza clinica o dosi profilattiche di EBPM ante-partum° in presenza di altri fattori di rischio in donne asintomatiche portatrici del FVL o della PT in forma eterozigote. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane.
- D** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM e/o aspirina ante-partum° in donne asintomatiche in presenza di anticorpi antifosfolipidi. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- Si consiglia di riferire presso centri specialistici le donne con difetto di anticoagulanti naturali per una migliore definizione diagnostica e un adeguato counselling
- E' indicato monitorare la conta piastrinica durante la profilassi con eparina a basso peso molecolare
- Le EBPM sono più maneggevoli e preferibili rispetto agli antagonisti della vitamina K per la profilassi antitrombotica nel puerperio.

4.2.2 Indicazione alla profilassi antitrombotica in donne con pregresso tromboembolismo venoso

Un solo studio ha valutato prospetticamente il rischio di recidiva di TEV in donne trombofiliche con un pregresso evento evidenziando un rischio di recidiva ante-partum del 6% in donne che avevano avuto un pregresso evento di tipo idiopatico e/o era presente un difetto trombofilico (38). Successivi studi di coorti retrospettive hanno stimato un simile rischio di recidiva durante la gravidanza, con un rischio più elevato in donne il cui precedente evento era idiopatico o secondario a terapia ormonale o gravidanza (39;40). Le strategie di intervento per ridurre il rischio di recidiva devono pertanto tenere in considerazione le circostanze del precedente evento trombotico e la presenza/assenza di un difetto trombofilico, mentre una somministrazione routinaria di eparina ante-partum non è raccomandabile. Il rischio di recidiva potrebbe essere diverso a seconda del difetto trombofilico, con un maggior rischio in presenza di una delle anomalie notoriamente più gravi quali difetto di antitrombina o doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT (41). Le evidenze disponibili sulla profilassi secondaria con eparina in gravidanza sono costituite da 3 modesti studi clinici randomizzati (50;55;56) e alcuni studi di coorte non controllati (39;57-64), che evidenziano una buona efficacia di tale strategia. Un limite nella valutazione dei risultati dei suddetti studi è la ridotta confrontabilità per l'impiego di differenti molecole e dosaggi di eparina e per l'inclusione di popolazioni eterogenee costituite da donne ad alto rischio trombotico per la presenza di differenti fattori di rischio. Il grado di evidenza per l'efficacia risulta quindi formalmente modesto sia per le ENF che per le EBPM, ma è bilanciata dalle convincenti evidenze sulla sicurezza delle EBPM in gravidanza (47;48).

2-

- C** Si suggerisce una profilassi antitrombotica con dosi intermedie di EBPM ante-partum° e puerperio per 6 settimane, in donne con pregresso evento trombotico, idiopatico o non idiopatico, e una delle seguenti anomalie trombofiliche: difetto di proteina C, proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT, presenza di anticorpi antifosfolipidi. In presenza di anticorpi antifosfolipidi associare aspirina ante-partum°.
- C** Si suggerisce una profilassi antitrombotica con dosi terapeutiche di EBPM ante-partum° e puerperio per 6 settimane, in donne con pregresso evento trombotico, idiopatico o non idiopatico, con difetto di antitrombina
- Si suggerisce di valutare l'impiego di concentrati di antitrombina al parto per poter ridurre il fabbisogno di eparina e conseguentemente il rischio emorragico. Le dosi medie consigliate sono di 40UI/Kg, o comunque tali da mantenere livelli minimi di attività funzionale di antitrombina di circa 0.8U/ml entro 2 ore dalla somministrazione.
- C** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne con pregresso evento trombotico idiopatico o secondario a terapia ormonale o gravidanza e presenza del FVL o PT in forma eterozigote
- C** Si suggerisce sorveglianza clinica o dosi profilattiche di EBPM ante-partum° in presenza di altri fattori di rischio in donne con pregresso evento trombotico secondario a un fattore di rischio transitorio, non più presente, e presenza del FVL o PT in forma eterozigote. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane

- C** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane in donne non trombofiliche con pregresso evento trombotico idiopatico o secondario a terapia ormonale o gravidanza
- C** Si suggerisce sorveglianza clinica o dosi profilattiche di EBPM ante-partum° in presenza di altri fattori di rischio in donne non trombofiliche con pregresso evento trombotico secondario a un fattore di rischio transitorio non più presente. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- E' indicato monitorare la conta piastrinica durante la profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM)
- Le EBPM sono più maneggevoli e preferibili rispetto agli antagonisti della vitamina K per la profilassi antitrombotica nel puerperio.
- Le calze elastiche vengono raccomandate in tutte le donne con precedente TEV sia in gravidanza che nel puerperio.

4.2.3 Indicazione alla profilassi antitrombotica in donne asintomatiche con familiarità per tromboembolismo venoso

Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza della profilassi antitrombotica in donne asintomatiche in corso di gravidanza con familiarità per TEV. In assenza di evidenze in letteratura sull'argomento, le indicazioni di profilassi antitrombotica si rifanno sostanzialmente a quelle delle donne con trombofilia nota.

Per questo motivo le raccomandazioni espresse di seguito sono state ottenute mediante consenso formale. La raccomandazione per le donne con presenza del FVL o PT in forma eterozigote è stata ottenuta mediante votazione con metodo RAND e si segnala una bassa concordanza nel voto tra i membri del gruppo.

4

- D** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con familiarità per tromboembolismo venoso e una delle seguenti anomalie trombofiliche: difetto di proteina C, proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT
- D** Si suggeriscono dosi intermedie di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con familiarità per tromboembolismo venoso e difetto di antitrombina
- D** Si suggerisce sorveglianza clinica o dosi profilattiche di EBPM ante-partum° in presenza di altri fattori di rischio in donne con familiarità per tromboembolismo venoso e presenza del FVL o PT in forma eterozigote. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- D** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM e/o aspirina ante-partum° in donne asintomatiche con familiarità per tromboembolismo venoso e presenza di anticorpi antifosfolipidi. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane

D Si suggerisce sorveglianza clinica in donne con familiarità per tromboembolismo venoso senza trombofilia

E' indicato monitorare la conta piastrinica durante la profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM)

Le EBPM sono più maneggevoli e preferibili rispetto agli antagonisti della vitamina K per la profilassi antitrombotica nel puerperio

4.2.4 Indicazione alla profilassi antitrombotica in donne asintomatiche con familiarità per complicanze ostetriche

Non vi sono studi che abbiamo valutato il rapporto efficacia/sicurezza della profilassi antitrombotica in donne asintomatiche con una familiarità positiva per complicanze ostetriche. Come già descritto al punto 3.2.2 non esistono neppure studi che abbiano valutato formalmente il rapporto costo/efficacia di eseguire uno screening di trombofilia in questa popolazione di donne. In assenza di evidenze in letteratura sull'argomento, le indicazioni di profilassi vengono fornite per analogia con le indicazioni per la prevenzione del TEV considerando anche i casi in cui sia disponibile uno screening di trombofilia. Le raccomandazioni espresse di seguito sono state ottenute mediante consenso formale.

4

D Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con familiarità per complicanze ostetriche e una delle seguenti anomalie trombofiliche: difetto di proteina C, proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT

D Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono dosi intermedie di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne asintomatiche con familiarità per complicanze ostetriche e difetto di antitrombina

D Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggerisce sorveglianza clinica o dosi profilattiche di EBPM ante-partum° in presenza di altri fattori di rischio in donne con familiarità per complicanze ostetriche e presenza del FVL o PT in forma eterozigote. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane

D Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM e/o aspirina ante-partum° in donne asintomatiche con familiarità per complicanze ostetriche e presenza di anticorpi antifosfolipidi. Nel puerperio sono suggerite dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane

D Si suggerisce sorveglianza clinica in donne con familiarità per complicanze ostetriche senza trombofilia ereditaria

E' indicato monitorare la conta piastrinica durante la profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM)

Le EBPM sono più maneggevoli e preferibili rispetto agli antagonisti della vitamina K per la profilassi antitrombotica nel post- partum

4.2.5 Indicazioni alla profilassi antitrombotica in donne con pregresse complicanze ostetriche e con trombofilia

Non vi sono studi che abbiano valutato direttamente il rapporto efficacia/sicurezza della profilassi antitrombotica in donne con pregresse complicanze ostetriche e riscontro di una delle seguenti anomalie trombofiliche: difetto di antitrombina, proteina C, proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT. In assenza di evidenze in letteratura sull'argomento, le indicazioni di profilassi vengono fornite per analogia con le indicazioni per la prevenzione del TEV e sono state ottenute mediante consenso formale.

4

Nelle donne con un singolo aborto e presenza di eterozigosi per FVL o PT, o deficit di proteina S, uno studio ha confrontato l'utilizzo di dosi profilattiche di EBPM e aspirina dimostrando una superiorità della EBPM (43). In donne con aborti ricorrenti e riscontro di anomalie trombofiliche (costituite principalmente dalla presenza di eterozigosi per FVL o PT, o resistenza alla proteina C attivata, o presenza di anticorpi antifosfolipidi), uno studio randomizzato ha confrontato l'utilizzo di dosi profilattiche e di dosi sub-terapeutiche di EBPM (44). I risultati di tale studio non hanno evidenziato un significativo beneficio nell'impiego di dosaggi più alti di EBPM rispetto al dosaggio profilattico. Infatti, la percentuale di nati vivi era 84% nel gruppo trattato con 40 mg di enoxaparina e 78% nel gruppo trattato con 80 mg. Non vi sono, comunque, studi randomizzati e controllati in letteratura che abbiano valutato contro placebo il rapporto efficacia/sicurezza della profilassi antitrombotica in donne con pregresso aborto.

2

Inoltre, non vi sono studi randomizzati in letteratura che abbiano valutato in donne con pregresse complicanze ostetriche diverse dall'aborto e riscontro di una delle suddette anomalie trombofiliche il rapporto efficacia/sicurezza della profilassi antitrombotica.

4

In donne con aborti ricorrenti e presenza di anticorpi antifosfolipidi una recente revisione sistematica della letteratura e meta-analisi di studi clinici randomizzati ha valutato l'efficacia e la sicurezza della profilassi antitrombotica (eparina, aspirina o entrambe) (45). Le conclusioni della revisione sistematica evidenziano un favorevole esito delle gravidanze nelle donne trattate con aspirina insieme ad eparina.

1-

D Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, nelle donne con pregresse complicanze ostetriche e riscontro di una delle seguenti anomalie trombofiliche: difetto di proteina C, proteina S, doppia eterozigosi o omozigosi per FVL o PT

D Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono dosi intermedie di EBPM ante-partum° e nel puerperio per 6 settimane, in donne con pregresse complicanze ostetriche e difetto di antitrombina

C Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum° per ridurre il rischio di recidive di complicanze ostetriche in donne con presenza del FVL o PT in forma eterozigote e aborti ricorrenti*. Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono nel puerperio dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane

- D** Si suggeriscono dosi profilattiche di EBPM ante-partum^o per ridurre il rischio di recidive di complicanze ostetriche in donne con presenza del FVL o PT in forma eterozigote e una tra le seguenti complicanze ostetriche: MEF, IUGR, pre/eclampsia, HELLP syndrome e abruptio placentae. Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono nel puerperio dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane
- In assenza di evidenze in letteratura sul rapporto efficacia/sicurezza della profilassi antitrombotica in donne con pregresse complicanze ostetriche diverse dall'aborto la suddetta raccomandazione è stata ottenuta dopo consenso formale utilizzando il metodo RAND. Si segnala che 1 membro del gruppo ritiene inappropriato l'impiego della profilassi antitrombotica e 3 membri del gruppo lo ritengono incerto.
- B** Si suggerisce una profilassi con aspirina e EBPM a dosaggio profilattico ante-partum^o in donne con aborti ricorrenti* e presenza di anticorpi antifosfolipidi.
- D** Si suggerisce una profilassi con aspirina e EBPM a dosaggio profilattico ante-partum^o in donne con complicanze ostetriche quali MEF, IUGR, pre/eclampsia, HELLP syndrome e abruptio placentae e presenza di anticorpi antifosfolipidi.
- D** Per analogia con le indicazioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso si suggeriscono nel puerperio dosi profilattiche di EBPM per 6 settimane in donne con complicanze ostetriche e presenza di anticorpi antifosfolipidi

4.2.6 Indicazioni alla profilassi in donne con iperomocisteinemia

Non vi sono studi che abbiamo valutato l'efficacia della terapia con folati per tutto il corso della gravidanza in donne con iperomocisteinemia. In assenza di evidenze in letteratura sull'argomento, le indicazioni di terapia espresse di seguito sono state ottenute mediante consenso formale.

4

- D** Si suggerisce nelle donne con iperomocisteinemia la prosecuzione di terapia con folati per tutto il corso della gravidanza

Definizioni

^o Ante-partum: il più precocemente possibile in corso di gravidanza

*Aborti ricorrenti: ≥ 3 , o 2 in presenza di almeno 1 cariotipo fetale normale

5.0 Considerazioni economiche

I costi non sono stati definiti come obiettivi primari nelle strategie di ricerca per questa linea guida, per cui formalmente non è possibile fornire un'analisi dei costi basata sull'evidenza. Dalla ricerca bibliografica sono stati individuati 2 studi (9;30) che hanno valutato direttamente le implicazioni economiche relative all'impiego dello screening di trombofilia in gravidanza di cui si è tenuto parzialmente conto nella produzione delle specifiche raccomandazioni. E' stato inoltre selezionato uno studio di costo/efficacia sulla profilassi antitrombotica con EBPM in gravidanza (65) basato sui risultati dello studio sul rischio di recidiva di TEV in gravidanza di Brill-Edwards et al. (38).

Il gruppo di lavoro non ritiene vi siano sufficienti informazioni per proporre delle specifiche considerazioni economiche.

6.0 Raccomandazioni per la ricerca

La revisione della letteratura ha evidenziato la mancanza di studi di buona qualità sia sull'utilità dei test di trombofilia che sulla sicurezza e efficacia della profilassi con farmaci anticoagulanti. La bassa prevalenza di alcune anomalie trombofiliche determina un'oggettiva difficoltà ad eseguire studi clinici prospettici per stimare il rischio attribuibile di complicanze trombotiche, o ostetriche per ogni singolo difetto trombofilico. La particolarità dell'argomento e i problemi etici ad esso connessi hanno, fino ad oggi, limitato l'esecuzione di studi clinici randomizzati mirati a valutare la sicurezza ed efficacia di una profilassi farmacologica contro placebo. Attualmente sono in corso alcuni studi metodologicamente adeguati da cui si attendono importanti indicazioni. La ricerca clinica in questo campo dovrebbe promuovere studi prospettici per stabilire più accuratamente il valore predittivo dei test di trombofilia per eventi tromboembolici e per complicanze ostetriche e studi di intervento per valutare in donne, con e senza trombofilia, non solo alcune specifiche indicazioni, ma anche la posologia e la durata ottimale della profilassi farmacologica. Inoltre, negli studi futuri sarebbe auspicabile l'utilizzo di definizioni omogenee per le diverse complicanze ostetriche per rendere i risultati più confrontabili e conclusivi.

7 Appendici

7.1 Appendice 1

Composizione del gruppo di lavoro multidisciplinare

Federico Lussana (responsabile)

Ematologo
Unità di Ematologia e Trombosi
Ospedale San Paolo Milano
federico.lussana@ao-sanpaolo.it

Francesco Dentali (responsabile)

Internista
Dipartimento di Medicina Clinica
Università dell'Insubria, Varese
fdentali@libero.it

Rosanna Abbate

Internista
Centro Trombosi, Dipartimento di Emergenza
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Università di Firenze, Firenze
abbater@ao-careggi.toscana.it

Ernesto d'Aloja

Medico Legale
Dipartimento di Scienze Giuridiche e Forensi
Università di Cagliari, Cagliari
ernestodalaja@pacs.unica.it

Armando D'Angelo

Internista
Servizio di Coagulazione ed Unità Ricerca Trombosi
IRCCS H S. Raffaele, Milano
armando.dangelo@hsr.it

Valerio De Stefano

Ematologo
Istituto di Ematologia, Università Cattolica di Roma
valerio.destefano@rm.unicatt.it

Elena M. Faioni

Ematologo
Unità di Ematologia e Trombosi
DMCO Università degli Studi di Milano e Ospedale San Paolo, Milano
elena.faioni@unimi.it

Elvira Grandone

Ginecologo
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza,
S. Giovanni R., Foggia
e.grandone@operapadrepio.it

Cristina Legnani

Biologo

Dipartimento di Angiologia e Coagulazione Marino Golinelli

Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna

legnani@aosp.bo.it

Ida Martinelli

Ematologo

Centro Emofilia e Trombosi A. Bianchi Bonomi

Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena

Università degli Studi di Milano, Milano

martin@policlinico.mi.it

Paolo Simioni

Internista

Dipartimento di Medicina e Chirurgia,

Università di Padova, Padova

paolo.simioni@unipd.it

Daniela Tormene

Internista

Dipartimento di Medicina e Chirurgia,

Università di Padova, Padova

daniela.tormene@sanita.padova.it

7.2 Appendice 2

Quesiti clinici

ELENCO QUESITI CLINICI

Tra parentesi il numero che contrassegna i singoli quesiti.

- In donne in gravidanza, qualora sia indicato lo screening di trombofilia, quali sono i test da includere **(1)**
- In donne in età fertile prima o in corso di gravidanza:
 - asintomatiche **(2)**
 - asintomatiche con storia familiare di complicanze ostetriche **(3)**
 - asintomatiche con storia familiare di tromboembolismo venoso **(4)**
 - con familiarità per trombofilia congenita **(5)**
 - con pregresso tromboembolismo venoso **(6)**
 - con aborti ricorrenti **(7)**
 - con pregresse complicanze ostetriche quali morte endouterina fetale (MEF), pre-eclampsia grave, HELLP syndrome, abruptio placentae, ritardo di accrescimento intrauterino (IUGR) **(8)**

eseguire lo screening di trombofilia rispetto a non eseguirlo è in grado di identificare le donne a rischio per ridurre:

- l'incidenza di complicanze trombotiche
- l'incidenza di complicanze ostetriche
- In donne in gravidanza ripetere lo screening di trombofilia nel corso della gravidanza rispetto al non ripeterlo **(9)** è utile per identificare le donne a rischio per ridurre:
 - l'incidenza di complicanze trombotiche
 - l'incidenza di complicanze ostetriche
- In donne in gravidanza:
 - asintomatiche con una anomalia trombofilica **(10)**
 - con pregresso evento trombotico idiopatico e una anomalia trombofilica **(11)**
 - con pregresso evento trombotico secondario a terapia ormonale o gravidanza e una anomalia trombofilica **(12)**
 - con pregresso evento trombotico secondario a un fattore di rischio transitorio, non più presente, e una anomalia trombofilica **(13)**
 - con pregresso evento trombotico idiopatico, senza anomalie trombofiliche **(14)**
 - con pregresso evento trombotico secondario a terapia ormonale o gravidanza, senza anomalie trombofiliche **(15)**
 - con pregresso evento trombotico secondario a un fattore di rischio transitorio, non più presente, senza anomalie trombofiliche **(16)**
 - con storia familiare di tromboembolismo venoso e un'anomalia trombofilica **(17)**
 - con storia familiare di tromboembolismo venoso senza anomalie trombofiliche **(18)**
 - con storia familiare positiva per complicanze ostetriche e un'anomalia trombofilica **(19)**
 - con storia familiare positiva per complicanze ostetriche senza anomalie trombofiliche **(20)**
 - con pregresse complicanze ostetriche e un'anomalia trombofilica **(21)**
 - con pregresse complicanze ostetriche senza anomalie trombofiliche **(22)**

qual è l'efficacia di una profilassi con anticoagulanti rispetto a nessun trattamento o placebo nel ridurre

- l'incidenza di complicanze trombotiche
- l'incidenza di complicanze ostetriche

7.3 Appendice 3

Strategie di ricerca

EMBASE dal 1980 al 2006 (35^{esima} settimana)

- 1 Spontaneous Abortion/ (8108)
- 2 Pregnancy Outcome/ (642)
- 3 Pregnancy Complication/ (11143)
- 4 Intrauterine Growth Retardation/ (8475)
- 5 Delivery/ (11427)
- 6 Puerperium/ (8214)
- 7 Multiple Pregnancy/ (4387)
- 8 Hellp Syndrome/ (1220)
- 9 Fetus Death/ (4497)
- 10 Fetus Disease/ (2871)
- 11 Labor Complication/ (1100)
- 12 Placenta Disorder/ (1283)
- 13 Low Molecular Weight Heparin/ (11467)
- 14 HEPARIN/ (57821)
- 15 Acetylsalicylic Acid/ (74814)
- 16 VENOUS THROMBOEMBOLISM/ or THROMBOEMBOLISM/ (21786)
- 17 Lung Embolism/ (19177)
- 18 Vein Thrombosis/ (11288)
- 19 THROMBOPHILIA/ (2840)
- 20 Blood Clotting Factor 5/ (2625)
- 21 PROTHROMBIN/ (6940)
- 22 Antithrombin III/ (5916)
- 23 Protein C/ (5943)
- 24 Protein C Deficiency/ (997)
- 25 Protein S/ (3402)
- 26 Protein S Deficiency/ (871)
- 27 Antithrombin III Deficiency/ (697)
- 28 Blood Clotting Factor 8/ (7824)
- 29 Blood Clotting Factor 11/ (926)
- 30 HYPERHOMOCYSTEINEMIA/ (3474)
- 31 "5,10 Metylenetetrahydrofolate Reductase (Fadh2)"/ (2311)
- 32 Phospholipid Antibody/ (4527)
- 33 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 (53861)
- 34 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (183394)
- 35 33 and 34 (3384)
- 36 limit 35 to editorial (92)
- 37 35 not 36 (3292)
- 38 limit 37 to human (3198)
- 39 limit 38 to article (1562)
- 40 limit 38 to "review" (906)
- 41 39 or 40 (2468)

MEDLINE dal 1966 al 2006 (35^{esima} settimana)

- 1 Abortion, Spontaneous/ (11648)
- 2 Pregnancy Outcome/ (22522)
- 3 Fetal Growth Retardation/ (9280)
- 4 Delivery, Obstetric/ (14227)
- 5 Postpartum Period/ (10851)
- 6 Pregnancy, Multiple/ (6718)
- 7 HELLP Syndrome/ (916)
- 8 pregnancy complications/ or abortion, spontaneous/ or fetal death/ or fetal diseases/ or obstetric labor complications/ or oligohydramnios/ or placenta diseases/ or pregnancy complications, cardiovascular/ or pregnancy complications, hematologic/ (118702)
- 9 Heparin, Low-Molecular-Weight/ or Heparin/ (43280)
- 10 exp Aspirin/ (28733)
- 11 Thromboembolism/ (15345)
- 12 Pulmonary Embolism/ (22535)
- 13 Venous Thrombosis/ (9270)
- 14 Thrombophilia/ (2701)
- 15 Factor V/ (4414)
- 16 Prothrombin/ (6704)
- 17 Antithrombin III/ (5900)
- 18 Protein C/ (4480)
- 19 Protein C Deficiency/ (1157)
- 20 Protein S/ or Protein S Deficiency/ (2151)
- 21 Antithrombin III Deficiency/ (982)
- 22 Factor VIII/ (11604)
- 23 Factor IX/ (3858)
- 24 Factor XI/ (829)
- 25 Hyperhomocysteinemia/ or "Methylenetetrahydrofolate Reductase (NADPH2)"/ or Homocysteine/ (9850)
- 26 exp Antibodies, Antiphospholipid/ (5644)
- 27 or/1-8 (160904)
- 28 or/9-26 (149345)
- 29 27 and 28 (4392)
- 30 limit 29 to editorial (58)
- 31 limit 29 to animals (215)
- 32 limit 31 to humans (130)
- 33 31 not 32 (85)
- 34 30 or 32 (186)
- 35 29 not 34 (4206)
- 36 limit 35 to case reports (978)
- 37 35 not 36 (3228)

7.4 Appendice 4

Sintesi dei risultati della ricerca bibliografica

Quesito 1 (screening/diagnosi)

Studi identificati (n)	Selezionati (n)	Utilizzati (n)
5696	354	50

Quesito 2 (intervento)

Studi identificati (n)	Selezionati (n)	Utilizzati (n)
5696	186	25

7.5 Appendice 5

Revisori esterni

Dr Maddalena Bozzo	Clinica Ostetrico-Ginecologica DMCO Ospedale San Paolo, Milano maddalena.bozzo@ao-sanpaolo.it
Prof Irene Cetin	Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia Ospedale Luigi Sacco, Milano irene.cetin@unimi.it
Prof Fabio Facchinetti	Unità di Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento Materno-Infantile, Policlinico e Università di Modena e Reggio Emilia, Modena facchi@unimo.it

7.6 Appendice 6

Fonti di finanziamento

- Alpha Therapeutic Italia
- Alfa Wassermann
- Baxter
- Bayer
- Cabru
- Dade Behring
- Dasit
- GSK
- Instrumentation Laboratory
- Kedrion
- Novo Nordisk Farmaceutici
- Roche Diagnostics
- Sanofi-Aventis
- Shire Italia
- Sigma Tau

7.7 Appendice 7

Conflitti d'interesse

Abbate	Rosanna	Nessun conflitto d'interesse
d'Aloja	Ernesto	Nessun conflitto d'interesse
D'Angelo	Armando	Nessun conflitto d'interesse
De Stefano	Valerio	Nessun conflitto d'interesse
Dentali	Francesco	Nessun conflitto d'interesse
Faioni	Elena Maria	Nessun conflitto d'interesse
Grandone	Elvira	Nessun conflitto d'interesse
Legnani	Cristina	Nessun conflitto d'interesse
Lussana	Federico	Nessun conflitto d'interesse
Martinelli	Ida	Nessun conflitto d'interesse
Simioni	Paolo	Nessun conflitto d'interesse
Tormene	Daniela	Nessun conflitto d'interesse

7.8 Appendice 8 Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Il gruppo di lavoro ha assegnato il livello di evidenza e la forza delle raccomandazioni facendo riferimento agli schemi del NICE/SIGN di seguito riportati, tenendo conto ed esplicando nel testo i fattori che - in relazione al livello di evidenza - possono “attenuare” o “potenziare” la forza di una raccomandazione. Le raccomandazioni di grado A impiegano la dizione “Si raccomanda” mentre quelle di grado inferiore la dizione “Si suggerisce”. Il formato utilizzato per indicare i livelli di evidenza, la forza delle raccomandazioni e le note di buona pratica clinica è esemplificato a fondo pagina.

Per ulteriori dettagli sul metodo utilizzato per la redazione delle Linee-Guida consultare il documento metodologico <http://www.siset.org/lineeguida/metodologia.pdf>.

Livello di evidenza	Grading delle evidenze per i quesiti terapeutici (da SIGN) Tipologia di studio selezionato
1++	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di RCT di elevata qualità metodologica • Singolo RCT con probabilità di bias molto bassa
1+	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di RCT di buona qualità metodologica • Singolo RCT con probabilità di bias bassa
1–	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche o singolo RCT con elevata probabilità di bias*
2++	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di studi osservazionali di elevata qualità metodologica • Singolo studio osservazionale con probabilità di bias molto bassa
2+	<ul style="list-style-type: none"> • Singolo studio osservazionale con probabilità di bias bassa
2–	<ul style="list-style-type: none"> • Singolo studio osservazionale con elevata probabilità di bias
3	<ul style="list-style-type: none"> • Studi descrittivi (case reports, case series)
4	<ul style="list-style-type: none"> • Consenso formale di opinione di esperti

Forza della raccomandazione	Grading delle raccomandazioni per i quesiti terapeutici (da SIGN) Livelli di evidenza di riferimento
A	<ul style="list-style-type: none"> • Almeno una revisione sistematica di RCT o un singolo RCT con grading 1++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Studi con grading 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati consistenti
B	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 2++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 1++ o 1+
C	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 2+ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 2++
D	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 3 o 4 direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 2+

Il **livello di evidenza** è indicato sulla destra del paragrafo ove lo studio è descritto, in un rettangolo grigio chiaro

Livello di evidenza

Forza della raccomandazione

la forza della raccomandazione è indicata sulla sinistra in un rettangolo grigio scuro



le “note di buona pratica clinica” sono riportate dopo le raccomandazioni e vengono contrassegnate sulla sinistra da un rettangolo grigio chiaro

8. Bibliografia

- (1) Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353(9160): 1258-1265.
- (2) Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton III LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143(10):697-706.
- (3) McColl MD, Ramsay JE, Tait RC et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thrombosis & Haemostasis* 1997; 78(4): 1183-1188.
- (4) Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *New England Journal of Medicine* 2000; 342(6): 374-380.
- (5) Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K et al. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *British Journal of Haematology* 2001; 113(2): 553-555.
- (6) Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P et al. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thrombosis & Haemostasis* 2001; 86(3): 800-803.
- (7) Martinelli I, De Stefano V, Taioli E et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thrombosis & Haemostasis* 2002; 87(5): 791-795.
- (8) Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361(9361): 901-908.
- (9) Wu O, Robertson L, Twaddle S et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: Systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2006; 10(11): 1-110.
- (10) Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British Journal of Haematology* 2006; 132(2): 171-196.
- (11) Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the Association between Hereditary Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss: A Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* 2004; 164(5): 558-563.
- (12) Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004; 22(9): 1655-1662.
- (13) Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V, Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2002; 101(1):6-14.
- (14) Biron-Andreani C, Schved JF, Daures JP. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related venous thromboembolism: What is the exact risk? results from a meta-analysis. *Thrombosis & Haemostasis* 2006; 96(1): 638-646.
- (15) Dudding TE, Attia J, Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thrombosis & Haemostasis* 2004; 91(4): 700-711.
- (16) Howley HE, Walker M, Rodger MA, Howley HEA, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005; 192(3):694-708.
- (17) Kujovich JL, Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2004; 191(2): 412-424.
- (18) Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33(11): 2214-2221.

- (19) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2): 295-306.
- (20) Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsal K, Grennert L, Luterkor M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thrombosis & Haemostasis* 1999; 81(4): 532-537.
- (21) Lindqvist PG, Svensson P, Dahlback B. Activated protein C resistance - In the absence of factor V Leiden - And pregnancy. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2006; 4(2): 361-366.
- (22) McColl MD, Ramsay JE, Tait RC et al. Superficial vein thrombosis: Incidence in association with pregnancy and prevalence of thrombophilic defects. *Thrombosis & Haemostasis* 1998; 79(4): 741-742.
- (23) Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S et al. Prothrombin 20210A mutation: A mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Archives of Internal Medicine* 2004; 164(17): 1932-1937.
- (24) Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Annals of Internal Medicine* 1996; 125(12): 955-960.
- (25) Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106(3): 517-524.
- (26) Volzke H, Grimm R, Robinson DM et al. Factor V Leiden and the risk of stillbirth in a German population. *Thrombosis & Haemostasis* 2003; 90(3): 429-433.
- (27) Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 2000; 20(1): 266-270.
- (28) Dizon-Townson DS, Nelson LM, Jang H et al. The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1997; 176(4): 883-886.
- (29) Middeldorp S, Henkens CM, Koopman MM et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128(1): 15-20.
- (30) Clark P, Twaddle S, Walker ID, Scott L, Greer IA. Cost-effectiveness of screening for the factor V Leiden mutation in pregnant women. *Lancet* 2002; 359(9321): 1919-1920.
- (31) Grandone E, Colaizzo D, Brancaccio V, Ciampa A, Di Minno G, Margaglione M. Impact of prothrombotic mutations and family history on the occurrence of intra-uterine fetal deaths. *Haematologica*. 2002 Oct;87(10): 1118-1119.
- (32) Pabinger I, Schneider B, Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. *Gesellschaft fur Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 1996; 16(6): 742-748.
- (33) Simioni P, Sanson B-J, Prandoni P et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thrombosis & Haemostasis* 1999; 81(2): 198-202.
- (34) Tormene D, Simioni P, Prandoni P et al. Factor V Leiden mutation and the risk of venous thromboembolism in pregnant women. *Haematologica* 2001; 86(12): 1305-1309.
- (35) Tormene D, Simioni P, Prandoni P et al. The risk of fetal loss in family members of probands with factor V Leiden mutation. *Thrombosis & Haemostasis* 1999; 82(4): 1237-1239.
- (36) Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130(9): 736-739.

- (37) Brouwer JL, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, Van Der MJ. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. *Ann Intern Med* 2006; 145(11): 807-815.
- (38) Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(20): 1439-1444.
- (39) Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2005; 3(5): 949-954.
- (40) De Stefano V, Martinelli I, Rossi E et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006; 135(3): 386-391.
- (41) Simioni P, Tormene D, Prandoni P et al. Pregnancy-related recurrent events in thrombophilic women with previous venous thromboembolism. *Thrombosis & Haemostasis* 2001; 86(3): 929.
- (42) Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: The matched case-control 'NOHA first' study. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2005; 3(10): 2178-2184.
- (43) Gris JC, Mercier E, Quere I et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103(10): 3695-3699.
- (44) Brenner B, Hoffman R, Carp H et al. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. 5739. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2005; 3(2): 227-229.
- (45) Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002859.
- (46) Bates SM, Greer IA, Hirsh J et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 627S-644S.
- (47) Greer IA, Nelson-Piercy C, Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106(2): 401-407.
- (48) Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thrombosis & Haemostasis* 1999; 81(5): 668-672.
- (49) Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ, Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(2):CD001689.
- (50) Pettila V, Kaaja R, Leinonen P et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. *Thrombosis Research* 1999; 96(4): 275-282.
- (51) Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(4): 1265-1270.
- (52) Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: A population study. *Obstetrics & Gynecology* 1999; 94(4): 555-595.
- (53) De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thrombosis & Haemostasis* 1994; 71(6): 799-800.
- (54) Royal COG. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery 6013. Guideline N37 2004; www.rcog.org.uk.
- (55) Howell R, Fidler J, Letsky E et al. The risks of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1983; 90(12): 1124-1128.

- (56) Gates S, Brocklehurst P, Ayers S et al. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low-molecular-weight heparin. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2004; 191(4): 1296-1303.
- (57) Tengborn L, Bergqvist D, Matzsch T et al. Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium. Is there a need for thromboprophylaxis? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1989; 160(1): 90-94.
- (58) Nelson-Piercy C, Letsky EA, de SM, Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk.[see comment]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1997; 176(5): 1062-1068.
- (59) Ellison J, Walker ID, Greer IA, Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000; 107(9): 1116-1121.
- (60) Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997; 77(1): 39-43.
- (61) Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2001; 108(11): 1134-1140.
- (62) Deruelle P, Denervaud M, Hachulla E et al. Use of low-molecular-weight heparin from the first trimester of pregnancy: A retrospective study of 111 consecutive pregnancies. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2006; 127(1): 01.
- (63) Rowan JA, McLintock C, Taylor RS et al. Prophylactic and therapeutic enoxaparin during pregnancy: indications, outcomes and monitoring. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2003; 43 (2): 123-128.
- (64) Blomback M, Bremme K, Hellgren M, Siegbahn A, Lindberg H. Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, 'Fragmin' (dalteparin), during pregnancy - A longitudinal safety study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 1998; 9(1): 1-9.
- (65) Johnston JA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Pauker SG, Eckman MH. Cost-effectiveness of prophylactic low molecular weight heparin in pregnant. *Am J Med.* 2005;118(5): 503-14