

# La profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore: il ruolo di rivaroxaban

Davide Imberti\*, Domenico Prisco\*\*

*\*Centro Emostasi e Trombosi, Ospedale Civile, Piacenza*

*\*\* Dipartimento di Area Critica Medico-chirurgica, Università di Firenze*

## **Board editoriale**

**Domenico Prisco**

**Giancarlo Agnelli**

**Marco Cattaneo**

**Maria Benedetta Donati**

## **Comitato Esecutivo Siset (2008-2010)**

Gualtiero Palareti, presidente, Bologna

Domenico Prisco, past president, Firenze

Francesco Rodeghiero, vicepresidente, Vicenza

Elvira Grandone, San Giovanni Rotondo

Davide Imberti, Piacenza

Pasquale Pignatelli, Roma

Armando Tripodi, Milano

Alfonso Iorio, segretario, Perugia



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

PRESIDENTE: GUALTIERO PALARETI

VICEPRESIDENTE: FRANCESCO RODEGHIERO

PAST PRESIDENT: DOMENICO PRISCO

CONSIGLIERI: ELVIRA GRANDONE, DAVIDE IMBERTI, PASQUALE PIGNATELLI, ARMANDO TRIPODI

SEGRETARIO: ALFONSO IORIO

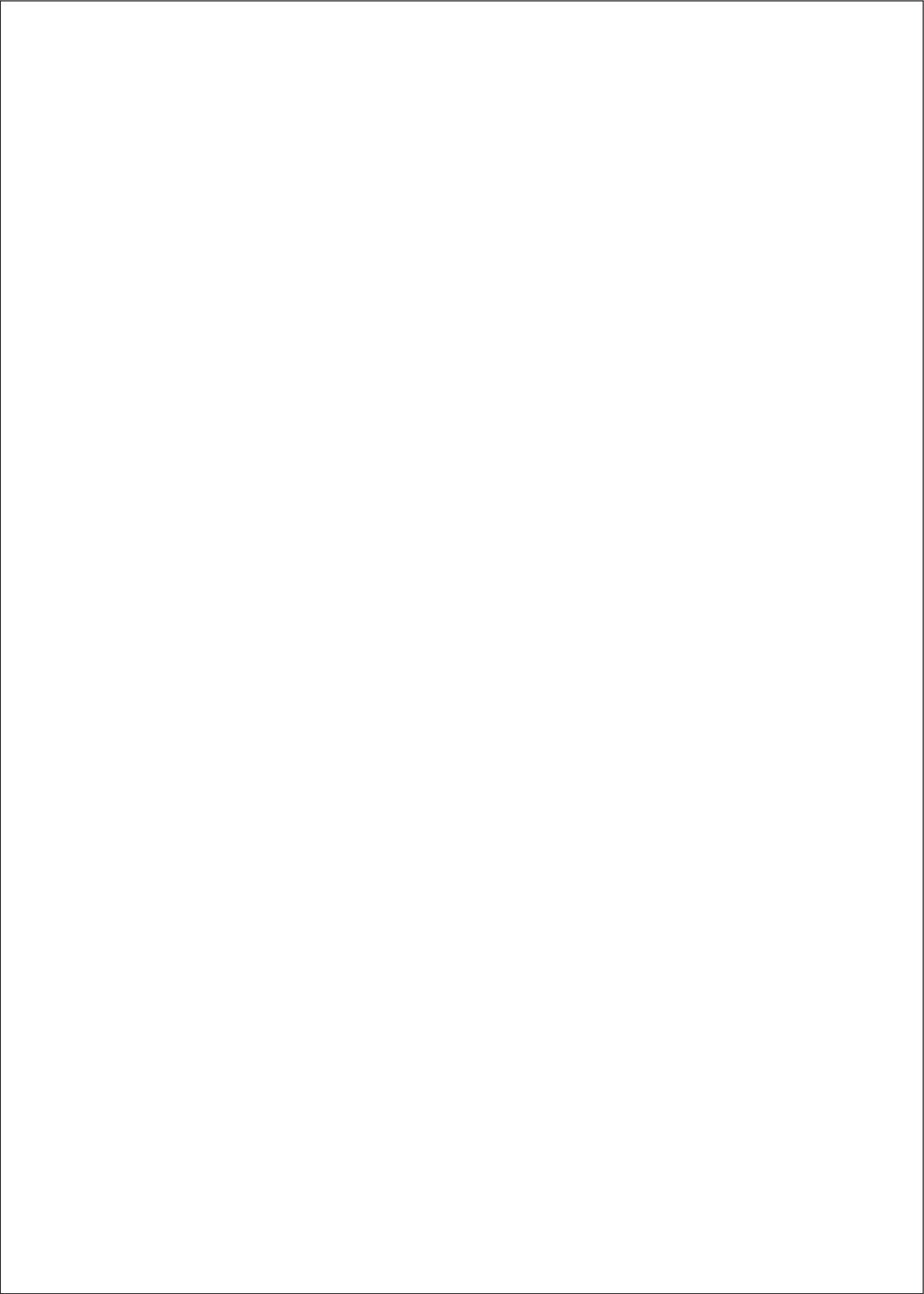
---

## La profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore: il ruolo di rivaroxaban

Davide Imberti\*, Domenico Prisco\*\*

\* Centro Emostasi e Trombosi, Ospedale Civile, Piacenza

\*\* Dipartimento di Area Critica Medico-chirurgica, Università di Firenze



# **STATO DELL'ARTE SULLA PROFILASSI DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE**

## *INTRODUZIONE*

I pazienti sottoposti a procedure di chirurgia ortopedica maggiore risultano tra le categorie a maggior rischio di tromboembolismo venoso (TEV), cioè di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP) (1). Infatti, in assenza di misure di profilassi antitrombotica, l'incidenza di TVP dopo interventi di protesi d'anca e di ginocchio varia dal 40% al 60%, con una frequenza di TVP prossimale (ossia di una trombosi localizzata nel distretto venoso femoro-popliteo) compresa tra il 10% e il 30% ed 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). Pertanto, i dati relativi alla sostituzione totale d'anca non dovrebbero essere estrapolati alla sostituzione totale di ginocchio. Non di rado, inoltre, 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. Una variabile rilevante infine per definire il rischio di TEV nella chirurgia di ginocchio 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.

## *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 (3).

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'enoxaparina (seppur con un incremento del rischio emorragico) (4).

Come accennato, in Europa la profilassi del TEV in ortopedia era inizialmente condotta con ENF. Tuttavia, 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 antagonisti della vitamina K. L'enoxaparina 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 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 antagonisti della vitamina K e dell'ENF a dosi fisse. L'associazione con calze elastiche potrebbe ulteriormente ridurre l'incidenza di TVP senza aumentare il rischio emorragico; le calze elastiche quando impiegate da sole hanno al contrario una efficacia sicuramente non ottimale. L'uso degli antagonisti della vitamina K, 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.

Per quanto riguarda fondaparinux per l'artroprotesi elettiva d'anca, una superiore efficacia è risultata statisticamente significativa nei confronti dell'enoxaparina somministrata secondo l'uso europeo (enoxaparina 4000 U ogni 24 ore iniziando la sera prima dell'intervento) nello studio EPHEsus (9), mentre non ha raggiunto la significatività statistica nei confronti della modalità utilizzata in Nord-America, cioè 3000 U ogni 12 ore iniziando il giorno dopo l'intervento. La profilassi con fondaparinux 2,5 mg al dì veniva cominciata sempre  $6 \pm 2$  ore dalla fine dell'intervento chirurgico. In particolare, nello studio europeo, condotto su 2309 pazienti, i tassi di TVP asintomatiche erano del 4% e del 9%, rispettivamente con fondaparinux e con enoxaparina, mentre quelli delle TVP prossimali erano del 1% e del 2% (riduzioni in entrambi i casi statisticamente significative). Fondaparinux alla dose di 2,5 mg/die iniziato a distanza di  $6 \pm 2$  ore dopo l'inizio dell'intervento è stato confrontato con enoxaparina 30 mg x 2, iniziata  $12 \pm 2$  ore dopo l'intervento nello studio Pentamaks (11) condotto su 1049 pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio. Una flebografia, eseguita tra il giorno 5 e 11, ha evidenziato una minore incidenza di TEV nel gruppo trattato con fondaparinux rispetto a quello dell'enoxaparina con una riduzione relativa del rischio superiore al 50%. Il TEV (definito come TVP diagnosticata con flebografia, TVP sintomatica o EP sintomatica) si è ridotto dal 27,8% nel gruppo enoxaparina al 12,5% nel gruppo fondaparinux (RR 0,45), anche se la riduzione era interamente sostenuta da quella delle TVP flebografiche. Tuttavia, i sanguinamenti maggiori sono stati più frequenti con il fondaparinux (2,1% contro 0,2%).

In base ad ulteriori studi che hanno dimostrato che l'efficacia di fondaparinux è conservata anche iniziando il trattamento fino a 24 ore dall'intervento, le linee guida ACCP del 2008 raccomandano una finestra di 6-24 ore per l'inizio della profilassi con questo farmaco (2). Si ritiene comunque che, laddove possibile, si debba iniziare la profilassi al più presto dopo la sesta ora dall'intervento.

Nonostante singole segnalazioni di efficacia dei mezzi fisici, le linee guida internazionali più recenti non li considerano 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 compressione pneumatica intermittente (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, 10). Le calze elastiche sono efficaci nel ridurre la TVP nei pazienti ospedalizzati, ma vi sono pochi studi metodologicamente adeguati relativi al 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 (5). 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 una 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, 10). Tuttavia, le recenti linee guida dell'ACCP (2) suggeriscono anche per pazienti sottoposti a protesi di ginocchio una profilassi prolungata, pur se con una forza di raccomandazione inferiore rispetto a quanto previsto per l'anca.

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 più recenti linee guida prodotte dalla Consensus Conference



sull'impiego delle terapie antitrombotiche e trombolitiche e patrocinate dall'American College of Chest Physicians (ACCP), nell'ultima edizione pubblicata nel giugno 2008 raccomandano 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 è invece raccomandato un inizio postoperatorio tra le 6 e le 24 ore dopo la chirurgia. Per il warfarin, infine, è possibile somministrare la prima dose prima dell'intervento o la sera dell'intervento stesso. Ovviamente, sia EBPM che fondaparinux sono farmaci somministrati per via sottocutanea a dosi profilattiche fisse, mentre il warfarin è l'unico farmaco disponibile tra quelli raccomandati ad essere somministrato per via orale, ma richiede il continuo aggiustamento del dosaggio in base ai valori dell'International Normalized Ratio (INR) che deve essere portato entro un range terapeutico (fra 2 e 3).

### *LA PROFILASSI NEL MONDO REALE*

Sebbene le linee guida patrocinate dall'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 da quelle dell'ACCP. E' il caso, per esempio, delle linee guida dell'American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) (6), 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 (7). Un'altra differenza tra le linee guida ACCP e le linee guida AAOS è nella durata della profilassi: le linee guida AAOS raccomandano 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). La Siset ha rilasciato raccomandazioni per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore nell'ambito del documento sul TEV prodotto nel 2003 (8). 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 della raccomandazioni disponibili. I dati del Global Orthopaedic Registry, registro internazionale relativo alla 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; questo dato è 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 (12). Questa 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 monitoraggio 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 (13). 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 le raccomandazioni del gruppo Gestione del Rischio Clinico della Regione Toscana (consultabili sui rispettivi siti regionali).

La recente disponibilità di dabigatran (14) e di rivaroxaban ha arricchito l'armamentario terapeutico con prevedibili positive ricadute sul miglioramento della profilassi del TEV in questo ambito.

## **RIVAROXABAN PER LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE**

### *LO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI*

I pazienti che si sottopongono ad interventi di chirurgia protesica d'anca e di ginocchio hanno un rischio particolarmente alto di tromboembolismo venoso (TEV) e una tromboprofilassi sistematica è diventata negli ultimi 20 anni lo standard di riferimento (1,2,15,16). Diverse ricerche hanno dimostrato che la incidenza di trombosi venosa profonda (TVP) venografica e di TVP prossimale in seguito ad interventi di chirurgia ortopedica maggiore in pazienti che non si sottopongono a tromboprofilassi sono rispettivamente del 41-85% e del 5-36%, con il tasso di embolia polmonare (EP) che va dallo 0,9 al 10% (2). L'introduzione dell'uso routinario di tromboprofilassi in questi pazienti ha ridotto la incidenza di TEV, anche se il rischio di TVP prossimale è ancora del 5-7% e il TEV sintomatico continua ad essere riportato tra l'1,3 e il 10% dei pazienti entro 3 mesi dopo l'intervento (17,18).

Ad oggi gli anticoagulanti disponibili includono sia farmaci parenterali che orali (2). Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) hanno ormai sostituito nella pratica clinica la eparina non-frazionata (ENF); infatti esse sono più facili da gestire ed importanti meta-analisi (che hanno incluso studi di confronto tra EBPM ed eparina non frazionata) indicano che le prime sono più efficaci e sicure (19). Più recentemente è stato approvato l'utilizzo del fondaparinux (un inibitore sintetico indiretto del fattore Xa) nella prevenzione di TEV nella chirurgia ortopedica maggiore (20). Peraltro sia le EBPM che il fondaparinux devono essere somministrati per via parenterale; talora quindi il loro impiego può essere problematico, specialmente per lunghi periodi di utilizzo oppure nel paziente ambulatoriale. Inoltre l'uso sia della ENF che delle EBPM è associato al possibile sviluppo della trombocitopenia, che a sua volta è caratterizzata da un aumentato rischio di trombosi venosa e arteriosa (13). Fino a tempi molto recenti, gli antagonisti della vitamina K, come il warfarin, erano l'unica forma di anticoagulante orale disponibile per uso clinico. Tuttavia, 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 inte-

razioni con altri farmaci e con il cibo (21). Negli ultimi anni quindi la ricerca clinica ha orientato i propri sforzi alla identificazione, allo sviluppo e alla validazione di nuovi farmaci anticoagulanti con caratteristiche migliorative rispetto a quelli in uso, in termini sia di efficacia che di sicurezza e maneggevolezza.

La prima caratteristica dei nuovi anticoagulanti è la selettività del meccanismo di azione; infatti, mentre la maggior parte degli anticoagulanti attualmente disponibili inibisce più step della cascata della coagulazione, tutti i nuovi farmaci antitrombotici hanno come bersaglio una singola tappa della cascata coagulativa stessa. Fino ad oggi la ricerca farmacologica si è concentrata soprattutto su inibitori del fattore Xa e inibitori della trombina (22), fattori che sono comuni sia alla via intrinseca che alla via estrinseca e che rivestono quindi un ruolo centrale nella cascata coagulativa.

L'inibizione del fattore Xa (e in particolare la sua inibizione diretta) è considerata una strategia molto attraente per soddisfare l'ancora non raggiunto bisogno di un farmaco anticoagulante che sia efficace, sicuro e di facile gestione (23). Rivaroxaban (BAY 59-7939) è il primo inibitore orale selettivo del fattore Xa sviluppato dalla ricerca clinica (24); questo farmaco ha recentemente ricevuto l'approvazione per l'impiego clinico nella prevenzione del TEV nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio in Canada e nell'Unione Europea. Numerosi studi clinici tuttora in corso stanno inoltre valutando la efficacia e la sicurezza di rivaroxaban nella prevenzione e nella terapia in numerosi ambiti del tromboembolismo sia venoso che arterioso.

### *CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE DI RIVAROXABAN*

Gli studi clinici di fase I hanno mostrato che rivaroxaban è ben tollerato in volontari sani, con un profilo farmacocinetico prevedibile e stabile rispetto alle dosi (25). Inoltre, l'effetto farmacodinamico è prevedibile e riproducibile e le caratteristiche farmacocinetiche consentono una unica somministrazione quotidiana (26). Rivaroxaban viene assorbito nel tratto gastrointestinale, è eliminato principalmente nelle urine ed ha una biodisponibilità superiore all'80% (27-31). Le concentrazioni plasmatiche di farmaco raggiungono il picco dopo 3 o 4 ore; l'emivita di rivaroxaban nel plasma va da 5 a 9 ore negli individui giovani e da 11 a 13 ore nei soggetti anziani (32). Non è necessario alcun monitoraggio di laboratorio e rivaroxaban ha dimostrato una scarsa interazione sia con il cibo che con numerosi farmaci (31, 32).

## *STUDI CLINICI CON RIVAROXABAN CONDOTTI IN CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE*

Per valutare l'efficacia e la sicurezza del rivaroxaban nella chirurgia ortopedica maggiore, sono stati condotti quattro studi di fase II. Due studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di diversi dosaggi di rivaroxaban somministrato due volte al giorno per 5-9 giorni per la prevenzione di TEV in pazienti sottoposti a sostituzione totale dell'anca o sostituzione totale del ginocchio (33-34). Entrambi gli studi hanno esaminato dosi giornaliere totali di 5-60 mg di rivaroxaban e hanno dimostrato che un'ampia variazione di dose (da 5 a 20 mg/die) ha riportato risultati sovrapponibili a quelli dell'enoxaparina alla dose profilattica standard (33-34). Un terzo studio ha dimostrato che il rivaroxaban è efficace somministrato sia due sia una volta al giorno (35), mentre il quarto studio ha mostrato che 10 mg/die di rivaroxaban rappresenta il dosaggio ideale in termini di sicurezza ed efficacia, quando paragonato a 40 mg di enoxaparina in un ampio numero di pazienti sottoposti a protesi d'anca (36). Questi dati sono stati confermati da un'analisi combinata della popolazione dei pazienti arruolati negli studi di fase II, che ha supportato in maniera definitiva la scelta del dosaggio di 10 mg/die di rivaroxaban da impiegare negli studi di fase III (37).

Quattro studi di fase III sono stati condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza del rivaroxaban nella profilassi del TEV nella chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori (Studi RECORD) (38-41). Più di 12.500 pazienti sono stati arruolati in queste quattro sperimentazioni randomizzate, controllate, multicentriche, in doppio cieco, di confronto tra rivaroxaban ed enoxaparina con dosaggi differenti e per diverse durate della terapia.

Tutti i pazienti si sono sottoposti a venografia bilaterale il giorno dopo l'ultima somministrazione del farmaco (o prima se il paziente mostrava sintomi di TVP) e hanno avuto una visita di controllo 30-35 giorni dopo l'ultima somministrazione del farmaco. Inoltre, nel corso dello studio e durante il follow-up, sono stati monitorati gli esami di laboratorio (inclusi gli enzimi epatici) e gli eventi cardiovascolari (38-41).

Gli studi RECORD avevano gli stessi end-point:

l'outcome primario di efficacia era la combinazione di qualsiasi TVP, EP non fatale, e decesso per tutte le cause fino a 30-42 giorni dopo l'intervento (38,39) o entro 13-17 giorni dall'intervento (40,41);

il principale outcome secondario di efficacia era il TEV maggiore, definito

come la combinazione di TVP prossimale, EP non fatale e decesso correlato a TEV;

gli altri outcome di efficacia erano rappresentati dalla incidenza di TVP (qualsiasi trombosi, prossimale o distale), incidenza di TEV sintomatico durante la cura e il follow-up, e il decesso durante il periodo di follow-up.

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 (nel periodo di terapia). L'evento emorragico maggiore era definito come evento emorragico fatale, verificatosi in un organo critico (emorragia retro-peritoneale, intracranica, intraoculare e intraspinale), o un'emorragia con necessità di reintervento o un sanguinamento al di fuori del sito chirurgico che fosse clinicamente evidente e fosse associato ad una caduta del livello dell'emoglobina di almeno 2 g/dL o alla trasfusione di due o più unità di sangue intero o di emazie concentrate. Gli altri outcome di sicurezza includevano qualsiasi sanguinamento durante la terapia, qualsiasi emorragia non maggiore in corso di trattamento, complicazioni emorragiche della ferita (una combinazione di ematoma della ferita e sanguinamento dal sito chirurgico), qualsiasi evento emorragico insorto dopo la prima somministrazione orale di rivaroxaban o placebo e fino a due giorni dopo l'ultima somministrazione, eventi avversi e decesso.

### *RECORD1 trial (38)*

In questo studio, 4541 pazienti sottoposti ad artroplastica elettiva totale dell'anca sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco per 35 giorni rivaroxaban orale (10 mg una volta al giorno, n=2266), iniziando 6-8 ore dopo la sutura della ferita, oppure enoxaparina sottocutanea (40 mg una volta al giorno, n=2275) cominciando 12 h prima dell'intervento.

L'outcome primario di efficacia si è verificato in 18 dei 1595 pazienti (1.1%) nel gruppo rivaroxaban e in 58 di 1558 pazienti (3.7%) nel gruppo enoxaparina, con una differenza statisticamente significativa in favore di rivaroxaban ( $P<0.001$ ).

Il TEV maggiore è insorto in 4 dei 1686 pazienti (0.2%) nel gruppo trattato con rivaroxaban e in 33 dei 1678 pazienti (2.0%) nel gruppo trattato con enoxaparina ( $P<0.001$ ).

I tassi di TEV sintomatico osservati tra i pazienti inclusi nell'analisi di sicurezza sono stati simili nel gruppo rivaroxaban e nel gruppo enoxaparina (rispettivamente 0.3% e 0.5%).

Durante il periodo di terapia, ci sono stati quattro decessi in ogni gruppo (0.2%). Sulla base dell'aggiudicazione, nel gruppo rivaroxaban, due decessi erano probabilmente da attribuire a TEV, e due decessi non erano invece correlati a TEV; nel gruppo enoxaparina, un decesso era da attribuire a TEV, e tre decessi non erano correlati a TEV.

Durante il periodo di follow-up, nel gruppo rivaroxaban, un paziente ha avuto una TVP sintomatica prossimale e uno è deceduto per cause non correlate a TEV; nel gruppo enoxaparina, tre pazienti hanno avuto una TVP sintomatica prossimale e un paziente ha avuto una TVP distale. Durante il periodo di follow-up, ci sono stati otto eventi cardiovascolari nel gruppo rivaroxaban (2 decessi, 2 attacchi ischemici e 4 infarti miocardici) e un decesso cardiovascolare nel gruppo enoxaparina. Durante la terapia si è verificato un aumento del livello di alanino-aminotransferasi plasmatica (più di tre volte superiore al limite del range di normalità) nel 2% dei pazienti del gruppo rivaroxaban, e del 2.7% nel gruppo enoxaparina; tutti questi incrementi delle transaminasi si sono peraltro completamente risolti spontaneamente entro la fine del periodo di follow-up.

Il tasso di eventi emorragici maggiori, l'incidenza combinata di eventi emorragici maggiori e clinicamente significativi e eventi emorragici non maggiori, la necessità di drenaggio e trasfusioni di sangue e la quantità di sangue trasfuso sono stati simili nei due gruppi di trattamento.

### *RECORD2 trial (39)*

In questo studio, 2509 pazienti sottoposti ad artroplastica elettiva totale d'anca sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco 10 mg di rivaroxaban al giorno per via orale (n=1252) per 31-39 giorni, iniziando 6-8 h dopo la sutura della ferita oppure 40 mg di enoxaparina sottocutanea al giorno (n=1257) per 10-14 giorni, iniziando 12 ore prima dell'intervento.

L'outcome primario di efficacia si è registrato in un numero decisamente inferiore di pazienti trattati con una tromboprofilassi prolungata con rivaroxaban (17/864 pazienti – 2%) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto enoxaparina a breve termine (81/869 pazienti – 9.3%,  $P < 0.0001$ ), dimostrando la superiorità della terapia protratta con rivaroxaban.

Anche il TEV maggiore è insorto in un numero decisamente inferiore di pazienti che avevano ricevuto una tromboprofilassi prolungata con rivaroxaban (6/961 pazienti – 0.6%) rispetto a quelli che avevano ricevuto enoxaparina a breve termine (49/962 pazienti – 5.1%), dimostrando una differenza statisticamente significativa in favore di rivaroxaban ( $P < 0.0001$ ).



Il tasso di TEV sintomatico osservato durante il periodo di trattamento attivo era anche esso significativamente inferiore nei pazienti che avevano ricevuto rivaroxaban rispetto a quelli che avevano ricevuto enoxaparina (0,2% vs 1,2%,  $P=0,004$ ), mentre quello rilevato durante il follow-up era simile nei due gruppi. Durante la terapia si sono verificati due decessi nel gruppo rivaroxaban, giudicati riconducibili a cause cardiovascolari, e sei nel gruppo enoxaparina giudicati come segue: un decesso correlato a PE, quattro non correlati a TEV, e uno inspiegato. Durante il periodo di follow-up, due pazienti nel gruppo enoxaparina e placebo sono deceduti (un decesso è stato giudicato come correlato a PE e l'altro è rimasto inspiegato).

L'incidenza di eventi avversi è stata simile nei pazienti che hanno ricevuto tromboprolifassi prolungata con rivaroxaban e enoxaparina a breve termine; in particolare, eventi emorragici maggiori sono insorti in un paziente per ogni gruppo, complicazioni emorragiche della ferita, necessità di drenaggio e trasfusioni di sangue e la quantità di sangue trasfuso sono stati equivalenti nei due gruppi.

Un aumento del livello di alanina-aminotransferasi plasmatica (più di tre volte superiore al range di normalità) durante la terapia è insorto nel 1,6% dei pazienti nel gruppo rivaroxaban e nel 4,7% di quelli del gruppo enoxaparina; tutti questi incrementi delle transaminasi si sono peraltro completamente risolti spontaneamente entro la fine del periodo di follow-up, ad eccezione di un paziente trattato con enoxaparina in cui è stata diagnosticata una colecistite (paziente peraltro perso al follow-up).

### *RECORD3 trial (40)*

In questo studio, 2531 pazienti sottoposti ad artroplastica totale del ginocchio sono stati randomizzati a ricevere per 10-14 giorni rivaroxaban orale (10 mg al giorno,  $n=1254$ ), iniziando 6-8 h dopo la sutura della ferita, oppure enoxaparina sottocutanea (40 mg al giorno,  $n=1277$ ), iniziando 12 ore prima dell'intervento.

L'outcome primario di efficacia si è registrato in un numero decisamente inferiore di pazienti trattati con rivaroxaban (79/824 pazienti – 9,6%) rispetto a quelli trattati con enoxaparina (166/878 pazienti – 18,9%,  $P<0,001$ ).

Il TEV maggiore è insorto nel 1% dei pazienti (9/908) nel gruppo rivaroxaban e nel 2,6% dei pazienti (24/925) del gruppo enoxaparina, con una differenza statisticamente significativa a vantaggio dei pazienti trattati con rivaroxaban ( $P=0,01$ ). Anche l'incidenza di TEV sintomatico durante il periodo di

terapia è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con rivaroxaban (8/1201 pazienti – 0.7%) rispetto a quello trattato con enoxaparina (24/1217 pazienti, 2.0%;  $P=0.005$ ). L'incidenza di TEV sintomatico durante il periodo di follow-up è stata simile nei due gruppi (gruppo rivaroxaban, 0.4%; gruppo enoxaparina, 0.2%).

Durante il periodo della terapia, non ci sono stati decessi o casi di EP nel gruppo rivaroxaban, mentre ci sono stati due decessi a causa sconosciuta e quattro casi di EP nel gruppo enoxaparina; durante il periodo di follow-up, ci sono stati quattro decessi a causa sconosciuta nel gruppo enoxaparina.

L'incidenza di eventi avversi è stata simile nei pazienti che hanno ricevuto la tromboprofilassi con rivaroxaban e con enoxaparina: eventi emorragici maggiori sono insorti in un paziente per ogni gruppo, complicazioni emorragiche della ferita, necessità di drenaggio e trasfusioni di sangue e la quantità di sangue trasfuso sono stati sovrapponibili nei due gruppi.

L'incidenza di aumento del livello di alanina-aminotransferasi plasmatici (più di tre volte superiore del limite del range di normalità) durante la terapia è stata simile nei gruppi rivaroxaban e enoxaparina (1.7%); tutti questi incrementi delle transaminasi si sono peraltro completamente risolti spontaneamente entro la fine del periodo di follow-up.

#### *RECORD4 trial (41)*

In questo studio, 3148 pazienti sottoposti a sostituzione elettiva totale del ginocchio sono stati randomizzati a ricevere per 10-14 giorni rivaroxaban orale (10 mg una volta al giorno) iniziando 6-8 h dopo la chiusura della ferita chirurgica, oppure enoxaparina (30 mg due volte al giorno), iniziando 12-14 ore dopo la chiusura della ferita.

L'incidenza dell'endpoint primario di efficacia è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con rivaroxaban rispetto a quello trattato con enoxaparina (rispettivamente 6.9% vs 10.1%;  $P=0.012$ ), mentre le differenze negli altri endpoint di efficacia non ha raggiunto la significatività statistica.

L'incidenza di eventi emorragici è stata simile nei gruppi di trattamento, così come il profilo di sicurezza riguardo sia alla epatotossicità che agli altri eventi avversi.

Una analisi combinata pre-specificata dei dati degli studi RECORD 1, 2 e 3 (42) ha evidenziato che in 9581 pazienti il rivaroxaban si è dimostrato più efficace rispetto alla enoxaparina nel ridurre la incidenza dell'end-point primario rappresentato dalla combinazione di TEV sintomatico e mortalità da tutte le cause sia dopo due settimane (0.4% vs 0.8%, rispettivamente, odds ratio 0.44;

95% CI 0.23 - 0.79;  $p=0.005$ ) che al termine del periodo totale di trattamento previsto (0.5% vs 1.3%, rispettivamente, odds ratio 0.38; 95% CI 0.22 - 0.62;  $p<0.001$ ) (42). L'incidenza di emorragie maggiori era simile sia dopo due settimane (0.2% per entrambi i gruppi di trattamento) che al termine del periodo totale di trattamento previsto (0.3% vs 0.2%).

Al momento attuale, i risultati di un'analisi combinata di tutti gli studi RECORD sono stati presentati al congresso del 2008 della Società Americana di Ematologia, ma non sono ancora stati pubblicati (43). Questa analisi combinata è stata condotta su tutti i pazienti randomizzati che avessero ricevuto almeno una dose di medicazione studiata in doppio-cieco per valutare l'effetto del rivaroxaban sulla combinazione di TEV sintomatico e la mortalità da tutte le cause e sui sanguinamenti. Questi outcome primari sono stati analizzati ai giorni  $12\pm 2$  nella fase attiva della terapia (durante il periodo di somministrazione di enoxaparina comune a tutti gli studi, per consentire un confronto con l'enoxaparina senza bias) e per la durata totale dello studio (periodo di terapia pianificato e 30-35 giorni di follow-up). Il rivaroxaban ha significativamente ridotto l'incidenza di TEV sintomatici e di decessi rispetto al trattamento con enoxaparina, sia al giorno  $12\pm 2$  (0.47% vs 0.97%;  $P=0.001$ ) sia per la durata totale dello studio (0.81% vs 1.63%;  $P<0.001$ ). Il rivaroxaban non si è associato ad un aumento statisticamente significativo del rischio di sanguinamento maggiore. Questi dati dimostrano che il rivaroxaban riduce la combinazione di eventi clinici maggiori (TEV sintomatico, mortalità) rispetto alla enoxaparina, senza un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica protesica d'anca e di ginocchio.

### *RIVAROXABAN NELLA PRATICA CLINICA*

Rivaroxaban ha alcune importanti caratteristiche che rendono il suo impiego particolarmente vantaggioso per l'ortopedico, quali (44):

- la possibilità di essere somministrato per via orale una sola volta al giorno ad una dose fissa, senza necessità di monitoraggio di laboratorio.
- una bassissima possibilità di interferenza con il cibo e con numerosi farmaci (ad esempio anti-acidi, ranitidina, aspirina, naproxene, digossina)
- un profilo di efficacia e sicurezza favorevole anche in popolazioni speciali (anziani, obesi, pazienti con insufficienza renale ed epatica). Infatti, l'età

e il sesso non hanno una significativa influenza sulla efficacia e sulla sicurezza della dose fissa di rivaroxaban e il farmaco può essere impiegato alla dose standard anche in pazienti obesi. Inoltre, la dose di rivaroxaban non deve essere ridotta in presenza di insufficienza renale lieve e moderata (clearance creatinina 30-80 ml/min). Limitati dati clinici esistono in caso di insufficienza renale grave (clearance creatinina 15 - 29 ml/min) e indicano che le concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban sono significativamente aumentate in questo sottogruppo di pazienti; quindi, il rivaroxaban deve essere impiegato con cautela in questo contesto clinico. Infine, rivaroxaban non è raccomandato nei pazienti con clearance creatinina < 15 ml/min. Rivaroxaban è controindicato in pazienti con patologia epatica associata a coagulopatia ed elevato rischio emorragico, mentre deve essere impiegato con cautela in pazienti cirrotici con insufficienza epatica moderata senza coagulopatia; non è richiesto alcun aggiustamento posologico in pazienti con altre epatopatie.

- in caso di analgesia epidurale, il catetere per l'analgesia protratta post-operatoria non dovrebbe essere rimosso prima che siano trascorse almeno 18 ore dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban, e la dose successiva dovrebbe essere amministrata non prima che siano trascorse almeno sei ore dopo la rimozione del catetere (42).

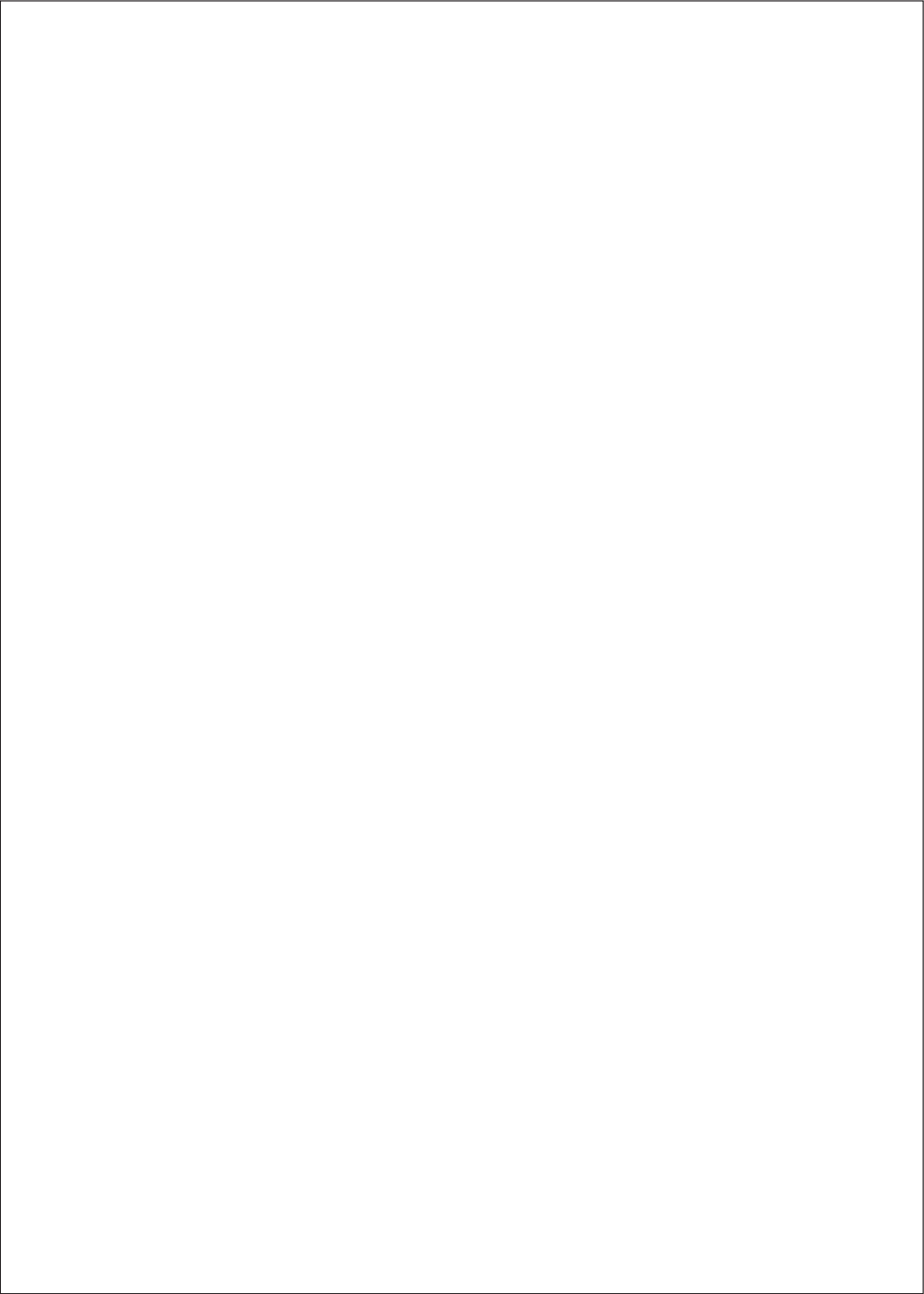
Infine, studi specifici dovrebbero indagare la strategia ottimale per antagonizzare l'effetto anticoagulante del rivaroxaban; attualmente infatti, sebbene non esista un antidoto validato da impiegare nella pratica clinica quotidiana, studi preclinici condotti nell'animale suggeriscono che il rFVIIa (45) o i complessi di complesso protrombinico attivato (FEIBA) (46) possono esercitare un "reverse" efficace della anticoagulazione indotta da alte dosi di rivaroxaban. In attesa quindi di avere i risultati di studi dedicati, in caso di complicanze emorragica maggiore durante trattamento con rivaroxaban e fallimento dei provvedimenti emostatici generali (ritardo della somministrazione oppure sospensione del farmaco, compressione meccanica, intervento chirurgico, somministrazione di emoderivati), andrebbe considerata la possibilità di somministrare rFVIIa o FEIBA.

## CONCLUSIONI

A partire dall'introduzione della terapia anticoagulante, le eparine e gli antagonisti della vitamina K sono stati gli unici farmaci disponibili nella pratica

quotidiana, con tutti i loro ben noti pro e contro. Dopo oltre 70 anni di monopolio, nuove classi di anticoagulanti si stanno affacciando sullo scenario clinico; tutti questi nuovi farmaci condividono l'importante caratteristica di inibire un solo step della cascata coagulativa. Gli inibitori selettivi del fattore Xa rappresentano, insieme agli inibitori della trombina, i più interessanti nuovi anticoagulanti. Il fondaparinux è stato la prima molecola di questa nuova classe ad essere disponibile per la pratica clinica: è un inibitore indiretto del fattore Xa, ma deve essere somministrato per via parenterale. Il rivaroxaban è attualmente l'inibitore orale selettivo del fattore Xa in più avanzata fase di sperimentazione ed ha recentemente ricevuto l'approvazione per l'utilizzo clinico per la profilassi del TEV in chirurgia protesica elettiva d'anca e di ginocchio (47).

In conclusione, rivaroxaban costituisce indubbiamente una interessante innovazione nella terapia anticoagulante e rappresenta una strategia molto promettente 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 (8th Edition). *Chest* 2008;133:381–453
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI et al. for the European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359:1715-1720
- 10) Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 2006; 25:1001-161
- 11) Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MB et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-1310

- 12) 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.
- 13) 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 (8th Edition). *Chest* 2008;133:340-380
- 14) Ageno W, Prisco D. La profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore elettiva: il ruolo di dabigatran. *Approfondimenti Siset* 1/2009
- 15) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-593.
- 16) Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:651-658.
- 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) 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.
- 20) Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points. *Chest* 2004;126:501-508.
- 21) Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent  $\gamma$ -carboxylation. *Blood* 1990;75:1753-1762.
- 22) Weitz JF, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:234S-256S.
- 23) Bauer KA. New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa – is one better? *J Thromb Thrombol* 2006; 21:67-72.
- 24) Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1238-1247.



- 25) Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3:514-521.
- 26) Kubitzka D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:873-880.
- 27) Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:380-386.
- 28) Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, et al. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47:218-226.
- 29) Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. The effect of extreme age, and gender, on the pharmacology and tolerability of rivaroxaban an oral, direct factor Xa inhibitor. *Blood* 2006 108:Abs 905.
- 30) Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacology of rivaroxaban (BAY 59-7939) an oral, direct, factor Xa inhibitor. *Blood* 2006;108:Abs 913.
- 31) Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, et al. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:549-558.
- 32) Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 2006;46:981-990.
- 33) Turpie A, Fisher W, Bauer K, et al. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement: a phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2479-2486.
- 34) Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. Oral, direct factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost* 2006; 4:121-128.
- 35) Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006; 114:2374-2381.
- 36) Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939) – an oral, direct factor Xa inhibitor – for the pre-

- vention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Res* 2007; 120:685-693.
- 37) Mueck W, Borris LC, Dahl OE, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 2008;100:453-461.
  - 38) Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765-2775.
  - 39) Kakkar AK, Brenner B, Eriksson BI, et al. Extended duration of rivaroxaban versus short term enoxaparin for the prevention on venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:29-37.
  - 40) Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.
  - 41) Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-1680.
  - 42) Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg* 2009;91:B:636-644.
  - 43) Turpie A, Lassen M, Kakkar AJ et al. A pooled analysis of four pivotal studies of rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after orthopaedic surgery: effect on symptomatic venous thromboembolism, death and bleeding. American Society of Haematology 2008 Annual Meeting; December 6-9, 2008, San Francisco, USA. Abs 36.
  - 44) Imberti D, Dall'Asta C. Clinical benefits of rivaroxaban for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery. *Adv Orthop* 2008; 1: 2-8.
  - 45) Gruber A, Marzec UM, Buetehorn U, et al. Recombinant factor VIIa reverses the effects of a high dose of rivaroxaban in baboons. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007;36:Suppl 1:A39.
  - 46) Perzborn E, Tinel H. FEIBA reverses the effects of a high dose of rivaroxaban in rats. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007;36:Suppl 1:A40.
  - 47) Imberti D, Dall'Asta C, Giorgi Pierfranceschi M. Oral factor Xa inhibitors for thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a review. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 471-477.

