

Q: Un Pediatra chiede qual è il profilo di efficacia e di sicurezza relativo alle Eparine a Basso Peso Molecolare in pediatria?

Parole chiave: eparine a basso peso molecolare; bambini

R: La prevenzione e il trattamento delle complicanze tromboemboliche in popolazioni pediatriche specifiche richiede una terapia antitrombotica. Tuttavia le raccomandazioni per questo tipo di terapia sono state estrapolate dalle raccomandazioni disponibili per l'età adulta. Questo sia perché gli eventi tromboembolici in età pediatrica sono abbastanza rari, sia perché reclutare bambini negli studi clinici non risulta molto semplice per svariati problemi. Nonostante ciò ci sono diversi dilemmi su come intervenire in questo tipo di pazienti, anche perché paradossalmente in questi ultimi anni c'è stato un incremento dei bambini che richiedono una terapia antitrombotica. Le evidenze disponibili in letteratura sono scarse se no addirittura assenti in alcuni casi, inoltre per la maggior parte si tratta di studi non controllati e in aperto (1,2). Uso clinico delle EBPM in pediatria Le eparine in commercio in Italia presentano diverse indicazioni (vedi allegato). Solo le schede tecniche della clivarina e della bemiparina riportano in maniera esplicita la controindicazione in pediatria per mancanza di studi clinici, per quanto riguarda la dalteparina, invece, la specialità che è attualmente in Italia non deve essere usata nei minori di 2 anni per la presenza di acido benzilico nella formulazione. Le EBPM sono diventate rapidamente gli agenti anticoagulanti di scelta in molti pazienti pediatrici per il trattamento e la profilassi dei disordini tromboembolici, nonostante la scarsità di evidenze in questo campo. I vantaggi principali di questo tipo di terapia, non trascurabili in pediatria, includono la necessità di effettuare un monitoraggio minimo (importantante in pediatria per i pazienti con un accesso venoso povero o non esistente), l'assenza di interazioni con altri farmaci o con alimenti (come avviene, invece, per gli anticoagulanti orali), il ridotto rischio di trombocitopenia eparino-indotta. Tuttavia la prevedibilità di un effetto antitrombotico con una dosaggio aggiustato per il peso risulta molto verosimilmente ridotta rispetto agli adulti a causa di un legame plasmatici alterato (3,4) Disordini tromboembolici nei bambini-studi di efficacia delle EBPM L'enoxaparina è risultata efficace e sicura nel trattamento e nella profilassi del disordine tromboembolico in uno studio prospettico, non controllato. In questo studio 177 pazienti (età media 3,5 anni, con un range di età che va da 1-18 anni) sono stati trattati con eparina (146 pazienti per il trattamento del tromboembolismo, 31 per la profilassi). La remissione clinica si è avuta nel 94% dei pazienti con tromboembolia; il 96% che faceva profilassi, invece, non ha avuto sintomi di nuovi o ricorrenti episodi di tromboembolia. Il dosaggio medio per il trattamento del tromboembolismo è stato di 1,76 mg/kg ogni 12 ore per i bambini di età < di 2 mesi, e 1,05 mg/kg ogni 12 ore in quelli di età 2 mesi-18 anni. La dose profilattica media è stata di 0,83 mg/kg ogni 12 ore nei bambini a basso rischio di età < 2 mesi e 0,62 mg/kg nei bambini di età tra 2 mesi-18 anni. Episodi emorragici maggiori sono stati documentati in 7/146 bambini (5%) in trattamento. Episodi minori nel 17% dei pazienti in trattamento (9). In uno studio pilota, 23 pazienti sono stati trattati con enoxaparina (1 mg/kg) ogni 12 ore con successivo aggiustamento della dose per ottenere un livello anti fattore Xa a 4 ore pari a 0,5-1 U/ml (a seconda del tipo di disturbo tromboembolico). Sei bambini su sette (di età < 2 mesi) hanno richiesto un dosaggio pari a 1,64 mg/kg 2 ogni 12 ore. La durata del trattamento varia tra un minimo di 10 giorni ad un massimo di 60 giorni ed oltre (9). Uno studio condotto in 48 bambini per la profilassi e/o il trattamento della trombosi arteriosa o venosa, così come della patologia polmonare vascolare ostruttiva (Pulmonary Vascular Obstructive Disease-PVOD) o dell'ipertensione polmonare, ha dimostrato l'efficacia della dalteparina (8). Il gruppo sul quale è stata dimostrata l'efficacia per la profilassi del tromboembolismo era costituito da 10 bambini a rischio (obesi, deficit di proteina C, carcinoma e due pazienti ad che avevano subito un intervento cardiaco). A questo gruppo è stata somministrata dalteparina per la profilassi dell'immobilizzazione. Nessun evento tromboembolico è stato riscontrato in questo gruppo. [NB. Negli altri gruppi sono stati dimostrati gli altri outcome]

Bibliografia: 1. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 71:265-269 2. Massicotte P, Marzinotto V, Vegh P, et al. Home monitoring of warfarin therapy in children with a whole blood prothrombin time monitor. *J Pediatr* 1995; 127:389-394 3. Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1995; 108(suppl):506S-522S 4. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114:489S-510S 5. Massicotte MP, Adams M, Leaker M, et al. A normogram to establish therapeutic levels of the low molecular weight heparin (LMWH), clivarine in children requiring treatment for venous thromboembolism (VTE) [abstract]. *Thromb Haemost* 1997; 78(suppl):282 6. Nohe N, Flemmer A, Rumler R, et al. The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 4 cases. *Eur J Pediatr* 1999; 158:S134-S139 7. Kuhle S, Massicotte MP, Andrew

M, et al. A dose-finding study of tinzaparin in pediatric patients [abstract]. *Blood* 2002; 100:279a 8. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, et al. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996; 128:313–318 9. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, et al: The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136:439-445.