# Rivaroxaban vs enoxaparina per la tromboprofilassi ortopedica

**Data** 04 marzo 2009
**Categoria** cardiovascolare

Rivaroxaban 10 mg/die per os è risultato superiore alla enoxaparina 40 mg/die sc nella tromboprofilassi di pazienti sottoposti ad artroplastica totale dell'anca o del ginocchio. I due farmaci hanno mostrato un profilo di sicurezza simile.

Le attuali strategie tromboprofilattiche si basano sull'uso di eparine a basso peso molecolare che però richiedono una somministrazione parenterale, o di antagonisti della vitamina K quali il warfarin, che è caratterizzato da una non prevedibile risposta farmacologica e da numerose interazioni, sia con il cibo che con altri farmaci, interazioni che rendono necessario un frequente monitoraggio. Il rivaroxaban (**), un inibitore diretto e selettivo del fattore Xa, attivo per via orale, potrebbe rappresentare una valida alternativa terapeutica.

Sono stati condotti due studi di fase III, il RECORD1 ed il RECORD3, per dimostrare la non inferiorità, in termini di efficacia e di sicurezza, di rivaroxaban (10 mg/die per os) vs l'enoxaparina (40 mg/die sc), inibitore indiretto e non selettivo del fattore Xa, per la prevenzione del tromboembolismo venoso dopo artroplastica dell'anca (RECORD1) o del ginocchio(RECORD3).

I due studi, multicentrici (27 Paesi per il RECORD1 e 19 per il RECORD3, tra cui anche l'Italia in entrambi i casi), randomizzati, in doppio cieco, hanno incluso rispettivamente 4541 e 2531 pazienti,
arruolati tra il Febbraio 2006 e il Marzo 2007 nel RECORD1 e tra il Febbraio 2006 e il Novembre 2006 nel RECORD3. Sono stati esclusi pazienti: con sanguinamento in atto o ad alto rischio di sanguinamento per i quali è controindicato l'uso di eparine a basso peso molecolare (enoxaparina) o con una qualsiasi controindicazione che implichi l'aggiustamento del dosaggio; in condizione di non poter eseguire la venografia bilaterale; epatopatia clinicamente significativa; uso concomitante di inibitori delle proteasi dell'HIV; necessità di terapia anticoagulante continuativa; gravidanza e allattamento. Nel RECORD1 sono stati esclusi i pazienti da sottoporre ad artroplastica bilaterale dell'anca.

Il rivaroxaban (n=2266 per RECORD1; n=1254 per RECORD3) è stato somministrato 6-8 h dopo la chiusura della ferita, e quindi ogni 24 h; l'enoxaparina (n=2275 per RECORD1; n=1277 per RECORD3) è stata somministrata 12 h prima dell'intervento, dopo 6-8 h dalla chiusura della ferita, e quindi ogni 24 h. I trattamenti sono stati effettuati per un massimo di 35 giorni nel RECORD1 e per un massimo di 10-14 giorni nel RECORD3. In entrambi i trial i pazienti sono stati seguiti per 1 mese dopo l'ultima dose somministrata. La venografia bilaterale è stata effettuata al giorno 36 nel RECORD1 e tra il giorno 11 ed il giorno 15 nel RECORD3.
La durata media del trattamento è stata di 33,4 e 33,7 giorni rispettivamente nei gruppi rivaroxaban e enoxaparina dello studio RECORD1 e di 11,9 giorni per rivaroxaban e 12,5 per enoxaparina nello studio RECORD3.

L'outcome primario di efficacia, di tipo composito, ha compreso ogni trombosi venosa profonda, embolia polmonare non fatale, o morte per ogni causa entro 36 giorni (RECORD1) o entro 13-17 giorni (RECORD3) dall'intervento. I principali outcome secondari sono stati: incidenza di tromboembolismo venoso maggiore (trombosi venosa profonda prossimale, embolia polmonare non fatale, morte da tromboembolismo venoso); incidenza di trombosi venosa profonda prossimale e distale; incidenza di tromboembolismo venoso sintomatico, manifestatosi durante il periodo di trattamento o di follow-up; morte durante il follow-up. I principali outcome di sicurezza sono stati: incidenza di sanguinamenti maggiori (sanguinamenti fatali, in sedi critiche: intraperitoneale, intracranica, intraoculare, intraspinale, o che hanno richiesto un nuovo intervento o sanguinamento clinicamente manifesto, al di fuori del sito chirurgico, con una riduzione dei livelli di emoglobina di almeno 2 g/dl o che ha richiesto l'infusione di almeno 2 unità di sangue) o di qualsiasi sanguinamento che si sia manifestato tra la prima e 2 giorni dopo l'ultima dose somministrata; sanguinamenti non maggiori, incluse complicazioni emorragiche della ferita (ematoma della ferita, o sanguinamento al sito di operazione); altri eventi avversi; morte.

L'outcome primario di efficacia, valutato in 3153 pazienti del RECORD1, è stato raggiunto in 18/1595 pazienti del gruppo rivaroxaban e in 58/1558 del gruppo enoxaparina (1,1% vs 3,7%; riduzione assoluta del rischio, 2,6%; 95% CI, 1,5-3,7; p <0,001). Lo stesso outcome è stato raggiunto in 79/824 soggetti per rivaroxaban e in 166/878 per enoxaparina (9.6% vs 18.9%; riduzione assoluta del rischio, 9,2%; 95% CI, 5,9-12,4; p <0,001) nello studio RECORD3.
In RECORD1, 4/1686 dei soggetti trattati con rivaroxaban e 33/1678 con enoxaparina (0,2% vs 2%; riduzione assoluta del rischio, 1,7%; 95% CI, 1,0-2,5; p <0,001) hanno presentato tromboembolismo venoso maggiore; mentre lo stesso evento in RECORD3 si è manifestato in 9/908 del gruppo rivaroxaban e in 24/925 di quello enoxaparina (1,0% vs 2,6%; riduzione assoluta del rischio, 1,6%; 95% CI, 0,4-2,8; p=0,01).

L'analisi di sicurezza è stata condotta su 4433 (RECORD1) e 2459 (RECORD3) pazienti. Nel primo studio, lo 0,3% (6/2209) dei trattati con rivaroxaban vs lo 0,1% (2/2224) con enoxaparina ha manifestato sanguinamento maggiore (p=0,18). In RECORD 3, l'incidenza di sanguinamenti maggiori è stata dello 0,6% (7/1220) e dello 0,5% (6/1239) rispettivamente per rivaroxaban ed enoxaparina (p=0,77).
L'incidenza di eventi avversi correlati al farmaco è stata simile per i due trattamenti in entrambi gli studi. RECORD3 riporta come eventi avversi più comuni nausea, vomito e costipazione, che hanno avuto un'incidenza del 12,0% nel gruppo rivaroxaban e del 13,0% in quello enoxaparina.

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 21/11/2026 alle ore 1:10 | Pagina 1 di 2

In conclusione, il rivaroxaban 10 mg/die per os è risultato superiore alla enoxaparina 40 mg/die sc nella tromboprofilassi di pazienti sottoposti ad artroplastica totale dell'anca o del ginocchio. I due farmaci hanno mostrato un profilo di sicurezza simile.

(**) Rivaroxaban è in attesa dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'FDA e dell'EMEA.
Conflitto di interesse: entrambi gli studi sono stati finanziati dalla Bayer HealthCare, produttrice di rivaroxaban, e dalla Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, che hanno raccolto e analizzato i dati.

**Riferimentobibliografico**

Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophyylaxis after hip arthroplasty N Engl J Med 2008; 358:2765-75.
Lassen MR et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophyylaxis after total knee arthroplasty N Engl J Med 2008;358:2776-86.

**Commento**

L'editoriale di accompagnamento, a cura di J Lohrmann e CB Richard, sottolinea che l'esito favorevole dell'uso di rivaroxaban pone importanti questioni di ordine generale che riguardano il farmaco da studiare e l'intero processo di sviluppo dello stesso. Un anticoagulante dovrebbe rispondere ai seguenti requisiti: un'alta selettività per il target e per la patologia trombotica; una rapida insorgenza dell'effetto; la possibilità di un regime terapeutico individualizzato; una rapida reversione dell'azione in caso di sanguinamento o della necessità di un intervento che richieda un'emostasi completa. Un farmaco con tali caratteristiche ed attivo per os offre la migliore flessibilità per la somministrazione sia acuta che cronica. Lo studio clinico deve avvalersi di strutture adeguate per lo sviluppo di nuovi farmaci e di ricercatori clinici esperti. Nel caso di trial clinici sponsorizzati dall'industria farmaceutica è necessaria una corretta preselezione della dose del farmaco da usare in fase III ed un adeguato impegno nella sorveglianza postmarketing. I ricercatori devono essere rigorosi e coerenti nel disegno dello studio clinico e nella definizione degli end point.

**Dottoresse Lorenza Rattazzi e Arianna Carolina Rosa**

**Riferimentobibliografico**

Lohrmann J & Richard CB, New anticoagulants – the path from discovery to clinical practice. N Engl J Med 2008; 358: 2827-29.

Contributo gentilmente concesso dal [b]Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia[/b] - [url]http://www.pharmtox.org/sif/[/url]