

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

FONDAPARINUX

Giugno 2009

## Fondaparinux

### Azioni del farmaco e indicazioni registrate

Fondaparinux è un farmaco sintetico con attività antitrombotica che determina una inibizione selettiva del fattore Xa mediata dall'inibizione dell'antitrombina III (ATIII). La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alla dose di 2,5 mg, fondaparinux non influenza i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica.

Il farmaco è stato autorizzato dall'EMA il 21/03/2002 ed è in commercio in Italia dal 17/03/2003 con le seguenti indicazioni:

1. Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca (*ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml e ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile*)
2. Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare. (*ARIXTRA 5 mg/0,4 ml, ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml e ARIXTRA 10 mg/0,8 ml soluzione iniettabile, siringa preimpita*)

Nel corso del 2005 le indicazioni d'uso sono state estese a:

3. Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali (Autorizzazione EMA 07/07/2005) (*ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml e ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile*)
4. Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute. (Autorizzazione EMA 25/01/2005) (*ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml e ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile*)

Nel corso del 2007 le indicazioni d'uso sono state estese a:

5. Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in pazienti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato Autorizzazione EMA: 29/08/2007 (*ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile, siringa preimpita*)
6. Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in pazienti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputedati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione (Autorizzazione EMA: 29/08/2007) (*ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile, siringa preimpita*)

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto per le indicazioni registrate e loro trasferibilità

#### **Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca**

Sono stati condotti 4 studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli con ampia dimensione di campione nelle seguenti condizioni cliniche:

- frattura dell'anca (studio PENTHIFRA),
- chirurgia sostitutiva dell'anca (studio EPHEBUS e studio PENTATHLON 2000)
- chirurgia maggiore del ginocchio (studio PENTAMAKS)

Un singolo regime terapeutico di fondaparinux composto da 2,5 mg/die, la cui somministrazione è iniziata 6 ± 2 ore dopo l'intervento, è stato confrontato con due differenti regimi di enoxaparina approvati per l'utilizzo in chirurgia ortopedica: 40 mg/die (100 U/mg), somministrati inizialmente 12 ± 2 ore prima dell'intervento (studi PENTHIFRA ed EPHEBUS) oppure 30 mg/bid, somministrati inizialmente 12-24 ore dopo l'intervento (studi PENTAMAKS e PENTATHLON 2000), in modo da riflettere i differenti regimi

registrativi di enoxaparina nei diversi Paesi. La durata del trattamento con fondaparinux in questi studi era di 5-9 giorni.

Lo studio PENTHIFRA (1711 pz con frattura dell'anca) ha mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di TEV con fondaparinux 2,5 mg/die rispetto ad enoxaparina 40 mg/die con una RRR del 56,4% (IC 95% 39-70,3).

Lo studio PENTAMAKS (1049 pz con chirurgia maggiore di ginocchio) ha mostrato una riduzione significativa dell'incidenza di TEV con fondaparinux 2,5 mg/die rispetto ad enoxaparina 30 mg/bid RRR 55,2% (IC 95% 36,2-70,2).

Lo studio EPHEBUS (2309 pz sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca,) ha confrontato fondaparinux 2,5 mg/die rispetto ad enoxaparina 40 mg/die mostrando una significativa riduzione dell'incidenza di TEV con RRR 55,9% (IC 95% 33,1-72,8).

Lo studio PENTATHLON 2000 (2275 pz, chirurgia sostitutiva dell'anca,) ha confrontato fondaparinux 2,5 mg/die rispetto ad enoxaparina 30 mg/bid mostrando una non significativa riduzione dell'incidenza di TEV con RRR 26,3% (IC 95% -10,8-52,8)

Lo studio PENTHIFRA PLUS (656 pz sottoposti a chirurgia del 1/3 femorale superiore), studio randomizzato, ha valutato i benefici connessi con una tromboprofilassi con fondaparinux 2,5 mg/die per un periodo di 6-8 gg post-intervento; dopo questa fase in aperto i pazienti sono stati randomizzati a trattamento con fondaparinux o placebo per ulteriori 19-23 gg per una durata totale del trattamento compresa tra 25 e 31 gg. L'outcome primario di efficacia è stato l'incidenza di TEV (TEV, EP o entrambi) durante il periodo di doppio cieco fino al 32° giorno. Fondaparinux ha dimostrato una riduzione di TEV con RRR 95,9% (IC 95% 87,2-99,7) e di TEV sintomatico con RRR 88,8% (IC 95% -6,5-0,1)

In tutti gli studi di dimostrata superiorità l'efficacia è risultata costante indipendentemente da età sesso, BMI, tipo di anestesia. Non si sono mostrate inoltre differenze di mortalità o di sanguinamento clinicamente rilevante. Anche nello studio PENTATHLON 2000 l'incidenza di TEV era indipendente da età, sesso, obesità, tipo di anestesia, tipo di chirurgia.

Inoltre lo studio FLEXTRA ha dimostrato che è possibile spostare l'inizio della terapia con fondaparinux sino al mattino successivo all'intervento chirurgico senza ridurre l'efficacia e contribuendo ad una maggiore facilità di utilizzo.

Gli RCT disponibili di confronto con il trattamento standard dimostrano la superiorità del fondaparinux in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica ad elevato rischio trombo embolico rispetto alle eparine tradizionali. L'efficacia e sicurezza del farmaco sono state dimostrate per quattro settimane di trattamento.

### **Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare**

Lo studio MATISSE TVP, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, (2205 pz con diagnosi di TVP acuta sintomatica ma in assenza di EP sintomatica) ha confrontato fondaparinux 7,5 mg/die vs enoxaparina 1 mg/Kg x 2 ed ha dimostrato la non inferiorità del fondaparinux. Sovrapponibile nei due gruppi gli episodi di sanguinamento maggiore.

Lo studio MATISSE EP (2213 pz con diagnosi confermata di embolia polmonare acuta sintomatica) RCT in aperto ha confrontato fondaparinux 7,5 mg/die con eparina non frazionata in infusione endovenosa continua dimostrando la non inferiorità di fondaparinux; il sanguinamento maggiore è risultato sovrapponibile nei due gruppi

Lo studio MATISSE TVP non aggiunge nulla in termini di efficacia e di tollerabilità rispetto al trattamento con enoxaparina. Lo studio MATISSE EP non aggiunge nulla in termini di efficacia rispetto all'eparina non frazionata per via endovenosa; tuttavia l'utilizzo di fondaparinux faciliterebbe la gestione clinica di pazienti con embolia polmonare che non hanno indicazione alla trombolisi grazie alla somministrazione sottocute una volta al di senza la necessità di eseguire controlli dell'APTT.

### **Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali**

Lo studio PEGASUS, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto su 2858 pazienti sottoposti a chirurgia addominale ad alto rischio ha confrontato fondaparinux nella prevenzione del TEV rispetto a dalteparina. Lo studio è stato disegnato allo scopo di dimostrare se fondaparinux fosse superiore a dalteparina nella prevenzione della TEV in pazienti sottoposti a chirurgia addominale ad alto rischio. E' stata inoltre pianificata dal protocollo di studio un'analisi di non inferiorità. Questo studio ha dimostrato la non inferiorità rispetto alla dalteparina; Il 67,9% dei pazienti randomizzati (n = 1941) è stato operato per

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

neoplasie: in un'analisi eseguita in questo sottogruppo di pazienti, fondaparinux ha dimostrato di ridurre in modo statisticamente significativo l'incidenza di TEV rispetto a dalteparina (4,7% vs 7,7% rispettivamente) con una RRR del 38,6% (IC 95%; 6,7-59,7). Il profilo di tollerabilità è risultato paragonabile a quello della dalteparina.

L'unico RCT esistente per il disegno ed i risultati ottenuti non aggiunge nulla in termini di efficacia e di tollerabilità al trattamento standard con eparine a basso peso molecolare tradizionali. Si segnala però che nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per neoplasia il fondaparinux ha ridotto l'incidenza di TEV rispetto a deltaparina.

### **Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute**

Lo studio ARTEMIS, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo disegnato per dimostrare l'efficacia e la tollerabilità di fondaparinux nella prevenzione del TEV in pazienti affetti da patologie acute di pertinenza medica. Lo studio, effettuato su 849 pz pazienti (età  $\geq$  60 anni con una previsione di allettamento di almeno 4 gg a causa di scompenso cardiaco congestizio NYHA III-IV, e/o patologie respiratorie acute in presenza di BPCO e/o patologie infiammatorie o infettive acute), ha confrontato l'efficacia di fondaparinux 2,5 mg/die vs placebo per 6-14 gg sulla prevenzione di TEV. L'outcome primario di efficacia era rappresentato dalla TVP valutata tra il 6° e 15° gg e dal TEV sintomatico fino al 15° gg. L'outcome primario di tollerabilità era rappresentato dal sanguinamento maggiore durante il trattamento e fino a 2 gg dopo. Lo studio ha mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di TEV (RRR 46,7%, IC 95% 7,7-69,3) e di EP fatale (0 nel gruppo fondaparinux, 5 nel gruppo placebo) ed un lieve incremento delle emorragie minori.

Lo studio MEDENOX<sup>19</sup> che ha confrontato enoxaparina 40 mg/die vs placebo su 1102 pazienti con patologie acute di pertinenza medica con previsione di allettamento  $>$  6 gg, aveva documentato una RRR del 63% nel gruppo trattato con enoxaparina.

L'esistenza di un solo studio versus placebo con un follow-up a breve termine e la mancanza di studi di confronto vs enoxaparina rende difficile definire il reale posto in terapia per tale farmaco; le commissioni provinciali dovranno definirne l'uso nell'ambito di linee guida concordate nelle singole realtà locali.

### **Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto miocardico senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI)**

E' disponibile un unico RCT in doppio cieco (OASIS-5), multicentrico, di non-inferiorità, condotto su 20.078 pazienti (età media: 66 anni) con **UA/NSTEMI** con elevati livelli di troponina o creatina chinasi o modifiche all'ECC indicative di ischemia. I pazienti sono stati randomizzati entro 24 ore dalla comparsa dei sintomi a fondaparinux (2,5 mg/die) o enoxaparina (1 mg/kg x 2/die) per una durata media di 6 giorni. Nei pazienti sottoposti a coronarografia (63% del totale) la dose di UFH era modificata a seconda della distanza dalla somministrazione di enoxaparina e della contemporanea somministrazione di un IIb/IIIa inibitore, la dose di fondaparinux era modificata in funzione della somministrazione di un IIb/IIIa inibitore; non è quindi chiaro come è stato possibile mantenere la cecità in questi pazienti.

Obiettivo primario dello studio era quello di dimostrare la non-inferiorità di fondaparinux rispetto ad enoxaparina nella riduzione della frequenza di morte, infarto miocardico o ischemia ricorrente (esito composito) a 9 giorni dall'inizio del trattamento.

Lo studio si e' inoltre posto l'obiettivo di dimostrare la superiorità di fondaparinux rispetto a enoxaparina nella prevenzione di eventi emorragici maggiori a 9 giorni (esito primario di sicurezza) ed ha valutato l'incidenza di morte + infarto miocardico, di morte + infarto miocardico + ricorrenze ischemiche e l'incidenza di tutti i precedenti esiti considerati singolarmente a 30 e 180 giorni (esiti secondari). E' stata inoltre monitorata l'incidenza di ictus.

I due gruppi di pazienti sono risultati confrontabili per età media, sesso, diagnosi, storia clinica e terapie farmacologiche.

Durante l'ospedalizzazione, una maggiore percentuale di pazienti del gruppo enoxaparina sono stati trattati con eparina non frazionata (31,2 verso 22%).

L'esito primario di efficacia si e' verificato in 579 su 10057 (5,8%) dei pazienti randomizzati a fondaparinux rispetto a 573 su 10021 (5,7%) pazienti trattati con enoxaparina (5,7%) (HR: 1,01; IC95%: 0,90-1,13),

dimostrando la non-inferiorità di fondaparinux rispetto a enoxaparina in quanto il limite superiore dell'intervallo di confidenza (1,13) è risultato minore del margine di non-inferiorità (1,185).

Anche rispetto all'incidenza di morte o infarto miocardico a 9 giorni (esito secondario di efficacia), fondaparinux è risultato non-inferiore ad enoxaparina (4,1% in entrambi i gruppi) mentre a 30 giorni si è osservato un trend (ovvero una differenza **non** statisticamente significativa) a favore di fondaparinux rispetto ad enoxaparina nell'incidenza di morte + infarto miocardico + ischemia ricorrente e di morte + infarto miocardico (rispettivamente 8 verso 8,6%, HR: 0,93; IC95% 0,84-1,02 e 6,2 verso 6,8%, HR: 0,90, IC95%: 0,81-1,01). Queste differenze sono imputabili ad una minore incidenza di morte a 30 giorni nel gruppo trattato con fondaparinux rispetto a quello trattato con enoxaparina (rispettivamente 2,9 verso 3,5%, HR: 0,83; IC95%: 0,71-0,97) differenza che, alla fine del follow-up (180 giorni), risulta tuttavia ai limiti della significatività statistica (rispettivamente 5,8% verso 6,5% con enoxaparina, HR: 0,89, IC95%: 0,80-1,00).

Nel gruppo fondaparinux si osserva inoltre un aumento di incidenza di trombizzazione del catetere utilizzato per la coronarografia (0,9% vs 0,4%) ed in generale di ogni tipo di complicanza (9,5% vs 8,6%) e una minore incidenza di ematomi di grandi dimensioni (4,4% vs 1,6%)

Fondaparinux si è dimostrato superiore da un punto di vista statistico rispetto ad enoxaparina relativamente agli episodi emorragici maggiori sia a 9 giorni (2,2% verso 4,1%, HR: 0,52, IC95%: 0,44-0,61) che a 30 e 180 giorni dall'inizio del trattamento.

### **Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) (Studio OASIS-6)**

E' disponibile un unico RCT in doppio cieco (OASIS-6), multicentrico, che ha testato l'efficacia di fondaparinux in 12.092 pazienti con STEMI. I pazienti sono stati stratificati in due gruppi a seconda che il clinico prevedesse o meno l'utilizzo dell'eparina non frazionata (UFH): lo strato I ha compreso 5.658 pazienti senza indicazione all'uso di eparina non frazionata che sono stati randomizzati a fondaparinux (2,5 mg/die) o placebo fino alla dimissione o comunque al massimo per 8 giorni mentre lo strato II ha incluso 6.434 pazienti con indicazione all'uso di eparina non frazionata che sono stati randomizzati a fondaparinux 2,5 mg/die fino alla dimissione o comunque al massimo per 8 giorni o UFO (bolo di 60 UI/kg seguito da infusione di 12 UI/kg/ora per 24-48 ore, con possibilità di aumentare i dosaggi durante l'intervento di PCI). I primi 4.300 pazienti sono stati arruolati nello studio entro 24 ore dall'esordio dei sintomi; i restanti pazienti sono invece stati arruolati entro 12 ore dall'esordio dei sintomi, sulla base dei risultati dello studio CREATE. L'esito primario di efficacia è stata la mortalità o il reinfarto a 30 giorni dall'inizio del trattamento, mentre gli stessi eventi valutati a 9 giorni e al termine del follow-up (3 o 6 mesi) hanno costituito gli esiti secondari. E' stata inoltre valutata l'incidenza di eventi emorragici maggiori a 9 giorni, 30 giorni e al termine del follow-up. Lo studio ha confrontato il trattamento per 8 giorni con fondaparinux 2,5 mg/die (strato I e II complessivamente in 6.036 pazienti) verso placebo (strato I in 2.835) o con eparina non frazionata (strato II in 3221). I gruppi di trattamento sono risultati del tutto simili per età media sesso, diagnosi, storia clinica e terapie farmacologiche. L'incidenza di morte + reinfarto a 30 giorni (esito primario) è stata dell'11,2% con placebo/eparina non frazionata verso il 9,7% con fondaparinux evidenziando una riduzione assoluta del rischio di morte e reinfarto dell'1,5% (p = 0,008). Anche preso singolarmente, il rischio di morte (ma non quello di reinfarto) a 30 giorni è risultato statisticamente inferiore con fondaparinux rispetto alla terapia standard (rischio di morte: 7,8% verso 8,9%, HR: 0,87, IC95%: 0,77-0,98). E' stata inoltre evidenziata una differenza statisticamente significativa a favore di fondaparinux nell'incidenza di morte + reinfarto (esito composito) e di morte e reinfarto considerati singolarmente a 9 giorni dall'inizio del trattamento ed alla fine dello studio (3-6 mesi). Il rischio di emorragie maggiori non è invece risultato differente nei due gruppi a 9 giorni (1,3% con fondaparinux verso 1,0% con il trattamento di controllo). Si è però osservata una differenza statisticamente significativa nei casi di trombizzazione del catetere (22 casi con fondaparinux 0 casi per il controllo) e nelle complicanze coronariche in corso di coronarografia (270 casi con fondaparinux, 225 casi per il controllo). L'analisi di un sottogruppo di pazienti (2.666) che avevano ricevuto una terapia trombolitica ha mostrato una riduzione assoluta della mortalità del 3,2% e della mortalità o reinfarto del 4,1% nei pazienti trattati con fondaparinux rispetto a quelli trattati con eparina non frazionata. Questo risultato dovrebbe essere interpretato con cautela per il tipo di analisi e per il modesto numero di pazienti coinvolti.

### **Le raccomandazioni delle Linee guida internazionali nel trattamento di UA/NSTEMI in seguito alla pubblicazione dello studio OASIS 5:**

Le più importanti linee guida (LG) in materia sono prodotte:

- dall'American Heart Association–American College of Cardiology (AHA–ACC) ed
- dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Nel 2007 sia l'American Heart Association – American College of Cardiology che l'European Society of Cardiology hanno aggiornato le LG sulla gestione dei pazienti con sindrome coronaria acuta, in particolare per l'uso degli anticoagulanti nella gestione della sindrome coronaria acuta senza sopra-slivellamento del tratto ST (NSTEMI-ACS). Entrambi i panels hanno rivisto le stesse pubblicazioni ed usato criteri approssimativamente identici per esprimere la forza delle raccomandazioni ed il grado della qualità delle evidenze, ma nonostante ciò sono giunti a interpretazioni e conclusioni differenti.

Le incongruenze tra le LG americane e quelle europee si riferiscono in particolare a:

1) il grado del livello delle evidenze per enoxaparina e fondaparinux che implica che nelle LG vi siano delle differenze nell'interpretazione dei criteri per esprimere il livello delle evidenze o la forza delle raccomandazioni

2) La LG ACC-AHA infatti raccomanda enoxaparina e fondaparinux con un livello di evidenza I sia nella gestione conservativa che invasiva, ma con una differente forza della raccomandazione (A per enoxaparina e B per fondaparinux) suggerendo il fondaparinux in caso di rischio emorragico.

Le LG dell'ESC invece assegnano un grado di raccomandazione I A al fondaparinux nella gestione conservativa dei pazienti ma non lo citano in quella invasiva mentre assegnano all'enoxaparina un grado di raccomandazione IIa B per la gestione sia conservativa che invasiva dei pazienti.

Le differenze sull'enoxaparina, sembrano nascere dalla differente interpretazione del SINERGY Trial, la meta-analisi dei trias che comparano enoxaparina con eparina in NSTEMI-ACS e il trial OASIS-5.

Mentre le differenti indicazioni sul fondaparinux riflettono le differenti interpretazioni del trial OASIS-5 da parte dei due panel in particolare, l'eccesso di trombosi del catetere con fondaparinux ha indotto ESC a non raccomandare fondaparinux nella gestione invasiva del paziente mentre, la forte raccomandazione dell'ACC-AHA per fondaparinux nella gestione invasiva del paziente è dovuta al fatto che non hanno ritenuto la maggiore frequenza di trombosi del catetere così rilevante anche alla luce del fatto che al momento nella procedura invasiva viene comunque somministrato un bolo di eparina.

L'aumento delle trombosi del catetere nei trattati con fondaparinux ha portato inoltre la LG ESC a raccomandare la somministrazione di UFH al momento della PCI, non sono però ad oggi disponibili dati sufficienti rispetto al rischio emorragico di tale procedura.

Sulla scorta delle evidenze disponibili si decide di acquisire la nuova indicazione circa l'utilizzo di fondaparinux nelle sindromi coronariche acute (STEMI). In accordo con le LG dell'ESC si decide di escludere il fondaparinux dall'utilizzo nell'ambito di una strategia di trattamento delle SCA precocemente invasiva. Questa limitazione avrà in realtà una ridotta ripercussione nel trattamento dello STEMI nella Regione Emilia Romagna dove è attiva un'organizzazione in reti provinciali per il trattamento con PTCA primaria (progetto Prima RER)

Per quanto attiene l'utilizzo nelle SCA senza ST sovrallivellato (NSTEMI) il fondaparinux non andrà utilizzato nei pazienti con indicazione a strategia precocemente invasiva (< 120 minuti). In accordo con quanto raccomandato dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) i pazienti trattati con fondaparinux che giungono in maniera elettiva o non precocemente invasiva ad eseguire un intervento di PTCA dovranno essere sottoposti ad un bolo di eparina non frazionata. Si rammenta che non sono disponibili dati sufficienti circa la valutazione del rischio emorragico correlato con questo tipo di procedura.

L'utilizzo del fondaparinux nel trattamento delle sindromi coronariche acute deve comunque fare aumentare il livello di attenzione del personale medico operante nei Laboratori di Emodinamica circa la somministrazione di supplementi di farmaci anticoagulanti al momento della procedura di rivascolarizzazione. Infatti vi sarà sempre l'indicazione a somministrare un bolo di eparina nei pazienti in trattamento con fondaparinux e di una eventuale supplementazione nei pazienti trattati con enoxaparina in cui il dosaggio non sia corretto (100 U/Kg x 2) o l'ultima somministrazione sia stata eseguita da più di 8 ore e nei pazienti in trattamento con infusione e.v. di eparina non frazionata in cui l'ACT (il tempo di coagulazione attivato) al momento della procedura sia ridotto.

Tale varietà di necessità terapeutiche, associate al numero elevato di procedure che vengono attualmente eseguite, rende fortemente consigliabile, nell'ambito di una corretta gestione del rischio clinico, la condivisione di una strategia di trattamento, nell'ambito di ciascuna rete cardiologia provinciale.

In sintesi, sulla scorta di quanto detto sopra, l'utilizzo del fondaparinux nelle sindromi coronariche acute troverebbe il suo campo di ottimale applicazione nei quadri clinici con strategia conservativa e non precocemente invasiva.

## Bibliografia:

- 1) Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes – The fifth Organization to Assess Strategies on Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76
- 2) Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction – The OASIS-6 randomized Trial *JAMA* 2006; 295(13):1519-30
- 3) Fondaparinux – Prescrivere – maggio 2008
- 4) Fondaparinux (Arixtra) for the treatment of unstable angina – SMC - N. (420/07) del 09/11/2007
- 5) Jean-Pierre Bassand - The place of fondaparinux in the ESC and ACC/AHA guidelines for anticoagulation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes - *European Heart Journal Supplements* (2008) 10 (Supplement C), C22–C29
- 6) Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- 7) EPAR Fondaparinux
- 8) Guidelines for anticoagulant use in acute coronary syndromes *The Lancet* 2008; 371:1559-1561 (10 maggio 2008)
- 9) 2007 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation* 2008;117:296–329.
- 10) Eriksson et al, Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery *N Engl J Med* 2001; 345: 1298-1304 (PENTHIFRA)
- 11) Bauer et al, Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery, *N Engl J Med* 2001; 345: 1305-1310 (PENTAMAKS)
- 12) Lassen et al Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery. A randomised double-blind comparison, *Lancet* 2002 ; 359 : 1715-1720 (EPHESUS)
- 13) Turpie et al A randomised double-blind comparison of fondaparinux with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective hip replacement surgery, *Lancet* 2002 ; 359 : 1721-1726 (PENTATHLON 2000)
- 14) Eriksson et al Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery. A multicentric, randomised, placebo-controlled, double-blind study *Arch Int Med* 2003 ; 163 :1337-1342 (PENTHIFRA-PLUS)
- 15) Cohen AT et al, Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients : randomised placebo controlled trial, *BMJ* 2006 ;332 (7537) ; 325-9 (ARTEMIS)
- 16) Buller HR et al, Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis, *Ann Intern Med* 2004; 140: 867-73 (MATISSE-TVP)
- 17) The MATISSE investigators, Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism, *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-702 (MATISSE-EP)
- 18) Colwell CW et al, Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopedic surgery, *J Arthroplasty* 2005; 21 (1): 36-45 (FLEXTRA)
- 19) Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol.* 2000 Dec 28;86(12B):48M-52M (MEDENOX).

Documento approvato nella seduta della CRF del 18 giugno 2009