Rivaroxaban vs enoxaparina nella prevenzione del tromboembolismo venoso

Data 06 marzo 2009
Categoria cardiovascolare

La profilassi prolungata con rivaroxaban risulta più efficace della profilassi a breve termine con enoxaparina per la prevenzione di tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti ad artroplastica dell'anca.

(*) RECORD, Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Venous Trombosis and Pulmonary Embolism

In caso di artroplastica elettiva dell'anca, le linee guida attuali raccomandano una profilassi farmacologica di almeno 10 giorni e fino a 35 giorni dopo l'intervento. Comunque, nonostante le evidenze disponibili indichino che una tromboprofilassi prolungata riduce la frequenza di tromboembolismo, il suo impiego al di fuori dell'ospedale è poco frequente: meno del 50% dei pazienti, infatti, fa profilassi per 28 giorni (Warwick D et al. J Bone Joint Surg Br 2007; 89: 799–807).

Per confrontare l'uso di rivaroxaban (un inibitore del fattore Xa) per una tromboprofilassi prolungata con quello di enoxaparina per una tromboprofilassi a breve termine è stato condotto lo studio RECORD2, un trial clinico randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 2509 pazienti da sottoporre ad intervento di artroplastica elettiva totale dell'anca. I pazienti, afferenti a 123 centri di 21 paesi, sono stati reclutati tra il febbraio 2006 e l'aprile 2007.
Sono stati inclusi soggetti (>18 anni) in lista per un intervento in elezione di artroplastica totale dell'anca. Diversi sono stati i criteri di esclusione: artroplastica bilaterale dell'anca, sanguinamento in atto o alto rischio di sanguinamento, qualsiasi controindicazione all'uso di enoxaparina, necessità di un aggiustamento della dose di enoxaparina (ad esempio in soggetti con insufficienza renale grave), epatopatie significative, gravidanza o allattamento, uso concomitante di inibitori delle proteasi o di terapia fibrinolitica, previsione di compressione pneumatica intermittente nel periodo dello studio, condizioni che impedivano la venografia bilaterale, terapia anticoagulante non sospendibile.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban 10 mg /die per os (n=1252) o enoxaparina sodica 40 mg/die per via sottocutanea (n=1257).
Il trattamento con rivaroxaban è iniziato 6-8 h dopo la sutura chirurgica e continuato per 31-39 giorni; i pazienti hanno anche ricevuto un'iniezione di placebo per 10–14 giorni, a partire dalle 12 h antecedenti l'intervento. L'enoxaparina è stata somministrata 12 h prima dell'intervento, 6–8 h dopo la chiusura della ferita e continuata per 10-14 giorni; i pazienti hanno anche ricevuto delle compresse di placebo per 31-39 giorni a partire dalle 6–8 h dalla fine dell'intervento.
I pazienti sono stati sottoposti a venografia bilaterale obbligatoria il giorno dopo l'ultima dose del farmaco in esame (es. giorno 32-40). Dopo la venografia, non sono stati assunti altri farmaci e la scelta di proseguire la tromboprofilassi era a discrezione dei ricercatori. I pazienti sono stati seguiti per 30-35 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose.

L'outcome primario di efficacia era di tipo composito: tromboembolismo venoso, embolia polmonare non fatale e mortalità per tutte le cause fino al giorno 32-40. L'outcome secondario era rappresentato da tromboembolismo venoso maggiore (composito di trombosi venosa profonda prossimale, embolia polmonare non fatale e decesso per cause correlate al tromboembolismo venoso). Altri outcome di efficacia erano rappresentati da: incidenza di trombosi venosa profonda (di qualsiasi tipo, prossimale, distale), incidenza di tromboembolismo venoso sintomatico durante il trattamento ed il follow-up e decesso durante il follow-up.
La trombosi venosa profonda (sintomatica o meno) è stata rilevata mediante venografia, il tromboembolismo polmonare mediante angiografia polmonare, scintigrafia polmonare con radiografia toracica o mediante TC spirale.
Il principale outcome di sicurezza era rappresentato dall'incidenza di eventi emorragici maggiori insorti dopo la prima assunzione di farmaco e fino a 2 giorni dopo l'ultima dose.
Altri outcome di sicurezza erano: qualsiasi sanguinamento in corso di terapia, qualsiasi evento emorragico non maggiore in corso di trattamento, complicazioni emorragiche della ferita (ematoma, sanguinamento dal sito chirurgico) e qualsiasi emorragia post-operatoria, eventi avversi e decesso.

L'outcome primario di efficacia, nella popolazione "modified intention to treat", ha interessato un minor numero di pazienti trattati con rivaroxaban rispetto a quelli trattati con enoxaparina. Gli eventi tromboembolici maggiori si sono verificati in misura minore nei trattati con rivaroxaban rispetto a quelli trattati con enoxaparina. Anche nell'analisi di sicurezza l'incidenza di tromboembolismo venoso sintomatico durante la somministrazione del farmaco (giorno 1–42) è risultata inferiore nel gruppo trattato con rivaroxaban.
Nel periodo di follow-up si è verificato un caso di tromboembolismo venoso sintomatico nel gruppo con rivaroxaban (embolia polmonare non fatale) e 2 nel gruppo con enoxaparina (embolia polmonare fatale e non fatale). Sono stati registrati 8 decessi durante lo studio, tutti di origine cardiovascolare.
Le complicanze emorragiche della ferita chirurgica hanno interessato in egual misura entrambi i gruppi in esame. In un'analisi post-hoc, l'associazione di emorragia maggiore ed eventi emorragici non maggiori ma clinicamente rilevanti si è verificata in 41 (3,4%) pazienti trattati con rivaroxaban ed in 34 (2,8%) trattati con enoxaparina. L'incidenza di eventi avversi è risultata simile tra i 2 bracci.
Eventi cardiovascolari in corso di trattamento si sono verificati in 3 pazienti con rivaroxaban (1 stroke ischemico e 2 infarti del miocardio) e 4 con enoxaparina (1 stroke ischemico e 3 infarti del miocardio). Cinque pazienti (0,4%) hanno

avuto un evento cardiovascolare dopo più di un giorno dalla somministrazione dell'ultima dose di rivaroxaban, quattro dei quali con un evento coronarico acuto (0,3%; 2 decessi per cause cardiovascolari ed un infarto miocardico, che ha interessato un paziente che aveva ricevuto una sola iniezione di placebo). Non sono stati registrati eventi cardiovascolari post-profilassi nei pazienti trattati con enoxaparina. La riduzione pesata del rischio assoluto per l'end point primario di efficacia con rivaroxaban rispetto ad enoxaparina più placebo è stata del 7,1% (IC 95% 4,9-9,2).
L'analisi relativa al tromboembolismo venoso ha riportato una riduzione assoluta pesata del rischio con rivaroxaban di 6,4% (IC 95% 4,3-8,5), similmente a quanto osservato per la trombosi venosa profonda rilevata alla venografia.

Il RECORD2 indica che la profilassi prolungata con rivaroxaban risulta più efficace della profilassi a breve termine con enoxaparina per la prevenzione di tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti ad artroplastica dell'anca.

Commento

Un limite di questo trial consiste in un tasso di invalidità per i risultati della venografia più alto di quanto atteso (25% atteso verso 28% per rivaroxaban e 27% per enoxaparina). Non sembra comunque che i dati persi abbiamo influenzato la potenza del trial o distorto i risultati.
Per quanto riguarda l'eccesso di eventi avversi cardiovascolari riscontrati alla sospensione del rivaroxaban, gli autori attribuiscono questa differenza al caso, né hanno riscontrato un trend simile nella valutazione complessiva dei 3 trial RECORD. Essi ritengono che il numero di eventi sia troppo basso per poter trarre, in questo momento, una conclusione significativa.

Conflittod'interesse

Lo studio è stato finanziato da Bayer HealthCare AG, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development LLC.

Riferimentobibliografico

Kakkar AK et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 31-9.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

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