

Dabigatran nella prevenzione del tromboembolismo venoso dopo chirurgia ortopedica maggiore

Orietta Zaniolo⁽¹⁾



ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a very frequent surgical complication, especially in major orthopedic procedures. Prophylaxis with pharmacological agents, including warfarin and subcutaneous injection of either low-molecular weight heparin (LMWH) or low-dose unfractionated heparin, and/or with mechanical methods has been shown to be effective and safe. Despite recommendations on the routine implementation of these prophylaxis methods, some surveys demonstrate that many patients currently don't receive any prophylaxis. The recent introduction of dabigatran etexilate, a novel oral direct thrombin inhibitor approved for VTE prophylaxis in total knee and hip substitution, represents a major advance in the provision of efficient anticoagulation therapy. Two pivotal randomized controlled multicenter trials assessed non-inferiority of dabigatran 150/220 mg/day versus enoxaparin 40 mg/day in the prevention of VTE after hip and knee replacement. From an economical point of view, an English modeling study on dabigatran cost/effectiveness showed it to be associated with lower cost and slightly higher gain in Quality Adjusted Life Years, thus dominating enoxaparin. Other analyses obtained results consistent with these, estimating inferior costs related to the use of dabigatran with respect to low weight heparin; this difference was mainly due to health personnel work for heparins subcutaneous administration. In Italy, acquisition costs for a 28-35 days therapeutic cycle of main antithrombotic drugs vary between 70 and 170 €, according to different distribution policy. Dabigatran, with a cost of 117 €, holds a medial position. Cost savings related to oral administration may partially offset the price difference between dabigatran and the less expensive options among LMWHs or, compared with the more expensive ones, add to pharmaceutical cost savings.

In order to increase the effectiveness of VTE prophylaxis, the improvement of patient adherence to the prescribed strategy is needed. On this plane, dabigatran may be associated to some advantages, like the lack of drug and food interactions, the need for less frequent coagulation monitoring compared to vitamin K antagonists, and obviation of daily injections of parenteral agents. In conclusion, these considerations suggest that dabigatran may prove an interesting alternative in VTE prevention in orthopedic surgery.

Keywords: dabigatran etexilate, venous thromboembolism, major orthopedic surgery, cost-effectiveness
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(3): 115-128

INTRODUZIONE

La trombosi può essere definita come un'estensione patologica del normale meccanismo emostatico: alterazioni locali e generali del flusso sanguigno e dei componenti ematici dell'emostasi impediscono la normale dissoluzione del coagulo con formazione del trombo. Senza l'intervento di processi fisiologici o farmacologici che eliminino tale massa, le complicanze possono essere di diversa gravità, dall'ostruzione parziale o totale della vena interessata, allo sviluppo di insufficienza venosa cronica o di embolia polmonare per distacco di un frammento del coagulo.

La lunga immobilizzazione a letto, necessaria in seguito a interventi chirurgici, rappresenta un forte fattore di rischio per la comparsa di eventi tromboembolici, specie in presenza di

fattori predisponenti specifici del paziente, come l'età avanzata o l'obesità. In pazienti non sottoposti a profilassi, l'incidenza di trombosi venosa profonda (TVP) in chirurgia generale è del 20-25% [1]. In particolare, gli interventi a carico dell'apparato muscolo-scheletrico sono correlati a un rischio elevatissimo, dovuto principalmente alla lunga durata dell'intervento, all'anestesia generale e alla ritardata deambulazione.

La sostituzione elettiva dell'anca è una procedura chirurgica abbastanza comune, effettuata mediamente ogni anno in una persona su 1.000 [2]. In assenza di profilassi, l'incidenza di TVP con diagnosi angiografica varia fra il 40 e il 60% dei pazienti sottoposti a tale intervento, di cui circa la metà prossimali. Il 2-5% riporta TVP clinicamente evidenti [3,4] e un paziente ogni 500 manifesta embolia polmonare fatale [5-7].

⁽¹⁾AdRes, Health Economics & Outcomes Research, Torino

Corresponding author

Orietta Zaniolo
o.zaniolo@adreshe.com

In seguito ad artroprotesi totale del ginocchio, le TVP evidenziate mediante angiografia sono ancora più frequenti, con un'incidenza che varia fra il 40 e l'80%; di queste però una porzione inferiore è costituita da TVP prossimali (25%) [2,8]. L'embolia polmonare (EP) rappresenta la più comune causa di morte, fra quelle evitabili, in pazienti ospedalizzati per interventi chirurgici; la frequente asintomaticità della TVP infatti fa sì che per molti pazienti l'EP sia la prima manifestazione clinica del disturbo. Pertanto risulta inopportuno affidarsi alla possibilità di una diagnosi precoce e di un subitaneo trattamento. D'altro canto, il tentativo di introdurre in routine uno screening per la TVP post-operatoria si è scontrato con problemi di ordine pratico e tecnico (bassa sensibilità). Ne consegue che una routinaria e adeguata terapia profilattica sia a oggi considerata la strategia più opportuna per evitare le complicanze cliniche del tromboembolismo venoso e per ridurre l'onere socio-economico a esse associato [9]. Nel 2005 In Italia sono stati effettuati più di 130.000 interventi su articolazioni maggiori con reimpianto di arti inferiori [10]. Ipotizzando, conservativamente rispetto ai dati riportati dalle linee guida (illustrati nei prossimi paragrafi), che la profilassi dimezzi il rischio di evento tromboembolico legato a questo tipo di intervento, si può stimare l'evitamento di circa 36 mila TVP, di cui 2.600 clinicamente evidenti, e di 130 embolie polmonari fatali.

La profilassi antitrombotica post-operatoria si avvale di mezzi farmacologici e fisici di comprovata efficacia, la scelta fra i quali dipende *in primis* dall'entità del rischio prevedibile per il singolo paziente.

I farmaci antitrombotici agiscono a diversi livelli dei processi di formazione del trombo, dall'inibizione diretta della trombina o del fattore Xa al potenziamento di funzioni inibitorie, come per esempio l'amplificazione indotta dall'eparina nei confronti dell'antitrombina III. Per gli interventi ad alto rischio le strategie più largamente usate prevedono l'impiego di eparine a basso peso molecolare, fondaparinux o antagonisti della vitamina K, in associazione con mezzi fisici [1,11]. Al ventaglio di possibilità preventive a disposizione del medico chirurgo si è recentemente aggiunto dabigatran etexi-

lato (DE), inibitore diretto e reversibile della trombina a somministrazione orale. Il farmaco è stato approvato dall'EMA nel marzo 2008 e immesso in commercio in Italia nel novembre dello stesso anno con indicazione per la prevenzione primaria degli eventi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva totale d'anca o di ginocchio. Scopo di questo studio è delineare un profilo del farmaco e dei suoi aspetti innovativi in termini di efficacia/sicurezza clinica, praticità di impiego e performance economica rispetto alle alternative esistenti.

EFFICACIA E SICUREZZA CLINICA DI DABIGATRAN ETEXILATO

Dabigatran etexilato mesilato è un pro-farmaco somministrato sotto forma di sale al fine di permettere l'assorbimento dopo assunzione orale. Il pro-farmaco è rapidamente convertito nel metabolita attivo dabigatran, che ha dimostrato un effetto rapido e concentrazione-dipendente. La sua farmacocinetica lineare e le scarse differenze farmacocinetiche interindividuali ne permettono l'impiego a dosi fisse.

Il profilo di efficacia e di tollerabilità è stato indagato principalmente attraverso quattro studi, uno di fase II e tre di fase III, multicentrici, controllati, randomizzati in doppio cieco in cui l'efficacia di dabigatran è stata confrontata con quella di enoxaparina in pazienti sottoposti ad artroprotesi totale di anca o di ginocchio [12-15]. Lo studio di fase II è uno studio dose-risposta che ha confrontato l'effetto di quattro diversi dosaggi di DE vs enoxaparina sc 40 mg OD (*Once Daily*), somministrati per 5-10 giorni a pazienti sottoposti ad artroprotesi di anca o ginocchio [12]. L'endpoint primario, rappresentato dalla percentuale di eventi tromboembolici (inteso come TVP o embolia polmonare), ha dimostrato un effetto dose-dipendente di DE con un tasso di evento del 28,5%, 17,4%, 16,6%, e 13,1% rispettivamente per 50 mg BID (*Bis In Die*), 150 mg BID, 300 mg OD e 225 mg BID. Rispetto a enoxaparina (endpoint primario = 24%), il dosaggio inferiore di DE ha mostrato un effetto non significativamente differente (p=0,25), mentre gli altri dosaggi sono risultati più efficaci (p<0,05). Non sono state rilevate differenze sta-

Studio	Trattamento	Pazienti	Efficacia (endpoint primario)
RE-MODEL [13]	DE 220 mg vs DE 150 mg vs ENO 40 mg per 28-35 gg	2.101 con ATG	DE 220: 36,4% (-1,3% vs ENO) DE 150: 40,5% (+2,8% vs ENO) ENO 40: 37,7% Non inferiorità: dimostrata
RE-NOVATE [14]	DE 220 mg vs DE 150 mg vs ENO 40 mg per 6-10 gg	3.494 con ATA	DE 220: 6,0% (-0,7% vs ENO) DE 150: 8,6% (+1,9% vs ENO) ENO 40: 6,7% Non inferiorità: dimostrata

Tabella I

Studi europei di fase III su efficacia e sicurezza di dabigatran etexilato: risultati di efficacia

ATA = artroprotesi totale anca; ATG = artroprotesi totale ginocchio; DE = dabigatran etexilato; ENO = enoxaparina



tisticamente significative fra i due dosaggi equivalenti a 300 mg/die (BID e OD). Lo studio ha dimostrato che il dosaggio terapeutico doveva essere compreso fra 100 e 300 mg/die. La posologia utilizzata nei successivi trial di efficacia e sicurezza clinica è stata selezionata sulla base di un modello farmacocinetico predittivo del profilo tempo-concentrazione plasmatica [16].

La fase III dell'iter registrativo comprende tre studi di non-inferiorità di dabigatran vs enoxaparina: due principali condotti in Europa [13,14] e uno di supporto effettuato in Nord America [15]. Quest'ultimo presenta un dosaggio di enoxaparina diverso da quello raccomandato in Europa e un tempo di inizio terapia con DE ritardato di qualche ora (1-4 h post-chirurgia in Europa vs 6-12 h in Nord America); anche la randomizzazione differisce dagli altri due studi, essendo successiva all'intervento chirurgico.

Le caratteristiche e i principali risultati dei trial di fase III condotti in Europa sono riassunte in Tabella I. L'endpoint primario è di tipo composito e comprende tutti gli eventi tromboembolici (TVP) ed embolia polmonare e/o la mortalità per tutte le cause durante il periodo di trattamento (fino a tre giorni successivi all'ultima somministrazione). Le Figure 1 e 2 riportano gli esiti dei due trial europei in termini di eventi tromboembolici (TEV) maggiori e mortalità correlata. Nei due studi principali è stata osservata una chiara correlazione dose-risposta per DE. La non-inferiorità rispetto a enoxaparina è stata dimostrata per entrambi i dosaggi, secondo i margini previsti dalle linee guida [17]. La maggior parte degli eventi tromboembolici è rappresentata da TVP distali in caso di chirurgia al ginocchio, mentre per la protesi d'anca le TVP prossimali rappresentano circa la metà delle trombosi. Nella quasi totalità dei casi si tratta di TVP asintomatiche in entrambi i tipi di chirurgia.

In Tabella II è riportata la frequenza di comparsa di emorragie emerse nei trial RE-MODEL e RE-NOVATE [20].

Nel complesso emerge un trend di efficacia superiore e di maggior rischio emorragico associato a dabigatran al dosaggio di 220 mg/die rispetto a enoxaparina; al contrario il farmaco alla dose di 150 mg/die ha dimostrato una tendenza a un minor effetto antitrombotico e a un minor rischio di sanguinamenti vs il competitor, individuando uno schema posologico adatto a popo-

lazioni a rischio. Gli altri eventi avversi riportati nel corso dei trial registrativi presentano una frequenza paragonabile nei tre gruppi di trattamento; non sono altresì presenti significative differenze fra dabigatran ed enoxaparina in termini di eventi avversi legati al trattamento. Particolare attenzione è stata dedicata al controllo della funzionalità epatica, alla luce degli effetti tossici che avevano indotto nel 2006 il ritiro dal mercato di ximelagatran, altro inibitore diretto della trombina, e l'interruzione di ulteriori sperimentazioni a suo

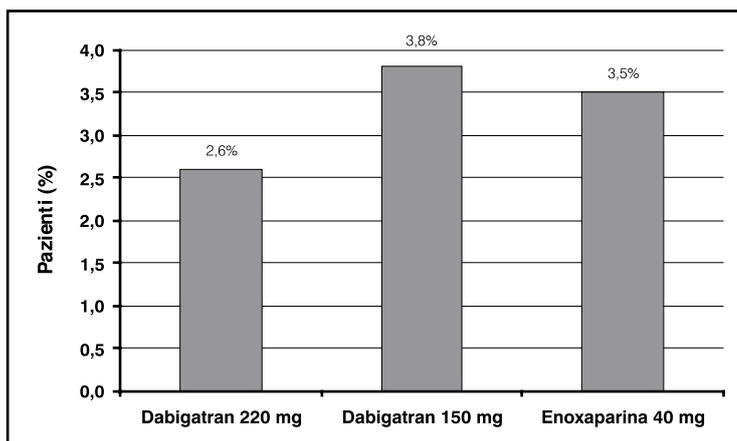


Figura 1

Rappresentazione grafica dei risultati dello studio RE-MODEL su pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio. Il grafico riporta la percentuale di pazienti con episodi di TEV maggiore (TVP prossimale ed EP) e mortalità correlata a TEV (TVP sintomatica o venografica e/o EP sintomatica) [13]

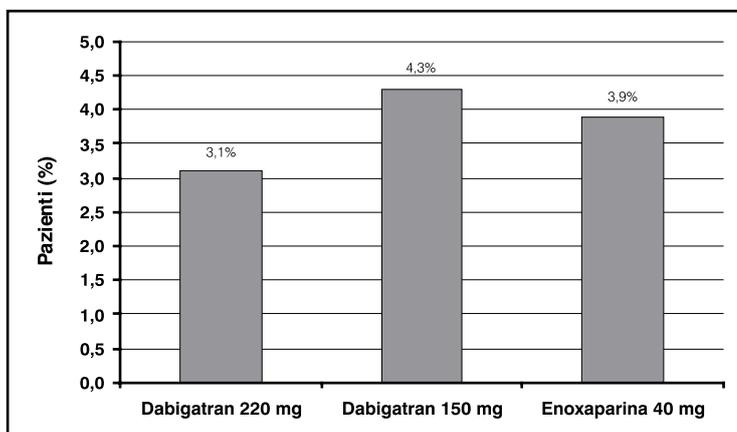


Figura 2

Rappresentazione grafica dei risultati dello studio RE-NOVATE su pazienti sottoposti ad artroprotesi dell'anca. Il grafico riporta la percentuale di pazienti con episodi di TEV maggiore (TVP prossimale ed EP) e mortalità correlata a TEV (TVP sintomatica o venografica e/o EP sintomatica) [14]

	Pazienti trattati		Casi di sanguinamento maggiore		Casi di qualsiasi sanguinamento	
	n.	n.	n.	%	n.	%
Dabigatran 220 mg	1.852	33	251	1,8	251	13,8
Dabigatran 150 mg	1.866	24	258	1,3	258	13,8
Enoxaparina 40 mg	1.848	27	247	1,5	247	13,4

Tabella II

Pazienti con sanguinamenti maggiori durante il periodo di trattamento negli studi RE-MODEL e RE-NOVATE [20]

carico [18]. In tutti gli studi registrativi l'incidenza di alterazioni a carico degli enzimi epatici non è risultata significativamente diversa per i due dosaggi di DE ed enoxaparina.

I revisori EMEA, pur evidenziando alcuni limiti di natura statistica e legati alla non completa congruenza fra il disegno sperimentale e il probabile contesto reale di impiego del farmaco, hanno considerato favorevole il rapporto rischio/beneficio del farmaco nella prevenzione del rischio trombotico in seguito a chirurgia ortopedica maggiore. Data l'esclusione dai trial dei pazienti con enzimi epatici elevati (>2 limite superiore della norma), l'uso del farmaco non è raccomandato in questa popolazione [18].

Ruolo in terapia

La Tabella III riassume le caratteristiche delle principali classi di farmaci raccomandate dalle linee guida per la prevenzione di eventi tromboembolici in seguito a chirurgia elettiva di sostituzione del ginocchio e dell'anca. La Tabella IV riporta modalità e dosaggio di tali farmaci secondo le indicazioni della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV) [1] e dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP)[11].

Dabigatran etexilato, per la sua recente introduzione in commercio, non compare fra le raccomandazioni riportate dalle linee guida a cui si fa riferimento per queste indicazioni; gli studi di fase III condotti con dabigatran, infatti, sono stati presentati dopo la pubblicazione delle linee guida stesse. Il documento di *Health Technology Assessment* redatto dal NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) raccomanda dabigatran come opzione alternativa alle eparine frazionate o a fondaparinux [19]. Lo schema posologico raccomandato dal Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto del farmaco prevede la somministrazione di 1 capsula da 110 mg entro 1-4 ore dalla fine dell'intervento e la prosecuzione della terapia al dosaggio di 220 mg OD (2 cps da 110 mg) per un totale di 10 giorni in caso di chirurgia al ginocchio e di 28-35 giorni in caso di chirurgia all'anca. Per i pazienti con insufficienza renale moderata o con età superiore a 75 anni la dose consigliata è pari a 150 mg/die (2 cps da 75 mg), alla luce dell'aumento dell'AUC rilevato in questi pazienti (aumento da 2,7 a 6 volte per insufficienza renale da moderata a grave e del 40-60% in pazienti anziani) [20].

La durata ottimale della terapia profilattica, tradizionalmente pari a 7-10 giorni, resta a oggi

Farmaco	Caratteristiche	Efficacia
ENF	Dosi "aggiustate": schema utilizzato per migliorarne l'effetto e stabilizzare l'aPTT ai limiti superiori della norma. Ha dimostrato maggiore efficacia, ma presenta complessa procedura d'impiego	Non conferisce una protezione adeguata nell'artroprotesi d'anca (frequenza di TVP 30% circa) [1]
EBPM	<ul style="list-style-type: none"> - Ottenute per frammentazione dell'ENF, rappresentano la prima scelta in caso di chirurgia ortopedica maggiore - Rispetto a ENF presentano: <ul style="list-style-type: none"> . maggiore biodisponibilità dopo somministrazione sc . più lunga emivita plasmatica . risposta più prevedibile . minore incidenza di effetti collaterali dovuti all'interazione con le piastrine - Svantaggi: <ul style="list-style-type: none"> . somministrazione parenterale . rischio di comparsa di HIT (evento avverso raro, ma potenzialmente fatale) 	<ul style="list-style-type: none"> - Si sono dimostrate più efficaci degli anticoagulanti orali e sovrapponibili all'ENF a dosi aggiustate in molti studi d'efficacia [21-29] - Riduzione a 14-18% dell'incidenza delle TVP totali e a 4-8% delle TVP prossimali [1] - Leggero aumento della frequenza di sanguinamenti e della formazione di ematoma a livello della ferita chirurgica rispetto agli anticoagulanti orali [9]
Inibitori selettivi del fattore Xa	<ul style="list-style-type: none"> - Fondaparinux sc è indicato per la prevenzione di TVP in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore - Nel 2007 è stato riclassificato dall'uso esclusivamente ospedaliero (prontuario H) all'uso territoriale (fascia A) con inserimento nel prontuario di continuità ospedale-territorio (pH-T) [30] 	<p>Da una metanalisi di 4 studi di confronto fondaparinux vs enoxaparina nella profilassi di TVP in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fondaparinux conferisce in media una protezione più elevata rispetto alla EBPM (incidenza TVP 6,8% vs 13,7%) - eventi emorragici maggiori più frequenti fra i riceventi fondaparinux [31]
Antagonisti della vitamina K	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulanti orali, fra cui warfarin è di gran lunga il più prescritto - È normalmente somministrato a dosi variabili titolate in funzione dell'INR (<i>International Normalized Ratio</i>) - Necessita di un frequente monitoraggio e richiede mediamente 5 giorni perché sia raggiunto un effetto anti-trombotico stabile 	<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione efficace del rischio di TVP ed EP, ma anche aumento significativo del rischio emorragico - Warfarin ha dimostrato di essere più efficace di altri farmaci meno utilizzati in chirurgia (es. destrano), ma meno efficace delle EBPM [32]

Tabella III

Riassunto delle caratteristiche delle principali classi di farmaci utilizzati nella prevenzione di TVP

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivata; EBPM = eparina a basso peso molecolare, ENF = eparina non frazionata, HIT = Heparin-Induced Thrombocytopenia

Trattamento	Posologia	Reference
EBPM	1.750-6.000 UI sc ogni 24 ore (inizio la sera prima o 12-24 ore dopo l'intervento)	Linee guida SIAPAV [1]; Linee guida ACCP [11]
ENF a basse dosi	5.000 UI di Ca o Na eparina sc ogni 12 od 8 ore	Linee guida SIAPAV [1]
ENF a dosi aggiustate	3.500 UI ogni 8 ore per 2 giorni, poi aggiustate in modo da mantenere l'aPTT ai livelli superiori della norma (inizio prima dell'intervento)	Linee guida SIAPAV [1]
Fondaparinux	2,5 mg sc (inizio 6-24 h dopo l'intervento)	Linee guida ACCP [11]
Warfarin	5 mg per os la sera prima dell'intervento e la sera dell'intervento, poi aggiustati per mantenere un INR tra 2,0 e 3,0	Linee guida SIAPAV [1]; Linee guida ACCP [11]
Dabigatran etexilato	110 mg per os 1-4 ore dopo l'intervento; poi 220 mg OD	NICE technology appraisal guidance [19]
Compressione pneumatica intermittente	In caso di alto rischio di emorragia, con aggiunta di mezzo farmacologico quando il rischio decresce In caso di sostituzione elettiva del ginocchio, le linee guida americane raccomandano il suo uso in alternativa alla profilassi farmacologica	Linee guida SIAPAV [1]; Linee guida ACCP [11]

Tabella IV

Indicazioni per la prevenzione di tromboembolia nell'artroprotesi elettiva dell'anca e del ginocchio. Il dosaggio di ENF (eparina non frazionata) e delle EBPM (eparine a basso peso molecolare) viene convenzionalmente misurato in unità internazionali di attività di inibizione del fattore X attivato (UI)

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivata; INR = tempo di protrombina

un punto ancora dibattuto, soprattutto alla luce della eterogeneità delle evidenze scientifiche (Tabella V). I sostenitori del ciclo breve di terapia ritengono che gli eventi tromboembolici gravi dopo la dimissione siano molto rari e che nella maggior parte dei casi si tratti di TVP distali. Per contro è opinione diffusa che le TVP distali presentino una frequente progressione prossimale (fino al 20% dei casi) e che siano anch'esse responsabili di segni e sintomi di sindrome post-trombotica [1]. In conclusione, secondo le principali linee guida è considerata ragionevole una profilassi somministrata per un periodo variabile fra 10 giorni e 4-5 settimane, con impostazione della durata su base individuale dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio [1,11].

Durata profilassi	Evidenze scientifiche
4-5 settimane	<ul style="list-style-type: none"> - Alcuni studi hanno dimostrato una significativa riduzione delle TVP in pazienti ricevuti un trattamento prolungato per 4-5 settimane con enoxaparina o dalteparina rispetto a pazienti-controllo che avevano ricevuto la profilassi soltanto fino alla dimissione [33-36] - Una review sistematica condotta da Hull e colleghi ha confermato che l'uso di EBPM esteso a 4-5 settimane è più efficace rispetto alla durata standard (fino alla dimissione), inducendo un rischio relativo di TVP dello 0,41 e di TVP prossimali dello 0,31 [37] - L'uso di fondaparinux per 25-31 giorni è risultato più efficace della durata breve (6-8 giorni) nella riduzione del rischio di TVP sintomatiche [38]
9 giorni	<ul style="list-style-type: none"> - I risultati di uno studio multicentrico condotto da Leclerc e colleghi su quasi 2.000 pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore hanno dimostrato l'assenza di benefici in seguito all'estensione della profilassi oltre a una media di 9 giorni [39]

Tabella V

Evidenze sull'efficacia della profilassi in funzione della sua durata

CONSEGUENZE ECONOMICHE

Analisi di costo/efficacia di dabigatran

Alcuni ricercatori inglesi hanno revisionato 29 analisi economiche incentrate sulla prevenzione primaria di TVP dopo chirurgia ortopedica maggiore e basate su modelli analitico-decisionali con l'obiettivo di analizzarne l'evoluzione da un punto di vista metodologico (anni 1985-2007) [40]. Il primo modello pubblicato risale al 1987 e, come in molti dei successivi, era costituito da un semplice albero decisionale e considerava gli eventi tromboembolici e i decessi a essi correlati [41]. Nel tempo si è diffuso l'uso di modelli di Markov con l'inclusione di ulteriori eventi (eventi avversi, trombosi ricorrenti e sindrome post-trombotica) [42-47]. La tecnica più evoluta prevede una simulazione del percorso del paziente mediante suddivisione del tempo dell'analisi in diverse fasi, come la fase ospedaliera, la fase acuta dopo la dimissione e la fase cronica [48-51]. Un recente modello

inglese, utilizzando la metodica descritta precedentemente, ha stimato la costo/efficacia di dabigatran (220 mg OD) vs enoxaparina (40 mg OD) [52]. Un albero decisionale simula la comparsa o meno di TVP, distale o prossimale, di embolia polmonare (EP) o di decesso nelle prime 10 settimane successive a sostituzione di articolazione maggiore (separatamente per anca e per ginocchio). Simultaneamente, per questa fase acuta, un altro albero decisionale modella la comparsa di eventi avversi (sanguinamenti e trombocitopenia indotta da eparine). Dopo la fase acuta, una catena di Markov simula gli eventi a lungo termine (*lifetime*) e la sindrome post-trombotica (SPT) conseguente agli eventi comparsi nella fase precedente. Sulla base delle probabilità con cui è stato alimentato l'albero decisionale, il paziente può entrare nel modello

di Markov in uno dei vari stati che rappresentano lo stato di salute del soggetto (per esempio “well” se il paziente non ha avuto eventi tromboembolici o “treated VTE” se il paziente ha avuto un evento sintomatico). Da ognuno di essi (eccetto lo stato assorbente “dead”) il paziente può sviluppare TVP, EP o SPT. Per la fase acuta la probabilità di sviluppare un evento è stata collegata all’endpoint primario misurato negli studi registrativi di dabigatran; anche il rischio di sviluppare eventi avversi è stato tratto da tali studi. La suddivisione fra i diversi tipi di eventi (es. TVP distale o prossimale) e le loro conseguenze (es. sintomaticità dell’evento o decesso immediato in seguito all’evento) sono stati estrapolati dalla letteratura disponibile e considerati uguali per i due rami di intervento. I costi considerati nel modello comprendono l’acquisto dei farmaci, il tempo del personale infermieristico per la somministrazione parenterale di enoxaparina e per impartire le istruzioni in caso di *self-injection*, il costo per la gestione di eventi tromboembolici ed emorragici, compresi il prolungamento della degenza ospedaliera, l’eventuale ricovero in unità di cura intensiva o la riospedalizzazione in caso di comparsa dei sintomi dopo la dimissione e il costo per la gestione della SPT. Sulla base dei dati disponibili in letteratura, gli Autori hanno attribuito una riduzione della qualità di vita del paziente in seguito a eventi tromboembolici ed emorragici maggiori, alla sindrome post-trombotica e alla disabilità permanente. Gli outcome clinici, come atteso in base ai risultati dei trial registrativi, hanno mostrato un’incidenza di tromboembolia leggermente inferiore nel ramo dabigatran e un’incidenza di sanguinamenti leggermente superiore. Nel complesso il numero di QALYs (*Quality Adjusted Life Years*, anni di vita pon-

derati per la qualità della vita) è risultato lievemente superiore nel ramo dabigatran.

I costi di profilassi nell’intervento all’anca sono risultati superiori per enoxaparina: a causa dell’elevata durata della profilassi (28-35 giorni) il costo del lavoro dell’infermiere per la somministrazione sottocutanea post-dimissione di enoxaparina acquisisce un peso non trascurabile. Per l’intervento al ginocchio tale trend è mantenuto, anche se in modo meno evidente (durata della profilassi 6-10 giorni).

Da ciò deriva una dominanza, seppure lieve, di dabigatran in ambedue gli interventi considerati. Dall’analisi di sensibilità condotta dagli Autori è emerso che dabigatran è dominante nel 66% dei casi di intervento al ginocchio, mentre nel 25% è dominato dall’eparina frazionata. Considerando una disponibilità a pagare per il guadagno di un QALY pari a 20.000 sterline (~ 23.000 euro), soglia di costo/efficacia indicata dal NICE, la probabilità che il farmaco rappresenti la scelta giusta è del 75%. Per la chirurgia dell’anca, l’inibitore diretto della trombina domina il competitor nella maggior parte delle simulazioni e nel 97% dei casi il suo costo incrementale per QALY è inferiore alla soglia considerata. Gli Autori hanno condotto anche un’analisi di minimizzazione dei costi (eventi tromboembolici ed emorragici considerati equivalenti). Dabigatran induce un risparmio di € 9 a paziente in caso di intervento al ginocchio e di € 127 in caso di chirurgia dell’anca. In Tabella VI e in Figura 3 sono riportati i principali risultati dell’analisi; i valori in sterline sono stati convertiti in euro secondo il cambio £ 1: € 1,1358.

Anche in Germania è stata condotta un’analisi di minimizzazione dei costi ipotizzando che dabigatran sostituisca enoxaparina nella

Variabile	Ginocchio			Anca		
	Dabigatran	Enoxaparina	Incrementale (D vs E)	Dabigatran	Enoxaparina	Incrementale (D vs E)
Eventi tromboembolici (%)	16,0	16,3	-0,4	5,9	6,1	-0,2
YoLs per paziente (anni)	10,261	10,252	0,009	11,242	11,234	0,008
QALYs per paziente (anni)	7,647	7,639	0,007	8,432	8,426	0,006
Costo profilassi (€)	34	43	-9	156	269	-114
Costo totale (€)	669	688	-19	445	560	-115
Costo incrementale per evento evitato	Dabigatran domina enoxaparina			Dabigatran domina enoxaparina		
Costo incrementale per YoL	Dabigatran domina enoxaparina			Dabigatran domina enoxaparina		
Costo incrementale per QALY	Dabigatran domina enoxaparina			Dabigatran domina enoxaparina		
Probabilità di costo/efficacia (soglia di € 22.716*)	75%			97%		

Tabella VI

Costo/efficacia di dabigatran vs enoxaparina (modificata da Wolowacz et al. [52])

YoLs = *Years of Life saved*; QALYs = *Quality Adjusted Life Years*

* pari a € 20.000

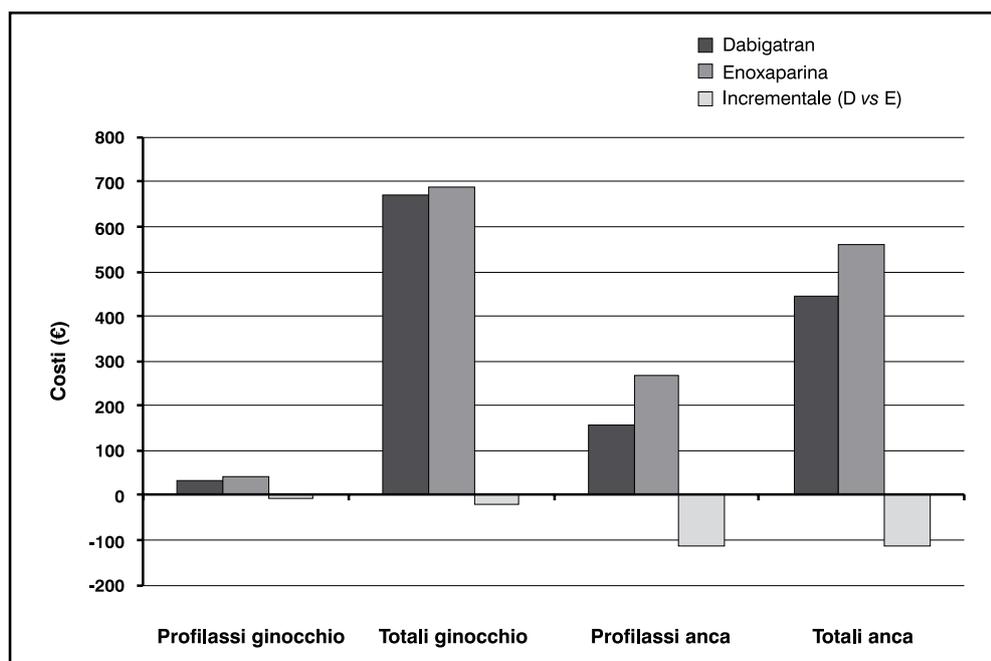


Figura 3
Costi per la profilassi e costi totali di dabigatran vs enoxaparina (modificata da Wolowacz et al. [52])

pratica clinica per la profilassi antitrombotica dopo chirurgia ortopedica maggiore [53]. I costi differenziali relativi alle due strategie sono stati stimati mediante analisi dei dati ospedalieri o intervista al personale sanitario dei 12 centri coinvolti. Essi comprendevano la durata del ricovero, il lavoro del personale, gli esami diagnostici (per esempio conta piastrinica, prelievo del sangue) post-chirurgici, il ricovero precoce (1 giorno prima) o la dimissione ritardata (1 giorno dopo) per la somministrazione di eparine frazionate, il tempo di lavoro e il materiale per l'iniezione sc, il tempo di lavoro e il costo del dispenser per la somministrazione di compresse, il costo di eventuali danni al sito di iniezione (es. ematomi) correlati a una scorretta somministrazione del farmaco e la gestione degli eventi avversi. L'analisi è stata svolta nell'ipotesi di *parity price* dei due farmaci. Il farmaco orale ha permesso un risparmio variabile fra 2,43 e 1,40 euro al giorno per paziente, a seconda del tipo di ospedale coinvolto (ospedale per trattamenti acuti o centro di riabilitazione). Questo risparmio è imputabile soprattutto al minor tempo di lavoro del personale impegnato nella somministrazione parenterale di enoxaparina. Come evidenziato dagli Autori, tale risparmio teorico non è del tutto monetizzabile, a meno che non si preveda una riduzione del personale. È auspicabile però che le ore risparmiate possano essere utilizzate per altre cure/interventi aumentando l'efficienza dell'ospedale. Secondo la stima tedesca, con il numero di interventi/anno effettuato in media nei centri coinvolti (1.227) e una durata del trattamento di circa 13 giorni (fino alla dimissione), ogni ospedale potrebbe risparmiare ogni anno 835 ore. Per i centri riabilitativi, che ospitano mediamente un numero inferiore di pazienti che

hanno subito artroprotesi dell'anca o del ginocchio, ma con superiore durata media di degenza, il tempo di lavoro risparmiato grazie all'impiego di dabigatran sarebbe pari a 775 ore/anno.

Anche l'analisi di budget impact condotta da Robinson e colleghi nel Regno Unito conferma un notevole risparmio in termini di numero di ore di lavoro infermieristico nell'ipotesi che dabigatran sostituisca la terapia standard a base di eparine frazionate [54]. Quest'analisi è stata concepita per poter essere adattata a diversi contesti e fornire uno strumento di calcolo ai decisori di spesa; pertanto i risultati variano sostanzialmente in funzione dei dati di input selezionati dall'utilizzatore (per esempio tipo di organizzazione sanitaria, durata del trattamento). Sulla base dei dati di default inseriti dagli Autori emerge che, per un'unità sanitaria locale di grandi dimensioni (500 artroprotesi del ginocchio e 500 dell'anca in media ogni anno) in cui le due strategie abbiano costi di acquisizione simili, l'utilizzo di dabigatran potrebbe permettere un risparmio di 44 mila sterline/anno. Tale risparmio è attribuibile alla possibilità di evitare circa 1.500 visite infermieristiche a domicilio per la somministrazione parenterale.

Aderenza alla terapia

In generale, l'aderenza alla terapia da parte del paziente dipende da molteplici fattori, dal tipo di patologia trattata (presenza di sintomi debilitanti, cronicità, percezione da parte del paziente dei benefici del farmaco) alle caratteristiche del paziente stesso (età, background socio-culturale, motivazione) e alla praticità d'impiego del farmaco (frequenza e modalità di somministrazione). In passato alcuni studi hanno dimostrato per esempio una relazione inversa tra il numero di dosi/die prescritte e

Farmaco	Somministrazione	Aderenza alla terapia
Warfarin	Orale una volta/di	<ul style="list-style-type: none"> - Somministrazione orale: possibilità di somministrazione in maniera autonoma al proprio domicilio - Ristretta finestra terapeutica e molteplici interazioni farmacologiche e alimentari: indispensabile il frequente monitoraggio di INR, con conseguente aggiustamento del dosaggio; ciò abbatte in parte il vantaggio legato all'agevole modalità di assunzione [58] - L'effetto del farmaco si instaura lentamente: limitata efficacia nella fase post-chirurgica precoce, quando il rischio trombotico è maggiore [18,59]
Dabigatran	Orale una volta/di	<ul style="list-style-type: none"> - Somministrazione orale: possibilità di somministrazione in maniera autonoma al proprio domicilio - Correlazione lineare tra tempo di protrombina/trombina e concentrazione plasmatica di farmaco e scarse interazioni farmacologiche e alimentari: alta prevedibilità dell'effetto - Più ampia finestra terapeutica, dovuta a specificità d'azione: non necessita di monitoraggio e conseguente aggiustamento del dosaggio [60,18], ciò comporta un miglioramento della qualità di vita, un minor consumo di risorse sanitarie (prelievo e visita per il monitoraggio dell'INR) e un minor rischio di eventi avversi in caso di dose doppia o dimenticata
EPBM	Parenterale una volta/di	<ul style="list-style-type: none"> - Somministrazione parenterale, comunemente effettuata da personale medico/infermieristico: da un lato permette un maggior controllo sull'aderenza alla terapia, dall'altro presenta una minor praticità di impiego - Possibilità in alcuni casi di auto-iniezione del farmaco: sembra essere efficace e sicuro come le precedenti, tuttavia non si adatta a tutti i pazienti (es. soggetti con disabilità manuali) [58]

Tabella VII

Aderenza alla terapia dei principali trattamenti antitrombotici

la compliance del paziente [55-57]. La misura con cui il comportamento del paziente è allineato alle raccomandazioni del medico prescrittore incide, oltre che sull'efficacia del trattamento, anche sulla sua performance economica. L'esame di questo aspetto della cura e, laddove possibile, la selezione di terapie con modalità di somministrazione affini alle preferenze del paziente può contribuire a migliorare l'appropriatezza della scelta terapeutica e, di conseguenza, la sua costo/efficacia. Nel caso specifico dei trattamenti antitrombotici ciò che può differenziare le varie strategie in termini di compliance è soprattutto la modalità di somministrazione. La Tabella VII riassume i principali fattori legati ai farmaci comunemente utilizzati nella profilassi antitrombotica potenzialmente in grado di influenzare l'aderenza del paziente alla terapia prescritta.

Nel caso dei trattamenti anticoagulanti il rischio maggiore legato alla scarsa attenzione verso la prescrizione è quello legato agli eventi emorragici. Tale rischio aumenta in funzione dell'età e in caso di disfunzioni renali. L'EMA e le linee guida ACCP raccomandano infatti di diminuire il dosaggio di agenti anticoagulanti in questa sottopopolazione di pazienti. Su questo piano dabigatran offre il vantaggio, rispetto alle eparine, di avere uno schema posologico testato e specificamente indicato per questo sottogruppo di pazienti [61]. La scelta fra terapia parenterale e orale si deve quindi basare sulla valutazione di molteplici fattori. Nel complesso due punti sono sostenuti da molti Autori. La scelta di un trattamento orale post-chirurgico potrebbe favorire la riabilitazione; dal punto di vista psicologico infatti la possibilità di gestire la terapia senza l'ausilio di un caregiver induce il paziente a percepire un più veloce recupero della propria

autonomia [58]. D'altro canto questa autonomia può determinare un aumento del rischio di atteggiamenti non-compliant. Su questo fronte le strategie adottabili sono molteplici, da programmi educazionali per il paziente, all'adozione di pillbox per terapie multifarmaco o di sistemi di controllo come i promemoria telefonici, anche se non vi sono evidenze scientifiche che ne confermino l'utilità in maniera robusta.

Costi di terapia

L'analisi del costo della prevenzione post-chirurgica di TVP dovrebbe tener conto dei fattori sin qui illustrati, come il materiale e il lavoro per la somministrazione e le altre variabili di costo specifiche per i diversi farmaci. Tuttavia questi costi sono soggetti a un'elevatissima variabilità dovuta a molti aspetti relativi alle caratteristiche sia del paziente (per esempio la sua condizione fisica, psicologica e lavorativa, la distanza del domicilio dall'ospedale) sia dell'organizzazione sanitaria locale in cui egli è inserito (per esempio servizio di infermieri a domicilio). Inoltre la sola analisi dei costi, senza esaminare il rapporto tra questi e l'efficacia dimostrata dai vari farmaci fornisce risultati parziali. Tuttavia questo secondo tipo di indagine richiede analisi più complesse, come l'implementazione di un modello statistico o lo svolgimento di studi osservazionali farmacoeconomici. In questo contesto ci limiteremo quindi a fornire un quadro generale del costo di acquisizione dei principali farmaci impiegati nella prevenzione di TVP dopo chirurgia ortopedica maggiore, assumendo in via teorica che l'efficacia delle varie terapie sia sovrapponibile e che l'individualizzazione della terapia in funzione delle caratteristiche del paziente renda minimo l'impatto dei disagi/costi acces-

Farmaco	Prontuario di appartenenza	Dosaggio	Via di somministrazione	Costo ciclo 10 gg (€)	Costo ciclo 30 gg (€)	
					Scenario A	Scenario B
Dabigatran etexilato	H	220 mg/die	os	37,98	117,95	117,95
ENF						
Eparina	A*	5.000 UI BID	sc, ev	6,98	29,11	29,11
Eparina	A*	5.000 UI TID	sc, ev	10,47	43,67	43,67
EBPM						
Parnaparina	A, H-T	4.250 UI/die	sc	25,00	75,01	104,28
Enoxaparina	A, H-T	4.000 UI/die	sc	33,02	99,07	137,73
Reviparina	A, H-T	4.200 UI/die	sc	41,28	123,84	172,17
Dalteparina	A, H-T	5.000 UI/die	sc	33,23	99,70	138,61
Nadroparina	A, H-T	2.850 UI/die (fino a 3 gg dopo intervento) 3.800 UI/die per gg successivi	sc	23,41	75,66	106,25
Bemiparina	A, H-T	3.500 UI/die	sc	22,85	68,55	95,30
ALTRI						
Fondaparinux	A, H-T	2,5 mg /die	sc	40,87	122,61	170,45
Warfarin	A	5 mg/die**	os	0,44	1,83	1,83

Tabella VIII

Costi per ciclo di terapia dei principali farmaci prescritti per la prevenzione delle TVP dopo chirurgia ortopedica maggiore.

Scenario A: distribuzione diretta dei farmaci pH-T per il periodo successivo alla dimissione; scenario B: distribuzione territoriale dei farmaci pH-T per il periodo successivo alla dimissione

* presente anche nel prontuario H ma per unità posologiche non coerenti con la posologia richiesta

** dose media che va aggiustata sulla base dell'INR

sori (Tabella VIII e Figura 4). L'indicazione terapeutica specifica per la profilassi in chirurgia ortopedica di warfarin non è riportata in RCP; tuttavia, il farmaco è stato inserito fra le opzioni valorizzate in accordo con le raccomandazioni delle principali linee guida [1,11].

Per ogni molecola lo schema terapeutico valorizzato è quello indicato in RCP per i pazien-

ti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore. L'eparina non frazionata, sia calcica che sodica, è indicata a un dosaggio variabile secondo prescrizione medica (spm); in tal caso sono state valorizzate le due posologie riportate dalle linee guida, pari a 5.000 UI ogni 12 o 8 ore [1]. Sulla base delle raccomandazioni discusse in precedenza, i costi sono stati calcolati in

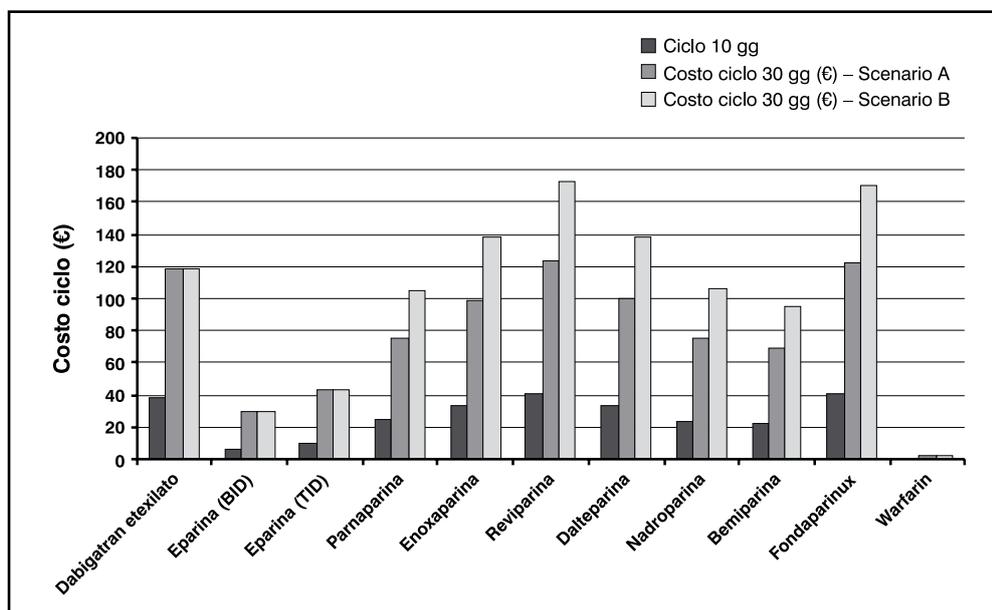


Figura 4

Rappresentazione grafica dei costi per ciclo di terapia dei principali farmaci prescritti per la prevenzione delle TVP dopo chirurgia ortopedica maggiore

	DE vs EBPM	DE vs warfarin	DE vs fondaparinux
Efficacia/ sicurezza clinica	- Sovrapponibile incidenza di eventi tromboembolici ed emorragici vs enoxaparina - No rischio di HIT	Finestra terapeutica più larga (minor rischio in caso di dose doppia o dimenticata)	
Praticità d'impiego	- Somministrazione orale - Schema posologico testato per sottogruppi a rischio emorragico	- No monitoraggio - Schema posologico a dosi fisse	Somministrazione orale
Performance economica	- Minor costo di acquisizione vs reviparina - Minor costo vs enoxaparina e dalteparina se dispensate in farmacie territoriali - Maggiore costo di acquisizione vs parnaparina, nadroparina e bemiparina - No costi per la somministrazione	- No consumo di risorse per monitoraggio - Maggiore costo di acquisizione	- Minor costo di acquisizione - No costi per la somministrazione

Tabella IX

Svantaggi e vantaggi di dabigatran (DE) rispetto ai principali competitor

HIT = Heparin-Induced Thrombocytopenia

funzione delle ipotesi che il trattamento venga protratto per 10 o per 30 giorni. La confezione valorizzata è quella rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale italiano con prezzo minore a parità di coerenza con la posologia richiesta. Il prezzo considerato è quello ex-factory per i giorni di degenza ospedaliera (in media in Italia pari a 12 [10]). Per il periodo successivo sono stati considerati due scenari: il primo in cui i farmaci inseriti nel prontuario di continuità H-T siano dispensati direttamente dalle farmacie ospedaliere (prezzo ex-factory) e il secondo in cui gli stessi siano distribuiti attraverso le farmacie territoriali (prezzo al pubblico) [62]. Per i farmaci ospedalieri (prontuario H) e per quelli territoriali (prontuario A) la modalità di distribuzione è obbligata e, pertanto, il costo nei due scenari è uguale. I farmaci disponibili in forma di generici sono stati valorizzati sulla base del prezzo di riferimento [63].

Da quanto emerge dalla Tabella VIII, il costo di terapia varia dai 23 ai 41 euro per un ciclo di 10 giorni. Non rientrano in questo range di costo i due regimi a base di ENF e warfarin. Il costo inferiore dell'eparina non frazionata rispetto alle EBPM è spiegabile con la sua precedente immissione in commercio e la disponibilità del farmaco generico. Warfarin ha un costo di acquisizione 80 volte inferiore a quello medio delle altre molecole; occorre però ricordare che il dosaggio riportato in Tabella VIII è un dosaggio medio che deve essere continuamente aggiustato sulla base dell'indice INR e che, come detto in precedenza, tali aggiustamenti richiedono tempo e consumo di risorse da parte del paziente e del SSN. Inoltre, la prassi clinica prevede spesso la somministrazione contemporanea di eparina, il cui costo andrebbe quindi sommato a quello di warfarin, fino al raggiungimento e alla stabilizzazione dell'effetto anticoagulante, determinato sulla base del monitoraggio frequente dell'INR.

Per il ciclo esteso di terapia i costi variano da 69 a 124 euro in caso di dispensazione ospeda-

liera di tutti i farmaci (scenario A). L'adozione della distribuzione diretta dei farmaci inseriti nel prontuario H-T tuttavia dipende dall'organizzazione sanitaria locale. Nel caso in cui i essi vengano dispensati attraverso le farmacie territoriali (scenario B), i costi di distribuzione gravano sull'SSN aumentando il costo per un mese di terapia di un range variabile fra 95 e 172 euro a seconda del farmaco utilizzato. Dabigatran presenta un costo pari a 118 euro per mese di terapia; tale costo non è influenzato dai fattori illustrati in quanto la sua distribuzione è obbligatoriamente ospedaliera.

In Tabella IX sono riassunti i vantaggi e gli svantaggi di dabigatran nei confronti dei principali farmaci utilizzati nella prevenzione post-operatoria delle TVP.

CONCLUSIONI

Con una probabilità di sviluppare TVP pari al 60%, la chirurgia ortopedica maggiore rappresenta una delle branche chirurgiche a più alto rischio trombotico [3]. Al fine di ridurre tale rischio, le eparine a basso peso molecolare costituiscono la strategia di scelta. Esse presentano un buon profilo di efficacia e di tollerabilità; il limite maggiore al loro impiego è legato alla somministrazione parenterale. Viceversa l'alternativa orale di maggior uso, warfarin, presenta il vantaggio della monosomministrazione giornaliera per os contrapposto a numerosi limiti di tipo farmacologico, che rendono obbligatorio un frequente monitoraggio del suo effetto. Queste problematiche, unite ad altre di tipo regolatorio/organizzativo, fan sì che ancora oggi molti pazienti non ricevano una terapia antitrombotica soddisfacente o la interrompano troppo presto. In questo contesto, l'introduzione di un farmaco come dabigatran etexilato, in grado di superare alcuni dei suddetti limiti, era auspicabile. Lo studio della sua costo/efficacia ha rilevato che nei pazienti sottoposti a sostituzione elettiva del ginocchio costi e benefici



risultano simili per DE ed enoxaparina, con un modesto risparmio ottenibile con dabigatran grazie alla modalità di somministrazione che non richiede costi aggiuntivi, oltre a quello di acquisizione. In caso di intervento all'anca la convenienza dell'uso di dabigatran è amplificata dalla maggior durata di terapia.

I risultati esposti derivano da un modello condotto nel Regno Unito e, pertanto, non possono essere estesi *tout court* ad altri contesti. L'Italia, pur non essendo totalmente dissimile al Regno Unito in termini di gestione delle risorse sanitarie (per esempio, il terzo pagante è solitamente il Servizio Sanitario Nazionale e non le compagnie assicurative come in altre nazioni), presenta differenze in termini di costo dei farmaci, retribuzioni del personale sanitario e percorsi diagnostico-terapeutici. Le conclusioni di questo studio devono essere pertanto considerate, per il nostro Paese, solo a livello indicativo. In generale è ragionevole supporre che, come dimostrato dai trial registrativi di dabigatran, gli effetti clinici ottenibili con le due terapie siano sovrapponibili e che il loro raggiungimento dipenda dalla misura in cui medico prescrittore e paziente rispettino le indicazioni raccomandate circa dosi e durata di terapia. Sul piano dei costi, in Italia, la spesa per un ciclo esteso di profilassi con dabigatran e con le diverse eparine varia fra 70 e 170 euro, in funzione della terapia prescritta e della sua modalità di dispensazione. Dabigatran etexilato, con un costo pari a 117 euro, si pone in una posizione intermedia di questo range. Questi valori comprendono esclusivamente il costo di acquisizione. Il risparmio legato alla somministrazione orale, rispetto a quella sottocutanea, può influenzare in varia misura l'onere totale di terapia, per esempio bilanciando il maggior costo di DE rispetto ad alcune EBPM, come parnaparina e nadroparina, o potenziando

il risparmio misurato nei confronti di altre (es. reviparina).

Warfarin, anch'esso somministrato per os, ha un costo irrisorio rispetto alle altre strategie: il suo costo è inferiore a 2 euro per mese di terapia; tuttavia questa strategia presenta alcuni inconvenienti impattanti dal punto di vista economico, oltre che clinico. Per esempio un'analisi osservazionale pubblicata recentemente ha stimato in circa 30 euro il costo mensile che ogni paziente in trattamento con inibitori della vitamina K deve sostenere in Italia per il monitoraggio terapeutico [64]. Questo ammontare comprende solo i costi a carico del paziente (spese di trasporto e costi indiretti), ma può fornire un'idea generale sul consumo di risorse legato all'adozione di tali strategie. Il costo di terapia, oltre che l'efficacia della stessa, può essere ampiamente condizionato dalla compliance del paziente verso il farmaco prescritto. Circa questo aspetto, altamente soggettivo, non sono disponibili evidenze robuste e univoche a supporto di una via di somministrazione rispetto a un'altra; in generale è opinione condivisa che l'individualizzazione della terapia sulla base delle caratteristiche del paziente ne migliori l'efficienza.

In conclusione, dabigatran etexilato fornisce un'opzione alternativa nella profilassi di eventi tromboembolici, mostrando, rispetto alle eparine frazionate, un sovrapponibile profilo di efficacia e di tollerabilità, un costo di terapia simile (o inferiore secondo i dati relativi ad altri Paesi europei) e, per i pazienti eleggibili a un regime orale, un miglioramento della qualità di vita.

DISCLOSURE

La presente analisi è stata supportata da Boehringer Ingelheim Italia spa.

BIBLIOGRAFIA

1. SIAPAV, Siset, Sidv-GIUV, SIF. **Linee guida per la diagnosi e il trattamento della trombosi venosa profonda.** Disponibili on line all'indirizzo <http://www.siapav.it/ita/lineeguida/trombven.html> (ultima consultazione luglio 2009)
2. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr et al. Prevention of venous thromboembolism *Chest* 2001; 119: 132S-75S
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338-400S
4. Salvati EA, Pellegrini VD Jr, Sharrock NE, Lotke PA, Murray DW, Potter H et al. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 2000; 82: 252-70
5. Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 6-10
6. Fender D, Harper WM, Thompson JR, Gregg PJ. Mortality and fatal pulmonary embolism after primary total hip replacement. Results from a regional hip register. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 896-9
7. Wroblewski BM, Siney PD, Fleming PA. Fatal pulmonary embolism after total hip arthroplasty: diurnal variations. *Orthopedics* 1998; 21: 1269-71

8. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, Laroche F, Cloutier R, Poulin J. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 47-50
9. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation* 2004; 110: IV4-12
10. SDO. Statistiche sui ricoveri ospedalieri. Ministero della Salute. Disponibile on line all'indirizzo http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp (ultima consultazione settembre 2009)
11. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S
12. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 103-11
13. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al. RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85
14. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56
15. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24: 1-9
16. Trocóniz IF, Tillmann C, Liesenfeld KH, Schäfer HG, Stangier J. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 371-82
17. CPMP- Committee for proprietary medicinal products. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority (7 July 2000). Disponibile on line all'indirizzo <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/048299en.pdf> (ultima consultazione settembre 2009)
18. Pradaxa® Scientific Discussion – European Medicines Agency (EMA), 2008. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pradaxa/pradaxa.htm> (ultima consultazione settembre 2009)
19. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. NICE technology appraisal guidance, September 2008. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA157Guidance.pdf> (ultima consultazione settembre 2009)
20. Dabigatran (Pradaxa®) – Riassunto delle caratteristiche di prodotto. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pradaxa/pradaxa.htm> (ultima consultazione settembre 2009)
21. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery - a randomized double blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (Enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost* 1992; 67: 417-23
22. Faunø P, Suomalainen O, Rehnberg V, Hansen TB, Krøner K, Soimakallio S et al. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty. A comparison between unfractionated and low molecular weight heparin. *J Bone Joint Surg.* 1994; 76: 1814-8
23. Hamulyák K, Lensing AW, van der Meer J, Smid WM, van Ooy A, Hoek JA. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? *Thromb Haemost* 1995; 74: 1428-31
24. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124: 619-26
25. Levine MN, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Turpie AG, Powers P et al. Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism: A randomized trial in patients undergoing knee surgery. *Arch Intern Med* 1996; 156: 851-6
26. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, Cabanas V, Corson JD, Elliott CG et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. Ardeparin Arthroplasty Study Group. *Thromb Haemost* 1997; 77: 32-8

27. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T et al. A comparison of subcutaneous low molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993; 329: 1370-6
28. RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1174-85
29. Fitzgerald RH Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, Gardiner GA Jr, Whitsett TL, O'Connell MB et al. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 900-6
30. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale 2008. Disponibile on line all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.it/allegati/rapporto_osmed_2008.pdf (ultima consultazione settembre 2009)
31. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833-40
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients undergoing surgery. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.nice.org.uk/CG046> (ultima consultazione settembre 2009)
33. Lassen MR, Borris L. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) after elective total hip arthroplasty: a placebo-controlled study. *Thromb Haemost* 1995; 73: 1104
34. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S et al. Low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696-700
35. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224-8
36. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Müller C, Mathiesen P, Nyhus S et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery--results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997; 77: 26-31
37. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE et al. Extended out-of-hospital low molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001; 135: 858-69
38. Eriksson BI, Lassen MR; Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1337-42
39. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, Geerts WH, Ginsberg JS. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. Canadian Collaborative Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 873-8
40. Wolowacz SE, Hess N, Brennan VK, Monz BU, Plumb JM. Cost-effectiveness of venous thromboembolism prophylaxis in total hip and knee replacement surgery: the evolving application of health economic modelling over 20 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2993-3006
41. Oster G, Tuden RL, Colditz GA. A cost-effectiveness analysis of prophylaxis against deep-vein thrombosis in major orthopedic surgery. *JAMA* 1987; 257: 203-8
42. O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. *CMAJ* 1994; 150: 1083-90
43. Abdool-Carrim T, Adler H, Becker P, Carides M, Ginsberg J, Golele R et al. The cost and benefit of prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip replacement. DVT/PE Prophylaxis Consensus Forum. *S Afr Med J* 1997; 87: 594-600
44. Detournay B, Planes A, Vochelle N, Fagnani F. Cost effectiveness of a low-molecular-weight heparin in prolonged prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 81-9
45. Hawkins DW, Langley PC, Krueger KP. A pharmacoeconomic assessment of enoxaparin and warfarin as prophylaxis for deep vein thrombosis in patients undergoing knee replacement surgery. *Clin Ther* 1998; 20: 182-95
46. Levin LA, Horst M, Bergqvist D. Economic evaluation of desirudin vs heparin in deep vein thrombosis prevention after hip replacement surgery. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 111-8

47. Botteman MF, Caprini J, Stephens JM, Nadipelli V, Bell CF, Pashos CL et al. Results of an economic model to assess the cost-effectiveness of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, versus warfarin for the prophylaxis of deep vein thrombosis and associated long-term complications in total hip replacement surgery in the United States. *Clin Ther* 2002; 24: 1960-86
48. Gordois A, Posnett J, Borris L, Bossuyt P, Jönsson B, Levy E et al. The cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against thromboembolism following major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2167-74
49. Bjorvatn A, Kristiansen F. Fondaparinux sodium compared with enoxaparin sodium: a cost-effectiveness analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 121-30
50. Annemans L, Minjoulat-Rey MC, De Knock M, Vranckx K, Czarka M, Gabriel S et al. Cost consequence analysis of fondaparinux versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery in Belgium. *Acta Clin Belg* 2004; 59: 346-57
51. Sullivan SD, Davidson BL, Kahn SR, Muntz JE, Oster G, Raskob G. A cost-effectiveness analysis of fondaparinux sodium compared with enoxaparin sodium as prophylaxis against venous thromboembolism: use in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 605-20
52. Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F, Beard SM, Robinson PA, Plumb JM et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. *Clin Ther* 2009; 31: 194-212
53. Wilke T, Neumann K, Klapper U, Messer I, Werner A, Seidel U et al. Oral anticoagulation after major hip or knee replacement surgery: a process-driven managerial pharmacoeconomic analysis in German hospitals. *Orthopade* 2008; 37: 448-56
54. Robinson P, Zah V. Estimating the budget impact of dabigatran etexilate in the primary prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement surgery: an interactive model for local health economies in the UK. ISPOR 11th Annual European Congress. Athens, November, 2008
55. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261: 3273-77
56. Pullar T, Birtwell AJ, Wiles PG, Hay A, Feely MP. Use of a pharmacologic indicator to compare compliance with tablets prescribed to be taken once, twice, or three times daily. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 540-45
57. Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1512-17
58. Bellamy L, Rosencher N, Eriksson BI. Adherence to a new oral anticoagulant treatment prescription: dabigatran etexilate. *Patient Preference and Adherence* 2009; 3: 173-7
59. Warfarin (Coumadin®) – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
60. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 47-59
61. Dahl O, Kurth AA, Rosencher N, Schnee J, Clements DH, Noack H et al. Efficacy and safety profile of dabigatran etexilate compared with enoxaparin in primary venous thromboembolism prevention after total knee or hip replacement surgery in patients over 75 years. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112: Abstract 437
62. *Informatore Farmaceutico* – 69a edizione. Milano: Ed. Elsevier Masson, 2009. Aggiornamento settembre 2009
63. Lista di trasparenza dei medicinali inseriti nell'elenco dei farmaci equivalenti (Legge 178/2002) con i relativi prezzi di riferimento aggiornati al 15 settembre 2008. Disponibile on line all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.it/PREZ_RIMB_MER/prez_rimb_mer040.html (ultima consultazione settembre 2009)
64. Pradelli L, Zaniolo O, Iannazzo S. Organization and estimated patient-borne costs of oral anticoagulation therapy (OAT) in Italy: results from a survey. *Appl Health Econ Health Policy* 2009; 7:4 (In press)