



Le Eparine a Basso Peso Molecolare sono tutte uguali?

Data 12 maggio 2009
Categoria cardiovascolare

Le eparine a basso peso molecolare non presentano differenze sostanziali tra le varie molecole e le schede tecniche non si basano sui dati della letteratura scientifica e molto spesso sono in disaccordo con le Linee Guida delle principali Società Scientifiche e comportano notevoli implicazioni nella pratica clinica.

L'atto prescrittivo generalmente comporta, per il Medico l'obbligo di rispettare le indicazioni contemplate in scheda tecnica. La Legge n. 244 del 24 dicembre 2007 sottolinea comunque che "In nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio...", "...impiegare un medicinale industriale per un'indicazione diversa da quella autorizzata...", qualora non siano disponibili, per l'impiego proposto, almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda.

Consultando la scheda tecnica delle varie EBPM, in commercio in Italia, si evidenziano notevoli differenze. E' dunque interessante chiedersi se le EBPM siano tutte uguali dal punto di vista clinico o esistano differenze e quali siano i motivi per cui le EBPM hanno indicazioni così diverse tra di loro, spesso in disaccordo con i dati della letteratura scientifica?

Le EBPM sono una classe di farmaci biologici con caratteristiche e profili farmacocinetici diversi ed avendo una struttura chimica complessa è difficile prevedere la loro intercambiabilità. I pareri non sono univoci in assenza di evidenze. (1) Un modo per stabilire se 2 farmaci sono terapeuticamente simili è di metterli a confronto con un RCT. La comparazione è stata fatta tra Enoxaparina e Reviparina (2,3), Enoxaparina e Dalteparina (4,5,6), Enoxaparina e Bemiparina (7), Enoxaparina e Nadroparina (8,9) con risultati di pari efficacia. Tra Enoxaparina e Fondaparinux (10) una meta-analisi ha mostrato una maggior efficacia del Fondaparinux. Nei trials clinici le EBPM sono state usate prevalentemente nella profilassi dopo interventi chirurgici e a basso dosaggio e tutte si sono dimostrate in grado di prevenire la TVP con risultati simili e ciò potrebbe essere legato ai dosaggi ridotti mentre le differenze si evidenziano ad alti dosaggi. (11) Pertanto sul piano clinico le EBPM possono essere sostituite tra di loro a patto di rispettare i dosaggi suggeriti dalle ditte produttrici. (12)

Nella tabella I sono riportate le indicazioni approvate e contenute nella scheda tecnica. Una Tabella più completa è consultabile in calce al presente articolo.



Tabella I: Indicazioni approvate delle eparine in Italia

Legenda: **ENF**=Eparina non frazionata, **B**=Bemiparina, **E**=Enoxaparina,

P=Parnaparina, **R**=Reviparina **N**=Nadroparina, **D**=Dalteparina, **F**=Fondaparinux

	ENF	B	E	P	R	N	D	F
Profilassi TVP in Chirurgia Generale	X	X	X	X	X	X	X	X
Profilassi TVP in Chirurgia Ortopedica	X	X	X	X	X	X	X	X
Profilassi TVP in pazienti non chirurgici allettati e a rischio di TVP	X		X	X	X			X
Terapia della TVP	X	X	X	X	X	X	X	X
Terapia della EP con o senza TVP	X		X		X			X
Profilassi e terapia della malattia tromboembolica venosa	X							
Trattamento angina instabile e/o IMA non Q	X							X
Trattamento dell'angina instabile e/o IMA non Q associata ad ASA			X			X	X	
Emodialisi	X	X	X			X	X	
Profilassi di eventi in angioplastica					X			



Il Trattamento della Embolia Polmonare (EP) prevede solo Enoxaparina, Reviparina e Fondaparinux, ma una meta-analisi (13) ha mostrato che tutte le EBPM sono efficaci nel trattamento della EP non massiva e l'efficacia è paragonabile all' Eparina non frazionata e non esistono evidenze che un' EBPM sia migliore o peggiore dell'altra in termini di efficacia e sicurezza. Anche il rapporto costo-efficacia sembra a favore delle EBPM rispetto alla Eparina non frazionata.(14)

Le recenti Linee Guida dell'ACCP (15) consigliano le EBPM per il trattamento della EP non massiva senza indicare il tipo. Non esiste nessun documento in cui le EBPM abbiano indicazioni diverse tra di loro, ma sono considerate, dal punto di vista dell'efficacia clinica, come un insieme. (16) Altra indicazione prevista da Linee Guida e Società Scientifiche, ma non presente in scheda tecnica è la Bridging Therapy ovvero il passaggio temporaneo a EBPM per pazienti in TAO che devono essere sottoposti a manovre (17,18,19,20) invasive.

Tuttavia si tratta di un uso che attualmente non è previsto in scheda tecnica per nessuna delle eparine a basso peso molecolare, quindi la prescrizione deve essere considerata "off label" con tutto quello che questo comporta. Se consideriamo le avvertenze contenute nella scheda tecnica si trovano ulteriori discrepanze (tabella II).

Tabella II: Eparine e gravidanza

Legenda: ENF=Eparina non frazionata, **B**=Bemiparina, **E**=Enoxaparina,

P=Parnaparina, **R**=Reviparina **N**=Nadroparina, **D**=Dalteparina, **F**=Fondaparinux

	ENF	B	E	P	R	N	D	F
Sconsigliata in gravidanza	X	X		X	X	X		X
Sconsigliata in allattamento		X	X	X	X	X	X	X
Sconsigliata nei primi 3 mesi di Gravidanza			X					
Sconsigliata nei bambini					X	X		
Endocardite infettiva	X	X	X	X	X	X	X	X
Insufficienza Renale grave				X		X		X



Le LG Siset in Ostetricia e Ginecologia dicono che l'ENF e le EBPM non attraversano la placenta e sono pertanto sicure per il feto. (21)

Nel Manuale "Farmaci e Gravidanza" edito dall'AIFA nel 2005, consultabile online, (22) si afferma che l'eparina standard è una miscela di molecole a vario peso molecolare (circa 16.000 daltons) e non attraversano la placenta, se non in minima parte. Anche le eparine a basso peso molecolare non attraversano la placenta, perché il loro peso si aggira tra i 4200-4500 daltons. Esiste anche una meta-analisi sulla sicurezza delle EBPM in gravidanza che mostra un profilo paragonabile alle donne che non la assumono. (23)

Riassumendo, le schede tecniche delle EBPM non si basano sui dati della letteratura scientifica e molto spesso sono in disaccordo con le Linee Guida delle principali Società Scientifiche e comportano notevoli implicazioni nella pratica clinica tra cui un possibile contenzioso Medico-Paziente laddove quest'ultimo potrebbe vedersi negare una prescrizione, dal suo medico di medicina generale, di una EBPM, consigliata dallo specialista, in quanto l'indicazione non è presente in scheda tecnica con ricadute, che si possono ben immaginare, sia sul Medico che sul Paziente.

Inoltre in alcune schede tecniche sono presenti affermazioni scientificamente poco ortodosse, per usare un eufemismo, quali:

- Se ne sconsiglia l'uso in gravidanza, a parte il caso in cui il beneficio terapeutico superi il rischio possibile;
- L'uso in gravidanza e/o allattamento è da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità;
- Prima di iniziare il trattamento, informi il suo medico se è incinta o potrebbe diventarlo;
- Consulti il suo medico o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale;
- Sulle donne in gravidanza, si impone una sorveglianza particolare;
- va usata con particolare prudenza durante la gravidanza.

Due le soluzioni possibili:

- cercare di convincere i produttori a aggiornare le Autorizzazioni alla immissione in commercio secondo i dati della letteratura scientifica semplificando la procedura
- mettere online su un sito istituzionale le schede tecniche aggiornate di tutti i farmaci come avviene per la FDA negli Stati Uniti consentendo al Medico di avere un documento ufficiale e completo.

Si segnala ad esempio il sito della FDA dove si possono consultare tutti i farmaci registrati in USA, le schede tecniche complete e tutti gli aggiornamenti anno per anno.

www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda

Queste le schede delle EBPM registrate in USA.

Tinzaparina

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/020484s011lbl.pdf>

Enoxaparina

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/020164s080lbl.pdf>

Dalteparina

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/020287s035lbl.pdf>

Fondaparinux

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021345s010lbl.pdf>

Consultazione della Tabella comparativa delle indicazioni delle diverse EBPM e relativi dosaggi:

[url]<http://www.pillole.org/public/aspnuke/downloads/documenti/tabEBPM.pdf>[/url]

ClementinoStefanetti

Bibliografia

1. McCart GM. Therapeutic equivalency of low-molecular-weight heparins. *Ann Pharmacother.* 2002 Jun;36(6):1042-57.
2. Planès A. 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.
3. Planès A. Comparison of antithrombotic efficacy and haemorrhagic side-effects of Clivarin versus enoxaparin in patients undergoing total hip replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1993 Dec;4 Suppl 1:S33-5.
4. Chiou-Tan FY. 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.
5. Janni W. Prospective randomized study comparing the effectiveness and tolerance of various low-molecular-weight



- heparins in high risk patients. Zentralbl Chir. 2001 Jan;126(1):32-8. German.
6. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin. The TIFDED Study Group. Haemostasis. 1999 Nov-Dec;29(6):310-7.
7. Navarro-Quilis A. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. Bemiparin Study. J Thromb Haemost. 2003 Mar;1(3):425-32.
8. Simonneau G; 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 Aug;4(8):1693-700.
9. Okmen E. 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.
10. Turpie AG. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med. 2002;162:1833-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196081>
11. Fareed J. Biochemical and pharmacologic heterogeneity in low molecular weight heparins. Impact on the therapeutic profile. Curr Pharm Des. 2004;10(9):983-99.
12. Eparina standard, EBPM E Fondaparinux: utilizzo e prescrizione in MG. Dialogo sui Farmaci, n.6,2007.
http://www.dialogosulfarmaci.it/pdfDB/CO-200711-6_1189.pdf
13. Quinlan DJ. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 2004 Feb 3;140(3):175-83.
<http://www.annals.org/cgi/reprint/140/3/175.pdf>
14. Aujesky D. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin for treatment of pulmonary embolism. Chest. 2005 Sep;128(3):1601-10.
15. Kearon C. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
16. Baglin T. Guidelines on the use and monitoring of heparin. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2006 Apr;133(1):19-34. http://www.bcsghguidelines.com/pdf/heparin_220506.pdf
17. Indicazioni per un razionale utilizzo delle eparine a basso peso molecolare.
http://www.ausl.rn.it/doceboCms/index.php?mn=docs&op=download&pi=1068_3581&id=40083
18. Hirsh J. American Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):110S-112S. Erratum in: Chest. 2008 Aug;134(2):473.
19. The Management of Low-Molecular Weight Heparin and Nonaspirin Antiplatelet Agents for Endoscopic Procedures. Gastrointest Endosc 2005;61:189-194. <http://www.asge.org/PublicationsProductsindex.aspx?id=352>
20. Riordiniamo le idee sulle eparine. Federazione dei Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA). <http://www.fcsa.it/sito2008/eparine/docs/docFinale.pdf>
21. Linee Guida Siset in Ostetricia e Ginecologia. Haematologica. volume 87, supplement to n. 12 december 2002.
www.siset.org/lineeguida/all_pdf/2002_12_Linee_guida.pdf
22. Farmaci e Gravidanza. AIFA. <http://www.farmaciegravidanza.org/schede/gruppoB.pdf>
23. Sanson BJ. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. Thromb Haemost. 1999 May;81(5):668-72.