

RIVAROXABAN IN CHIRURGIA ORTOPEDICA: DALLA SPERIMENTAZIONE ALLA PRATICA CLINICA

Rivaroxaban in the orthopedic surgery: from clinical trials to real-world practice

S. BONARELLI, M.R. BACCHIN, M. LUPPI*

SC Anestesia e Terapia Intensiva Post-operatoria,
Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; * SC Farmacia,
Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Indirizzo per la corrispondenza:

M. Renata Bacchin
Istituto Ortopedico Rizzoli,
Terapia Intensiva Post-operatoria
via Pupilli 1, 40132 Bologna
Tel. +39 051 6366842
E-mail: mariarenata.bacchin@ior.it

Ricevuto il 10 settembre 2012

Accettato il 28 settembre 2012

Riassunto

Il tromboembolismo venoso rappresenta la prima causa di morte prevenibile in ospedale. Il rischio di complicanze tromboemboliche è particolarmente elevato nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica maggiore. L'applicazione di misure di profilassi farmacologica e meccanica riduce il rischio del 50-65%. I farmaci utilizzati storicamente per la profilassi sono eparina non frazionata, eparine a basso peso molecolare, fondaparinux, anti-vitamina K. A questi si sono aggiunti, per la profilassi nella chirurgia protesica di anca e di ginocchio, i nuovi anticoagulanti orali che presentano vantaggi in termini di efficacia, di tollerabilità e di facilità di utilizzo. Rivaroxaban, un nuovo anticoagulante orale che agisce inibendo selettivamente il fattore Xa, è stato introdotto fra le opzioni per la profilassi del tromboembolismo venoso nel protocollo dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna. Sono stati trattati in 10 mesi 332 pazienti. I risultati dimostrano la possibilità di un utilizzo più esteso di tale farmaco nella pratica clinica.

Parole chiave: tromboembolismo venoso, profilassi, chirurgia ortopedica, rivaroxaban

Summary

Venous thromboembolism represents the first cause of predictable intra hospital mortality. The risk of thromboembolic complications is particularly high following major orthopaedic surgery. Pharmacological and mechanical prophylaxis shows a 50-65% reduction of thromboembolic risk. Drugs usually administered for preventive treatment of thromboembolism are unfractionated heparin, low molecular weight heparins, fondaparinux and anti K vitamin. Recently new oral anticoagulant drugs have been introduced for thromboembolic prophylaxis in hip and knee replacement surgery. These new drugs show several advantages in term of efficacy, tolerability and manageability. Rivaroxaban is a new oral anticoagulant drug selectively inhibiting Xa factor. It has been recently introduced at Istituto Ortopedico Rizzoli in venous thromboembolic prophylaxis protocols. In 10 months 332 patients have been treated and results show the possibility of a larger use of Rivaroxaban.

Key words: venous thromboembolism, prophylaxis, orthopedic surgery, rivaroxaban

IL TROMBOEMBOLISMO VENOSO: DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Il tromboembolismo venoso (TEV) con la sua complicanza più grave, l'embolia polmonare, è riconosciuto come la prima causa di morte prevenibile in ospedale. Negli Stati Uniti provoca oltre 200.000 morti ogni anno; uno studio

condotto in Europa in 6 paesi ha stimato le morti annue legate a TEV in 370.012, fra queste il 71% poteva essere considerato conseguenza di TEV insorto durante il ricovero ospedaliero¹.

In considerazione delle dimensioni del problema e della efficacia della profilassi, la prevenzione del TEV è con-

siderata, nel Progetto statunitense di Miglioramento delle Cure in Chirurgia (SCIP), come indicatore di qualità, condizionando così anche il rimborso delle prestazioni fornite dalle strutture ospedaliere. Anche il ministero della Salute italiano ha preso atto della importanza della prevenzione del TEV per la sicurezza del paziente sottoposto a intervento chirurgico e l'ha inserita fra gli obiettivi contenuti nella check-list che in futuro dovrà essere applicata in tutte le sale operatorie ².

IL TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN CHIRURGIA ORTOPEDICA

La chirurgia ortopedica maggiore espone i pazienti a un rischio particolarmente elevato di TEV a causa di alcune sue peculiarità come l'utilizzo del tourniquet, l'immobilizzazione post-operatoria (e in alcuni casi anche pre-operatoria), la manipolazione chirurgica dell'arto con possibile danno endoteliale diretto e la liberazione di fattore tissutale da parte del midollo osseo che ne è ricco.

In assenza di profilassi l'incidenza di trombosi venosa profonda, dopo interventi di protesi d'anca e di ginocchio, varia dal 40% al 60% e il rischio di embolia polmonare tra l'1% e il 10% ³.

L'utilizzo corretto di misure di profilassi, farmacologiche e meccaniche, riduce l'incidenza di TEV del 50-65%.

Alla luce di tali evidenze, importanti società scientifiche hanno elaborato linee guida per la prevenzione del TEV nei vari ambiti clinici, inclusa la chirurgia ortopedica. Nonostante l'ampia diffusione delle linee guida più accreditate (ACCP, NICE), l'aderenza alle stesse non è ottimale come dimostra lo studio ENDORSE (*Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting*) ⁴.

Da qui la necessità di un miglioramento della formazione e soprattutto della implementazione di protocolli aziendali che includano la valutazione del rischio di TEV, le opzioni farmacologiche e le controindicazioni alla profilassi farmacologica stessa. Devono essere ben chiare le responsabilità nella prescrizione e nella somministrazione della profilassi, sono inoltre fondamentali verifiche periodiche della corretta applicazione del protocollo e revisioni alla luce di nuove evidenze scientifiche o derivanti dalla pratica clinica.

I farmaci utilizzati storicamente per la profilassi del TEV sono eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (EBPM), fondaparinux, antagonisti della vitamina K (AVK). Le EBPM hanno da tempo sostituito, in Europa, l'ENF per il migliore profilo di efficacia e sicurezza. Dal 2008 sono a disposizione nuove molecole che hanno il vantaggio di agire in modo più selettivo, di poter essere somministrate per via orale, di avere scarse interazioni con il cibo e con altri farmaci e di avere un effetto prevedibile. Questa ultima caratteristica permette la som-

ministrazione a dose fissa senza la necessità di controlli di laboratorio frequenti. I nuovi anticoagulanti orali sono Dabigatran (inibitore del fattore II), Rivaroxaban e Apixaban (inibitori del fattore Xa).

ESPERIENZA DELL'ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI

L'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna è un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS). L'attività dell'istituto si articola in ricerca, cura e assistenza. L'attività clinico assistenziale è rivolta all'intero ambito ortopedico-traumatologico. In ragione del tipo di attività, la profilassi del TEV è sempre stato un argomento di primario interesse all'interno dell'istituto che, per la sua vocazione di ricerca, è stato coinvolto più volte nella sperimentazione di nuovi farmaci anticoagulanti. Le esperienze più recenti riguardano l'introduzione nella pratica clinica dei nuovi anticoagulanti orali Dabigatran e Rivaroxaban.

L'esperienza con Rivaroxaban è iniziata con la partecipazione allo studio di fase III RECORD 2. Questo studio multicentrico ha arruolato, randomizzati in doppio cieco, più di 2.500 pazienti sottoposti a protesi elettiva di anca che hanno ricevuto come profilassi del TEV enoxaparina 40 mg/die o Rivaroxaban 10 mg/die. I risultati hanno dimostrato la riduzione dell'endpoint composito di TVP, embolia polmonare non fatale e mortalità per tutte le cause nei pazienti trattati con Rivaroxaban rispetto al gruppo trattato con enoxaparina ⁵.

Successivamente l'istituto ortopedico Rizzoli ha partecipato allo studio XAMOS (Xarelto® nella tromboprofilassi post-chirurgica dopo interventi di chirurgia maggiore di anca e ginocchio), uno studio multicentrico osservazionale non interventistico di coorte prospettico che aveva come obiettivo quello di documentare l'efficacia e la sicurezza nella pratica clinica di Rivaroxaban rispetto alla profilassi standard di ciascun centro, stimando incidenza e rischio di sanguinamenti, riportati come eventi avversi seri e non, TEV sintomatici ed EP, riportati come eventi avversi seri, eventi avversi non comuni (incidenza fra 0,1 e 1%), tutte le mortalità per ogni causa. Sono stati arruolati 17.413 pazienti (120 nel nostro centro) nel periodo 2009-2011. L'incidenza di eventi tromboembolici sintomatici è stata minore nel gruppo trattato con rivaroxaban rispetto alla terapia convenzionale, con un tasso di eventi emorragici completamente sovrapponibile. In conclusione, il beneficio clinico netto dimostrato da rivaroxaban negli studi RECORD si conferma anche in questo studio, svolto in condizioni cliniche reali ⁶. Successivamente Rivaroxaban è stato inserito fra le opzioni farmacologiche per la prevenzione del TEV nella procedura aziendale, redatta a cura della SC di Anestesia e Terapia Intensiva Post-operatoria, in accordo con quanto indicato dalle recenti linee guida internazionali (ACCP 2012, NICE 2010) (Allegati 1,2).

In ottemperanza alle indicazioni della scheda tecnica, Rivaroxaban viene prescritto solo a pazienti adulti sottoposti a protesi primarie di anca o ginocchio. Vengono esclusi i pazienti con insufficienza epatica associata a coagulopatie e rischio emorragico elevato e i pazienti con insufficienza renale grave (ClCr <15 ml/min), quelli in terapia con antimicotici azolici o inibitori delle proteasi, i pazienti a elevato rischio emorragico e quelli in terapia cronica con farmaci attivi sull'emostasi (aspirina era permessa fino alla dose massima di 100 mg/die in prevenzione cardiovascolare secondaria). Non vi sono limitazioni riguardo al tipo di anestesia (generale o loco-regionale) utilizzata per l'intervento chirurgico. La prima somministrazione di Rivaroxaban viene prevista a distanza di 6-10 ore dall'intervento chirurgico a emostasi avvenuta con una compressa da 10 mg, indipendentemente dai pasti. Le dosi successive sono costituite da una compressa da 10 mg/die a distanza di 24 ore dalla dose precedente. La gestione post-operatoria del paziente prevede un controllo regolare (ogni 3 ore o più frequentemente se necessario) dei parametri vitali e delle perdite ematiche. A breve distanza dalla fine dell'intervento, soprattutto in caso di importante sanguinamento intraoperatorio, viene inviato un prelievo in laboratorio per controllare emocromo e conta piastrinica. In assenza di eventi avversi la profilassi con Rivaroxaban prosegue per 35 giorni fino alla visita di controllo ortopedica.

RISULTATI

Nel periodo 01/11/2011-13/09/2012 sono stati trattati con Rivaroxaban 332 pazienti sottoposti a intervento di protesi di anca o di ginocchio (Tab. I) secondo il protocollo di profilassi utilizzato presso il nostro Istituto. La somministrazione è stata interrotta in 6 pazienti (Tab. II). Non sono stati rilevati casi di TEV sintomatico durante il ricovero.

CONCLUSIONI

L'inserimento nella pratica clinica del nostro centro di Riva-

TABELLA I.
Pazienti trattati con Rivaroxaban c/o Istituto Ortopedico Rizzoli 01/11/2011-13/09/2012.

INTERVENTO	Maschi	Femmine	Totale
Protesi anca	89	114	203
Protesi ginocchio	47	82	129
Totale	136	196	332

TABELLA II.
Cause sospensione del trattamento con Rivaroxaban.

N. tot. Pazienti trattati con Rivaroxaban	332
N. Pazienti che hanno sospeso il trattamento	6
Cause di sospensione del trattamento	
Problemi organizzativi	1
Sanguinamento in sede chirurgica	1
Dermatiti su base allergica	2
Problemi gastroenterici	2

roxaban ha richiesto alcune azioni fondamentali: la collaborazione con la Farmacia Ospedaliera che, per evitare difficoltà nell'approvvigionamento del farmaco dopo la dimissione, ha provveduto alla fornitura, a ciascun paziente, delle compresse necessarie al completamento della terapia e l'aggiornamento con meeting organizzati all'interno dell'ospedale delle varie figure coinvolte nella gestione del paziente. La conoscenza del farmaco ha permesso una migliore selezione dei pazienti, il riconoscimento e l'idoneo trattamento degli eventi avversi, ha evitato l'esecuzione di tests della coagulazione non idonei alla valutazione dell'efficacia di Rivaroxaban e quindi fuorvianti.

Il vantaggio della somministrazione per via orale, soprattutto a domicilio, la buona tollerabilità, uniti alla già ampiamente documentata efficacia, ha comportato un progressivo aumento nella scelta di Rivaroxaban anche per richiesta esplicita dei pazienti.

Bibliografia

- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
- Ministero della salute e delle politiche sociali. *Manuale per la sicurezza in sala operatoria: raccomandazioni e checklist*. <http://www.salute.gov.it>
- 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(6. suppl):381S-453S.
- Alexander T, Cohen MD, Victor F, et al. *Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study*. *Lancet* 2008;371:387-94.
- 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.
- Turpie AGG, Jamal W, Schmidt A, et al. *XAMOS: a non-interventional study comparing oral rivaroxaban with conventional regimens for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery of the hip and knee*. *British Journal of Haematology* 2012;157(Suppl. 1):9-10.

ALLEGATO I.

Protocollo di profilassi del tromboembolismo venoso Istituto Ortopedico Rizzoli: definizione del rischio.

ALGORITMO PER LA DEFINIZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO IN CHIRURGIA ORTOPEDICA E TRAUMATOLOGICA	
Cognome	
Nome Intervento	
A. RISCHIO TVP INDIVIDUALE DEL PAZIENTE Il punteggio deriva dalla presenza di 1 o più fattori di rischio	
<input type="checkbox"/> Età > 40 <input type="checkbox"/> Prolungata immobilità (> 3 gg) <input type="checkbox"/> Infezioni gravi <input type="checkbox"/> Malattia infiammatoria cronica dell'intestino <input type="checkbox"/> Insuff. respiratoria o cardiaca cronica <input type="checkbox"/> Gravidanza e post-parto (< 30 gg)	<input type="checkbox"/> Obesità (BMI > 30) <input type="checkbox"/> Presenza CVC <input type="checkbox"/> Sindrome nefrosica <input type="checkbox"/> Paralisi uno o più arti <input type="checkbox"/> Vene varicose <input type="checkbox"/> Terapie estro-progestiniche o con inibitori ormonali
1 punto	
<input type="checkbox"/> Pregressa TVP o embolia polmonare <input type="checkbox"/> Diatesi trombofilica (deficit proteina C o S o ATIII, resistenza alla proteina C attivata/fattore V di Leiden, LAC pos. ecc.) <input type="checkbox"/> Neoplasie <input type="checkbox"/> Terapia in corso per neoplasia	2 punti
<input type="checkbox"/> Trauma maggiore con fratture della colonna vertebrale, della pelvi, degli arti inferiori	3 punti
B. RISCHIO TVP ASSOCIATO ALL'INTERVENTO	
RISCHIO CHIRURGICO BASSO = 0 punti	
ARTO SUPERIORE	ARTO INFERIORE E RACHIDE
<input type="checkbox"/> Chir. mano, chir. di tendini e nervi, biopsie <input type="checkbox"/> Osteosintesi (a cielo aperto/chiuso) di piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Applicazione fissatore esterno <input type="checkbox"/> Rimozione mezzi di sintesi <input type="checkbox"/> Asportazione di piccole neoformazioni <input type="checkbox"/> Artrosopia di spalla e gomito	<input type="checkbox"/> Chirurgia dell'avampiede <input type="checkbox"/> Ernia del disco <input type="checkbox"/> Dinamizzazione
RISCHIO CHIRURGICO MODERATO = 1 punto	
ARTO INFERIORE	ARTO SUPERIORE
<input type="checkbox"/> Chir. di tendini e nervi periferici, biopsie <input type="checkbox"/> Osteosintesi (a cielo aperto/chiuso) di piccoli segmenti per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Artrodesi piccoli segmenti <input type="checkbox"/> Rimozione mezzi di sintesi <input type="checkbox"/> Artrosopia di ginocchio e caviglia <input type="checkbox"/> Applicazione fissatore esterno <input type="checkbox"/> Chirurgia parti molli <input type="checkbox"/> Applicazione laccio > 60'	<input type="checkbox"/> Chirurgia protesica e non di spalla e gomito <input type="checkbox"/> Osteosintesi a cielo aperto di grossi segmenti per frattura o pseudoartrosi
RACHIDE	
<input type="checkbox"/> Chirurgia scheletrica del rachide <input type="checkbox"/> Frattura vertebrale somatica	
RISCHIO CHIRURGICO ELEVATO = 2 punti - MOLTO ELEVATO = 3 punti	
<input type="checkbox"/> Osteosintesi a cielo aperto di grossi segmenti per frattura o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Osteosintesi per frattura cotile/bacino o pseudoartrosi <input type="checkbox"/> Chirurgia protesica e non di ginocchio	<input type="checkbox"/> Osteotomie correttive <input type="checkbox"/> Artrodesi grossi segmenti <input type="checkbox"/> Chirurgia protesica di anca e femore <input type="checkbox"/> Espianti-Reimpianti protesi anca e ginocchio
Calcolo per la valutazione del Rischio GLOBALE Tromboembolico: tot. A + tot. B	
Punti 0: RISCHIO BASSO Punti 1: RISCHIO MODERATO	
Punti 2: RISCHIO ELEVATO Punti ≥ 3: RISCHIO MOLTO ELEVATO	
RISCHIO EMORRAGICO ASSOCIATO ALL'INTERVENTO:	
<input type="checkbox"/> NORMALE <input type="checkbox"/> ELEVATO <input type="checkbox"/> MOLTO ELEVATO	

ALLEGATO II.**Protocollo di profilassi del tromboembolismo venoso Istituto Ortopedico Rizzoli: opzioni farmacologiche.**

Livelli di rischio	Scelta	Strategie preventive	Modalità di somministrazione	Durata della profilassi
BASSO	<input type="checkbox"/>	Nessuna profilassi farmacologica Mobilizzazione precoce		
MODERATO quando possibile carico libero precoce	<input type="checkbox"/>	Nessuna profilassi farmacologica Mobilizzazione precoce		
MODERATO quando NON possibile carico libero precoce	<input type="checkbox"/>	EBPM Dalteparina 2500 UI/24h	1ª dose Dalteparina 2500 UI 6 ore dopo l'intervento	7 gg
E L E V A T O	<input type="checkbox"/>	EBPM Dalteparina 5000 UI ogni 24h	1ª dose Dalteparina 2500 UI 6 ore dopo l'intervento previa valutazione emostasi	Di norma 7gg In caso di apparecchio gessato agli arti inferiori, la profilassi dovrà continuare fino alla ripresa del pieno carico su entrambi gli avampiedi (attiv. pompa plantare)
	oppure	<input type="checkbox"/>	Dosi successive Dalteparina 5000 UI ogni 24 ore iniziando 24 ± 2 ore dopo la 1ª dose	
M O L T O E L E V A T O	<input type="checkbox"/>	Eparina a basso peso molecolare Dalteparina 5000 UI ogni 24h	1ª dose Dalteparina 2500 UI 6 ore dopo l'intervento previa valutazione emostasi	Limite minimo: 7gg - interventi per frattura anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva anca, prolungare la profilassi fino a 4 settimane o comunque fino alla ripresa del pieno carico su entrambi gli avampiedi - in tutte le altre situazioni nelle quali non è possibile caricare, continuare la profilassi fino alla concessione del carico (v. sopra).
	<input type="checkbox"/>	Fondaparinux 2,5 mg ogni 24 ore In pazienti da sottoporre ad artroprotesi di anca o di ginocchio	Dosi successive Dalteparina 5000 UI ogni 24 ore iniziando 24 ± 2 ore dopo la 1ª dose	
considerare l'opportunità di associare mezzi fisici nell'arto fratturato e nel controlaterale	<input type="checkbox"/>	Pazienti da sottoporre ad artroprotesi primaria di anca e ginocchio	1ª dose Fondaparinux 6-12 ore dopo la fine dell'intervento	
	<input type="checkbox"/>	Dabigatran 220 mg ogni 24 ore	Dosi successive Fondaparinux 2,5 mg ogni 24 ore iniziando 24 ore dopo la 1ª dose	
	<input type="checkbox"/>	Rivaroxaban 10 mg ogni 24 ore	1ª dose Dabigatran 110 mg 1-4ore dopo fine intervento	
			1ª dose Rivaroxaban 10 mg 6-10 ore dopo intervento	
Nota: In pazienti con profilassi in corso (es. fratture) sospendere la somministrazione almeno 12 ore prima dell'intervento chirurgico.				
<input type="checkbox"/> NON SI APPLICA PROFILASSI per il seguente motivo				
<input type="checkbox"/> VENGONO ESCLUSI DALLA PROFILASSI I PAZIENTI SOTTOPOSTI A PICCOLA CHIRURGIA DELLA MANO				