

Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore: il ruolo di apixaban

Davide Imberti*, Domenico Prisco**

**Centro Emostasi e Trombosi, Dipartimento di Medicina Interna,
Ospedale Civile, Piacenza*

*** Dipartimento di Area Critica Medico-chirurgica, Università di Firenze,
SOD Patologia Medica, AOU Careggi, Firenze*

Comitato Esecutivo Siset (2010-2012)

Francesco Rodeghiero, presidente, Vicenza

Gualtiero Palareti, past president, Bologna

Armando D'Angelo, vicepresidente, Milano

Marina Camera, consigliere, Milano

Raimondo De Cristofaro, consigliere, Roma

Valerio De Stefano, consigliere, Roma

Marco Moia, consigliere, Milano

Alberto Tosetto, segretario, Vicenza



Siset - Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi

PRESIDENTE: FRANCESCO RODEGHIERO

PAST PRESIDENT: GUALTIERO PALARETI

VICEPRESIDENTE: ARMANDO D'ANGELO

CONSIGLIERI: MARINA CAMERA, RAIMONDO DE CRISTOFARO, VALERIO DE STEFANO, MARCO MOIA

SEGRETARIO: ALBERTO TOSETTO

Profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore: il ruolo di apixaban

Davide Imberti*, Domenico Prisco**

**Centro Emostasi e Trombosi, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Civile, Piacenza*

*** Dipartimento di Area Critica Medico-chirurgica,
Università di Firenze, SOD Patologia Medica, AOU Careggi, Firenze*

Stato dell'arte sulla profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore

INTRODUZIONE

Il tromboembolismo venoso (TEV), cioè la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), costituisce un importante problema per la salute pubblica con un'incidenza annuale di circa 1/1000 e un tasso di mortalità che può superare il 25% quando il quadro di esordio è quello di un'EP. Sequele tardive possibili sono poi la sindrome posttrombotica e l'ipertensione polmonare postembolica. I pazienti sottoposti a procedure chirurgiche ortopediche maggiori risultano tra le categorie a maggior rischio di TEV (1). Infatti, in assenza di misure di profilassi antitrombotica, l'incidenza di TVP dopo interventi di protesi d'anca varia dal 40% al 60%, con una frequenza di TVP prossimale (ossia di una trombosi localizzata nel distretto venoso femoro-popliteo) dal 10% al 30% e con un considerevole impatto sul successivo rischio di EP (compreso tra l'1% e il 10%) (2). In particolare, senza profilassi l'incidenza di TVP dopo sostituzione elettiva d'anca è pari al 50%, (circa il 18% prossimali), mentre quella di EP fatali è intorno al 2%. L'intervento per artroprotesi elettiva di ginocchio è associato ad un rischio di complicanze TEV ancora più elevato (60-80% di TVP senza profilassi). Tuttavia, l'incidenza di TVP prossimale è inferiore rispetto al gruppo di pazienti trattati per sostituzione totale d'anca (2). Una variabile rilevante infine per definire il rischio di TEV in questo tipo di chirurgia è il laccio emostatico. Infatti, un'incidenza maggiore di TEV è stata riportata nei pazienti in cui il laccio emostatico era mantenuto per un tempo superiore ai 60 minuti. Gran parte degli eventi risulta asintomatico ed il loro tasso è noto per i dati provenienti dagli studi che hanno eseguito la flebografia o altri mezzi di diagnostica oggettiva.

Recentemente è apparsa una review sistematica della letteratura (3) sui tassi di TEV postoperatorio sintomatico durante l'ospedalizzazione in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore elettiva trattati con profilassi adeguata. Questi sono risultati dell'1.09% e del 0.53% rispettivamente per la chirurgia di ginocchio e di anca (0.63% e 0.26% per DVT e 0.27% e 0.14% per EP).

Non di rado comunque, gli episodi di TEV sintomatico si verificano dopo che i pazienti sono stati dimessi dall'ospedale, anche a distanza di alcune settimane dalla procedura chirurgica.

Il non fornire un'accurata profilassi del TEV in situazioni ad alto rischio come gli interventi di protesi di anca e ginocchio costituisce un errore medico con implicazioni legali.

PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE

In base a quanto dimostrato dai risultati degli studi clinici che si sono resi disponibili negli ultimi decenni, i farmaci anticoagulanti più efficaci nella riduzione del rischio di TEV sono le eparine a basso peso molecolare (EBPM), gli antagonisti della vitamina K e il fondaparinux (2).

L'eparina non frazionata (ENF) e gli inibitori della vitamina K (come il warfarin) hanno a lungo costituito gli standard della profilassi del TEV, rispettivamente in Europa e nel Nord America. Le EBPM hanno sostituito da oltre 10 anni l'ENF in questi pazienti per la loro maggiore efficacia. Inoltre, le EBPM sono risultate superiori in efficacia anche agli inibitori della vitamina K con un simile profilo di sicurezza, sebbene siano più costose (4).

Il fondaparinux è un farmaco sintetico, costituito da cinque unità saccaridiche (pentasaccaride) che esercita il suo effetto anticoagulante inibendo il fattore Xa in modo indiretto tramite il legame ad alta affinità con l'antitrombina. Quattro studi clinici di fase III condotti in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore hanno dimostrato l'efficacia di fondaparinux, con l'evidenza di una riduzione del rischio di TEV superiore al 50% se confrontato con l'enoaparina, anche se va ricordato che la differenza è tutta dovuta ad una minore incidenza di TVP asintomatiche rilevate con la flebografia (5).

Come accennato, in Europa la profilassi del TEV in ortopedia era inizialmente condotta con ENF. Tuttavia negli ultimi anni si è riconosciuto che l'ENF a basse dosi (5000 UI 2 o 3 volte al dì) conferisce una protezione inadeguata, riducendo la frequenza di TVP al 30% circa negli interventi sull'anca e ad oltre il 40% in quelle di ginocchio.

Le EBPM consentono una riduzione dell'incidenza delle TVP totali e delle TVP prossimali pari al 70% circa, con un'efficacia superiore a quella degli anticoagulanti orali. L'enoaparina è la EBPM più studiata in chirurgia ortopedica. Due dosaggi diversi sono stati impiegati di qua e di là dall'Atlantico: in Europa 40 mg (4000 UI) una volta al dì iniziando la sera prima dell'intervento; in Nord-America 30 mg (3000 UI) ogni 12 ore iniziando 12-24 ore dopo l'intervento.

Le EBPM hanno rappresentato così negli ultimi anni il farmaco di scelta nella prevenzione del TEV dopo intervento di artroprotesi d'anca e molti studi dimostrano che si tratta di una scelta vantaggiosa anche dal punto di vista economico. Complessivamente le EBPM si sono dimostrate efficaci anche dopo artroprotesi di ginocchio con un'incidenza di TVP totali intorno al 25-30% rispetto al 40-45% degli anticoagulanti orali e dell'ENF a dosi fisse.

L'uso degli anticoagulanti orali, ancora molto diffuso in Nord-America, è comunque considerato accettabile dalle linee guida internazionali come profilassi in questo intervento purché monitorizzato adeguatamente (INR da raggiungere 2-3). In Europa, nonostante le evidenze di letteratura, non se ne raccomanda comunque l'impiego routinario per la loro minore efficacia e per le difficoltà di gestione.

Fondaparinux, iniziato 6 ± 2 ore dopo l'intervento è risultato significativamente più efficace di enoaparina somministrata secondo la modalità europea (4000 UI/die a inizio 12 ore prima dell'intervento) in tre studi condotti rispettivamente in pazienti sottoposti a protesi elettiva d'anca, protesi elettiva di ginocchio e protesi per frattura d'anca (vedi 5). Non ha invece raggiunto una maggior efficacia nell'unico studio in pazienti sottoposti a protesi elettiva d'anca in cui enoaparina è stata somministrata secondo la modalità nordamericana. In questi studi gli eventi tromboembolici venosi fatali e

quelli sintomatici erano rari in entrambi i gruppi. Inoltre gli studi mostravano nel complesso con fondaparinux una maggior incidenza di emorragie che comunque non riguarda le emorragie fatali né quelle in organi critici.

Nonostante singole segnalazioni di efficacia dei mezzi fisici, le linee guida internazionali non considerano questi adatti ad essere impiegati da soli, per la scarsa efficacia nella prevenzione delle trombosi prossimali e per problemi di compliance del paziente (2). In ogni caso essi, e in particolare la CPI, offrono un'alternativa nei pazienti con controindicazioni alla profilassi farmacologica e possono essere impiegati come metodo aggiuntivo per i soggetti a rischio di TEV particolarmente elevato. L'efficacia della CPI è superiore a quella delle calze elastiche (2). Le calze elastiche sono efficaci nel ridurre la TVP nei pazienti ospedalizzati, ma vi sono pochi studi robusti sul loro uso nella chirurgia ortopedica. Per quanto riguarda la durata ottimale della profilassi farmacologica per i pazienti sottoposti a protesi d'anca elettiva, diversi studi e metanalisi hanno dimostrato una significativa riduzione delle TVP nei pazienti randomizzati ad un trattamento prolungato per 4-5 settimane con EBPM rispetto ai controlli che avevano ricevuto la profilassi antitrombotica solo fino alla dimissione (6). Viene pertanto confermata l'importanza della persistente attivazione della coagulazione associata a prolungata riduzione del flusso sanguigno nei pazienti sottoposti a questo tipo di intervento. La necessità di proseguire la profilassi antitrombotica a domicilio per questi pazienti viene contestata da alcuni autori, dal momento che la grande maggioranza di queste TVP tardive è rappresentata da trombosi distali, poco pericolose, e che i gravi eventi tromboembolici sono molto rari. Occorre considerare tuttavia anche altri aspetti. Innanzitutto è stato dimostrato che anche le trombosi venose distali asintomatiche determinano segni e sintomi di sindrome post-trombotica in numerosi pazienti. Inoltre, anche i pochi casi di EP fatale insorta a domicilio in pazienti che avevano subito un intervento di chirurgia ortopedica maggiore dovrebbero, se possibile, essere prevenuti: infatti, vari studi hanno dimostrato sia l'elevata frequenza di TVP tardive, sia l'efficacia delle EBPM nel prevenirle, ed è logico pensare che qualcuna di queste TVP possa causare un'EP poiché fino al 20% delle trombosi distali possono avere una progressione prossimale. Va infine sottolineato che nella scelta della durata della profilassi farmacologica assume un ruolo importante il grado di mobilitazione raggiunto dal paziente.

Esistono pochi studi eseguiti con EBPM nella profilassi a lungo termine in pazienti sottoposti a protesi di ginocchio ma i dati disponibili non sembrano al momento sufficienti per confermare i positivi risultati dimostrati dopo intervento di protesi d'anca (2). Tuttavia, recentemente (2) è stata suggerita anche per pazienti sottoposti a protesi di ginocchio una profilassi prolungata, pur in assenza di evidenze robuste rispetto a quanto previsto per l'anca. Le linee guida NICE (7) raccomandano un trattamento farmacologico di 28-35 giorni dopo protesi d'anca e di 10-14 giorni dopo protesi di ginocchio. La pratica diffusa degli ortopedici italiani sembra essere quella di una profilassi prolungata in ambedue i tipi di intervento.

Nella scelta della durata della profilassi farmacologica assume un ruolo importante, anche in questo caso, il grado di mobilitazione raggiunto dal paziente.

In base ai risultati dei numerosi studi clinici e delle metanalisi disponibili in letteratura, le linee guida dell'ACCP (2), del giugno 2008 raccomandavano l'impiego routinario, e quindi destinato a tutti i pazienti sottoposti a procedure di chirurgia protesica di anca o ginocchio, indipendentemente dal profilo individuale di rischio tromboembolico, di una profilassi antitrombotica con una delle seguenti strategie farmacologiche: EBPM, fondaparinux o warfarin (2). In base a queste raccomandazioni, la somministrazione della prima dose di EBPM può essere indifferentemente preoperatoria, secondo la pratica comune europea, cioè 12 ore prima della procedura chirurgica, o postoperatoria, secondo la pratica comune nord-americana, cioè 12- 24 ore dopo la procedura chirurgica in quanto le due strategie appaiono sostanzialmente sovrapponibili per efficacia e sicurezza. In caso di utilizzo di fondaparinux veniva invece raccomandato un inizio postoperatorio tra le 6 e le 24 ore dopo la chirurgia. Se si utilizza il warfarin, infine, è possibile somministrare la prima dose prima dell'intervento o la sera dell'intervento stesso. Il warfarin è oggi largamente impiegato solo negli Stati Uniti, prevalentemente per motivi di costi.

LA PROFILASSI NEL MONDO REALE

Sebbene le linee guida dell'ACCP siano le più conosciute nel mondo e le più citate in letteratura, molte altre società mediche hanno prodotto le loro linee guida in ambito ortopedico ed in alcuni casi sono giunte ad emanare raccomandazioni differenti. E' il caso, per esempio, delle linee guida dell'American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) (8), le quali hanno aggiunto l'aspirina nella lista dei farmaci da considerare per la prevenzione del TEV raccomandandone l'uso in particolare nei pazienti che non hanno alcun altro fattore di rischio di TEV e che sono considerati ad incrementato rischio emorragico. Va peraltro ricordato che, sebbene l'aspirina sia risultata efficace nel ridurre il rischio di TEV in chirurgia ortopedica maggiore rispetto a placebo o a nessuna profilassi, essa è anche chiaramente meno efficace di qualunque altro trattamento anticoagulante, indipendentemente dalla presenza o assenza di fattori di rischio aggiuntivi (9). Inoltre le linee guida AAOS raccomandano una durata di trattamento di 6 settimane per l'aspirina, da 3 a 6 settimane per il warfarin e da 7 a 12 giorni per EBPM e fondaparinux; è peraltro molto difficile comprendere il razionale scientifico per queste raccomandazioni che differenziano la durata della profilassi in relazione al farmaco impiegato (e non al periodo di persistenza del rischio).

Nel 2010 sono apparse le linee guida britanniche del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (7) con un capitolo riferito alla chirurgia protesica ortopedica. La metodologia di questo documento appare solida. Una delle sue caratteristiche, al di là del capitolo sull'ortopedia, è la rilevanza data alla profilassi meccanica. Infatti si consiglia l'inizio della profilassi meccanica al momento del

ricovero e di quella farmacologica dopo l'intervento. La profilassi meccanica, secondo il NICE, va proseguita finché il paziente non ha più una mobilità significativamente ridotta. Per la profilassi farmacologica si raccomanda la scelta fra fondaparinux, a partire da 6 ore dopo l'intervento, EBPM, a partire da 6-12 ore dopo l'intervento o eparina non frazionata (in caso di insufficienza renale) a partire da 6-12 ore dopo l'intervento. Dabigatran e rivaroxaban vengono raccomandati come opzione per la prevenzione primaria degli eventi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti ad intervento chirurgico elettivo di sostituzione totale dell'anca o del ginocchio secondo le modalità utilizzate negli studi registrativi.

La Siset ha rilasciato raccomandazioni per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore nell'ambito del documento sul TEV prodotto nel 2003 (10). Esse indicavano fondaparinux, EBPM e antagonisti della vitamina K come farmaci da utilizzare nella profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore. In accordo con i dati degli studi disponibili all'epoca la Siset raccomandava peraltro una profilassi di 10-14 giorni nell'intervento di sostituzione elettiva di ginocchio. Infine, veniva raccomandato l'uso di mezzi fisici di profilassi in sostituzione dei farmaci nei pazienti ad alto rischio emorragico o in associazione nei pazienti a più alto rischio.

Numerosi studi mirati a descrivere la pratica clinica quotidiana hanno riportato un sostanziale sottoutilizzo della profilassi antitrombotica nei pazienti a rischio di TEV ed una scarsa applicazione corretta delle raccomandazioni disponibili. I dati del Global Orthopaedic Registry, registro internazionale proprio sulla problematica del TEV e della profilassi antitrombotica in chirurgia ortopedica, hanno dimostrato per esempio che circa il 90% dei pazienti sottoposti a chirurgia protesica d'anca o di ginocchio ricevono qualche forma di profilassi del TEV in base alle raccomandazioni dell'ACCP, un dato complessivamente superiore ad altri provenienti da realtà cliniche dove pure i pazienti sono ad elevato rischio di TEV, come per esempio la chirurgia generale oncologica. I dati del registro hanno però anche evidenziato che l'adeguatezza in termini di tipo di profilassi, durata della profilassi, tempistica di inizio e dosaggi della profilassi stessa è solo del 62% e del 69%, per pazienti sottoposti a chirurgia protesica d'anca o di ginocchio, rispettivamente, nei paesi inclusi nel registro al di fuori degli Stati Uniti e del 41% e 61%, rispettivamente nei centri statunitensi (11). Questa continua discrepanza tra linee guida e pratica clinica nel mondo reale può essere in parte giustificata dall'eterogeneità delle linee guida stesse, ma in parte anche da una serie di limiti che appaiono intrinseci ai farmaci anticoagulanti al momento disponibili. Tra gli altri, questi limiti includono la necessità di una somministrazione sottocutanea o la necessità del monitoraggio laboratoristico. La via di somministrazione delle EBPM o del fondaparinux può rappresentare un problema in particolare quando vi è l'indicazione a proseguire la profilassi anche a domicilio e specialmente nei pazienti anziani, come succede dopo procedure di chirurgia ortopedica maggiore. A volte, questa somministrazione domiciliare richiede l'intervento di personale infermieristico con conseguente incremento dei costi del trattamento. Non è infine da dimenticare che anche la somministrazione delle EBPM richiede un moni-

toraggio di laboratorio almeno iniziale, quello della conta piastrinica in quanto il rischio di trombocitopenia eparino-indotta, pur ridotto rispetto a quanto si osservava con l'impiego dell'ENF rimane non trascurabile e con conseguenze cliniche estremamente gravi (12). Gli antagonisti della vitamina K, come già sottolineato, hanno effetti farmacologici imprevedibili con elevata variabilità di risposta interindividuale, ma anche nello stesso paziente. L'elevato rischio di interazione con altri farmaci è un problema rilevante in particolare in un paziente che affronta un decorso post-operatorio e che può avere bisogno di antiinfiammatori o di antibiotici.

Dal bisogno di implementazione sono nate diverse iniziative di raccomandazioni, linee guida e protocolli per la prevenzione del TEV da parte di ASL e Regioni italiane. In particolare si segnalano, fra le altre, le linee guida della Regione Lazio e della Regione Toscana (consultabili sui rispettivi siti regionali).

La recente disponibilità di dabigatran (13) e di rivaroxaban (14) ha arricchito l'armamentario terapeutico con prevedibili positive ricadute sul miglioramento della profilassi del TEV in questo ambito; entrambi questi farmaci sono registrati in Italia dopo l'approvazione EMA, ma il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora relativamente limitato.

Al fine di migliorare ed uniformare le pratiche di profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore la Siset si è fatta promotrice di un documento di consenso con le Società scientifiche ortopediche OTODI e SIOT e con la SIAARTI (15- consultabile sul sito www.siset.org).

Sono stati identificati 4 obiettivi:

- Dare al paziente il massimo possibile di sicurezza riguardo all'evenienza tromboembolica quale possibile sequela in caso di protesizzazione dell'anca e del ginocchio e intervento per frattura del collo del femore nell'adulto.
- Ridurre al minimo le possibili complicanze legate alla profilassi antitrombotica a seguito di protesizzazione dell'anca e del ginocchio e per frattura del collo del femore.
- Fornire a tutti gli Specialisti coinvolti chiare indicazioni sui tipi di profilassi antitrombotica da attuare nel rispetto sia della letteratura nazionale e internazionale sia delle normative vigenti nel nostro Paese.
- Offrire suggerimenti utili alla pratica clinica quotidiana per tutte quelle situazioni in cui non esistano chiare evidenze.

Particolare attenzione è stata dedicata alla suddivisione dei pazienti in tre gruppi:

- pazienti ad alto rischio di TEV;
- pazienti ad alto rischio di sanguinamento;
- pazienti particolari e pazienti "fragili" richiedenti trattamenti individualizzati.

E' stata auspicata la formulazione di una scheda individuale e condivisa per la valutazione del rischio trombotico ed emorragico e l'attribuzione di un'adeguata tromboprofilassi in tutti gli ospedali anche

grazie ad un'opera delle componenti amministrative coinvolte (Direzione Sanitaria, ASL, Regione...).

Il documento di consenso ha identificato EBPM, fondaparinux ed i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) come gli strumenti da utilizzare per la profilassi farmacologica, specificamente scoraggiando l'uso di ENF, warfarin e aspirina. Ha inoltre definito il ruolo e i mezzi di profilassi meccanica. Sono state create specifiche sessioni per discutere il momento di inizio della profilassi, la sua durata e le problematiche anestesilogiche. Infine è stato trattato il corretto approccio ai pazienti in terapia con farmaci antiplastrinici o anticoagulanti prima dell'intervento.

LE LINEE GUIDA ACCP DEL 2012

Nel febbraio 2012 è stata pubblicata la 9° edizione delle linee guida dell'ACCP con diverse novità formali e sostanziali. Fra le prime va segnalato che la profilassi del TEV è stata per la prima volta suddivisa in diversi capitoli uno dei quali specificamente dedicato alla Chirurgia Ortopedica (16). Inoltre sono significativamente cambiati gli autori ed il taglio del capitolo. Nella parte metodologica gli autori dichiarano che tutte le raccomandazioni sono basate sull'uso della profilassi per ridurre outcome importanti per il paziente quali l'EP fatale e sintomatica e la TVP sintomatica tenendo conto del rischio di aumentare gli eventi emorragici sintomatici.

Venendo ai contenuti relativi alla chirurgia maggiore elettiva le raccomandazioni sono state tutte ritoccate rispetto a quelle della precedente edizione con alcune novità ma anche ritorni al passato. Il nuovo è costituito dall'inclusione di dabigatran, rivaroxaban ed apixaban fra i farmaci raccomandati. E questo sembra appropriato alla luce della recente letteratura. Il vecchio è invece costituito dal recupero dell'ENF e dell'aspirina con un grado 1B pari a quello degli altri farmaci raccomandati. Gli autori suggeriscono di preferire l'EBPM alle altre opzioni e di utilizzare la CPI in associazione alla profilassi farmacologica in tutti i pazienti durante il ricovero e da sola in caso di elevato rischio emorragico. La terapia farmacologica è raccomandata per almeno 10-14 giorni ed è suggerita fino a 35 giorni.

Apixaban per la prevenzione del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore

LO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI

L'uso routinario della tromboprolifassi nei pazienti che si sottopongono ad interventi di chirurgia protesica d'anca e di ginocchio ha consentito di ridurre l'incidenza di TEV, anche se il rischio di TVP prossimale è ancora riportato del 5-7% e il TEV sintomatico tra l'1,3 e il 10% dei pazienti entro 3 mesi dopo l'intervento (17-19).

Gli anticoagulanti utilizzati oggi per la tromboprolifassi includono sia farmaci parenterali che orali (4). Le EBPM hanno ormai sostituito nella pratica clinica l'ENF; entrambe richiedono la somministrazione parenterale, ma le EBPM sono più facili da gestire e le evidenze disponibili indicano che una maggiore efficacia e sicurezza rispetto alla ENF (20). L'utilizzo del fondaparinux (inibitore sintetico indiretto del fattore Xa) nella prevenzione di TEV nella chirurgia ortopedica maggiore è l'alternativa parenterale raccomandata dalle principali linee guida di riferimento (5).

Talora l'impiego degli anticoagulanti per via parenterale può rappresentare un problema, specialmente per lunghi periodi di utilizzo oppure nel paziente ambulatoriale. Inoltre l'uso sia della ENF che, in misura minore, delle EBPM è associato al possibile sviluppo di trombocitopenia, a sua volta caratterizzata da un aumentato rischio di trombosi venosa e arteriosa (12). In passato, gli antagonisti della vitamina K (VKA), come il warfarin, erano l'unica forma di anticoagulante orale disponibile per uso clinico. Tuttavia, nonostante la riconosciuta efficacia questi farmaci hanno alcuni limiti, come ad esempio una ristretta finestra terapeutica (che necessita un monitoraggio regolare della coagulazione e una titolazione della dose) e numerose interazioni con altri farmaci e con il cibo (21). Per tale motivo, oggi i VKA non sono tra i farmaci raccomandati per la tromboprolifassi in chirurgia ortopedica maggiore.

Nell'ottica di ridurre gli svantaggi dei farmaci al momento disponibili negli ultimi anni si è assistito ad un intenso programma di sviluppo di nuovi farmaci anticoagulanti con l'obiettivo di avere a disposizione farmaci che mantenessero un'elevata efficacia e sicurezza, ma che semplificassero la gestione della tromboprolifassi. Le caratteristiche ideali del farmaco in questo contesto sono quelle di offrire una semplice via di somministrazione, quindi possibilmente orale, di avere caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche altamente prevedibili ed un'ampia finestra terapeutica che consentano di poter somministrare dosi fisse senza la necessità di monitoraggio di laboratorio. La ricerca sui nuovi farmaci anticoagulanti si è concentrata su molecole sintetiche capaci di inibire in modo possibilmente diretto, cioè senza necessità di legarsi a cofattori per esercitare la propria azione, e selettivo su un singolo elemento della cascata coagulativa. Sono state così sviluppate sia molecole in grado di inibire selettivamente la trombina (fattore IIa) che molecole dirette sul fattore Xa, i quali

giocano un ruolo di primo piano nella cascata coagulativa e sono comuni sia alla via intrinseca che alla via estrinseca.

Recentemente infatti, tre NAO hanno ottenuto l'autorizzazione al commercio per la profilassi del TEV in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca e del ginocchio: dabigatran (Pradaxa®) (13), rivaroxaban (Xarelto®) (14) e apixaban (Eliquis®) (22,23). Dabigatran è un inibitore diretto, reversibile della trombina, mentre rivaroxaban e apixaban sono inibitori diretti, selettivi, del fattore Xa.

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE DI APIXABAN

Apixaban è un anticoagulante che agisce come inibitore orale, diretto, selettivo del fattore X attivato (FXa) della coagulazione. Si tratta di un pirazolo biciclico che si lega direttamente e reversibilmente al sito attivo del FXa ed esercita un'azione anticoagulante e antitrombotica riducendo la conversione della protrombina in trombina (22,23).

Il FXa è un target chiave per l'anticoagulazione, in quanto mediatore di entrambe le vie intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione, le quali convergono nella via "comune" che proprio dal FXa porta alla formazione della trombina, la quale per il suo ruolo nella formazione della fibrina e nell'attivazione piastrinica è un mediatore chiave della trombosi sia nella circolazione venosa, sia nella circolazione arteriosa. Pertanto, inibire la generazione della trombina produce un effetto anti-trombotico in diverse condizioni patologiche.

La biodisponibilità di apixaban è di circa il 50% per dosi fino a 10 mg, è rapidamente assorbito con concentrazioni massime (Cmax) che si riscontrano da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della compressa. Apixaban ha molteplici vie di eliminazione, circa il 25% è eliminato come metaboliti, con la maggioranza riscontrata nelle feci. L'escrezione renale di apixaban rappresenta circa il 27% della clearance totale. La clearance totale è di circa 3,3 l/h e l'emivita di circa 12 ore.

Apixaban si somministra per via orale, 2 volte al giorno, non richiede un monitoraggio laboratoristico di routine e ha una scarsa propensione all'interazione con altri farmaci. È attualmente indicato nella prevenzione del TEV nei pazienti adulti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio. La dose raccomandata è 2,5 mg due volte al giorno e la dose iniziale deve essere assunta da 12 a 24 ore dopo l'intervento chirurgico. Non sono previsti aggiustamenti posologici nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale lieve e moderata (22,23).

STUDI CLINICI IN CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE

Apixaban è stato valutato in uno studio di fase II, condotto in 1238 pazienti sottoposti a sostituzione elettiva totale del ginocchio (studio APROPOS) (24). Lo studio APROPOS è uno studio di fase 2, di *dose ranging*, multicentrico in cui era compreso anche un braccio di confronto in aperto con warfarin (range INR 1,8-3,0). L'età media dei pazienti era di $66,7 \pm 9,2$ anni; inoltre, il 21,1% di essi

aveva un'età di almeno 75 anni. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una delle 6 dosi di apixaban per via orale (5, 10 o 20 mg x 1 oppure 2,5, 5 o 10 mg x 2.) oppure lo standard di terapia secondo il regime di dosaggio in uso in US (enoxaparina 30 mg x 2, ogni 12 ore o warfarin/INR range 1,8-3,0). In questo studio si è osservata un'incidenza di sanguinamenti maggiori nel gruppo apixaban dallo 0% per la dose 2,5 mg x 2 al 3,3% per la dose 20 mg x 1. Non si sono osservati sanguinamenti maggiori con enoxaparina o warfarin (24). Riguardo ai risultati di efficacia, lo studio ha dimostrato che per ciascuno dei 6 gruppi apixaban si è osservata una ridotta incidenza di eventi dell'endpoint primario rispetto a enoxaparina o warfarin con una riduzione del rischio relativo dal 21 al 69% se confrontati con enoxaparina e dal 53 al 82% se confrontati con warfarin. Per quanto riguarda l'endpoint primario non si è osservato un effetto dose-risposta statisticamente significativo (24). La scelta di una dose di apixaban che non si associava ad un aumento del rischio emorragico rispetto ad enoxaparina, è stata a favore delle dosi di apixaban di 2,5 mg x 2 e 5 mg x 1, con le quali si è osservata un'incidenza di sanguinamenti numericamente inferiore rispetto ad enoxaparina.

L'efficacia di apixaban nella profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore è stata dimostrata inoltre in tre studi clinici controllati e randomizzati di fase III di confronto con lo standard di terapia, rappresentato dalle EBPM, e nello specifico da enoxaparina (programma ADVANCE) (25-27). Per gli studi di fase III ADVANCE sono stati utilizzati disegno e metodologia simili. Tutti gli studi sono multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, *double-dummy*, di confronto tra apixaban e enoxaparina e sono stati condotti utilizzando lo stesso regime di dosaggio di apixaban, di 2,5 mg x 2, iniziando la terapia 12-24 ore dopo l'intervento(25-27).

Più di 11.200 pazienti sono stati arruolati nel programma ADVANCE ed enoxaparina è stata utilizzata alla dose di 40 mg una volta al giorno con inizio pre-intervento negli studi ADVANCE 2 e 3 e alla dose di 30 mg ogni 12 ore con inizio post-intervento nello studio ADVANCE 1.

Gli studi ADVANCE avevano gli stessi endpoint:

Endpoint primario di efficacia: composito di tutti gli eventi TEV/morte da qualunque causa. Gli eventi TEV includono tutte le TVP (sintomatica o asintomatica), e l'EP non fatale. La TVP asintomatica è stata valutata mediante venografia bilaterale ascendente mandatoria alla fine del periodo di trattamento (*Intended Treatment Period*), in ogni studio.

Principale endpoint secondario di efficacia: TEV maggiore definito come il composito di TVP prossimale sintomatica o asintomatica, EP non fatale e morte TEV-correlata. Lo studio ADVANCE 1 ha incluso un endpoint secondario di TVP prossimale, EP non fatale e morte da tutte le cause.

Altri parametri secondari di efficacia: composito di TVP sintomatica, EP non fatale, morte TEV-correlata. Il principale outcome di sicurezza era rappresentato dall'incidenza di eventi emorragici maggiori insorti dopo la prima somministrazione del farmaco e fino a 2 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio (nel periodo di terapia).

Gli altri outcome di sicurezza includevano il composito di sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti e qualsiasi sanguinamento durante la terapia.

Misure aggiuntive di sicurezza sono state le percentuali di aumento delle transaminasi epatiche e delle concentrazioni di bilirubina (misurate all'ingresso, quattro volte durante il trattamento e due volte durante il follow-up), trombocitopenia e tromboembolismo arterioso durante il trattamento o il follow-up (infarto del miocardio, ictus ischemico, altro tromboembolismo sistemico).

La durata del trattamento è stata di 12 ± 2 giorni (follow-up a 30 e 60 giorni), negli studi sui pazienti sottoposti a sostituzione del ginocchio (ADVANCE 1 e 2), e di 35 ± 3 giorni (follow-up a 60 e 90 giorni) negli studi sui pazienti sottoposti a sostituzione dell'anca (ADVANCE 3).

ADVANCE 1 (25)

In questo studio, apixaban 2,5mg x 2 è stato confrontato con il dosaggio di enoxaparina in uso in US (30 mg ogni 12 ore con inizio post-intervento). Entrambi i trattamenti sono stati somministrati 12 – 24 ore (media $20,3\pm 3,5$ ore) dopo l'intervento e continuati per 10-14 giorni. I gruppi di trattamento avevano caratteristiche demografiche e cliniche simili. Visite di follow-up sono state eseguite a 60 giorni. L'età media dei pazienti era di circa 66 anni.

Nello studio ADVANCE 1, apixaban 2,5 mg x 2 non ha raggiunto i criteri pre-specificati per la non inferiorità per l'endpoint primario (TVP asintomatica e sintomatica, EP non fatale, e mortalità da qualunque causa). Il tasso di eventi dell'outcome primario si è verificato nel 9,0% dei pazienti trattati con apixaban rispetto all'8,8% dei soggetti trattati con enoxaparina; (RR 1,02 IC 96% 0,78-1,32; P=0,06 per la non inferiorità).

Sanguinamenti maggiori si sono osservati nello 0,7% di pazienti trattati con apixaban e nell'1,4% dei pazienti nel gruppo enoxaparina (P = 0,053). Il composito di sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti si è osservato nel 2,9% di pazienti del gruppo apixaban e nel 4,3% di pazienti del gruppo enoxaparina (P = 0,03). Non si sono osservate significative alterazioni dei parametri di funzionalità epatica. Eventi tromboembolici arteriosi si sono osservati nello 0,1% dei pazienti trattati con apixaban e nello 0,4% dei pazienti del gruppo enoxaparina. Un totale di 9 decessi si sono osservati durante il trattamento e il follow-up (3 nel braccio apixaban e 6 nel gruppo enoxaparina). L'EP è stata aggiudicata come causa di decesso in 4 pazienti (2 per ogni gruppo di trattamento).

ADVANCE 2 (26)

In questo studio 3057 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione del ginocchio, sono stati randomizzati a ricevere apixaban 2,5 mg due volte al giorno, iniziato 12-24 ore dopo la chirurgia (la prima dose è stata somministrata in media 19 ore dopo la chiusura della ferita chirurgica), e enoxaparina 40 mg al giorno, iniziata 12 ore prima dell'intervento. La durata del trattamento è stata di 12 ± 2

giorni. La presenza o l'assenza di TVP asintomatica al termine del periodo di trattamento previsto è stata valutata mediante venografia bilaterale eseguita tra il giorno 10 e il giorno 14 (il giorno dell'intervento era considerato il giorno 1). I gruppi di trattamento avevano caratteristiche demografiche e cliniche simili. L'età media dei pazienti era di 66 anni.

Apixaban è risultato superiore a enoxaparina nella prevenzione dell'outcome primario di efficacia rappresentato da tutto il TEV e i decessi da qualunque causa (RR: 0,62; IC al 95%: 0,51-0,74; $p < 0,0001$ per la non inferiorità e per la superiorità). La riduzione assoluta del rischio è stata del 9,3% (IC al 95%: 5,8-12,7) a favore di apixaban. Una maggiore efficacia di apixaban, rispetto a enoxaparina, si è osservata anche nella prevenzione dell'outcome secondario di TEV maggiore (RR 0,50; IC al 95%: 0,26-0,97; $p = 0,0186$ per la superiorità; riduzione assoluta del rischio 1,04%). Le percentuali di TEV sintomatico e decesso correlato a TEV non sono risultate differenti tra i gruppi di trattamento); 1458 (95%) dei 1528 pazienti trattati con apixaban e 1469 (96%) dei 1529 pazienti trattati con enoxaparina hanno completato i 60 giorni di follow-up dopo l'ultima dose del farmaco. Un TEV sintomatico è stato osservato durante il follow-up in cinque (<1%) dei 1458 pazienti trattati con apixaban e in due (<1%) dei 1469 pazienti trattati con enoxaparina.

La frequenza di eventi emorragici maggiori non è risultata differente tra i gruppi di trattamento (0,6% con apixaban e 0,9% con enoxaparina). Cinque dei nove eventi emorragici maggiori con apixaban si sono verificati prima della somministrazione della prima dose. Nessuno è risultato correlato ad anestesia spinale o epidurale. L'outcome composito dei sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti non è risultato differente tra i gruppi (3,5% con apixaban e 4,8% con enoxaparina). Alterazioni dei parametri di funzionalità epatica si sono verificate in meno del 1% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento. Le conclusioni di questo studio suggeriscono che apixaban alla dose di 2,5 mg di x 2, iniziato la mattina dopo l'intervento di sostituzione totale di ginocchio, rappresenta un'alternativa orale vantaggiosa e più efficace rispetto a 40 mg al giorno di enoxaparina senza aumentare il rischio di sanguinamenti.

ADVANCE 3 (27)

Questo studio è stato condotto su 5407 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione dell'anca, che sono stati randomizzati a ricevere apixaban 2,5 mg due volte al giorno, iniziato 12-24 ore dopo la chirurgia (la prima dose è stata somministrata in media $19,0 \pm 4,6$ ore dopo la chiusura della ferita chirurgica), e enoxaparina 40 mg al giorno, iniziata circa 12 ore prima dell'intervento (media $13,6 \pm 2,1$ ore). Il trattamento è stato proseguito per 32-38 giorni e al termine di questo è stata eseguita una venografia bilaterale. Visite di follow-up sono state eseguite a 65 e a 95 giorni dopo l'intervento. I gruppi di trattamento avevano caratteristiche demografiche e cliniche simili. L'età media dei pazienti era di circa 60 anni.

L'outcome primario di efficacia si è registrato nell'1,4% (27/1949) dei pazienti trattati con apixaban e nel 3,9% (74/1917) dei pazienti trattati con enoxaparina (RR con apixaban, 0,36; 95% IC, 0,22 – 0,54; $P < 0,001$ per la non inferiorità e per la superiorità). La riduzione assoluta del rischio è stata del 2,5%. Anche il TEV maggiore si è osservato in un numero significativamente inferiore di pazienti che avevano ricevuto una tromboprofilassi prolungata con apixaban (0,5%) rispetto ai pazienti trattati con enoxaparina (1,1%) (RR 0,40; 95% IC, 0,15 - 0,80; $P < 0,001$ per la non inferiorità e $P = 0,01$ per la superiorità). La riduzione assoluta del rischio è stata 0,7%. Tale riduzione del rischio si traduce nella prevenzione di un ulteriore episodio di TEV maggiore per 147 pazienti trattati con apixaban rispetto ad enoxaparina.

La frequenza di eventi emorragici maggiori non è risultata differente tra i gruppi di trattamento (0,8% con apixaban e 0,7% con enoxaparina). Tredici dei 22 eventi emorragici maggiori con apixaban si sono verificati prima della somministrazione della prima dose, pertanto la percentuale di sanguinamento maggiore comparso dopo la prima dose di apixaban è stata di 0,3%. Nessuno evento emorragico è risultato correlato ad anestesia spinale o epidurale. L'outcome composito dei sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti si è osservato nel 4,8% dei pazienti trattati con apixaban e nel 5,0% dei pazienti nel gruppo enoxaparina. Alterazioni dei parametri di funzionalità epatica si sono verificate in circa lo 0,4% nel gruppo apixaban e lo 0,2% nel gruppo enoxaparina. Le conclusioni dello studio ADVANCE 3 suggeriscono che apixaban alla dose di 2,5 mg x 2, iniziato dopo l'intervento di sostituzione totale di anca è superiore a enoxaparina 40 mg al giorno, prevenendo un episodio di TEV maggiore per ogni 147 pazienti trattati, senza aumentare il rischio di sanguinamento.

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di un'analisi combinata degli studi ADVANCE 2 e ADVANCE 3 (28). Lo scopo di tale analisi era quello di fornire una stima accurata sull'incidenza di TEV maggiore utilizzando i dati degli studi ADVANCE 2 e 3 in cui apixaban 2,5 mg x 2 è stato confrontato con lo stesso regime posologico di enoxaparina (40 mg/die). Inoltre tale analisi ha voluto fornire una stima più accurata anche dell'incidenza di sanguinamenti, includendo anche i sanguinamenti al sito chirurgico, per poter ottenere una valutazione del profilo rischio-beneficio che fosse di supporto ai chirurghi ortopedici nella loro pratica clinica.

Un totale di 8464 pazienti sono stati randomizzati negli studi ADVANCE 2 (chirurgia sostitutiva di ginocchio) e ADVANCE 3 (chirurgia sostitutiva dell'anca); la prima dose di apixaban è stata somministrata 12-24 ore dopo la chiusura della ferita chirurgica, generalmente la mattina successiva all'intervento. Eventuali cateteri intratecali o epidurali sono stati rimossi almeno 5 ore prima della prima dose post-intervento di farmaco. Il trattamento è stato proseguito per 10-14 giorni nell'ADVANCE 2 e 32-38 giorni nell'ADVANCE 3, in accordo con quanto raccomandato dalle linee

guida ACCP (2). Lo studio ADVANCE 1 non è stato incluso nell'analisi in quanto in questo è stato utilizzato un diverso regime posologico di enoxaparina (30 mg ogni 12 ore con inizio post-intervento). L'analisi ha valutato come outcome principale di efficacia il TEV maggiore e come outcome di sicurezza e tollerabilità sono stati inclusi tutti i pazienti randomizzati che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. Episodi di TEV maggiore si sono verificati nello 0,7% (23/3394) dei pazienti trattati con apixaban e nell' 1,5% (51/3394) dei pazienti del gruppo enoxaparina ($p < 0,0001$ per la non inferiorità e $p = 0,001$ per la superiorità). Nei 60 giorni di follow-up episodi di TEV sintomatico si sono verificati nello 0,1% di pazienti del gruppo apixaban e nello 0,2% di pazienti del braccio enoxaparina ($p = 0,40$). Sanguinamenti maggiori si sono osservati nello 0,7% di pazienti del gruppo apixaban rispetto allo 0,8% di pazienti nel braccio enoxaparina. Sanguinamenti al sito chirurgico che hanno richiesto un intervento medico o un re-intervento si sono verificati nello 0,05% di pazienti trattati con apixaban e nello 0,02% di pazienti del gruppo enoxaparina.

Un totale di 11 pazienti sono deceduti durante il periodo di trattamento e il follow-up nei 2 studi e la differenza nel numero di decessi tra apixaban e enoxaparina non era significativa ($p = 0,23$).

I risultati di questa analisi indicano che apixaban è più efficace di enoxaparina 40 mg/die nel prevenire gli episodi di TEV maggiore ($p = 0,001$) dopo chirurgia sostitutiva di ginocchio o dell'anca, senza aumentare il rischio di complicanze emorragiche. L'uso di apixaban, rispetto a 40 mg/die di enoxaparina previene un episodio di TEV maggiore ogni 125 pazienti trattati.

Questi risultati indicano che la terapia con apixaban ha un profilo beneficio-rischio favorevole rispetto a enoxaparina 40 mg/die. Un vantaggio clinico di apixaban per chirurghi ortopedici e anestesisti è l'inizio 12-24 ore post-intervento che può rappresentare una forma di tromboprofilassi più maneggevole sia nella fase ospedaliera che dopo la dimissione.

APIXABAN NELLA PRATICA CLINICA

Apixaban ha alcune caratteristiche che rendono il suo impiego particolarmente vantaggioso per l'ortopedico, quali:

- la possibilità di essere somministrato per via orale 12-24 ore dopo l'intervento, senza necessità di monitoraggio di laboratorio.
- una bassa possibilità di interferenza con il cibo e con numerosi farmaci
- un profilo di efficacia e sicurezza favorevole anche in popolazioni speciali (anziani, obesi, pazienti con insufficienza renale lieve e moderata ed epatica). Infatti, l'età e il sesso non hanno una significativa influenza sulla efficacia e sulla sicurezza della dose approvata di apixaban e il farmaco non richiede aggiustamenti posologici in questi contesti. Inoltre, la dose di apixaban non deve essere ridotta in presenza di insufficienza renale lieve e moderata (clearance creatinina 30-80 ml/min)

mentre si raccomanda cautela nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance creatinina 15 - 29 ml/min). Apixaban non è raccomandato nei pazienti con clearance creatinina < 15 ml/min.

- i cateteri epidurali o intratecali a permanenza devono essere rimossi almeno 5 ore prima della prima dose di apixaban. Non c'è esperienza clinica con l'uso di apixaban con cateteri intratecali o epidurali a permanenza. Nel caso ci fosse questa necessità, e in base ai dati di farmacocinetica, deve trascorrere un intervallo di tempo di 20-30 ore (cioè 2 volte l'emivita) tra l'ultima dose di apixaban e la rimozione del catetere, e deve essere omessa almeno una dose prima della rimozione del catetere. La dose successiva di apixaban deve essere somministrata almeno 5 ore dopo la rimozione del catetere.

Sebbene non esista un antidoto validato da impiegare nella pratica clinica quotidiana, studi condotti su altri inibitori diretti del FXa suggeriscono come sia i concentrati di complesso protrombinico (PCC) (29,30) che i concentrati di complesso protrombinico attivati (FEIBA) e il rVIIa (30), possono esercitare un "reverse" efficace della anticoagulazione indotta dagli inibitori del FXa.

In attesa di studi dedicati, in caso di complicanza emorragica maggiore durante trattamento con apixaban e fallimento dei provvedimenti emostatici generali (ritardo della somministrazione oppure sospensione del farmaco, compressione meccanica, intervento chirurgico, somministrazione di emoderivati), andrebbe considerata, pur in mancanza di alcuna esperienza con apixaban, la possibilità di somministrare PCC, FEIBA oppure rVIIa.

CONCLUSIONI

Gli inibitori selettivi del fattore Xa rappresentano, insieme agli inibitori della trombina, la nuova frontiera nell'ambito della anticoagulazione orale. Apixaban è un nuovo inibitore orale selettivo del fattore Xa che ha recentemente ricevuto l'approvazione per l'utilizzo clinico per la profilassi del TEV in chirurgia protesica elettiva d'anca e di ginocchio. Per questa indicazione apixaban si somministra alla dose di 2,5 mg due volte al giorno, iniziando la terapia 12-24 ore dopo l'intervento. Tale regime di dosaggio è stato selezionato sulla base dei risultati di studi di *dose ranging* al fine di ottimizzare il profilo rischio-beneficio per il paziente.

Negli studi sulla profilassi del TEV in chirurgia ortopedica, apixaban ha dimostrato, rispetto a enoxaparina 40 mg una volta al giorno, un'efficacia significativamente superiore nel ridurre gli eventi TEV, inclusa la prevenzione del TEV maggiore (TVP prossimale, EP non fatale e morte TEV-correlata), senza aumentare il rischio emorragico,

In conclusione apixaban costituisce indubbiamente un'interessante innovazione nella terapia anticoagulante e rappresenta un'opzione terapeutica di dimostrata efficacia e sicurezza per la tromboprofilassi nella chirurgia ortopedica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost* 2007;98:756–764
- 2) Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8thEdition). *Chest* 2008;133:381S–453S
- 3) Januel JM, Chen G, Ruffieux C et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis. *JAMA* 2012; 307: 294-303
- 4) Mismetti P, Laporte S, Zufferey P et al. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2004;2:1058-1070
- 5) Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. 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;162:1833–1840
- 6) Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomized trials. *Lancet* 2001; 358:9–15
- 7) NICE. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. [Internet] 2010.<http://guidance.nice.org.uk/CG92/Guidance>
- 8) Parvizi J, Azzam K, Rothman RH. Deep Venous Thrombosis Prophylaxis for Total Joint Arthroplasty: American Academy of Orthopaedic Surgeons Guidelines. *J Arthroplasty* 2008;23:2-5
- 9) Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338S–400S.
- 10) Gruppo di lavoro per le linee guida sul tromboembolismo venoso della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi. Linee guida per la diagnosi, la profilassi e la terapia del tromboembolismo venoso. *Haematologica* 2003; 88 (S18): 28-46
- 11) Friedman RJ, Gallus AS, Cushner FD et al. Physician compliance with guidelines for deep-vein thrombosis prevention in total hip and knee arthroplasty. *Curr Med Res Opin* 2008;24:87–97.
- 12) Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8thEdition). *Chest* 2008;133:340-380
- 13) Ageno W, Prisco D. La profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore elettiva: il ruolo di dabigatran. *Approfondimenti Siset* 1/2009

- 14) Imberti D, Prisco D. La profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore elettiva: il ruolo di rivaroxaban. *Approfondimenti Siset* 2/2009
- 15) Randelli F, Biggi F, Della Rocca G et al. Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in hip and knee replacement and in femoral neck fracture surgery. *J Orthop Traumatol*. 2011;12:69-76.
- 16) Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e278S-325S
- 17) Pellegrini VD, Donaldson CT, Farber DC, et al. Prevention of readmission for venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 2005;441:56-62.
- 18) Pellegrini VD, Donaldson CT, Farber DC, et al. The Mark Coventry Award: prevention of readmission for venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 2006;452:21-27.
- 19) Imberti D, Bianchi C, Zambon A, et al. Venous thromboembolism after major orthopaedic surgery: a population-based cohort study. *Intern Emerg Med*. 2011 Mar 26. [Epub ahead of print]
- 20) Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:141S-159S.
- 21) Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent gamma-carboxylation. *Blood* 1990;75:1753-1762.
- 22) Eliquis, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto; available online at Website www.ema.europa.eu; last accessed 24/01/2012
- 23) EMA EPAR for Eliquis available online at Website www.ema.europa.eu; last accessed 24/01/2012
- 24) Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2368-75.
- 25) Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361: 594-604.
- 26) Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807-15.
- 27) Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban compared with enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010b;363:2487-2498

- 28) Raskob GE et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement. Pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 TRIALS. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94-B:257–64.
- 29) Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573–1579.
- 30) Fukuda T et al. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost* 2012; 107: 253–259.

DICHIARAZIONE

“*Aggiornamenti Siset*” pubblica monografie che trattano aspetti di prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie emorragiche e trombotiche e della patologia cardiovascolare. Ciascuna monografia viene affidata dal Comitato Esecutivo della Siset ad uno o più esperti, scelti fra gli associati. I manoscritti, prodotti a titolo gratuito dagli autori, vengono pubblicati, dopo revisione redazionale da parte del Comitato Esecutivo, nel sito della Società, che ne acquisisce i diritti di proprietà intellettuale.

Il contenuto delle monografie rappresenta le opinioni degli autori e la loro pubblicazione non deve intendersi come un’approvazione ufficiale di Siset. Gli autori hanno dichiarato ogni potenziale conflitto di interesse, come riportato nelle singole pubblicazioni.

Gli argomenti vengono scelti su proposta sia dei soci che di enti ed associazioni pubbliche o private, che abbiano interesse a diffondere le conoscenze scientifiche nell’ambito dell’emostasi. La diffusione degli “*Aggiornamenti Siset*” potrà essere autorizzata a terzi previo l’acquisto del diritto non esclusivo alla distribuzione e la copertura dei costi di stampa.

Stampa e distribuzione resa possibile grazie a BRISTOL-MYERS SQUIBB/PFIZER.