

# **La profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore elettiva: il ruolo di dabigatran**

Walter Ageno\*, Domenico Prisco\*\*

*\*Dipartimento di Medicina Clinica, Università dell'Insubria, Varese*

*\*\* 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 elettiva: il ruolo di dabigatran**

**Walter Ageno\*, Domenico Prisco\*\***

**\*Dipartimento di Medicina Clinica, Università dell'Insubria, Varese**

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

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

### *INTRODUZIONE*

La patologia tromboembolica venosa è associata ad un importante tasso di morbosità e mortalità con un conseguente elevato impatto sui costi sanitari (1). I pazienti sottoposti a procedure chirurgiche ortopediche cosiddette maggiori (le quali includono la chirurgia protesica d'anca e la chirurgia protesica di ginocchio), risultano tra le categorie di pazienti a maggior rischio di tromboembolismo venoso (TEV), cioè di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP); questo rischio è presente non solo nei giorni immediatamente successivi all'intervento, ma si protrae anche nelle 4-5 settimane successive.

In base ai risultati di diversi studi clinici nei quali a tutti i pazienti sottoposti a procedure di chirurgia ortopedica maggiore veniva eseguito uno screening per la TVP mediante esecuzione di flebografia, in assenza di misure di profilassi antitrombotica l'incidenza di TVP varia dal 40% al 60%; in particolare, l'incidenza di TVP prossimale (ossia di una trombosi localizzata nel distretto venoso femoro-popliteo) varia dal 10% al 30% con un considerevole impatto sul successivo rischio di EP (2). Nonostante infatti la maggior parte di questi trombi evidenziati mediante screening flebografico rimanga asintomatico ed abbia la tendenza a risolversi spontaneamente, in alcuni pazienti questi trombi possono in realtà propagarsi o recidivare, così determinando una occlusione sintomatica del vaso o l'embolizzazione al polmone.

L'incidenza di EP dopo chirurgia ortopedica maggiore ed in assenza di misure di prevenzione può così variare dall'1% al 10%. Non di rado, 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.

### *PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE*

Negli ultimi anni l'utilizzo routinario di farmaci anticoagulanti ha svolto un ruolo fondamentale nel ridurre la morbosità e la mortalità associate al TEV in pazienti che sono sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore (2). In base a quanto dimostrato dai risultati degli studi clinici, i farmaci anticoagulanti che si sono dimostrati più efficaci nella riduzione del

rischio di TEV sono le eparine a basso peso molecolare (EBPM) il fondaparinux, e gli antagonisti della vitamina K.

Le EBPM hanno sostituito da oltre 10 anni l'eparina non frazionata (ENF) in questi pazienti per la loro maggiore efficacia. Le EBPM sono risultate superiori in efficacia anche agli inibitori della vitamina K, come il warfarin, con un simile profilo di sicurezza (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'EBPM enoxaparina (4). Va detto, però, che vi è stato, rispetto ad enoxaparina, un incremento di alcuni eventi emorragici, quelli definiti dal cosiddetto indice di sanguinamento, anche se in assenza di differenze negli eventi emorragici clinicamente rilevanti.

Poiché il rischio di TEV è protratto nel tempo, alcuni studi clinici hanno anche valutato efficacia e sicurezza di una profilassi prolungata nel tempo. I risultati di una metanalisi di questi studi hanno confermato che la somministrazione di una profilassi farmacologica per una durata protratta fino a 35 giorni dopo la procedura chirurgica è associata ad una riduzione significativa del rischio non solo di TEV asintomatico, ma anche di eventi tromboembolici sintomatici se confrontata con una profilassi somministrata più a breve termine nei giorni successivi all'intervento ed in genere fino alla dimissione del paziente (5). Infine, oltre ai farmaci anticoagulanti, particolare importanza hanno anche i mezzi fisici di profilassi del TEV sia come complemento della profilassi farmacologica nei pazienti a rischio maggiore sia come eventuali sostituti, almeno temporanei, nei pazienti a rischio emorragico elevato.

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). Per questo motivo il warfarin è oggi largamente impiegato solo negli Stati Uniti, prevalentemente per motivi di costi.

Per quanto riguarda la durata della profilassi, viene raccomandato un minimo di 10 giorni per tutti i pazienti, con una raccomandazione per il prolungamento della profilassi fino a 35 giorni dopo interventi di sostituzione protesica di anca e con un suggerimento, caratterizzato da un minor grado di evidenza, per lo stesso prolungamento nei pazienti sottoposti a chirurgia protesica di ginocchio (2).

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 detto, però, 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, ma è difficile comprendere il razionale scientifico per queste raccomandazioni differenziate.

La SISET ha rilasciato raccomandazioni per la profilassi del TEV in chirurgia ortopedica maggiore nell'ambito del documento sul TEV prodotto nel 2003 (8).

Di seguito vengono riportati gli approcci profilattici nei due principali interventi di chirurgia ortopedica maggiore (2, 8) :

*a) Protesi elettiva d'anca*

Senza profilassi l'incidenza di TVP è pari al 50%, (circa il 18% prossimali), mentre quella di EP fatali è intorno al 2%. Numerosi studi sono disponibili in letteratura sulla profilassi del TEV. 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. Meno efficaci l'ASA e le calze elastiche da sole; discreta l'efficacia della compressione pneumatica intermittente (CPI), con qualche dubbio sulla sua capacità di prevenire le TVP prossimali. 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'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 la fine dell'intervento. Studi di confronto fra le due modalità hanno dato risultati contraddittori. E' ragionevole che tutte le EBPM abbiano un'efficacia paragonabile a quella dell'enoxaparina anche se quest'ultima vanta il maggior numero di studi realizzati su un maggior numero di pazienti.

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. L'associazione con calze elastiche potrebbe ulteriormente ridurre l'incidenza di TVP senza aumentare il rischio emorragico. Le calze elastiche da sole sono invece insufficienti.

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.

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 EPHEBUS (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). 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.

Nei pazienti con caratteristiche intrinseche che configurino un alto rischio trombotico va sempre presa in considerazione la possibilità di una profilassi farmacologica con fondaparinux per il quale è stata dimostrata, nei confronti di enoxaparina, una minore incidenza di TVP postoperatorie rilevate flebograficamente, mentre i due farmaci sono equivalenti nella prevenzione del TEV sintomatico. Differenze in termini di rischio emorragico non sembrano invece clinicamente sostanziali.

Per quanto riguarda la durata ottimale della profilassi 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. 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.

Nella scelta della durata della profilassi farmacologica assume un ruolo importante il grado di mobilitazione raggiunto dal paziente.

Nonostante singole segnalazioni di efficacia dei mezzi fisici, le linee guida internazionali più recenti 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, 10). Le calze elastiche sono efficaci nel ridurre la TVP nei pazienti ospedalizzati, ma vi sono pochi studi robusti sul loro uso nella chirurgia ortopedica.

La CPI rappresenta dunque la modalità di scelta per i pazienti a rischio emorragico particolarmente elevato nei quali la profilassi farmacologica sia inizialmente controindicata. Oltre alla CPI sono disponibili altri mezzi fisici attivi di profilassi (foot pump etc).

#### *b) Protesi elettiva di ginocchio*

L'intervento per artroprotesi elettiva di ginocchio è associato ad un rischio di complicanze tromboemboliche venose ancora più elevato rispetto all'intervento per protesi d'anca (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.

Un'incidenza maggiore di TEV è stata riportata nei pazienti in cui il laccio emostatico era mantenuto per un tempo superiore ai 60 minuti. L'incidenza di TVP resta a livelli insoddisfacenti con la profilassi farmacologica.

Complessivamente le EBPM si sono dimostrate più efficaci con un'incidenza di TVP totali intorno al 25-30% contro il 40-45% degli anticoagulanti orali e dell'ENF a dosi fisse.

Risultati promettenti sono stati ottenuti con la CPI in studi di dimensioni limitate ma la compliance dei pazienti è risultata bassa; inoltre, la CPI risulta di impiego piuttosto problematico, dovendosi avviare precocemente nel periodo post-operatorio. Da preferire dispositivi alternativi (tipo foot pump). Le calze elastiche da sole si sono dimostrate inefficaci.

Sulla base dei risultati ottenuti nei vari studi sembra raccomandabile per l'artroprotesi totale di ginocchio una profilassi EBPM (eventualmente combinata con mezzi fisici nei

pazienti a più alto rischio). L'uso degli anticoagulanti orali, come per la protesi d'anca, non è frequente in Europa, nonostante le evidenze di letteratura, per un impiego routinario.

Fondaparinux alla dose di 2,5 mg/die iniziato a distanza di  $6\pm 2$  ore dopo l'inizio dell'intervento è stato confrontato in questa indicazione con enoxaparina 30 mg x 2., iniziata  $12\pm 2$ h dopo l'intervento nello studio Pentamaks (11) condotto su 1049 pazienti. 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%).

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 (vedi 2 e 10). Nella scelta della durata della profilassi farmacologica assume un ruolo importante, anche in questo caso, il grado di mobilitazione raggiunto dal paziente.

I risultati complessivamente insoddisfacenti ottenuti con i farmaci antitrombotici classici rendono questi pazienti idonei per la profilassi con fondaparinux, anche se questo suggerimento è basato sui risultati di un unico studio (11).

### *LA PROFILASSI NEL MONDO REALE*

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 (12). Questa continua discrepanza tra linee guida e pratica clinica nel mondo reale può essere in parte giustificata dall'eterogeneità delle linee guida stesse, come si accennava prima, ma in parte anche giustificata 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.

## **Dabigatran per la prevenzione del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore.**

### *LO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI*

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un intenso sviluppo di nuovi farmaci anticoagulanti con l'obiettivo di ridurre gli svantaggi dei farmaci al momento disponibili, mantenendone nel contempo l'elevata efficacia e sicurezza. Le caratteristiche del farmaco ideale da utilizzare in profilassi 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 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. La trombina in particolare ricopre un ruolo centrale e svolge numerose attività. Pertanto, i farmaci antitrombinici diretti hanno l'obiettivo di prevenire non solo la formazione di fibrina, compito principale della trombina, ma anche di inibire l'attivazione, mediata dalla trombina, dei fattori V, VIII, XI e XIII e delle piastrine. I primi farmaci antitrombinici ad essere sviluppati sono farmaci a somministrazione parenterale come l'irudina e la bivalirudina. Il primo farmaco antitrombinico somministrato per via orale è stato lo ximelagatran, che fu sperimentato con successo nella prevenzione e terapia del tromboembolismo venoso e nella prevenzione dell'ictus e delle embolie sistemiche nei pazienti con fibrillazione atriale, e che arrivò ad essere approvato nell'Unione Europea per l'utilizzo clinico, ma che fu successivamente ritirato nel 2006 a causa di effetti epatotossici. Dabigatran etexilato è il nuovo inibitore diretto orale della trombina ed è stato recentemente approvato per l'impiego clinico sia nell'Unione Europea che in Canada con l'indicazione della profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a chirurgia protesica d'anca e ginocchio. Dabigatran è inoltre valutato in diversi altri ambiti clinici in studi di fase III che sono al momento in corso.

### *CARATTERISTICHE DI DABIGATRAN*

Dabigatran etexilato è il profarmaco della molecola attiva dabigatran che è in grado di legarsi in modo reversibile e altamente specifico alla trombina senza necessità di cofattori (14, 15). A differenza dalle eparine, l'effetto di inibizione avviene sia sulla trombina libera che anche sulla trombina legata al trombo. Dabigatran viene somministrato per via orale, ha un inizio d'azione rapido, un'emivita di circa 12-17 ore e viene eliminato prevalentemente per via renale. L'effetto farmacodinamico risulta prevedibile e riproducibile e le caratteristiche farmacocinetiche consentono anche un'unica somministrazione giornaliera (16, 17). Non è richiesto alcun monitoraggio laboratoristico. Dabigatran ha una scarsa propensione all'interazione con il cibo e con altri farmaci. Poiché l'amiodarone è un inibitore del trasportatore dell'efflusso P-glicoproteina e dabigatran etexilato è un substrato di questo trasportatore, sebbene il meccanismo d'azione non sia stato completamente chiarito, la loro concomitante assunzione determina un incremento dell'AUC e del C-max di dabigatran del 60% circa. In caso di somministrazione concomitante dei due farmaci viene consigliata una riduzione del dosaggio di dabigatran a 150 mg al giorno.

### *STUDI CLINICI IN CHIRURGIA ORTOPEDICA MAGGIORE*

I risultati dello studio BISTRO II, studio di fase II con l'obiettivo di valutare diversi dosaggi di dabigatran in pazienti sottoposti a procedure di chirurgia ortopedica maggiore, hanno dimostrato che il farmaco era efficace quando somministrato a diverse dosi, da 50 mg a 225 mg due volte al giorno (18). Una successiva analisi statistica dei dati ha stabilito che il miglior rapporto rischio/beneficio era garantito da dosi giornaliere totali comprese tra i 100 mg ed i 300 mg e che queste dosi potevano essere impiegate nella successiva fase di valutazione sperimentale. Le dosi successivamente scelte avevano l'obiettivo di garantire un'adeguata efficacia e soprattutto la massima sicurezza in termini di complicanze emorragiche.

Due studi di fase III sono stati quindi condotti in Europa per valutare l'efficacia e la sicurezza di dabigatran in pazienti sottoposti a chirurgia protesica d'anca o di ginocchio (19, 20). Obiettivo dei due studi era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di due dosi di dabigatran etexilato (150 mg e 220 mg una volta al giorno) confrontandolo con enoxaparina, che è considerata lo standard di riferimento in questo ambito. Entrambi gli studi erano randomizzati ed in doppio cieco. I pazienti potevano ricevere una delle due dosi di dabigatran o 4000 UI di enoxaparina somministrata una volta al giorno, con la prima dose somministrata

la sera prima dell'intervento. La prima somministrazione di dabigatran etexilato avveniva da 1 a 4 ore dopo la fine dell'intervento, a una dose dimezzata rispetto alla dose prevista nei giorni successivi (75 mg o 110 mg). La durata del trattamento era di 6–10 giorni nello studio condotto in pazienti sottoposti a chirurgia protesica di ginocchio e di un mese nello studio condotto in pazienti sottoposti a chirurgia protesica d'anca. Al termine era previsto che i pazienti fossero sottoposti a flebografia bilaterale. Un dato importante da un punto di vista pratico era che ai pazienti arruolati nello studio era consentita l'assunzione concomitante di aspirina a basse dosi (<160 mg) o di inibitori selettivi delle COX-2. Il disegno dei due studi era basato sull'ipotesi che dabigatran non fosse inferiore ad enoxaparina. Sono stati arruolati pazienti maggiorenni che avessero un peso corporeo superiore a 40 kg, che avessero fornito il consenso informato e per i quali fosse programmato un intervento elettivo di chirurgia protesica d'anca (19) o di ginocchio (20). I principali criteri di esclusione erano rappresentati da una storia emorragica nota, da una grave epatopatia nota o dal riscontro di grave insufficienza renale. Obiettivo primario di efficacia era definito dagli "eventi tromboembolici venosi totali", costituiti da TVP sintomatiche o asintomatiche evidenziate dall'esame flebografico, EP e mortalità totale, da qualunque causa verificatisi durante il periodo di trattamento. Obiettivi secondari di efficacia includevano tra gli altri gli "eventi tromboembolici venosi maggiori", costituiti da TVP prossimali, EP e mortalità secondaria a TEV e gli stessi eventi verificatisi non solo nel periodo di trattamento, ma fino al termine del periodo di follow up. L'obiettivo primario di sicurezza era definito dall'incidenza di eventi emorragici maggiori, clinicamente rilevanti e minori.

Nello studio RE-MODEL (20), condotto in pazienti sottoposti a chirurgia protesica di ginocchio, sono stati randomizzati 2101 pazienti, dei quali 1541 (73%) sono risultati completamente valutabili per l'analisi primaria di efficacia. Il tempo medio trascorso tra l'intervento e la prima dose di dabigatran è stato di 3.4 h. La mediana della durata del trattamento è stata di 8 giorni.

L'end-point primario "TEV totale" si è verificato nel 36.4% dei pazienti che avevano ricevuto la dose maggiore di dabigatran etexilato (220 mg), nel 40.5% dei pazienti che avevano ricevuto la dose più bassa (150 mg) e nel 37.7% dei pazienti randomizzati a ricevere enoxaparina. Dall'analisi statistica è risultato che entrambe le dosi di dabigatran etexilato erano non inferiori ad enoxaparina, raggiungendo così l'obiettivo dello studio. L'end-point TEV maggiore si è invece verificato nel 2.6% e 3.8% dei pazienti trattati con dabigatran etexilato 220 mg e 150 mg, rispettivamente, e nel 3.5% dei pazienti trattati con enoxaparina.

Gli eventi emorragici maggiori si sono verificati con una frequenza simile nei tre gruppi, 1.5%, 1.3% e 1.3%, rispettivamente.

Nello studio RE-NOVATE (19), condotto in pazienti sottoposti a chirurgia protesica di anca, il numero di pazienti randomizzati era di 3494, dei quali 2651 (76%) erano valutabili per l'analisi principale di efficacia. In questo studio la tempistica media di somministrazione della prima dose è stata di 3.4 ore dalla procedura chirurgica, con una mediana di durata del trattamento di 33 giorni. L'obiettivo principale di efficacia TEV totale si è verificato nel 6.0% dei pazienti che avevano ricevuto la dose giornaliera di 220 mg di dabigatran etexilato, nell'8.6% dei pazienti che avevano ricevuto la dose di 150 mg, e nel 6.7% dei pazienti randomizzati ad enoxaparina. Anche in questo caso i risultati dello studio hanno permesso di dimostrare la non inferiorità di dabigatran etexilato nei confronti di enoxaparina. Gli eventi TEV maggiori si sono verificati nel 3.1%, 4.3% e 3.9%, rispettivamente. Gli eventi emorragici maggiori sono risultati simili nei tre gruppi, con un'incidenza del 2.0%, 1.3% e 1.6%, rispettivamente.

Un terzo studio di fase III è stato condotto in Nord America e ha confrontato ancora una volta dabigatran con enoxaparina in pazienti sottoposti a chirurgia protesica di ginocchio (studio REMOBILIZE, 21). In questo studio enoxaparina è stata somministrata secondo lo schema profilattico adottato negli Stati Uniti, vale a dire 30 mg ogni 12 ore con la prima dose somministrata dalle 12 alle 24 ore dopo l'intervento. Il dosaggio di dabigatran era lo stesso impiegato negli studi europei, ma la prima dose era somministrata più tardi, tra le 6 e le 12 ore dopo la procedura chirurgica. L'obiettivo principale di efficacia TEV totale in questo studio è risultato essere significativamente meno frequente nei pazienti trattati con enoxaparina rispetto ai pazienti trattati con dabigatran, mentre gli eventi emorragici sono risultati simili tra i due gruppi. Recentemente è stata pubblicata una metanalisi dei 3 studi (22) nella quale si è osservata una sostanziale sovrapposibilità nell'incidenza di eventi tromboembolici venosi e di eventi emorragici maggiori tra i pazienti trattati con dabigatran 220 mg e i pazienti trattati con enoxaparina, pur in presenza di una significativa eterogeneità tra gli studi emersa dalla metanalisi.

#### *DABIGATRAN NELLA PRATICA CLINICA*

Lo sviluppo di nuovi farmaci somministrabili per via orale, a dosi fisse e senza necessità di monitoraggio laboratoristico, ha indubbiamente il potenziale di provocare una vera rivoluzione nella prevenzione e nel trattamento delle patologie tromboemboliche. I dati degli studi di fase III in chirurgia ortopedica maggiore con dabigatran etexilato dimostrano

chiaramente che questo farmaco offre un profilo di efficacia e di sicurezza equivalente a quello del farmaco ad oggi ritenuto standard di riferimento, l'EBPM enoxaparina, con in più diversi vantaggi pratici rappresentati da una somministrazione orale che appare vantaggiosa soprattutto laddove vi è l'indicazione a proseguire il trattamento dopo la dimissione dall'ospedale, dalla natura sintetica del prodotto e dall'assenza di rischio di trombocitopenia eparino-indotta per il quale non è necessario monitoraggio della conta piastrinica.

Dabigatran etexilato è in questo momento approvato per l'uso clinico nella profilassi del TEV in pazienti sottoposti a chirurgia protesica di ginocchio o d'anca. La dose raccomandata è 220 mg al giorno, con l'eccezione della prima dose, somministrata tra 1 e 4 ore dopo l'intervento, che deve essere di 110 mg. Un aspetto pratico molto importante riguarda alcune popolazioni di pazienti a maggior rischio di complicanze emorragiche dopo somministrazione di profilassi anticoagulante. In pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min ed in pazienti di età superiore ai 75 anni viene raccomandato di ridurre il dosaggio a 150 mg al giorno, con la prima dose che deve essere di 75 mg. Questo adattamento posologico ha l'obiettivo di aumentare la sicurezza proprio nelle popolazioni potenzialmente più critiche. Una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min rappresentava invece un criterio di esclusione dagli studi ed è pertanto al momento una controindicazione all'impiego di questo farmaco.

I potenziali vantaggi di una terapia anticoagulante orale caratterizzata dalla mancata necessità di controlli laboratoristici, a differenza di quanto avviene con i farmaci dicumarolici, aprono ovviamente diverse prospettive anche nella prevenzione secondaria a lungo termine della TVP o dell'EP, nella prevenzione dell'ictus cerebri e delle embolie sistemiche nei pazienti con fibrillazione atriale e nella terapia delle sindromi coronariche acute. Sono al momento in corso alcuni studi di fase III che hanno l'obiettivo di valutare dabigatran etexilato anche in questi ambiti. Nello studio RECOVER è previsto l'arruolamento di circa 2500 affetti da TEV che vengono randomizzati a trattamento per un totale di 6 mesi con dabigatran 150 mg due volte al giorno o con warfarin dopo un'iniziale terapia parenterale. Gli studi REMEDY e RESONATE prevedono il primo arruolamento di 2000 pazienti con TEV sintomatico che hanno già ricevuto 3 – 6 mesi di trattamento convenzionale e che vengono randomizzati a 18 mesi con dabigatran 150 mg due volte al giorno o con warfarin; il secondo arruolamento di circa 1800 pazienti con TEV sintomatico che hanno già ricevuto il trattamento con warfarin per 6-18 mesi e che vengono randomizzati ad altri 6 mesi di terapia con dabigatran 150 mg due volte al giorno o con placebo. Lo studio RELY è invece condotto in pazienti con fibrillazione atriale ed è vicino al completamento. In questo studio vengono arruolati oltre

18000 pazienti che vengono randomizzati a due dosaggi di dabigatran o al warfarin per circa 20 – 24 mesi.

## CONCLUSIONI

In conclusione, l'ENF a basse dosi (5000 UI x 2 o 5000 UI x 3) offre una protezione inadeguata nei confronti del TEV nella maggior parte dei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore. Decisamente da preferire sono le EBPM per la loro efficacia, sicurezza e praticità; infatti, nonostante il loro maggior costo, una serie di studi negli ultimi anni ha dimostrato un favorevole rapporto costo-efficacia. La persistenza di percentuali significative di pazienti con TVP postoperatoria (seppur spesso clinicamente non evidente), nonostante un corretto uso delle EBPM, pone il problema di impiegare almeno nelle condizioni e nei pazienti a maggior rischio il fondaparinux nella profilassi in chirurgia ortopedica maggiore. Quattro grandi studi controllati effettuati in pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi d'anca, di ginocchio e per frattura di femore hanno dimostrato che il fondaparinux è in grado di ridurre significativamente (RRR = 55.2%) l'incidenza di TEV a 11 giorni dall'intervento nei confronti dell'enoaparina, aumentando peraltro (differenza significativa dal punto di vista statistico) le complicanze emorragiche anche se non le emorragie fatali o in organi critici né quelle che richiedono un reintervento (4).

Infine, dabigatran etexilato, antitrombinico diretto orale di origine sintetica, ha efficacia e sicurezza non inferiori a quelle dell'enoaparina nei pazienti operati in elezione di protesi d'anca (19) o di ginocchio (20) e può essere usato in alternativa alle EBPM sfruttando i vantaggi della somministrazione orale senza il rischio di trombocitopenia indotta da enoaparina e senza necessità del monitoraggio di laboratorio.

Va ricordato che il rischio di insorgenza di ematomi epidurali o spinali può essere maggiore con l'uso postoperatorio di un catetere permanente epidurale e la somministrazione concomitante di medicinali che alterino l'emostasi, pertanto non è raccomandata la somministrazione di dabigatran durante l'utilizzo di cateteri permanenti epidurali post-operatori.

Nei pazienti ad elevato rischio emorragico vanno utilizzati mezzi fisici, in particolare CPI. In casi particolari, e con scelta su base individuale, può essere considerato l'impiego di filtri cavali temporanei per il periodo perioperatorio essenzialmente in pazienti con emorragia in atto.

## 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. *Chest* 2008;133:340-380
- 14) Stassen JM, Huel NH, Nar H et al. Identification and in vitro characterization of BIBR 953 ZW, a novel synthetic low molecular weight direct thrombin inhibitor. *Thromb Haemost* 2001;86(Suppl.): P755[abstract].
- 15) Huel NH, Nar H, Priepeke H, Ries U, Stassen JM, Wienen W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002; 45: 1757–1766
- 16) Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:555–563.
- 17) Liesenfeld KH, Schafer HG, Troconiz IF, Tillmann C, Eriksson BI, Stangier J. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 527–537.
- 18) Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 103–111
- 19) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949–956
- 20) Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178–2185
- 21) RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate versus North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.

22) Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101:77-85



Tipografia Cardoni s.a.s.  
Via degli Scipioni, 35/b - 00192 Roma  
Tel. 0639725516 (Fax)  
E-mail: [info@tipografiacardoni.it](mailto:info@tipografiacardoni.it)