

PREVENZIONE DEL TEV CON RIVAROXABAN IN CHIRURGIA PROTESICA DI ANCA E GINOCCHIO: ESPERIENZA CLINICA

Preventive treatment for venous thromboembolic accident with rivaroxaban in knee and hip arthroplasty replacement surgery: our experience

RIASSUNTO

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta una delle complicanze più temute della chirurgia protesica elettiva di anca e ginocchio. Negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi anticoagulanti orali (NAO) per ottimizzare la trombo profilassi in termini di efficacia, sicurezza e maneggevolezza. Scopo del nostro studio osservazionale era quello di andare a valutare l'incidenza di eventi tromboembolici ed emorragici nei pazienti trattati con rivaroxaban dopo intervento di artroprotesi di anca e ginocchio. Presso il reparto di ortopedia della Casa di Cura San Michele di Maddaloni (Caserta) sono stati sottoposti a profilassi antitromboembolica con rivaroxaban 441 pazienti operati di protesi di anca e ginocchio tra il settembre 2011 e dicembre 2013. I risultati ottenuti confermano l'efficacia, la sicurezza e la maneggevolezza del rivaroxaban al dosaggio di 10 mg al die nelle profilassi antitromboemboliche dei pazienti sottoposti ad artroprotesi di anca e ginocchio.

Parole chiave: tromboembolismo, rivaroxaban, sanguinamento

SUMMARY

Venous thromboembolic accident represent one of the most compromising complication in both knee and hip prosthetic replacement surgery. In the last few years new oral anticoagulant drugs have been introduced as co-morbidity preventive treatment which has reportedly better efficacy with easier and safer administration management. Aim of our clinical observational study is to assess the incidence of thromboembolic and hemorrhagic complications in those patients who undergone knee and hip prosthetic surgery, and were treated post-operatively with RIVAROXABAN. At the Orthopedic Dep. of San Michele Medical Center in Maddaloni (CE), 441 pts were operated for hip and knee replacement from September 2011 to December 2013 and RIVAROXABAN was administered post-operatively. Clinical data show evidence of better efficacy for thromboembolic prophylaxis with 10mg daily dose, also on easier and safer way of administration was reported from both patients and nursing staff.

Key words: thromboembolism, rivaroxaban, bleeding

INTRODUZIONE

Il tromboembolismo venoso (TEV) rappresenta una delle complicanze più temute della chirurgia ortopedica ed in particolare della chirurgia protesica di anca e ginocchio. Per questo tipo di chirurgia il rischio di sviluppare un TEV è particolarmente alto per tutta una serie di fattori (immobilità post-operatoria, utilizzo tourniquet, il danno

endoteliale legato alla complessità dell'intervento, ecc.). È stimato che in assenza di profilassi il rischio di TVP ed embolia polmonare per i pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi di anca e ginocchio è compreso rispettivamente tra il 40-50% e tra l'1-10%¹. L'impiego routinario di una trombo-profilassi è fortemente raccomandato in chirurgia ortopedica maggiore (Grado 1 A). I farmaci

V. BARLETTA, A. BARILE, M. BORRELLI,
G. DI VICO, R.F. FRASSO, A. NARDUCCI,
A. PAGNANO

*Ortopedia e Traumatologia, Casa di Cura
"San Michele", Maddaloni (CE)*

Indirizzo per la corrispondenza:

Virgilio Barletta
via Montella 4, 81024 Maddaloni (CE)
Tel. +39 082 3208230 - Fax +39 082 3208252
E-mail: virgiliobarletta@virgilio.it

Ricevuto il 3 settembre 2014
Accettato il 24 settembre 2014

classicamente utilizzati per la trombo profilassi sono l'eparina non frazionata, l'eparina a basso peso molecolare, il fondaparinux e gli antagonisti della vitamina K. Malgrado la profilassi, l'insorgenza di TEV sintomatico varia tra l'1,3% ed il 10% entro 3 mesi dall'intervento chirurgico¹. Imberti riporta un tasso di TEV del 3,4% dopo artroprotesi di anca e ginocchio². Considerate le conseguenze anche gravi che si possono riscontrare nella pratica clinica in caso di tromboembolismo i chirurghi ortopedici hanno sempre più avvertito la necessità di ottimizzare la profilassi con l'introduzione di farmaci che potessero ulteriormente ridurre l'incidenza di TEV post-operatoria. Notevole interesse ha generato l'introduzione nella pratica clinica di nuovi anticoagulanti orali per gli interventi di sostituzione protesica di anca e ginocchio ed in particolare il rivaroxaban che è un inibitore diretto e molto selettivo del fattore Xa. L'inibizione del fattore Xa determinata dalla molecola blocca la via intrinseca ed estrinseca della coagulazione. Il farmaco viene assorbito dal tratto gastro-intestinale raggiungendo la concentrazione plasmatica massima (C-max) entro 2-4 ore dall'assunzione. Lo scopo del nostro studio è di andare a valutare l'efficacia, la sicurezza e la maneggevolezza del rivaroxaban nella pratica clinica. L'**end-point di efficacia** è rappresentato dagli eventi di tromboembolismo, ovvero, dalla TVP e/o embolia polmonare sintomatica documentata. L'**end-point di sicurezza** è rappresentato dagli eventi emorragici durante il periodo di trattamento. L'emorragia è stata classificata in maggiore e minore. L'emorragia maggiore è un'emorragia acuta, clinicamente evidente accompagnata ad uno o più dei seguenti aspetti: calo Hb superiore 20 grammi/litro nell'arco delle 24 ore, trasfusione di 2 o più unità di globuli rossi, emorragia in un punto critico (intracranico, intraspinale, intraoculare, pericardico, retro peritoneale), emorragia dell'articolazione operata che richiede un nuovo intervento, sanguinamento intramuscolare con sindrome compartimentale, sanguinamento fatale. L'emorragia è stata considerata minore se clinicamente evidente ma non giudicata come sanguinamento maggiore clinicamente rilevante^{3,4}.

MATERIALI E METODI

Tra il settembre 2011 ed il dicembre 2013 sono stati sottoposti a profilassi antitromboembolica con rivaroxaban per intervento elettivo di artroplastica di anca e ginocchio 441 pazienti (176 ptg 265 pta) con età compresa tra 35 e 81 anni; 127 maschi e 314 femmine (Tab. I). Sono stati esclusi pazienti con insufficienza epatica associata a coagulopatia e rischio emorragico elevato e pazienti con insufficienza renale grave (ClCr < 15 ml/min). Ulteriori criteri di esclusione sono stati pazienti in terapia con antimicotici azolici o inibitori della proteasi ed in terapia cronica con anticoagulanti. Sono stati inoltre presi in

considerazione rischi aggiuntivi individuali del paziente (Tab. II) quali obesità, pregressa TEV, varici, pregresse neoplasie, trombofilia, malattie infiammatorie, ridotta mobilità⁵. L'anestesia è stata in tutti i casi spinale ed in 165 casi è stata associata a posizionamento di cateterino perineuro femorale. La profilassi antibiotica è stata effettuata con cefazolina. Tutti gli interventi sono stati eseguiti dalla stessa equipe chirurgica. Negli interventi di artroprotesi di ginocchio è stato sempre utilizzato il tourniquet. Il rivaroxaban è stato somministrato per via orale al dosaggio di 10 mg in media ad 8 ore dall'intervento chirurgico e poi ogni 24 ore. La durata del trattamento è stata sia per le protesi di ginocchio che per le protesi di anca di 5 settimane. Sono stati effettuati emocromi con conta piastrinica di controllo dal giorno dell'intervento fino alla stabilizzazione del quadro ematologico. Durante il periodo di ospedalizzazione i pazienti sono stati controllati quotidianamente per rilevare l'eventuale sviluppo di TVP, di EP, di emorragie, di complicanze della ferita chirurgica e di effetti collaterali correlabili alla somministrazione del rivaroxaban. Ai pazienti è stato prescritto nel post-operatorio terapia con celecoxib o con dexibuprofene per un periodo di due settimane. La mobilizzazione dei pazienti è avvenuta in seconda giornata post-operatoria con concessione di carico progressivo sull'arto operato. I pazienti sono stati dimessi in media al quinto giorno post-

TABELLA I.
Totale pazienti trattati con rivaroxaban.

Totale pazienti	441
Artroprotesi anca (265)	60%
Artroprotesi ginocchio (176)	40%
Età	35-81
Maschi (127)	28,7%
Femmine (314)	71,2%

TABELLA II.
Fattori di rischio aggiuntivi individuali.

Immobilità
Pregressa neoplasia
Pregressa TEV
Età avanzata
Obesità
Varici
Trombofilia
Malattie infiammatorie
Terapia ormonale

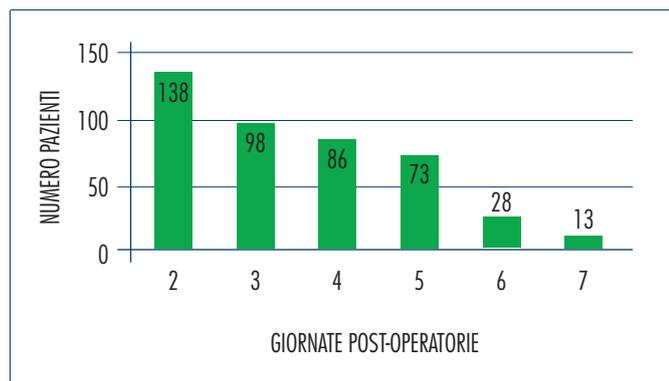
operatorio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecodoppler degli arti inferiori pre-operatori e ad 1 e tre mesi post-operatori.

RISULTATI

Dei 441 pazienti sottoposti ad intervento di artroprotesi di anca e ginocchio e a trattamento con rivaroxaban a 10 mg al die in mono somministrazione nessuno di essi ha sviluppato fenomeni tromboembolici. Cinque pazienti hanno sospeso il trattamento con rivaroxaban (in tre casi si è verificato un sanguinamento dalla ferita chirurgica che non ha richiesto un reintervento ed in due casi problemi gastroenterici quali dispepsia e dolore addominale). Non abbiamo mai osservato sanguinamenti gastrointestinali, intramuscolari con conseguente sindrome compartimentale, intracranici, intraspinali, endoculari, pericardici e retro peritoneali o emottisi, ematuria ed epistassi. Non abbiamo riscontrato reazioni allergiche o piastrinopenie legate al farmaco. Il rivaroxaban si è dimostrato efficace anche nei pazienti con rischi aggiuntivi individuali di TEV. Nessun paziente ha necessitato di un prolungamento di ospedalizzazione. Tutti i pazienti eccetto cinque hanno completato le 5 settimane di trattamento. Il maggior livello di anemia si è verificato nel secondo giorno post-operatorio (Fig. 1). La perdita ematica post-operatoria stimata è stata in media di 3,6 gr/dl di emoglobina (Fig. 2). Emotrasfusioni sono state eseguite nel 11,6% dei casi. Non sono state osservate complicanze anestesologiche né complicanze legate alla somministrazione di celecoxib al dosaggio 200 mg die o di dexibuprofene al dosaggio di 400 mg die in associazione con il rivaroxaban. L'esame ecodoppler eseguito ad 1 e 3 mesi post-operatorio non ha mai evidenziato trombosi passate misconosciute.

FIGURA 1.

Tasso massimo di anemia in rapporto alle giornate post-operatorie.

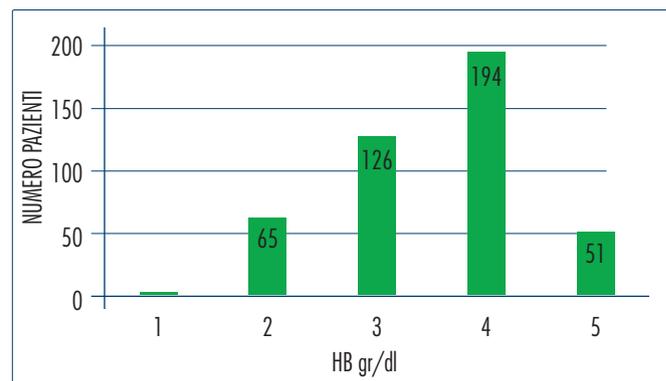


DISCUSSIONE

Da sempre si è avvertito il bisogno di avere a disposizione un farmaco per la tromboprofilassi di provata efficacia e sicurezza, con comoda somministrazione orale indipendente dai pasti, che non necessita di esami di controllo. È così che i nuovi anticoagulanti orali (NAO) stanno riscontrando un sempre più largo consenso per la profilassi del TEV dopo intervento di sostituzione protesica di anca e ginocchio. Il capostipite di questa nuova classe di farmaci è stato il rivaroxaban che al contrario del apixaban e dabigatran è in comoda mono-somministrazione e non necessita di aggiustamenti posologici. La somministrazione orale del rivaroxaban ha semplificato la gestione dei pazienti operati di artroprotesi di anca e ginocchio sia durante il periodo di ospedalizzazione sia a domicilio. La vantaggiosa somministrazione orale è stata accettata di buon grado da tutti i pazienti comportando così una totale adesione alla terapia⁶. Il disagio legato alla somministrazione per via sottocutanea è causa frequente di interruzione della terapia. Warwick et al. riportano che un quarto dei pazienti operati di artroplastica di anca e ginocchio già dopo sette giorni interrompono la terapia⁷. L'efficacia del rivaroxaban, riscontrata anche nei pazienti con aumentati rischi individuali di TEV, può essere attribuita alla sua capacità di inibire rapidamente e selettivamente il fattore Xa, principale sito di amplificazione della cascata coagulativa. La sua farmacocinetica è lineare e prevedibile e la sua emivita è sufficientemente lunga da permettere la mono-somministrazione giornaliera. L'estensione dell'indicazione del rivaroxaban per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia polmonare nella fibrillazione atriale non valvolare ha reso molto più agevole l'intervento chirurgico in questi pazienti. Questa tipologia di pazienti viene difatti classicamente sottoposta a terapia con anticoagulanti orali (TAO) per la prevenzione primaria e

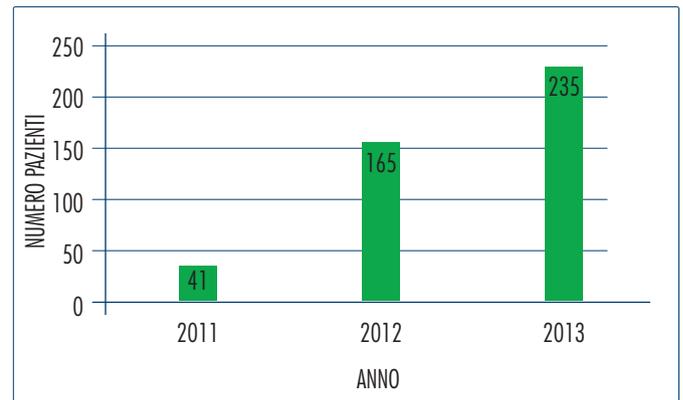
FIGURA 2.

Tasso massimo di anemia in corso di terapia con rivaroxaban.



secondaria di tromboembolismo e pertanto necessita in occasione di un intervento chirurgico maggiore dell'interruzione temporanea del trattamento e la sostituzione con anticoagulanti ad azione rapida come l'eparina a basso peso molecolare o l'eparina non frazionata per minimizzare il rischio di sanguinamento. La bridging-therapy anche se correttamente eseguita espone comunque il paziente ad un rischio di eventi tromboembolici più elevato. La buona efficacia, sicurezza e tollerabilità del rivaroxaban associata alla bassa incidenza di eventi avversi da noi riscontrati nella pratica clinica hanno fatto sì che il numero dei pazienti posti in trattamento dopo intervento di artroplastica di anca e ginocchio sia in crescita esponenziale (Fig. 3). I risultati da noi ottenuti confermano quanto è emerso dagli studi RECORD dove rivaroxaban al dosaggio di 10 mg al giorno risulta essere più efficace di Enoxaparina 40 mg sull'incidenza di tromboembolia venosa totale e tromboembolia venosa maggiore, mentre la percentuale di emorragie maggiori e non maggiori clinicamente rilevate è pressoché sovrapponibile⁸.

FIGURA 3.
Distribuzione per anno dei pazienti trattati dal 2011 al 2013.



BIBLIOGRAFIA

- 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(Suppl 6):381S-453S.
- Imberti D et al. *Italian population-based study shows "high" rate of VTE after hip, knee replacement*. Intern Emerg Med 2011; [Epub ahead of print].
- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. *Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement*. N Engl J Med 2010;363:2487-98.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. *Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial*. Lancet 2010;375:807-15.
- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. *The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients*. Arch Intern Med 1992;152:1660-4.
- Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW, et al. *Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism*. Annu Rev Med 2011;62:41-57.
- Warwich D, Friedman RJ, Agnelli G, et al. *Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry*. J Bone Joint Surg 2007;89:799-807.
- Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie ACG, et al. *Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement*. J Bone Joint Surg Br 2009;91:636-44. [Erratum, J Bone Joint Surg Br 2009;91:1120.]