

L'impiego di enoxaparina nella tromboprofilassi dei pazienti con ictus ischemico

Guida pratica

A cura di Walter Ageno


Dipartimento di Medicina Clinica, Università dell'Insubria, Varese





Indice

Introduzione	3
Ictus e tromboembolismo venoso: epidemiologia, patogenesi, esordio clinico	4
Evidenze cliniche: dall'eparina non frazionata alle eparine a basso peso molecolare	6
Lo studio PREVAIL: enoxaparina	8
Linee guida attuali di profilassi	10
Conclusioni	11
Bibliografia	11



Current Therapeutics

**L'impiego di enoxaparina nella tromboprofilassi
dei pazienti con ictus ischemico – Guida pratica**

Anno XII, N. 12, dicembre 2009

ISSN 2035-0236

ISBN 978 88 7556 527 5

Comitato Editoriale

Laura Brogelli
Giuliana Gerardo
Claudio Oliveri
Siobhan Ward

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Atlanta Biondi
Loredana Biscardi
Silvia Minora
Rita Sgreccia



Wolters Kluwer

Pharma Solutions

Wolters Kluwer Health Italy Ltd

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

© 2009 Wolters Kluwer Health

Current Therapeutics. Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di dicembre 2009 da GECA S.p.A. (Cesano Boscone – MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riasunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia Sanofi Aventis S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.

SASCZZ8585

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV) e l'ictus ischemico sono strettamente connessi: l'incidenza di TEV può raggiungere il 75% in pazienti con emiplegia conseguente a ictus, con un impatto significativo sulla morbilità. Sebbene l'incidenza di ictus stia diminuendo a livello mondiale, per merito di un miglior controllo dei fattori di rischio modificabili come il fumo e l'ipertensione, il numero assoluto di eventi sta aumentando, a causa dell'invecchiamento della popolazione. È noto, infatti, che dopo i 40 anni l'incidenza di ictus aumenta esponenzialmente all'aumentare dell'età. Si stima, dunque, che il numero di eventi annuali nel mondo aumenterà dai 38 milioni registrati nel 1990 ai 61 milioni nel 2020^[1,2]. Nella popolazione nordamericana è stata stimata una prevalenza di ictus pari al 2,6%, con 700.000 attacchi di nuova insorgenza o ricorrenti l'anno, corrispondente a un evento ogni 45 secondi^[2]. Parallelamente, potrebbe aumentare anche l'incidenza del TEV, complicanza comune dell'ictus, che si associa a un aumento della mortalità e della disabilità^[3] e a un incremento significativo dei costi sanitari^[4].

Molte linee guida sottolineano il beneficio della profilassi tromboembolica farmacologica nei pazienti con ictus ischemico acuto, raccomandando in prima linea l'utilizzo di eparine a basso peso molecolare (EBPM) o di eparina non frazionata (ENF). Tuttavia, la necessità di profilassi tromboembolica è attualmente sottostimata dai clinici. Il recente studio ENDORSE (*Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting*) [2008] ha evidenziato che il 68% dei pazienti ricoverati per ictus ischemico era definibile a rischio di complicanze tromboemboliche venose e necessitava di profilassi, ma che soltanto il 37% di tali pazienti è stato trattato secondo le indicazioni di alcune linee guida internazionali^[5]. Questa osservazione conferma anche e, forse, soprattutto la particolare difficoltà che i medici incontrano a definire in ciascun paziente con ischemia cerebrale il rapporto rischio-beneficio tra la prevenzione del TEV e il rischio di complicanze emorragiche, che a loro volta potrebbero pesantemente condizionare la prognosi dei pazienti.

Nelle pagine seguenti saranno presentati i dati essenziali relativi ai *trials* che hanno valutato la profilassi del TEV nei pazienti con ictus ischemico, con particolare riferimento all'impiego di enoxaparina ed EBPM e ai risultati dello studio PREVAIL (*PREvention of VTE after Acute Ischemic stroke with LMWH enoxaparin*).

Quadro epidemiologico

Aumento della speranza di vita e della popolazione anziana



Futuro aumento dell'incidenza di ictus e del tromboembolismo venoso associato

Problemi aperti

Sottostima della necessità di profilassi tromboembolica nei pazienti con ictus, malgrado le raccomandazioni sulla profilassi di diverse linee guida

e

Difficoltà nel definire nel paziente con ictus ischemico il rapporto rischio-beneficio tra la prevenzione del tromboembolismo venoso e il rischio di complicanze emorragiche

Ictus e tromboembolismo venoso: epidemiologia, patogenesi, esordio clinico

La forma prevalente di ictus è quella ischemica (variabile dal 60% all'80% circa nelle diverse casistiche), seguita dalla forma emorragica^[2]. La maggior parte degli ictus è infatti riconducibile a infarto cerebrale, le cui cause principali sono rappresentate da patologie cardiache, soprattutto dalla fibrillazione atriale, o da patologie dei vasi intra- o extracranici, principalmente a genesi aterosclerotica.

L'incidenza di ictus aumenta esponenzialmente con l'età in entrambi i sessi: dopo 40 anni di follow-up, nella popolazione di Framingham è stato osservato un aumento esponenziale dell'incidenza annuale di ictus, come riportato nella *Figura 1*^[6]. L'incidenza dell'ictus ischemico presenta, inoltre, una variabile distribuzione geografica tra i diversi Paesi, rendendo complessa l'identificazione delle popolazioni a maggiore rischio. Tra le popolazioni europee il rischio di ictus è 2 volte maggiore nei maschi rispetto alle femmine e, in media, si osserva una maggiore incidenza nei Paesi dell'Europa dell'Est e una minore incidenza tra le popolazioni mediterranee^[7].

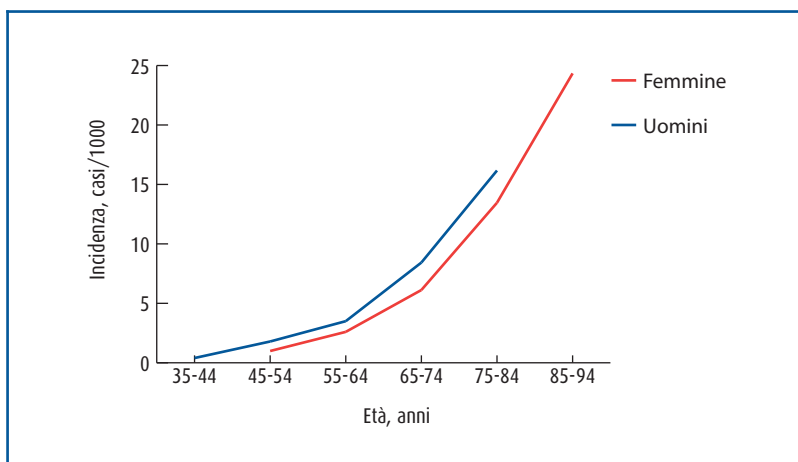


Figura 1. Incidenza di ictus nella popolazione di Framingham, divisa per sesso e per decadi di età (elaborata graficamente da^[6]).

La patogenesi del tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus ischemico acuto dipende criticamente da diversi fattori predisponenti, riportati nella *Tabella 1*.

Tabella 1. Fattori predisponenti al tromboembolismo venoso nel paziente con ictus

- Età avanzata (> 75 anni)
- Ridotta mobilità
- Paralisi degli arti inferiori (emiplegia acuta)
- Storia pregressa di tromboembolismo venoso
- Concomitante scompenso cardiaco
- Infezioni intercorrenti

Tabella 2. Principali studi di valutazione dell'incidenza di tromboembolismo venoso nei pazienti con ictus (modificata graficamente da^[8])

Riferimento bibliografico	N. pazienti	Incidenza di trombosi venosa profonda (n)
Czechanowski e Heinrich 1981 ^[9]	41	23
Dahan et al. 1986 ^[10]	27	3
Elias et al. 1990 ^[11]	15	12
McCarthy et al. 1977 ^[12]	16	12
McCarthy e Turner 1986 ^[13]	161	117
Prins et al. 1989 ^[14]	30	15
Sandset et al. 1990 ^[15]	50	17
Turpie et al. 1987 ^[16]	25	7
Warlow et al. 1972 ^[17]	30	18
Totale	395	224 (56%), IC 95% 51-61

Un'analisi di diversi studi, in cui è stata valutata con metodiche strumentali la presenza di trombosi venosa profonda in pazienti con ictus, riporta un'incidenza complessiva pari a circa il 56% in assenza di profilassi (*Tabella 2*)^[8]. Nella maggior parte dei casi gli eventi colpiscono l'arto paralizzato e sono asintomatici^[18], presentando quindi difficoltà diagnostiche per il clinico.

In uno studio con fibrinogeno marcato con I¹²⁵ l'incidenza di TEV in pazienti con ictus acuto emiplegico è stata di circa il 50% dei casi entro 2 settimane, in assenza di profilassi eparinica^[18]. Il picco di incidenza si verifica solitamente tra il 2° e il 7° giorno dall'evento acuto^[16], tuttavia il TEV esordisce spesso anche nella fase riabilitativa dell'ictus, in particolare nei pazienti più ipomobili: in uno studio condotto su 150 pazienti in degenza presso un'unità di riabilitazione post-ictus, una venografia bilaterale ha documentato la presenza di trombosi venosa profonda nel 33% dei casi^[19].

Evidenze cliniche: dall'eparina non frazionata alle eparine a basso peso molecolare

Risultati con eparina non frazionata ed eparine a basso peso molecolare versus assenza di profilassi

- La profilassi con eparina non frazionata (ENF) è risultata efficace nella riduzione della trombosi venosa profonda asintomatica rispetto all'assenza di profilassi [rischio relativo 0,3, intervallo di confidenza (IC) al 95% 0,22-0,41]^[13].
- Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) si sono rivelate anch'esse efficaci rispetto all'assenza di profilassi in diversi studi clinici randomizzati (rischio relativo 0,61, IC 95% 0,49-0,77)^[11,14,15].

Risultati con eparine a basso peso molecolare versus eparina non frazionata

- Una recente *review*^[20] sull'utilizzo degli eparinoidi o delle EBPM rispetto alle ENF nei pazienti con ictus ischemico acuto ha analizzato i risultati combinati di diversi studi randomizzati, comprendenti un totale di 3137 partecipanti.
- Sono stati presi in considerazione solamente gli studi in cui il trattamento era stato iniziato entro 14 giorni dall'insorgenza dell'ictus (*Figura 2*).

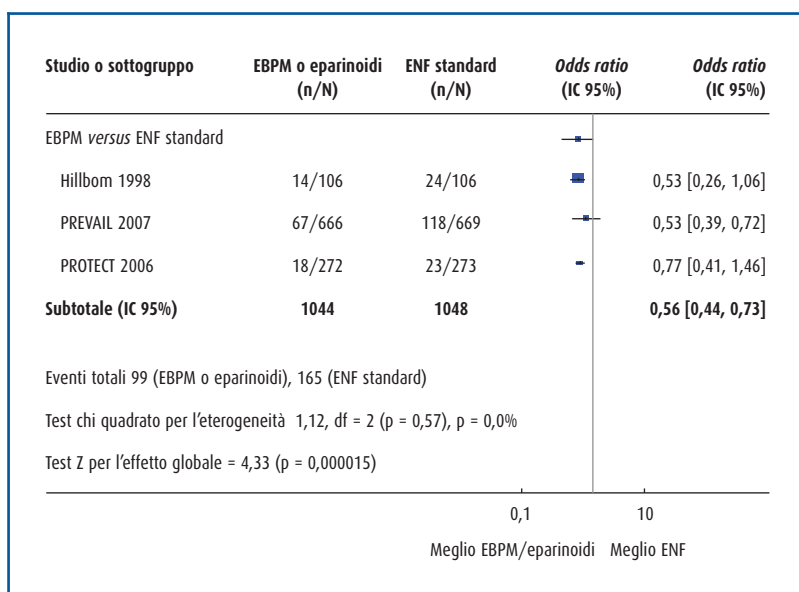
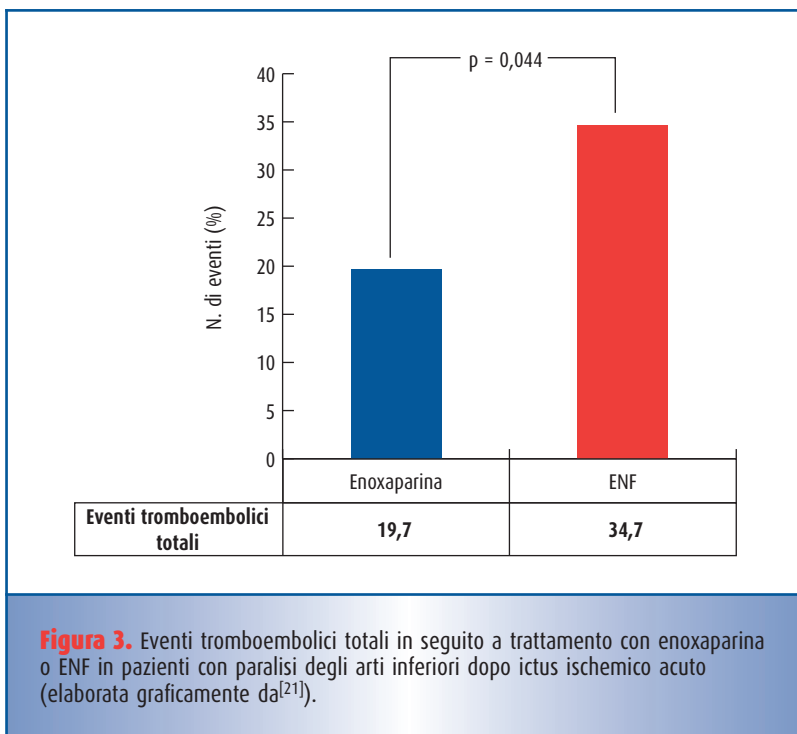


Figura 2. Risultati del confronto tra eparine a basso peso molecolare (EBPM)/eparinoidi ed eparina non frazionata (ENF) in una *review* di studi recenti, riguardante gli studi sull'ictus ischemico. I risultati sono espressi in termini di *odds ratio* (modificata graficamente da^[20]).



Risultati con enoxaparina

- In uno studio di tromboprofilassi, enoxaparina 40 mg si è rivelata più efficace dell'ENF (5000 UI tid) nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche totali in pazienti con paralisi degli arti inferiori conseguente a ictus ischemico acuto (*Figura 3*)^[21].
- I risultati più recenti sul confronto tra enoxaparina ed ENF sono stati infine ottenuti nello studio PREVAIL e verranno trattati a seguire.

Lo studio PREVAIL: enoxaparina

Lo studio PREVAIL (*PREvention of VTE after Acute Ischemic stroke with LMWH enoxaparina*)^[22] sull'efficacia e la sicurezza di enoxaparina rispetto all'ENF nella prevenzione del TEV dopo ictus ischemico acuto ha fornito nuove indicazioni sull'approccio ottimale alla tromboprofilassi nei pazienti con ictus.

Disegno dello studio

- Lo studio, il cui disegno sperimentale è riportato nella *Figura 4*, ha arruolato 1762 pazienti con ictus ischemico acuto.
- I soggetti non erano in grado di deambulare senza assistenza e sono stati randomizzati entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi al trattamento con enoxaparina 40 mg per via sottocutanea una volta al giorno o con ENF 5000 UI ogni 12 ore per 10 giorni (range 6-14).
- I pazienti sono infine stati stratificati clinicamente mediante l'utilizzo della classificazione NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), per valutare il danno clinico neurologico.

Endpoint

- L'*endpoint* primario di efficacia era costituito dall'insorgenza di trombosi venosa profonda (TVP) sintomatica o asintomatica, di embolia polmonare sintomatica o di embolia fatale.
- L'*endpoint* primario di sicurezza era costituito dall'emorragia intracranica, dall'emorragia maggiore extracranica e dalla mortalità per tutte le cause.

Risultati

Nella popolazione dello studio di efficacia (trattata con una o più dosi del farmaco, con diagnosi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare,

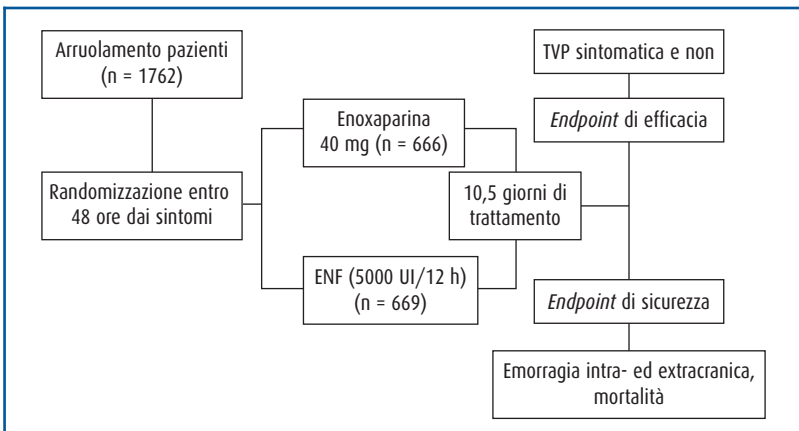


Figura 4. Disegno dello studio PREVAIL (elaborata graficamente da^[22]).

o in cui sia stata effettuata la valutazione strumentale per tromboembolismo venoso), enoxaparina (n = 666) ed ENF (n = 669) sono state somministrate per 10,5 giorni, conseguendo i risultati illustrati nella *Figura 5*.

- Enoxaparina ha ridotto il rischio di TEV del 43% rispetto all'ENF (rischio relativo 0,57, IC 95% 0,44-0,76).
- Tale riduzione si è dimostrata costante, essendo presente sia nei pazienti con un punteggio NIHSS < 14 sia in quelli con un punteggio ≥ 14.
- L'insorgenza di ogni tipo di sanguinamento è risultata simile nei due bracci di trattamento con enoxaparina (8%) o ENF (8%).
- La frequenza dell'*endpoint* combinato di emorragia sintomatica intracranica o extracranica maggiore è risultata simile tra i due gruppi (1% per enoxaparina vs 1% per ENF).
- Non sono state osservate differenze nella frequenza di emorragie intracraniche sintomatiche tra i gruppi.
- La frequenza di sanguinamenti extracranici maggiori è risultata superiore in seguito a trattamento con enoxaparina rispetto a quello con ENF (1% vs 0%).

I risultati dello studio PREVAIL nei pazienti con ictus ischemico acuto suggeriscono le seguenti conclusioni: enoxaparina è preferibile all'ENF nella profilassi tromboembolica venosa per:

- maggiori benefici clinici rispetto ai rischi;
- convenienza della monosomministrazione giornaliera;
- incidenza di emorragia intracranica (complicanza di maggior interesse clinico) paragonabile a quella osservata con ENF.

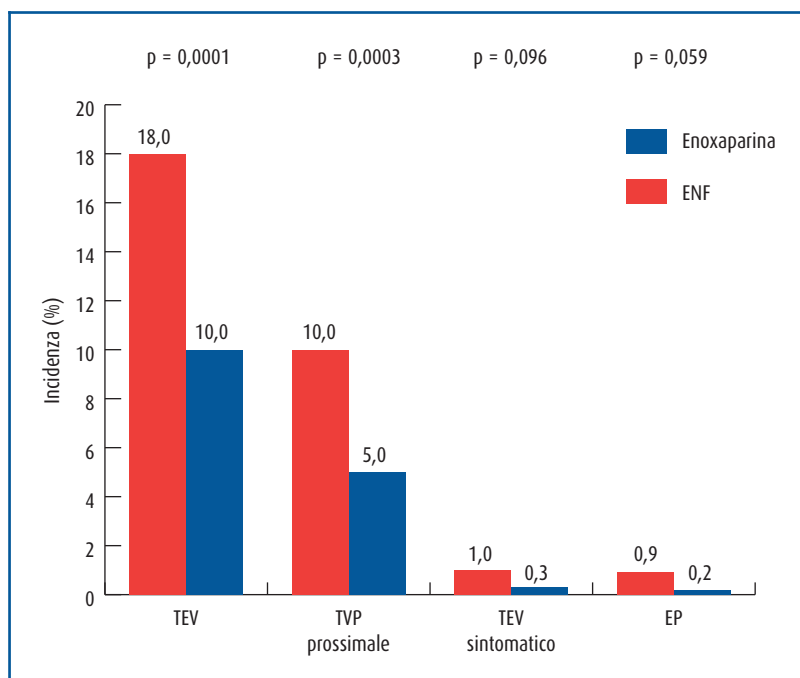


Figura 5. Risultati del confronto tra enoxaparina ed ENF nello studio PREVAIL, espressi in termini di incidenza di eventi tromboembolici. ENF, enoxaparina non frazionata; EP, embolia polmonare; TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombosi venosa profonda (modificata graficamente da^[22]).

Linee guida attuali di profilassi

Le linee guida attuali sottolineano il beneficio della profilassi antitromboembolica farmacologica nei pazienti con ictus ischemico acuto, raccomandando in prima linea l'utilizzo di EBPM o ENF^[23]. La diversa interpretazione dei risultati degli studi clinici ha condotto, tuttavia, alla formulazione di differenti linee guida.

Indicazioni di profilassi

- Le linee guida SPREAD (*Stroke PREvention and Awareness Diffusion*)^[24], alla luce dei dati riportati (compreso lo studio PREVAIL), concludono che il trattamento anticoagulante con ENF sottocute a bassa dose (5000 UI/0,2 ml) o con EBPM in dose profilattica è indicato nella prevenzione delle TVP nei pazienti a rischio elevato, che comprendono:
 - pazienti plegici;
 - pazienti con alterazione dello stato di coscienza;
 - pazienti obesi;
 - pazienti con pregressa patologia venosa agli arti inferiori.

Per gli altri pazienti, il ricorso sistematico all'eparina comporta un bilancio beneficio-rischio di complicanze emorragiche intracerebrali e/o sistemiche inaccettabile.

- Le linee guida Siset (*Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi*)^[25] raccomandano, invece, l'utilizzo di una profilassi farmacologica, preferibilmente con EBPM, sempre in base ai risultati dello studio PREVAIL e degli studi metanalitici precedenti in tutti i pazienti con ictus ischemico allestiti, salvo in caso di evidenza neuro-radiologica di infarcimento emorragico.

Tempistica della profilassi

Viene inoltre consigliato di iniziare la profilassi entro 48 ore e di proseguirla per 14 giorni, non essendovi, a oggi, studi pubblicati sulla durata della profilassi per un periodo di tempo maggiore. Tuttavia, i risultati di un sottostudio del trial EXCLAIM (*EXtended CLinical prophylaxis in Acutely Ill Medical patients*), che ha confrontato due diverse durate di profilassi con enoxaparina in pazienti internistici, 10 ± 4 giorni vs 28 ± 4 giorni, suggerirebbero che proprio i pazienti ricoverati per ictus ischemico sarebbero quelli in grado di trarre maggiori benefici da una prosecuzione della profilassi fino a 28 giorni^[26].

Altre opzioni

Le altre opzioni di intervento comprendono le seguenti strategie:

- mobilitazione precoce del paziente;
- strategie di prevenzione meccanica, come le calze elastiche a compressione graduata [strategia non supportata, tuttavia, dai risultati del recente studio CLOTS (*Clots in Legs Or sTockings after Stroke*)]^[27];
- compressione pneumatica intermittente, a oggi poco utilizzata.

Conclusioni

Il tromboembolismo venoso è una complicanza comune nei pazienti con ictus ischemico acuto ed è associato a un aumento della mortalità e della morbilità a lungo termine e a un incremento significativo dei costi sanitari. Tuttavia, il numero di pazienti che ricevono un'adeguata tromboprofilassi è ancora insufficiente, malgrado le raccomandazioni delle linee guida e le evidenze cliniche sempre più significative sull'efficacia della prevenzione.

Bibliografia

1. The World Health Organization. The Atlas of Heart Disease and Stroke. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/. Ultima consultazione: dicembre 2009
2. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-151
3. Leys D. Atherothrombosis: a major health burden. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl. 2): 1-4
4. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400
5. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al.; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-94
6. Izzo J. Hypertension Primer. The essential of high blood pressure. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998
7. European Registers of Stroke Investigators. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40: 1557-63
8. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-61
9. Czechanowski B, Heinrich F. Prevention of venous thrombosis in recent ischaemic cerebrovascular accident: double-blind study with heparin-dihydroergotamine (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 1254-60
10. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16: 159-64
11. Elias A, Milandre L, Lagrange G, et al. Prevention of deep venous thrombosis of the leg by a very low molecular weight heparin fraction

- (CY 222) in patients with hemiplegia following cerebral infarction: a randomized pilot study (30 patients). *Rev Med Interne* 1990; 11: 95-8
12. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, et al. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet* 1977; 2: 800-1
 13. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing* 1986; 15: 84-8
 14. Prins MH, Gelsema R, Sing AK, et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989; 19: 245-50
 15. Sandset PM, Dahl T, Stiris M, et al. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16 (Suppl.): 25-33
 16. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet* 1987; 1: 523-6
 17. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Venous thrombosis following strokes. *Lancet* 1972; 1: 1305-6
 18. Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: S379-91
 19. Bromfield EB, Reding MJ. Relative risk of deep venous thrombosis or pulmonary embolism post-stroke based on ambulatory status. *J Neurol Rehabil* 1988; 2: 51-57
 20. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 CD000119
 21. Hillbom M, Eirilä T, Sotaniemi K, et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 84-92
 22. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al.; PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1347-55
 23. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al.; Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83
 24. Gensini GF, Dilaghi B, Zaninelli A. Italian SPREAD Guidelines: from past to future. *Neurol Sci* 2006; 27 (Suppl. 3): S254-7
 25. www.siset.org. Ultima consultazione: dicembre 2009
 26. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 31-8
 27. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1958-65

COD. 60516633

Depositato presso l'Agenzia Italiana del Farmaco nel mese di dicembre 2009

COD. IT.ENO.09.12.03