

I PROGETTI DI RICERCA DEI CENTRI ENCEPP

11 gennaio 2011

Istituto Superiore di Sanità

Eventi tromboembolici ed emorragici in
associazione ai farmaci anticoagulanti nella
chirurgia protesica d'anca e di ginocchio

Luciano Sagliocca

Agenzia Regionale Sanitaria della Campania

Le raccomandazioni attuali nella chirurgia protesica ortopedica

- Profilassi estesa con anticoagulanti per 28 – 35 giorni (anca) o 10 - 14 giorni (ginocchio) con una delle seguenti opzioni : eparine, fondaparinux o i recenti anticoagulanti orali autorizzati (dabi, riva)
- Le motivazioni sono : alto rischio di base, riduzione del rischio tromboembolico e di Embolia polmonare di oltre il 90%, rischi emorragici sostanzialmente non aumentati con gli schemi più prolungati e con i farmaci più recenti

Le evidenze a supporto - NICE - NETWORK METANALISI DVT

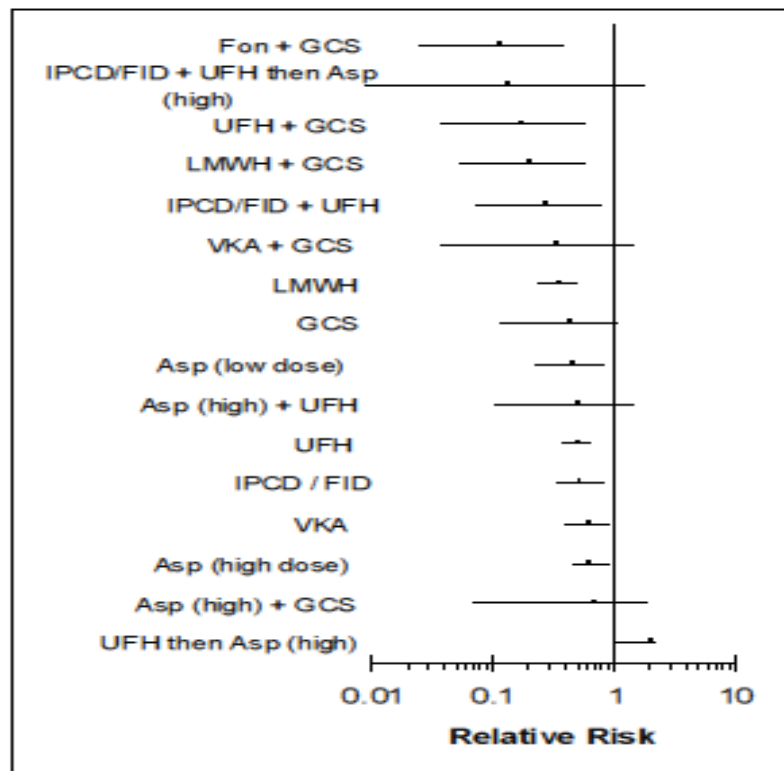


Figure 10-17: DVT results – network meta-analysis results of interventions compared to no prophylaxis

Table 10-48: DVT – network meta-analysis results

Intervention (compared with no prophylaxis)	Relative Risk (95% credible intervals)
Fon + GCS	0.11 (0.03, 0.38)
IPCD/FID + UFH then Asp high	0.13 (0.00, 1.81)
UFH + GCS	0.17 (0.04, 0.57)
LMWH + GCS	0.21 (0.05, 0.59)
IPCD/FID + UFH	0.28 (0.08, 0.79)
VKA + GCS	0.35 (0.04, 1.44)
LMWH	0.36 (0.25, 0.48)
GCS	0.43 (0.11, 1.05)
Asp (low dose)	0.47 (0.22, 0.81)
Asp (high) + UFH	0.50 (0.10, 1.39)
UFH	0.50 (0.37, 0.64)
IPCD / FID	0.54 (0.34, 0.81)
VKA	0.64 (0.39, 0.92)
Asp (high dose)	0.66 (0.45, 0.91)
Asp (high) + GCS	0.71 (0.07, 1.91)
UFH then Asp (high)	2.06 (1.04, 2.19)

Credible intervals are the Bayesian equivalent of confidence intervals.

The residual deviance was 106.1, which is quite close to the number of data points of 96, implying that the model fits the data well.

Il dibattito scientifico

La società americana degli ortopedici ha contestato queste raccomandazioni sostanzialmente perché:

- Non ci sono robuste **prove dirette** di efficacia nella riduzione di **esiti clinici rilevanti** (embolia polmonare)
- Studi osservazionali da registro mostrano un aumento delle emorragie (soprattutto della ferita)
- **Il rischio di base** (ottenuto da bracci placebo di trials di oltre 20 anni fa) probabilmente si è ridotto per effetto di rilevanti cambiamenti nella prevalenza dei **fattori di rischio**. (per cui può essere giustificato, come per le altre chirurgie una strategia legata al rischio)

Considerazioni sui dati di efficacia

- Modello tipico in cui interventi successivi di impongono per:
- Benefici relativi significativi ma benefici assoluti sempre più modesti
- Uso obbligato di outcome surrogati nei confronti diretti (si assume proporzionalità su outcome clinici) e poi disegni di non inferiorità
- Assente/Insufficiente analisi per sottogruppi
- Variabilità nei rischi assoluti (selezione? ITT modificata)
- Incertezza nella valutazione di rilevanza clinica dei risultati

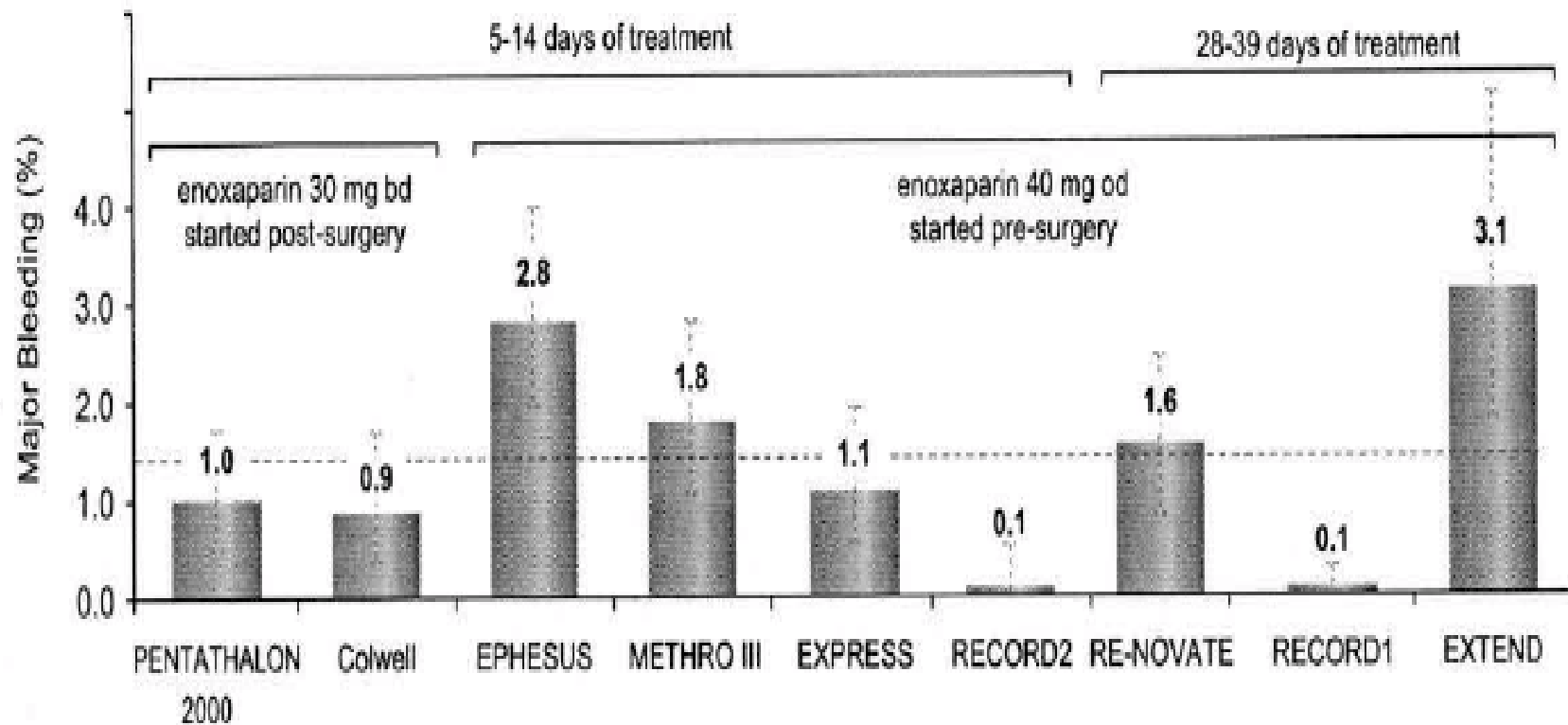
La valutazione del rischio emorragico

- I singoli studi hanno concluso che i rischi emorragici non sono sostanzialmente aumentati negli interventi successivi, con maggiore efficacia antitrombotica
- Il problema della standardizzazione della **definizione di rischio di emorragia maggiore** nei diversi studi e di cosa rappresenta emorragia rilevante (l'emorragia della ferita)
- Il problema dello scarso potere statistico per evidenziare i rischi emorragici (meno frequenti rispetto all'outcome primario surrogato)

RISCHIO DI EMORRAGIA DA ENOXAPARINA

Dahl

A) Hip arthroplasty



Le evidenze a supporto - NICE NETWORK METANALISI EMORRAGIE MAGGIORI

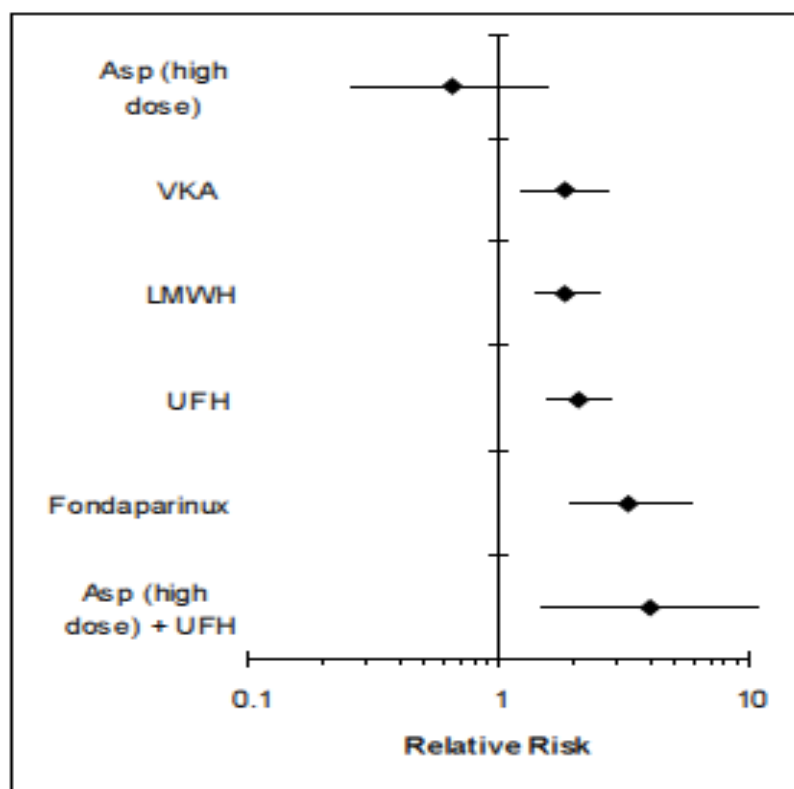


Figure 10-21: Major bleeding – network meta-analysis results of interventions compared to no prophylaxis

Table 10-50: Major bleeding – network meta-analysis results

Intervention (compared with no prophylaxis)	Relative Risk (95% credible intervals)
Asp (high dose)	0.68 (0.26, 1.57)
VKA	1.82 (1.22, 2.73)
LMWH	1.85 (1.37, 2.73)
UFH	2.11 (1.58, 2.83)
Fondaparinux	3.29 (1.91, 5.83)
Asp (high dose) + UFH	4.00 (1.50, 10.68)

Credible intervals are the Bayesian equivalent of confidence intervals.

The residual deviance was 291.5, which is quite close to the number of data points of 263, implying that the model fits the data well.

Considerazioni sulle aree di incertezza

- Riguardano soprattutto la trasferibilità dei risultati nella pratica, e le conoscenze sulla sicurezza
- Molto difficile che possano (o vogliano) essere risolti attraverso studi sperimentali
- Riguardano la variabilità delle stime dei rischi assoluti di efficacia e di sicurezza osservati nei trials
- Riguardano la mancanza di informazioni scientifiche di come il rischio si modifica all'interno delle popolazioni trattate in presenza / assenza di uno o più fattori

Ipotesi di ricerca

- Disegno: osservazionale prospettico
- Obiettivo 1: stimare i rischi assoluti di esiti clinici tromboembolici ed emorragici in una coorte consecutiva di pazienti operati e sottoposti a profilassi anticoagulante
- Obiettivo 2 : stimare come si modifica il rischio in presenza di uno o più dei seguenti fattori : età, comorbidità neoplastica, cardiovascolare e metabolica, obesità, precedenti DVT, varici con flebiti, tecniche operatorie, tempi di mobilizzazione, tipo di anestesia, uso di farmaci potenzialmente interattivi (aspirina, statine)

Ipotesi di ricerca

- Esiti clinici: DVT sintomatica ed embolia polmonare, morte cardiovascolare, infarto del miocardio, stroke
- Frequenza attesa : 7 – 8 %
- Esiti clinici: emorragia maggiore secondo una definizione standardizzata che includa anche l'emorragia della ferita
- Frequenza attesa 3%
- Tempi di follow up: 3 mesi per gli esiti tromboembolici ed emorragici e un anno per gli esiti dell'intervento

Ipotesi di ricerca

- Dimensione del campione: circa 3000 pazienti saranno sufficienti ad arruolare 210 – 240 eventi tromboembolici e 90 – 100 eventi emorragici. La dimensione è stata calcolata per valutare, ad un'analisi univariata, un rischio di 1.7 o maggiore di un fattore di rischio che abbia una prevalenza di almeno il 10% nella popolazione controllo

Ipotesi di ricerca

- Setting: ospedale che esegua almeno 250 - 300 interventi/ anno e utilizzi la distribuzione diretta per la profilassi
- Scheda standardizzata per raccogliere le informazioni sull'esposizione ai fattori in studio, l'insorgenza degli esiti durante la degenza e gli eventuali esclusi dalla profilassi
- Record linkage con ricoveri successivi nei tre mesi un anno dalla dimissione per cause legate agli esiti in studio.