

New anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries. A systematic review of randomized controlled trials

Novos anticoagulantes para a profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgia ortopédica de grande porte. Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

Ricardo de Alvarenga Yoshida*

Abstract

The use of new anticoagulants such as fondaparinux, rivaroxaban, dabigatran, apixaban and bemiparin has been studied for the prevention of venous thromboembolism (VTE) in orthopedic surgery.

Objective: A systematic review of randomized clinical trials was conducted to assess the efficacy and safety of these new drugs for VTE prophylaxis in major orthopedic surgeries compared to enoxaparin.

Data source: Double-blinded randomized trials were retrieved in an electronic search in medical literature published from 2000 to 2010. Data were assessed in RevMan v.5, the main computer software used by the Cochrane Collaboration.

Data synthesis: Twelve clinical trials were selected. Four of them were on fondaparinux, three on rivaroxaban, three on dabigatran, one on apixaban and one on bemiparin. Two different dosage schemes of enoxaparin (40 mg 1x/day or 30 mg 2x/day, subcutaneous) were compared, depending on the study.

Results: the results of primary efficacy – deep vein thrombosis (CVT), non-fatal pulmonary embolism (PE) and mortality as defined in the original articles – were favorable to fondaparinux (RR 0.50 [0.39–0.63] 95%CI) and to rivaroxaban (RR 0.50 [0.34–0.73] 95%CI) in comparison to enoxaparin, although the studies on rivaroxaban detected significant heterogeneity. The primary efficacy of dabigatran 220 mg, apixaban and bemiparin was similar to that of enoxaparin (RR 1.05 [0.87–1.26] 95%CI, RR 1.02 [0.78–1.32] 95%CI and RR 0.87 [0.65–1.17] 95%CI, respectively). Frequency of proximal DVT was lower with fondaparinux and rivaroxaban compared to enoxaparin (RR 0.31 [0.19–0.50] 95%CI and RR 0.68 [0.50–0.91] 95%CI, respectively), but significant heterogeneity was detected with rivaroxaban and dabigatran 220 mg. The frequency of symptomatic DVT was lower with the use of rivaroxaban compared to enoxaparin (RR 0.45 [0.27–0.77] 95%CI) and similar to that of the other drugs. There were no significant differences as to pulmonary embolism frequency and mortality rates for the new anticoagulants in comparison to enoxaparin. The frequency of bleeding was significantly higher with fondaparinux compared to enoxaparin (RR 1.27 [1.04–1.55] 95%CI) and similar between other groups. At the end of the treatment, alanine aminotransferase (ALT) elevation was less frequent in the series that used dabigatran in comparison to those that used enoxaparin. **Conclusions:** The results of primary efficacy were favorable to fondaparinux compared to enoxaparin, but associated with a higher bleeding rate. Significant heterogeneity did not allow consistent conclusions as to the superiority of rivaroxaban for primary efficacy. The remaining anticoagulants presented primary efficacy non-inferior to enoxaparin. Symptomatic DVT was less frequent in the studies with rivaroxaban, and dabigatran was associated with a lower frequency of ALT elevation compared to enoxaparin. Apixaban and bemiparin had outcomes similar to those of enoxaparin, but results were based only upon one study each.

Keywords: venous thrombosis; pulmonary embolism; orthopedics; primary prevention; meta-analysis.

Resumo

Os novos anticoagulantes fondaparinux, rivaroxabana, dabigatrana, apixabana e bemiparina têm sido recentemente estudados para profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) em cirurgias ortopédicas.

Objetivo: Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança destes novos anticoagulantes, para a profilaxia de TEV em cirurgias ortopédicas de grande porte, em comparação com enoxaparina.

Fonte de dados: Estudos duplos-cegos randomizados foram identificados por pesquisa eletrônica da literatura médica no período entre 2000 – 2010.

Doctoral dissertation developed at the Universidade Estadual Paulista (UNESP), as part of the Postgraduate Program in General Surgery at the Medical School from UNESP, presented on February 21, 2011.

Advisor: Prof. Dr. Hamilton de Almeida Rollo

*Doctor's degree in Surgery and Orthopedics at the Medical School of Botucatu from Universidade Estadual Paulista (UNESP); Vascular and Endovascular surgeon; Collaborator at the Endovascular Surgery Discipline of the Medical School of Botucatu from UNESP.

Submitted on: 04.28.11. Accepted on: 06.12.11.

J Vasc Bras. 2012;11(1):1-89.

Os dados foram inseridos no Programa RevMan v.5, fornecido pela Cochrane.

Síntese dos dados: Foram selecionados 12 ensaios clínicos publicados envolvendo fondaparinux (4 estudos), rivaroxabana (3 estudos), dabigatrana (3 estudos), apixabana (1 estudo) e bemiparina (1 estudo). As comparações foram feitas com enoxaparina em 2 esquemas de doses de (40 mg 1x/dia ou 30 mg 2x/dia, via SC), dependendo do estudo.

Resultados: Os resultados de eficácia primária – trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) não fatal e de mortalidade, tal como definido pelos artigos originais – foram em favor ao fondaparinux (RR 0,50 [0,39, 0,63] IC 95%) e à rivaroxabana (RR 0,50 [0,34–0,73] IC95%) em comparação com a enoxaparina, embora a heterogeneidade significativa tenha sido observada na série da rivaroxabana. A dabigatrana 220 mg, apixabana e bemiparina, tiveram eficácias primárias similares à enoxaparina – RR 1,05 (0,87–1,26) IC95%, RR 1,02 (0,78–1,32) IC95% e RR 0,87 (0,65–1,17) IC95%, respectivamente. A frequência de TVP proximal foi menor com fondaparinux e rivaroxabana em relação à enoxaparina – RR 0,31 (0,19–0,50) IC 95% e RR 0,68 (0,50–0,91) IC95%, respectivamente – mas a heterogeneidade foi significativa, com rivaroxabana e dabigatrana 220 mg. Em comparação com a enoxaparina, a frequência de TVP sintomática foi menor com rivaroxabana – RR 0,45 (0,27–0,77), IC95% – e similar com as demais drogas. Não foram observadas diferenças significativas em relação à frequência de EP e mortalidade para os novos anticoagulantes, comparados à enoxaparina. A frequência de “qualquer sangramento” foi significativamente maior com fondaparinux em comparação com a enoxaparina – RR 1,27 (1,04–1,55) IC 95%). Outros parâmetros de sangramento foram similares entre os grupos. No final do tratamento, a elevação da alanina aminotransferase (ALT) foi menos frequente na série dabigatrana, em relação à enoxaparina.

Conclusões: Os resultados de eficácia primária foram em favor ao fondaparinux em comparação com a enoxaparina, mas às custas de um aumento de sangramento. Heterogeneidade significativa impediu conclusões consistentes sobre tendência de superioridade da rivaroxabana, com relação à eficácia primária. Os demais anticoagulantes tiveram eficácia primária não inferior à enoxaparina. A TVP sintomática foi menos frequente com a série de estudos da rivaroxabana. A dabigatrana demonstrou menor frequência de elevação de ALT em relação à enoxaparina. A apixabana e a bemiparina foram similares à enoxaparina nos desfechos estudados, mas os resultados foram baseados apenas em um estudo de cada um.

Palavras-chave: trombose venosa; embolia pulmonar; ortopedia; prevenção primária; metanálise.

Correspondence

Ricardo de Alvarenga Yoshida
Departamento de Cirurgia e Ortopedia
Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista
Campus de Botucatu
CEP 18618-970 – Botucatu (SP), Brazil
E-mail: ricardoyoshida@gmail.com