Editoriale

I risultati preliminari dello studio Express (EXpanded PRophylaxis Evaluation Surgery Study)
Ximelagatran / melagatran più efficace di enoxaparina nella prevenzione degli eventi tromboembolici in ortopedia

(The EXPRESS Study: preliminary results. Int J Clin Pract 2003;57:57-9)

La prevenzione degli episodi tromboemolitici come complicanza nella chirurgia ortopedica maggiore, è un problema di vitale importanza e che non ha ancora trovato una soluzione ottimale. È perciò, a mio parere, molto interessante qualsiasi "fatto nuovo" appaia nello scenario generale delle ricerche in tale ambito. È per tale motivo che ritengo opportuno pubblicare un ampio scenario sullo studio Express che è apparso sulla rivista International Journal of Clinical Practice per introdurre una nuova molecola che apre l'ipotesi di un reale progresso.

F. Pipino

Lo studio EXPRESS è stato condotto per confrontare due terapie anticoagulanti impiegate per la profilassi de gli eventi tromboembolici venosi dopo interventi di chirurgia ortopedica maggiore. Da questo studio è emerso che ximelagatran/melagatran, un nuovo inibitore diretto della trombina, è molto più efficace del farmaco di confronto, enoxaparina, considerato l'attuale *gold standard* per la prevenzione degli eventi tromboembolici.

DISEGNO DELLO STUDIO

Questo è uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato, a gruppi paralleli. ximelagatran/melagatran o enoxaparina sono stati somministrati a 2764 pazienti reclutati in 12 Paesi europei e sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica maggiore (1856 protesi totale di anca e 908 protesi totali di ginocchio). In Figura 1 lo schema del trial EXPRESS. I 1439 pazienti sono stati trattati con melagatran alla dose di 2 mg s.c., somministrato immediatamente prima dell'intervento e 3 mg dopo l'intervento e quindi con ximelagatran per via orale alla dose di 24 mg 2 volte al giorno per un totale di 811 giorni; 1435 pazienti sono stati trattati con 40 mg s.c. di enoxaparina la sera precedente l'intervento e negli 8-11 giorni successivi. I controlli hanno previsto una flebografia ascendente nell'ultimo giorno di trattamento dello studio ed un follow-up a 4-6 settimane dall'intervento.

ENDPOINT PRIMARI

Indicatori di efficacia: numero di eventi tromboembolici maggiori (trombosi venosa profonda prossimale + embolia polmonare) e numero complessivo degli eventi tromboembolici (trombosi venose prossimali, distali ed embolie polmonari). Per la ricerca di una possibile trombosi venosa profonda è stata eseguita una flebografia ascendente bilaterale, per la diagnosi di embolie polmonare si sono valutati i sintomi clinici e sono state eseguiti test quali la scintigrafia polmonare e l'angiografia.
Indicatori di sicurezza: emorragie gravi (fatali o a carico di organi importanti), sanguinamenti "eccessivi" (definiti come "maggiori di quanto fosse atteso") secondo la valutazione soggettiva dei ricercatori, volume delle emorragie e trasfusioni ematiche.

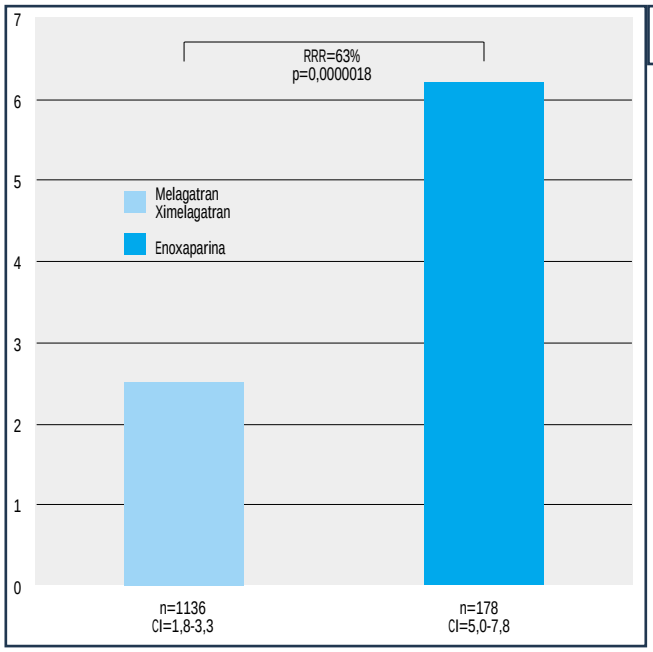
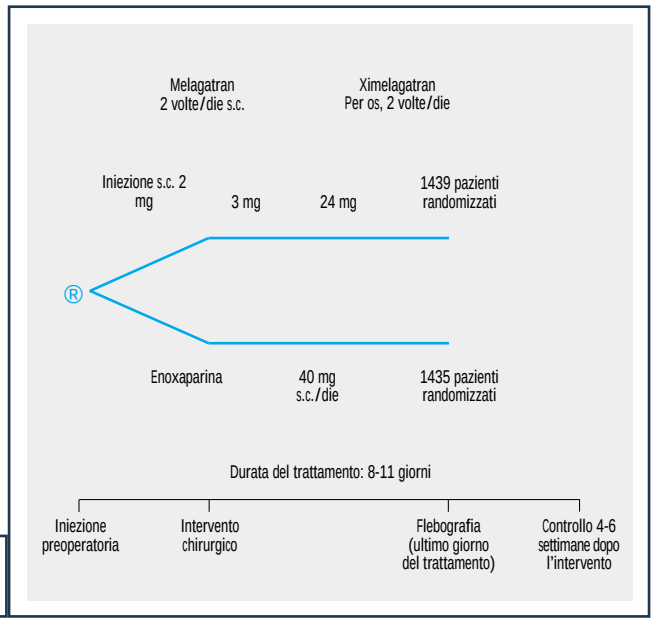


Fig. 1. Endpoint primari: eventi tromboembolici maggiori (TVP+EP) nei pazienti sottoposti a protesi totale di ginocchio e d'anca.

Fig. 1. Il disegno dello studio EXPRESS



RISULTATI

Il 6,3% dei pazienti trattati con enoxaparina ha sviluppato un evento tromboembolico maggiore (TVP o EP) contro il 2,3% del gruppo ximelagatran/melagatran con una riduzione del rischio relativo (RRR) pari a 63,3%, (p<0,0000018) (Fig. 2).
L'1,8% dei pazienti del gruppo ximelagatran/melagatran sottoposti ad intervento di protesi totale d'anca ha avuto una tromboembolia maggiore contro il 5,5% del gruppo enoxaparina (RR –67%).
Nel gruppo dei pazienti sottoposti a protesi totale di ginocchio sono stati registrati risultati del tutto simili (3,3% vs. 8,2%, RR –60%).
Complessivamente gli eventi tromboembolici (in gran parte asintomatici!) sono comparsi nel 26,6% dei pazienti del gruppo enoxaparina contro il 20,3% del gruppo ximelagatran/melagatran (RR –23,6%, p<0,0003).
Per quanto concerne la comparsa di eventi avversi, non si è registrata alcuna differenza statisticamente significativa circa la frequenza di insorgenza di sanguinamenti clinicamente rilevanti (emorragie fatali o a carico di organi importanti o che abbiano richiesto reinterventi).
Così pure non si è registrata nessuna differenza tra i due gruppi in termini di ritardo di cicatrizzazione o di sepsi della ferita operatoria. Vi è stata solamente una "impressione soggettiva" di "sanguinamento maggiore del previsto" segnalata dai chirurghi nel 3,3% dei pazienti del gruppo ximelagatran/melagatran contro l'1,2% del gruppo enoxaparina; analogo risultato per il tasso di trasfusioni (66,8% vs. 61,7%).

CONCLUSIONI

Nell'ambito della chirurgia ortopedica maggiore il trattamento con melagatran per via sottocutanea e ximelagatran per via orale ha mostrato un'efficacia nettamente superiore rispetto ad enoxaparina nella prevenzione della TVP, senza significative differenze rispetto all'insorgenza di sanguinamenti clinicamente rilevanti.