

Efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci anticoagulanti orali nella profilassi e nel trattamento del tromboembolismo venoso

Efficacy and safety of new oral anticoagulants in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism

Luca Masotti¹, Cecilia Becattini², Roberto Cappelli³, Giancarlo Landini⁴, Alessandro Pampana¹, Domenico Prisco⁵, Giancarlo Agnelli²

¹ UO Medicina Interna, Ospedale di Cecina

² Dipartimento di Medicina Interna e Stroke Unit, Università degli Studi di Perugia

³ Centro Trombosi, Università degli Studi di Siena

⁴ UO Medicina Interna, Ospedale Santa Maria Nuova, Firenze

⁵ Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Centro Trombosi, Università degli Studi di Firenze

Abstract

One of the main innovation emerged in recent years in the field of venous thromboembolism (VTE) has been represented by the clinical development and marketing of new oral anticoagulant agents used for prophylaxis and acute treatment. These drugs are represented by direct thrombin inhibitors (anti-factor IIa) and the direct inhibitors of activated factor X (anti-Xa). The main achievement of these new agents is represented by their ease of use without laboratory monitoring or dose adjustment. Dabigatran (anti-factor IIa), rivaroxaban, and apixaban (anti-Xa) are in advanced phase of clinical development with concluded phase III trials. Up to now the results of efficacy and safety of phase III clinical trials are available, while phase IV studies are currently ongoing. Overall, the phase III clinical trials showed the non inferiority of new oral anticoagulants in VTE prophylaxis of patients undergone to major orthopedic surgery, such as hip and knee arthroplasty, compared to conventional prophylaxis represented by subcutaneous low molecular weight heparin with similar safety. Moreover dabigatran has shown to be not inferior when compared to warfarin for the prevention of six months VTE recurrences, with a significative lower incidence of bleedings. Awaiting the results of many other ongoing phase III trials, since now it is possible to think that, in the next future, new oral anticoagulants will be widely diffused in clinical practice for their ease of use and feasibility. In this review the Authors analyse the available results of phase III clinical trials for dabigatran, rivaroxaban and apixaban, focusing on the antithrombotic endpoints for prevention and treatment of VTE and the bleeding risk. Moreover synthesis of ongoing trials will be displayed.

Keywords

Venous thromboembolism; Efficacy; Safety; Dabigatran; Rivaroxaban; Apixaban; Bleeding risk

Corresponding author

Dr. Luca Masotti.

UO Medicina Interna. Ospedale di Cecina (LI)

Prof. a Contratto Scuola di Specializzazione in Geriatria,

Università degli Studi di Siena

E-mail: luca.masotti@tin.it

Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in merito agli argomenti e ai farmaci citati nel presente articolo

Background

Il tromboembolismo venoso (TEV), che comprende la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP), rappresenta una rilevante problematica medica nella pratica clinica. L'incidenza nella popolazione generale è stimata in circa 70-120 casi/anno/100.000 abitanti, un terzo dei casi rappresentati da EP isolata, due terzi rappresentati da TVP associata o meno a EP [1-3]. L'1% dei pazienti viene ricoverato in Ospedale per episodi di TEV [4], di cui lo 0,3-0,4% è rappresentato da episodi di EP [5,6]. L'incidenza di TEV in pazienti ricoverati in Reparti di Medicina Interna è di 3,65%, con 1,3% dei casi rappresentato da episodi di EP associati o meno a TVP [7]. La mortalità a 30 giorni per episodi di TEV è dell'ordine del 6% circa nei pazienti con TVP e del 12% circa nei pazienti con EP; in questi ultimi la mortalità a 3 mesi arriva al 17% [1,8]. L'incidenza di recidive rappresenta la problematica principale a lungo termine. Il tasso di recidiva dopo un primo episodio nei pazienti con TEV passa dal 7% circa dopo 6 mesi al 40% circa dopo 10 anni [9]. Altre complicanze a lungo termine del TEV sono rappresentate dalla sindrome post-flebitica (20-60% dei pazienti affetti da TVP) e dall'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (0,4-3,8% dei pazienti con episodi di EP) [10,11]. Il trattamento antitrombotico del TEV è gravato da potenziali complicanze emorragiche sia in fase acuta sia nel lungo termine, la cui incidenza, nella pratica clinica, non è irrilevante [12-15].

Il corretto *disease management* del TEV prevede l'utilizzo di misure efficaci di prevenzione (profilassi), primaria e secondaria, e l'appropriato e tempestivo trattamento della fase acuta. La Figura 1 evidenzia una strategia per la corretta profilassi primaria [16]. La profilassi primaria con misure farmacologiche è efficace nel ridurre gli episodi e la mortalità per TEV nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico [17]. Nei pazienti ricoverati per patologie mediche, cosiddette internistiche, la profilassi primaria riduce l'incidenza di TVP, EP fatali e non, mentre più incerto è l'effetto sulla riduzione della mortalità totale [18]; la Tabella I sintetizza le indicazioni per la profilassi primaria per l'ambito sia chirurgico sia internistico [17].

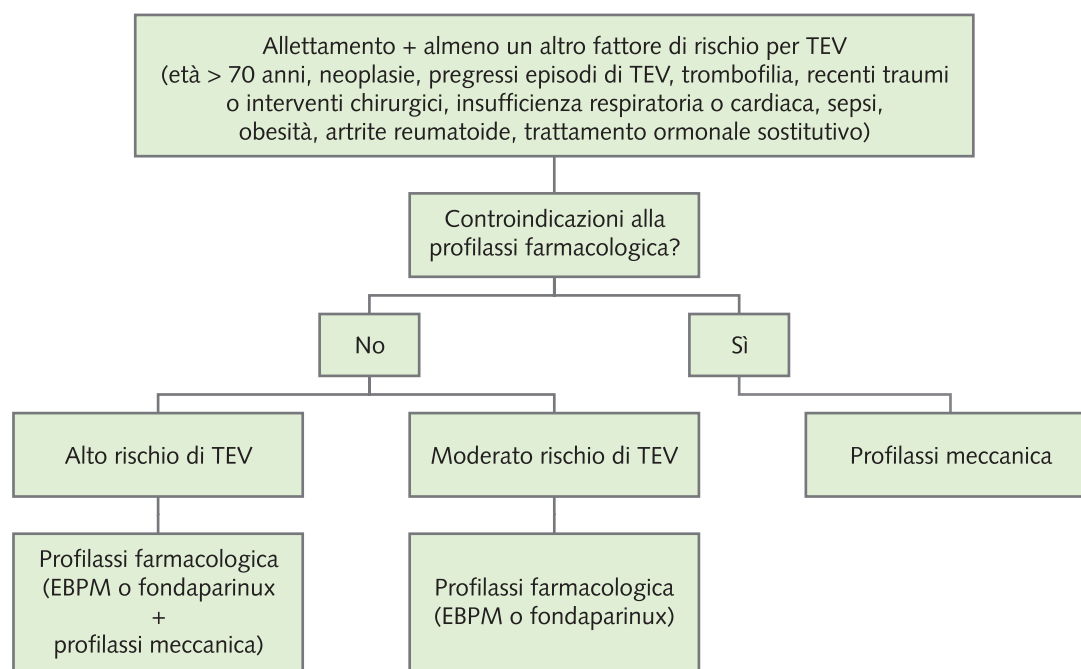


Figura 1. Algoritmo per la corretta gestione della profilassi primaria

EBPM = eparine a basso peso molecolare; TEV = tromboembolismo venoso

| Tipologia di rischio | Enoxaparina | Nadroparina | Dalteparina | Fondaparinux | Durata |
|-----------------------------|-------------------|--|------------------|----------------|---|
| Protesi d'anca | 4.000 UI sc mono | < 50 kg 2.850 UI sc 50-70 kg 3.800 UI sc > 70 kg 5.700 UI sc mono. | 5.000 UI sc mono | 2,5 mg sc mono | 5 settimane (35 giorni) |
| Protesi di ginocchio | 4.000 UI sc mono | < 50 kg 2.850 UI sc 50-70 kg 3.800 UI sc > 70 kg 5.700 UI sc mono. | 5.000 UI sc mono | 2,5 mg sc mono | 10-14 giorni |
| Frattura di femore | 4.000 UI sc mono. | < 50 kg 2.850 UI sc 50-70 kg 3.800 UI sc > 70 kg 5.700 UI sc mono. | 5.000 UI sc mono | 2,5 mg sc mono | 5 settimane (35 giorni) |
| Chirurgia generale maggiore | 4.000 UI sc mono | < 50 kg 2.850 UI sc 50-70 Kg 3.800 UI sc > 70 kg 5.700 UI sc mono. | 5.000 UI sc mono | 2,5 mg sc mono | Per tutta l'ospedalizzazione 28 giorni nei pazienti ad alto rischio (chirurgia oncologica o con pregresso TEV) |
| Chirurgia ginecologica | 4.000 UI sc mono | < 50 kg 2.850 UI sc 50-70 kg 3.800 UI sc > 70 kg 5.700 UI sc mono. | 5.000 UI sc mono | 2,5 mg sc mono | Per tutta l'ospedalizzazione 28 giorni nei pazienti ad alto rischio (chirurgia oncologica o con pregresso TEV) |
| Medicina Interna | 4.000 UI sc mono | | 5.000 UI sc mono | 2,5 mg sc mono | Almeno 6-14 giorni |

Tabella 1. Posologia e durata della profilassi primaria mediante EBPM (eparine a basso peso molecolare) e fondaparinux nelle principali condizioni chirurgiche e mediche [17]

mono = monosomministrazione; TEV = tromboembolismo venoso

Il trattamento anticoagulante del TEV consiste di tre fasi:

- una prima fase iperacuta di somministrazione di terapia anticoagulante per via parenterale o trombolitica;
- una seconda fase acuta-sub-acuta di embriazione (*overlapping*) tra terapia parenterale e terapia con farmaci orali vitamina K antagonisti (VKA);
- infine una terza fase di mantenimento (a lungo termine) [19].

La Figura 2 riassume le tre fasi sopra descritte, mentre la Figura 3 evidenzia le indicazioni alla durata della profilassi secondaria del TEV.

Le considerazioni fino ad ora effettuate dimostrano che, ad eccezione dei pazienti in cui sia controindicato il trattamento farmacologico nei quali trova indicazione l'uso di mezzi fisici di profilassi e terapia e una piccola percentuale di pazienti che vengono trattati con farmaci trom-

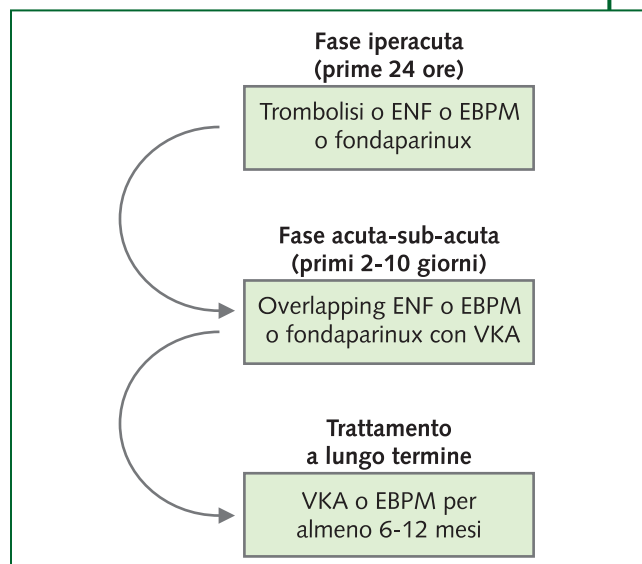


Figura 2. Schema delle fasi di trattamento del tromboembolismo venoso

EBPM = eparine a basso peso molecolare;
ENF = eparina non frazionata;
VKA = vitamina K antagonisti

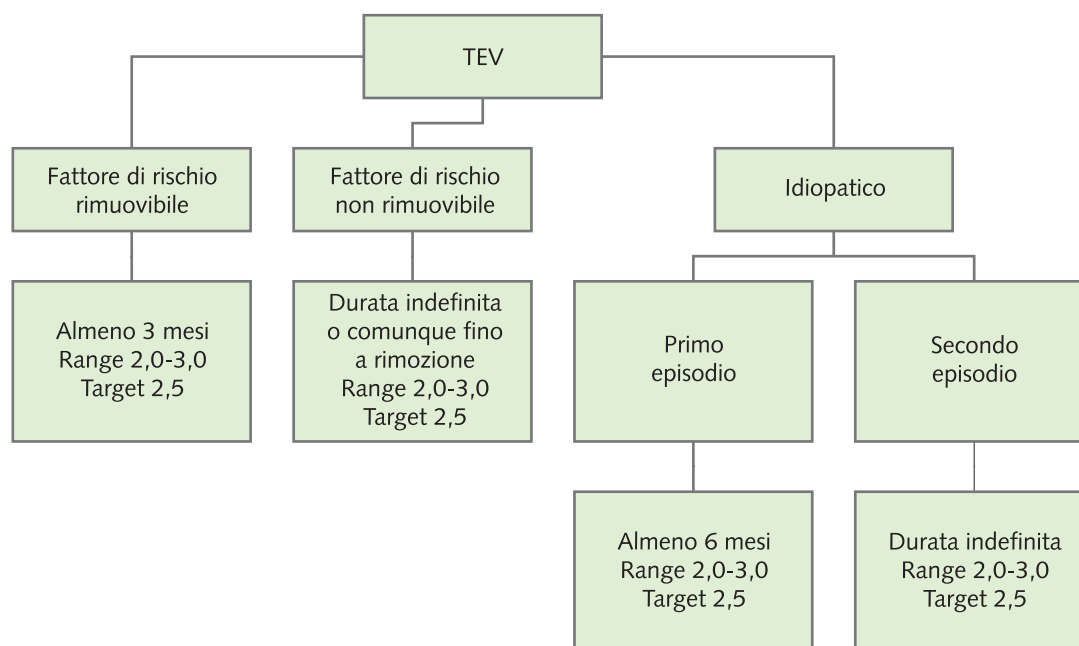


Figura 3. Durata ottimale della terapia anticoagulante orale in profilassi secondaria

bolitici (pazienti con EP in stato di shock e rarissimi casi selezionati di TVP), la profilassi primaria, il trattamento in fase acuta e la profilassi secondaria fino ad oggi sono stati effettuati con quattro tipologie di farmaci antitrombotici [17,19,20]:

- eparina non frazionata (ENF) ev o sc;
- eparine a basso peso molecolare (EBPM) sc;
- fondaparinux sc;
- vitamina K antagonisti (VKA) per os.

I limiti dei farmaci anticoagulanti attualmente in uso, evidenziati in Tabella II, sono principalmente rappresentati dalla necessità della somministrazione parenterale (eparine a basso peso molecolare, fondaparinux) e del monitoraggio di laboratorio con aggiustamento della posologia (eparina non frazionata, VKA). A ciò deve essere aggiunta l'evidenza di una scarsa percentuale di pazienti con INR in range terapeutico quando trattati con VKA [21], il rischio emorragico non trascurabile [22] e la scarsa attitudine dei medici alla prescrizione dei VKA soprattutto nei pazienti anziani [23]. Questi fattori hanno indotto allo sviluppo di nuovi farmaci anticoagulanti, somministrabili per via orale, che superassero o riducessero al minimo queste limitazioni [24]. Negli ultimi anni, pertanto, sono state studiate diverse molecole, il cui meccanismo di inibizione della coagulazione è vario [25-27]:

- inibizione del fattore X attivato (FXa), come quello di fondaparinux (pentasaccaride di estrazione sintetica somministrato per via sottocutanea con emivita relativamente lunga tale da poter essere monosomministrato nelle 24 ore) e del suo derivato, ancora non registrato, idraparinux che, avendo emivita molto lunga, può essere somministrato una volta a settimana;
- inibizione diretta del fattore II attivato (trombina).

Dopo il ritiro dal commercio agli inizi degli anni 2000 di ximelagatran, capostipite dei nuovi farmaci anticoagulanti orali ad azione anti-IIa, per gravi effetti epatotossici, talvolta fatali, negli anni successivi

| Farmaco | Limiti | Conseguenze |
|--------------|---|--|
| VKA | Lenta induzione | Necessità di una iniziale embridazione con terapia parenterale |
| | Interazione con farmaci e cibo | Possibile aumento o riduzione dell'INR con possibilità di sotto- o sovradosaggio |
| | Range terapeutico/interazione con i parametri coagulativi | Necessità di monitoraggio laboratoristico dell'INR e quindi di periodici prelievi venosi con conseguente disagio del paziente |
| | Altri | Rischio di necrosi cutanee, sindrome del dito blu, osteoporosi |
| ENF sc | Somministrazione sottocute | Possibili problemi nel trattamento domiciliare e disagio del paziente |
| | Interazione con i parametri coagulativi | Necessità di monitoraggio dell'aPTT e quindi di periodici prelievi venosi con conseguente disagio del paziente |
| | Scarsa correlazione dose-risposta farmacologica | Rischio di sotto- o sovradosaggio |
| | Relativa breve emivita | 2-3 somministrazioni giornaliere quando utilizzati bassi dosaggi o in trattamento (esempio eparina calcica 5.000 UI x 2-3 volte/die o 12.500 x 2 volte/die) |
| | Altri | Rischio di HIT, osteoporosi |
| EBPM | Somministrazione sottocute | Possibili problemi nel trattamento domiciliare e disagio del paziente |
| | Relativa breve emivita | 2 somministrazioni in trattamento (esempio enoxaparina 8.000 UI x 2 volte/die) |
| | Eliminazione renale | Accumulo e possibili sanguinamenti da sovradosaggio/aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale grave (Clcr < 30 ml/min) |
| | Volume di distribuzione non prevedibile per peso corporeo molto basso o molto elevato | Imprevedibilità dell'effetto in pazienti con magrezza e obesità patologiche |
| | Altri | Rischio di HIT, osteoporosi |
| Fondaparinux | Somministrazione sottocute | Possibili problemi nel trattamento domiciliare e disagio del paziente |
| | Eliminazione renale | Accumulo e possibili sanguinamenti da sovradosaggio/aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale moderata (Clcr 30-50 ml/min)/controindicazione nei pazienti con insufficienza renale grave (Clcr < 30 ml/min) |
| | Volume di distribuzione non prevedibile per peso corporeo molto basso o molto elevato | Imprevedibilità dell'effetto in pazienti con magrezza e obesità patologiche |

Tabella II. Principali limiti dei farmaci attualmente in uso per la profilassi del TEV, potenzialmente eliminabili con i nuovi farmaci anticoagulanti orali

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivata; Clcr = clearance della creatinina; EBPM = eparine a basso peso molecolare; ENF = eparina non frazionata; HIT = trombocitopenia da eparina; INR = international normalized ratio; VKA = vitamina K antagonisti

sperimentazione in studi clinici di fase III (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) e due di queste (dabigatran e rivaroxaban) sono state recentemente introdotte in commercio, seppur con limitate indicazioni (profilassi in chirurgia ortopedica). La Figura 4 evidenzia il sito d'azione a livello della cascata coagulativa dei farmaci antitrombotici fino ad oggi disponibili per profilassi e trattamento del TEV e dei nuovi farmaci anticoagulanti orali.

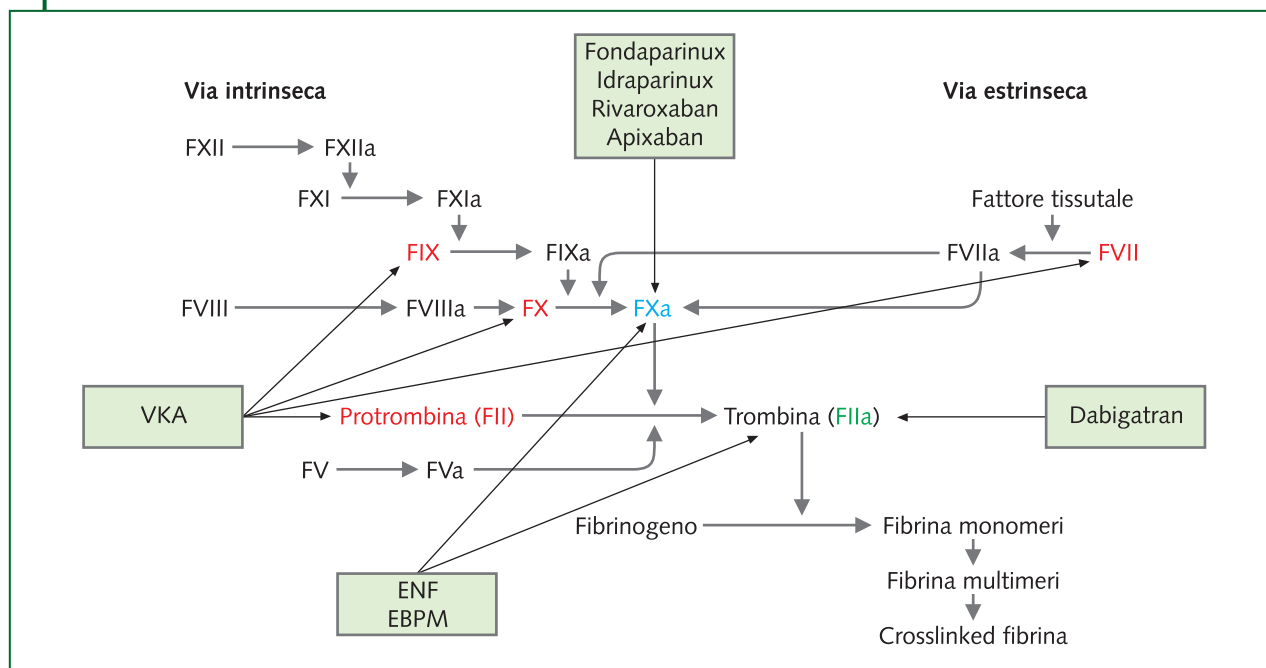


Figura 4. Siti di azione dei farmaci antitrombotici utilizzati in profilassi e trattamento del TEV all'interno della cascata coagulativa

Quesiti clinici

Nella presente review sono indagati i risultati in termini di efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci anti-coagulanti orali evidenziati nei trial clinici di fase III relativamente alla profilassi e terapia del TEV. Vengono inoltre sinteticamente descritti i trial di fase III in corso con i risultati attesi relativi a questi farmaci nel campo del TEV e il loro potenziale risolto pratico.

Ricerca della letteratura

Sono stati ricercati gli RCT (trial clinici randomizzati) pubblicati tra il 2006 e il 2010 su PubMed, usando le seguenti parole chiave: tromboembolismo venoso, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, profilassi, terapia, dabigatran, rivaroxaban, epixaban, emorragie. In aggiunta, è stato consultato il sito www.clinicaltrials.gov. Infine le informazioni così ricavate sono state integrate da revisioni pubblicate e dalla conoscenza ed esperienza degli Autori.

Nuovi farmaci anticoagulanti orali: meccanismo d'azione, aspetti farmacocinetici e farmacodinamici

Dabigatran

Dabigatran è un inibitore selettivo reversibile della trombina (fattore IIa), fattore essenziale nella cascata coagulativa perché converte il fibrinogeno in fibrina portando alla formazione del trombo e rappresenta il più potente agonista fisiologico dell'attivazione e dell'aggregazione piastrinica [24-32].

Dabigatran si lega reversibilmente al sito attivo della trombina inibendola reversibilmente, sia quando essa è libera sia quando è legata al trombo. Dabigatran è somministrato come pro-farmaco (dabigatran etexilato); dopo la somministrazione orale viene metabolizzato da esterasi ubiquitarie non specifiche che portano alla formazione appunto della molecola attiva (dabigatran) [24-32]. Avendo un'alta polarità, l'assunzione orale di dabigatran non è possibile, mentre il pro-farmaco (dabigatran etexilato) può essere facilmente assorbito a livello gastrointestinale. Dabigatran ha una rapida insorgenza d'azione quando somministrato per bocca e un effetto anticoagulante prevedibile. A dosi terapeutiche non interagisce con i parametri coagulativi tempo di protrombina (e pertanto non necessita di monitoraggio laboratoristico). Potrebbe tuttavia essere monitorato utilizzando il tempo di trombina (TT) o il tempo di ecarina (*Ecarin Clotting Time*, ECT), parametri di laboratorio non diffusi nella pratica clinica [24-32].

Una volta somministrato per os la biodisponibilità è del 6,5%. Dopo somministrazione orale il picco plasmatico e l'effetto anticoagulante sono raggiunti in 90-270 minuti. La metabolizzazione, che inizia nel tratto gastrointestinale e si conclude nel fegato, non avviene a livello del citocromo P450 e pertanto dabigatran dovrebbe mostrare scarsa interazione con altri farmaci; il farmaco dovrebbe inoltre essere assorbito indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Tuttavia è da segnalare che la contemporanea assunzione di inibitori di pompa protonica riduce la concentrazione massima del 20-25%; va peraltro precisato che la subanalisi degli studi di fase III sul tromboembolismo venoso e sulla fibrillazione atriale non ha evidenziato differenze di efficacia nei pazienti che assumevano inibitori di pompa protonica. Sono state riportate invece interazioni significative con amiodarone e verapamil. Il primo sembra aumentare la concentrazione plasmatica di dabigatran del 60% e pertanto è raccomandata cautela nella contemporanea assunzione dei due farmaci [24-32].

Non è stata segnalata interazione con gli alimenti, ma la contemporanea assunzione di cibo rallenta il picco plasmatico di dabigatran di 2 ore [24-32]. L'emivita è di circa 8 ore dopo la prima dose e di 16 ore dopo dosi multiple; dopo 4-6 ore dall'assunzione la concentrazione massima di dabigatran si riduce del 30% [24-32]. Lo *steady state* si raggiunge dopo circa 3 giorni. L'eliminazione di dabigatran avviene per l'80% a livello renale. Pertanto in pazienti con insufficienza renale il farmaco può accumularsi; ne consegue che in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina, Clcr, < 30 ml/min) dabigatran è controindicato. Come effetti collaterali, si segnala la dispepsia, sviluppata da una percentuale non trascurabile di pazienti, che potrebbe limitare l'utilizzo del farmaco [33].

Rivaroxaban

Rivaroxaban è un derivato oxazolidinonico che agisce inibendo potentemente il fattore X attivato. Legandosi al sito attivo del FXa, lo inibisce selettivamente e reversibilmente, sia quando è libero in soluzione, sia quando è legato alla protrombina (fattore II) [24-28,34,35]. Rivaroxaban non ha un pro-farmaco; è ben assorbito dal tratto gastrointestinale con una biodisponibilità molto elevata (80%) e raggiunge il picco plasmatico in circa 180 minuti. L'emivita oscilla in media tra 6-8 ore nel giovane adulto e 12 ore nell'anziano. Viene metabolizzato nel fegato con un meccanismo indipendente dal citocromo P450. L'eliminazione avviene per i due terzi a livello renale e per un terzo a livello bilio-fecale. Quest'ultima eliminazione sembra essere mediata dalla glicoproteina P. Rivaroxaban interagisce con l'INR e l'aPTT, ma l'effetto su questi parametri coagulativi è molto breve e visibile solo al picco di concentrazione, per cui la monitorizzazione di questi parametri non è indicata routinariamente nella pratica clinica. Rivaroxaban non ha interferenze con il cibo, ma può interferire con farmaci che agiscono sul citocromo P3A4 e la glicoproteina P come alcuni antimicotici (ketokonazolo) e antiretrovirali (ritonavir) [24-28,34,35].

Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica e dovrebbe essere posta particolare cautela nel paziente con insufficienza renale; rivaroxaban è controindicato nei pazienti con Clcr < 15 ml/min [24-28,34,35].

Apixaban

Apixaban è un inibitore selettivo e reversibile del FXa. Come rivaroxaban si lega al sito attivo del FXa e lo inibisce sia quando è libero in soluzione, sia quando è legato al fattore II. Assorbito dal tratto gastrointestinale, ha una discreta biodisponibilità (50%), raggiunge il picco in 180 minuti, l'emivita dopo dosi ripetute è di circa 9-14 ore. Viene metabolizzato dal fegato con un meccanismo indipendente dal citocromo P450, attraverso il citocromo P3A4. A differenza degli altri due farmaci, l'eliminazione è prevalente a livello bilio-fecale (75%), mentre quella renale è del 25%, potendone permettere l'utilizzo anche nel paziente con insufficienza renale. Interferisce sull'INR e sul aPTT in maniera dose-dipendente, per cui l'effetto a dosaggi terapeutici è scarso e quindi non è raccomandato il monitoraggio nella pratica clinica, che potrebbe avvenire utilizzando l'attività anti-Xa o un PT (tempo di protrombina) diluito [24-28,36].

Le caratteristiche farmacologiche riassuntive dei tre farmaci analizzati sono evidenziate in Tabella III.

Trial clinici di fase III

Nel campo del TEV ad oggi sono stati pubblicati i risultati di 10 trial clinici di fase III multicentrici, randomizzati controllati, in doppio cieco, relativi ai farmaci sopra descritti:

- quattro trial relativi a dabigatran: RE-MODEL, RE-NOVATE, RE-MOBILIZE, RE-COVER I [33,37-39];
- quattro trial relativi a rivaroxaban: RECORD I-IV [40-43];
- due per apixaban: ADVANCE I e II [44,45].

Ad eccezione del trial RE-COVER I, in cui dabigatran al dosaggio anticoagulante di 300 mg/die (150 mg x 2 volte al giorno) è stato confrontato in profilassi secondaria con warfarin a un dosaggio tale da mantenere l'INR in un range compreso tra 2,0 e 3,0 (target 2,5) in pazienti con primo episodio di TEV trattati nella fase acuta (entro i primi 10 giorni) con terapia parenterale [33], tutti gli altri trial a nostra disposizione sono relativi alla profilassi primaria del TEV in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia elettiva di endoprotesi d'anca o di ginocchio e comparano i nuovi farmaci anticoagulanti con enoxaparina somministrata con differenti modalità (30 mg x 2 volte/die o 40 mg 1 volta/die, a partire da 12 ore prima dell'intervento oppure 12-24 ore dopo l'intervento, per una durata variabile, minima 10 giorni, massima 39 giorni) [37-45]. Nella totalità dei casi il nuovo farmaco anticoagulante orale è stato somministrato dopo l'intervento [33,37-45]; nel caso di dabigatran la dose iniziale è stata sempre metà rispetto a quella di mantenimento e di tale farmaco sono state testate due dosi, 150 mg e 220 mg [37-39].

L'obiettivo principale dei trial di fase III è stato quello di valutare la non inferiorità dei nuovi farmaci rispetto al trattamento convenzionale in termini di efficacia, generalmente rappresentata come endpoint primario dall'insieme di episodi di TEV sintomatici e asintomatici oltre alla mortalità per tutte le cause, e in termini di sicurezza, rappresentata da episodi di emorragia maggiore (per definizione emorragia fatale, emorragia verificatasi in organi critici quali sistema nervoso centrale, peritoneo, retroperitoneo, articolazioni, torace, tubo digerente, emorragia determinante il calo di 2 g/dl di emoglobina, emorragie richiedenti la trasfusione di 2 sacche di globuli rossi, emorragie richiedenti manovre chirurgiche o invasive per essere arrestate) [46] o emorragia rilevante clinicamente non maggiore (nel caso degli interventi chirurgici rappresentate spesso da emorragie in sede di ferita chirurgica).

L'analisi dei trial di fase III evidenzia complessivamente la non inferiorità dei nuovi farmaci anticoagulanti orali somministrati nella profilassi primaria del TEV in chirurgia ortopedica maggiore (protesi d'anca e di ginocchio) rispetto al farmaco comparato, rappresentato da enoxaparina somministrata sottocute [37-45]. Nell'unico trial riferito al paziente non chirurgico, dabigatran ha dimostrato di non essere inferiore a warfarin nella profilassi secondaria del TEV [33]. Di seguito vengono illustrati in dettaglio i trial clinici di fase III con i risultati di efficacia e sicurezza.

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|---|---|--|---------------------------------------|
| Pro-farmaco | Sì (dabigatran etexilato) | No | No |
| Peso molecolare | 628 kD pro-farmaco (etexilato) 471 kDa farmaco | 436 kDa | 460 kDa |
| Emivita plasmatica | 7-9 h dopo prima dose 14-17 h dopo multiple dosi | 9 h in giovani-adulti 12 h in anziani > 75 anni | 12 h |
| Tempo impiegato per raggiungere la concentrazione massima (C_{max}) | 2 h | 2-4 h | 3 h |
| Biodisponibilità | 6,5% | > 80% | > 50% |
| Via di eliminazione | Renale 80% Biliare 20% | Renale 66% Bilio-fecale 34% | Renale 25% Fecale 75% |
| Legame con proteine plasmatiche | 35% | 90% | 85% |
| Volume distribuzione | 20-30 l/kg | 0,6-1,5 l/kg | 0,3 l/kg |
| Metabolismo citocromo P450 | No | Sì | Sì |
| Interazione cibo | No | No | No |
| Interazione farmaci | Amiodarone, verapamil, inibitori pompa protonica | Inibitori CYP3A4 e glicoproteina P | Inibitori CYP3A4 e glicoproteina P |
| Frequenza di somministrazione | Due volte/die | Una volta/die | Due volte/die |
| Sicurezza in gravidanza | No | No | No |
| Antidoto | ? | ? | ? |

Tabella III. Principali caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei nuovi anticoagulanti orali

Nel **trial RE-NOVATE** dabigatran, somministrato 1-4 ore dopo l'intervento di chirurgia ortopedica elettiva di endoprotesi d'anca (prima dose ridotta della metà), è stato confrontato con enoxaparina somministrata a partire da 12 ore prima dell'intervento [38]. I due farmaci sono stati somministrati per 28-35 giorni in 3.494 pazienti. L'endpoint primario (eventi TEV, sintomatici e asintomatici, e mortalità totale) si è verificato nel 6,7% dei pazienti nel braccio trattato con enoxaparina contro il 6,0% e 8,6% rispettivamente nei bracci con dabigatran 220 mg/die e 150 mg/die. Entrambi i dosaggi di dabigatran hanno dimostrato la non inferiorità rispetto a enoxaparina, senza differenze significative in termini di sanguinamenti maggiori [38].

Nel **trial RE-MODEL** 2.076 pazienti sottoposti a chirurgia elettiva di endoprotesi di ginocchio sono stati randomizzati a ricevere dabigatran, anche in questo caso somministrato a partire da 1-4 ore dopo l'intervento (dosaggio iniziale ridotto della metà), o enoxaparina somministrata a partire da 12 ore prima dell'intervento. In questo studio gli eventi TEV totali, sintomatici e asintomatici, e la mortalità per tutte le cause si sono verificati nel 37,7% dei pazienti nel braccio trattato con enoxaparina rispetto al 36,4 e 40,5% dei pazienti rispettivamente trattati con dabigatran 220 mg e 150 mg ($p = ns$). Anche in questo studio entrambi i dosaggi di dabigatran sono risultati non inferiori rispetto a enoxaparina in termini di efficacia e l'incidenza di sanguinamenti è risultata simile con i due tipi di farmaci [37].

Infine nel **trial RE-MOBILIZE**, dabigatran, somministrato sempre partendo con metà dose dopo l'intervento di chirurgia elettiva di endoprotesi di ginocchio, è stato confrontato con enoxaparina; in questo caso i farmaci sono stati somministrati fino a 12-15 giorni dopo l'intervento. Gli eventi TEV totali e la mortalità per tutte le cause si sono verificati nel 31% e 33,7% dei pazienti rispettivamente trattati con dabigatran 220 mg e 150 mg contro il 25,3% del gruppo trattato con enoxaparina. In questo studio dabigatran non ha soddisfatto i criteri di non inferiorità in termini di efficacia, mentre è risultato avere un profilo di sicurezza simile (0,6% di sanguinamenti maggiori nei gruppi trattati con dabigatran contro 1,4% nel gruppo trattato con enoxaparina). È da sottolineare che in questo trial enoxaparina è stata somministrata al dosaggio di 30 mg x 2 volte al giorno, dosaggio poco utilizzato, in particolare in Europa [39].

I risultati dei trial RE-MODEL, RE-NOVATE e RE-MOBILIZE sono stati recentemente sottoposti a una meta-analisi che ha confermato la non inferiorità di dabigatran rispetto a enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, con un profilo di sicurezza simile [47]. Il dosaggio di dabigatran 220 mg somministrato una volta al giorno appare più efficace del dosaggio 150 mg nella prevenzione del TEV e della mortalità totale, con profilo di sicurezza non inferiore [37-39,47]. Negli studi di fase III con dabigatran nell'ambito del TEV, non sono emerse differenze significative in termini di epatotossicità o eventi coronarici, mentre si è assistito a un trend verso l'incremento di sanguinamenti gastrointestinali quando dabigatran è somministrato a lungo termine [37-39,47].

Lo studio **RE-COVER I** ha dimostrato che non esistono differenze significative in termini di recidive a sei mesi di TEV sintomatico obiettivamente confermato e mortalità a esso correlata tra dabigatran e warfarin (2,4 vs 2,1% rispettivamente; $p = ns$) a fronte di una significativa riduzione nel gruppo di pazienti trattati con dabigatran di sanguinamenti totali (16,1% vs 21,9%; $p < 0,001$) e di una riduzione non significativa delle emorragie maggiori (1,6% vs 1,9%; $p = 0,38$) (Figura 5) [33].

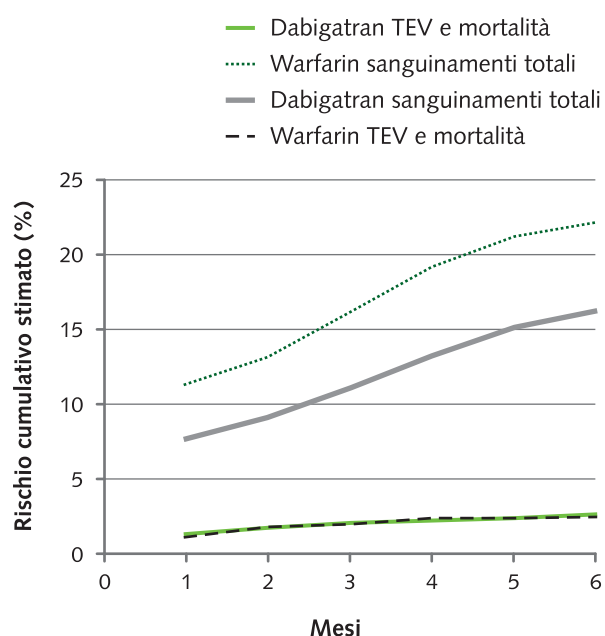


Figura 5. RE-COVER: endpoint primario e secondario

roxaban è stata estesa per 5 settimane ed è stata confrontata con enoxaparina somministrata invece per 10-14 giorni [41]. Questo studio dimostra che l'estensione della profilassi con rivaroxaban è più efficace rispetto alla profilassi più breve con enoxaparina in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva d'anca, senza aumentare il rischio di sanguinamento in maniera significativa [41]. Nel **trial RECORD 4** rivaroxaban ed enoxaparina, entrambi somministrati a partire dalla fase post-operatoria, sono stati somministrati entrambi per 10-14 giorni in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva di endoprotesi di ginocchio [43]. Questo studio dimostra la superiorità di rivaroxaban su enoxaparina con un'incidenza dell'endpoint primario di efficacia a 17 giorni dopo l'intervento rispettivamente del 6,9% per rivaroxaban e del 10,1% per enoxaparina ($p = 0,036$). Sanguinamenti maggiori si sono verificati nello 0,7% dei pazienti trattati con rivaroxaban rispetto allo 0,3% dei pazienti trattati con enoxaparina ($p = 0,10$).

Il programma di sviluppo di rivaroxaban in studi di fase III è stato definito RECORD ed è composto di quattro trial di fase III, finalizzati alla dimostrazione di efficacia e sicurezza del farmaco stesso alla dose di 10 mg/die in monosomministrazione confrontandolo con enoxaparina somministrata a dosaggi profilattici utilizzati in Europa (40 mg/die) e America (30 mg x 2 volte/die) [40-43]. L'endpoint composito di efficacia nel programma RECORD è stato rappresentato dalla somma degli eventi TVP, EP non fatale e mortalità per tutte le cause. I **trial RECORD 1 e 3** hanno dimostrato che rivaroxaban, somministrato a partire dalla fase post-operatoria in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva di endoprotesi d'anca e di ginocchio, è più efficace di enoxaparina somministrata a partire da 12 ore prima dell'intervento [40,42]. La riduzione assoluta di rischio riferito all'endpoint primario è stata rispettivamente del 2,6% a 36 giorni nel RECORD 1 [40] e del 9,2% a 15 giorni nel RECORD 3, con profili di sicurezza simili [42]. Nel **trial RECORD 2**, in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva d'anca, la profilassi con rivaroxaban è stata estesa per 5 settimane ed è stata confrontata con enoxaparina somministrata invece per 10-14 giorni [41]. Questo studio dimostra che l'estensione della profilassi con rivaroxaban è più efficace rispetto alla profilassi più breve con enoxaparina in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva d'anca, senza aumentare il rischio di sanguinamento in maniera significativa [41]. Nel **trial RECORD 4** rivaroxaban ed enoxaparina, entrambi somministrati a partire dalla fase post-operatoria, sono stati somministrati entrambi per 10-14 giorni in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva di endoprotesi di ginocchio [43]. Questo studio dimostra la superiorità di rivaroxaban su enoxaparina con un'incidenza dell'endpoint primario di efficacia a 17 giorni dopo l'intervento rispettivamente del 6,9% per rivaroxaban e del 10,1% per enoxaparina ($p = 0,036$). Sanguinamenti maggiori si sono verificati nello 0,7% dei pazienti trattati con rivaroxaban rispetto allo 0,3% dei pazienti trattati con enoxaparina ($p = 0,10$).

Analizzato complessivamente nei quattro trial RECORD, rivaroxaban riduce significativamente l'incidenza composta di TEV sintomatico, eventi cardiovascolari, tutte le cause di mortalità e i sanguinamenti maggiori ($p = 0,004$). Simili risultati vengono osservati nell'incidenza di TEV sintomatico e/o mortalità totale a 10-14 giorni dall'intervento (0,47% rivaroxaban contro 0,97% enoxaparina; $p = 0,001$) e per tutta la durata degli studi (0,81% contro 1,63%; $p < 0,001$). Tuttavia rivaroxaban sembra essere gravato da una più elevata incidenza, rispetto a enoxaparina, di emorragie maggiori nei 10-14 giorni dopo l'intervento (0,34% contro 0,21%) e per il periodo totale degli studi (0,44% contro 0,27%) [40-43,48]. L'analisi complessiva dei quattro trial RECORD dimostra inoltre che rivaroxaban è più efficace di enoxaparina nella prevenzione degli eventi TEV sintomatici e di tutte le cause di mortalità nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, indipendentemente da età, peso, sesso e funzionalità renale [49]. La Figura 6 riassume gli endpoint di efficacia e sicurezza del programma RECORD.

Tre studi di fase III sono stati disegnati per valutare efficacia e sicurezza di apixaban per la profilassi del TEV dopo chirurgia ortopedica maggiore (programma ADVANCE). Due di essi sono stati conclusi e i risultati pubblicati [44,45]. L'endpoint primario di efficacia consiste nella somma di eventi di TVP (dimostrati mediante venografia od obiettivamente), EP e mortalità per tutte le cause durante il periodo di trattamento. Nel **trial ADVANCE I** apixaban ha dimostrato la non inferiorità rispetto a enoxaparina nella profilassi del TEV in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva di endoprotesi di ginocchio; l'endpoint primario è stato raggiunto nel 9,0% dei pazienti trattati con apixaban contro l'8,8% dei pazienti trattati con enoxaparina ($p = ns$). Apixaban è risultato significativamente più sicuro di enoxaparina in questo trial; infatti, eventi emorragici maggiori o rilevanti non maggiori si sono verificati nel 2,9% dei pazienti trattati con apixaban contro il 4,3% dei pazienti trattati con enoxaparina ($p = 0,03$), con differenza per i soli eventi emorragici maggiori ai limiti della significatività statistica (0,7% contro 1,4%; $p = 0,053$) [44]. Nel **trial ADVANCE II** apixaban è stato confrontato con enoxaparina in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva di endoprotesi di ginocchio [45]. Anche in questo studio apixaban è risultato più efficace di enoxaparina nel prevenire l'endpoint primario (15,1% contro 24,4%, rischio relativo 0,62; 95% CI = 0,51-0,74). TVP prossimali, EP non fatale sintomatica, mortalità TEV correlata si sono verificate nell'1,1%

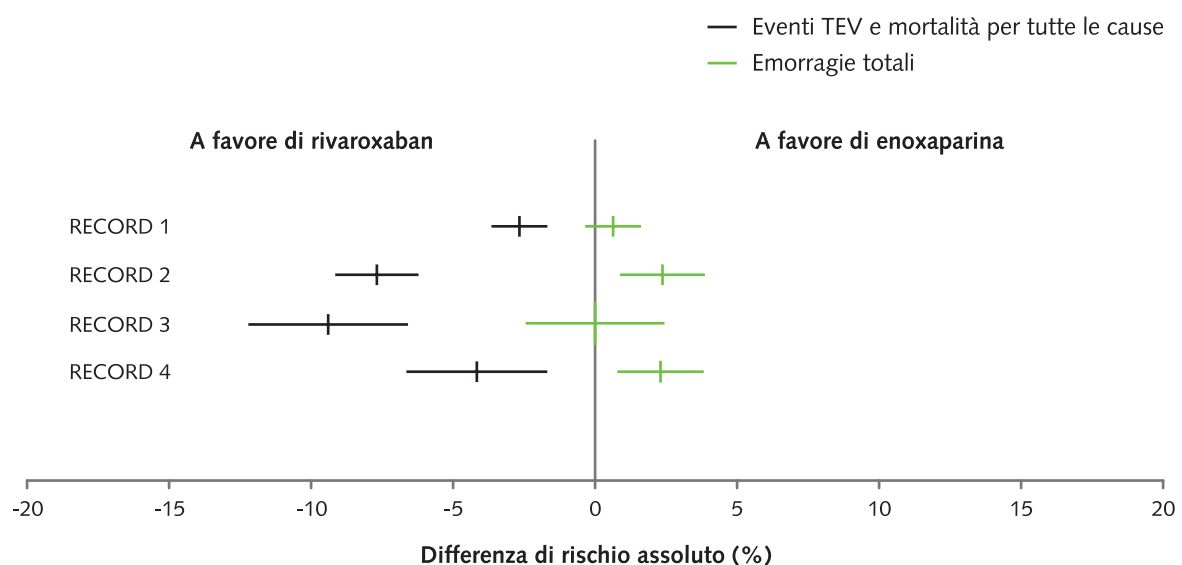


Figura 6. Meta-analisi dei trials RECORD con rivaroxaban. Modificata da [28]

| Trial | Farmaco | Farmaco comparato | Tipologia popolaz. | Disegno studio | Endpoint efficacia | Risultato endpoint efficacia* | Endpoint sicurezza | Risultato endpoint sicurezza° |
|------------------|---|---|--------------------|---|--|---|---|---|
| RE-MODEL [37] | Dabigatran 150 mg/die o 220 mg/die partendo con metà dose 1-4 h dopo intervento | Enoxaparina 40 mg/die, iniziata 12 h prima intervento | Protesi ginocchio | RCT, multicentrico, doppio cieco, per valutare efficacia di 2 dosaggi di dabigatran nel ridurre incidenza di episodi asintomatici e sintomatici TEV e mortalità tot in pz sottoposti a intervento di protesi di ginocchio, se somministrato per 6-10 gg dopo intervento, fino a 3 gg dopo periodo di trattamento | Episodi sintomatici e asintomatici TEV + mortalità tot | 150 mg/die: 40,5% (RRA = +2,8%) 220 mg/die: 36,4% (RRA = -1,3%) vs 37,7% | Emorragie maggiori Emorragie rilevanti non maggiori | 150 mg/die: 1,3% vs 1,3%; 220 mg/die: 1,5% vs 1,3% 150 mg/die: 6,8% vs 5,3%, 220 mg/die: 5,9% vs 5,3% |
| RE-MOBILIZE [39] | Dabigatran 150 mg/die o 220 mg/die partendo con metà dose 6-12 h dopo intervento | Enoxaparina 30 mg/bid iniziata 12-24 h dopo intervento | Protesi ginocchio | RCT, multicentrico, doppio cieco, per valutare efficacia di 2 dosaggi di dabigatran nel ridurre incidenza di episodi asintomatici e sintomatici TEV e mortalità tot in pz sottoposti a intervento di protesi di ginocchio, se somministrato per 12-15 gg dopo intervento, fino a 3 gg dopo periodo di trattamento | Episodi sintomatici e asintomatici TEV + mortalità tot | 150 mg/die: 33,7% (RRA = 8,4%) 220 mg/die: 31,1% (RRA = 5,8%) vs 25,3% | Emorragie maggiori Emorragie rilevanti non maggiori | 0,6% vs 1,4% nel gruppo 150 mg, 220 mg/die: 0,6% vs 1,4% 2,5% vs 2,4% in gruppo 150 mg, 220 mg/die: 2,7% vs 2,4% |
| RE-NOVATE [38] | Dabigatran 150 mg/die o 220 mg/die partendo con metà dose 1-4 ore dopo l'intervento | Enoxaparina 40 mg/die, iniziata 12 h prima intervento | Protesi anca | RCT, multicentrico, doppio cieco, per valutare efficacia di 2 dosaggi di dabigatran nel ridurre incidenza di episodi asintomatici e sintomatici TEV e mortalità tot in pz sottoposti a intervento di protesi d'anca, se somministrato per 28-35 gg dopo intervento, fino a 3 gg dopo il periodo di trattamento | Episodi sintomatici e asintomatici TEV + mortalità tot | 150 mg/die: 8,6% (RRA = +1,9%) 220 mg/die: 6,0% (RRA = -0,7%) vs 6,7% | Emorragie maggiori Emorragie rilevanti non maggiori Emorragie minori | 150 mg/die: 1,3% vs 1,6%; 220 mg/die: 2,0% vs 1,6% 150 mg/die: 4,7% vs 3,5%; 220 mg/die: 4,2% vs 3,5% 150 mg/die: 6,2% vs 6,4%; 220 mg/die: 6,1% vs 6,4% |
| RE-COVER 1 [33] | Dabigatran 150 mg/bid dopo fase iniziale di terapia parentale | Warfarin mantenendo INR 2,0-3,0 dopo fase iniziale di terapia parentale | TEV in fase acuta | RCT, multicentrico, doppio cieco, per valutare efficacia di dabigatran nel ridurre incidenza di ricorrenze di episodi sintomatici TEV nei primi 6 mesi dopo primo episodio TEV | Episodi sintomatici di TEV e mortalità correlata | 2,4% vs 2,1% (HR = 1,10; 95% CI = 0,65-1,84) | Emorragie maggiori Emorragie rilevanti non maggiori | 1,6% vs 1,9% (HR = 0,82; 95% CI = 0,45-1,48) 5,6% vs 8,8% (HR = 0,63; 95% CI = 0,47-0,84) |
| RECORD 1 [40] | Rivaroxaban 10 mg/die | Enoxaparina 40 mg/die, iniziata 12 h prima intervento | Protesi anca | RCT, multicentrico, doppio cieco, per valutare efficacia di rivaroxaban nel ridurre incidenza di episodi asintomatici e sintomatici TEV e mortalità tot in pz sottoposti a intervento di protesi di ginocchio, se somministrato per 35 gg dopo intervento, durante periodo di trattamento | Episodi sintomatici e asintomatici TEV + mortalità tot | 1,1% vs 3,7% (RRR = 70%; RRA = 2,6%) | Emorragie maggiori Emorragie rilevanti non maggiori Emorragie non rilevanti | 0,3% vs 0,1% (p = 0,18) 2,9% vs 2,4% 4,7% vs 5,2% |

continua >

> segue

| Trial | Farmaco | Farmaco comparato | Tipologia popolaz. | Disegno studio | Endpoint efficacia | Risultato endpoint efficacia* | Endpoint sicurezza | Risultato endpoint sicurezza° |
|----------------|-----------------------|---|--------------------|--|---|--|----------------------------------|----------------------------------|
| RECORD 2 [41] | Rivaroxaban 10 mg/die | Enoxaparina 40 mg/die, iniziata 12 h prima intervento e continuata per 10-14 gg | Protesi anca | RCT, multicentrico, doppio cieco, per valutare efficacia di rivaroxaban nel ridurre incidenza di episodi asintomatici e sintomatici TEV e mortalità tot in pz sottoposti a intervento di protesi d'anca, se somministrato per 31-39 gg dopo intervento, durante periodo di trattamento | Episodi sintomatici e asintomatici TEV + mortalità tot | 2,0% vs 9,3% (RRA = -7,3%; maggiori p < 0,0001) | Emorragie | < 0,1% vs < 0,1% |
| | | | | | | | Emorragie non maggiori | 6,5% vs 5,5% |
| RECORD 3 [42] | Rivaroxaban 10 mg/die | Enoxaparina 40 mg/die, iniziata 12 h prima intervento e continuata per 10-14 gg | Protesi ginocchio | RCT, multicentrico, doppio cieco, per valutare efficacia di rivaroxaban nel ridurre incidenza di episodi asintomatici e sintomatici TEV e mortalità tot in pz sottoposti a intervento di protesi di ginocchio, se somministrato per 10-14 gg dopo intervento, fino al giorno successivo di trattamento | Episodi sintomatici e asintomatici di TEV + mortalità tot | 9,6% vs 18,9% (RRR = 49%; p < 0,001; RRA = 9,2%) | Emorragie | 0,6% vs 0,5% (p = 0,77) |
| | | | | | | | Emorragie non maggiori | 4,3% vs 4,4% |
| RECORD 4 [43] | Rivaroxaban 10 mg/die | Enoxaparina 30 mg/bid, iniziata 12-24 h dopo intervento e continuata per 10-14 gg | Protesi ginocchio | RCT, multicentrico, doppio cieco, per valutare efficacia di rivaroxaban nel ridurre incidenza di episodi asintomatici e sintomatici TEV e mortalità tot in pz sottoposti a intervento di protesi di ginocchio, se somministrato per 10-14 gg dopo intervento, fino al giorno successivo di trattamento | Episodi sintomatici e asintomatici di TEV + mortalità tot | Pre-protocol population: 6,7% vs 9,3% (RRA = -2,7%; p = 0,036). Intention-to-treat population: 6,9% vs 10,1% | Emorragie | 0,7% vs 0,3% (p = 0,10) |
| | | | | | | | Emorragie rilevanti non maggiori | 2,6% vs 2,0% |
| ADVANCE 1 [44] | Apixaban 2,5 mg/bid | Enoxaparina 30 mg/bid iniziata dopo intervento | Protesi ginocchio | RCT, multicentrico, doppio cieco, finalizzato per efficacia di apixaban nel ridurre incidenza di episodi asintomatici e sintomatici TEV e mortalità tot in pz sottoposti a intervento di protesi di ginocchio, se somministrato per 10-14 gg dopo intervento, durante periodo di trattamento | Episodi sintomatici e asintomatici TEV + mortalità tot | 9,0% vs 8,8% (RR = 1,02; 95% CI = 0,78-1,32) | Emorragie | 0,7% vs 1,4% (p = 0,53) |
| | | | | | | | Emorragie rilevanti non maggiori | 2,9% vs 4,3% (-1,46%; p = 0,03) |
| ADVANCE 2 [45] | Apixaban 2,5 mg/bid | Enoxaparina 40 mg/die, iniziata 12 h prima intervento | Protesi ginocchio | RCT, multicentrico, doppio cieco, per valutare l'efficacia di apixaban nel ridurre l'incidenza di episodi asintomatici e sintomatici TEV e mortalità tot in pz sottoposti a intervento di protesi di ginocchio, se somministrato per 10-14 gg dopo intervento, durante periodo di trattamento | Episodi sintomatici e asintomatici TEV + mortalità tot | 15,1% vs 24,4% (RR = 0,62; CI 95% = 0,51-0,74) | Emorragie | 3,5% vs 4,8% (-1,24%; p = 0,088) |
| | | | | | | | Emorragie rilevanti non maggiori | |

Tabella IV. Schema riassuntivo dei risultati di efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci anticoagulanti orali derivati dai trial clinici di fase III in profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso (TEV)

* Farmaco testato vs farmaco comparato

° Farmaco testato vs farmaco comparato (differenza di RR)

95% CI = intervallo di confidenza al 95%; HR = Hazard Ratio; RCT = trial controllato randomizzato;

RR = rischio relativo; RRA = riduzione del rischio assoluto; RRR = riduzione del rischio relativo

| Farmaco | Trial | Farmaco comparato | Tipologia popolazione | Disegno dello studio | Endpoint di efficacia | Endpoint di sicurezza | Risultati attesi |
|-------------|------------------------|---------------------------------------|--|--|---|--|------------------|
| Dabigatran | NCT00558259 RE-COVER 2 | Placebo | Pz con episodio TEV dopo trattamento per 6-18 mesi con warfarin | Multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, finalizzato a valutare efficacia di dabigatran nel ridurre incidenza ricorrenze di episodi sintomatici TEV in pz sottoposti a trattamento con warfarin per 6-18 mesi dopo primo episodio TEV | Ricorrenze TEV | Emorragie maggiori | Superiorità |
| Dabigatran | NCT00680186 | Warfarin | Pz con episodio acuto TEV | Multicentrico randomizzato controllato in doppio cieco, finalizzato a valutare efficacia e sicurezza di dabigatran in pz con episodio acuto TEV, dopo iniziale (5-10 gg) trattamento di farmaci antitrombotici per via parenterale | Ricorrenze TEV e mortalità correlata TEV nei primi 6 mesi da episodio iniziale di TEV | Emorragie maggiori e minori | Non inferiorità |
| Rivaroxaban | MAGELLAN | Enoxaparina | Pz con comorbidità medica a rischio TEV durante e dopo l'ospedalizzazione | Multicentrico, randomizzato controllato, in parallelo, finalizzato a valutare efficacia e sicurezza di rivaroxaban nel prevenire episodi TEV in pz ospedalizzati con problematiche mediche (stroke ischemico acuto, scompenso cardiaco classe III-IV NYHA, neoplasie in fase attiva, malattie infettive e/o infiammatorie, insufficienza respiratoria acuta, ridotta mobilità) | Dato composito di episodi TEV e mortalità | Emorragie maggiori e minori | Non inferiorità |
| Rivaroxaban | EINSTEIN-DVT | Enoxaparina (per 5 gg) seguita da VKA | Pz con TVP sintomatica in assenza EP sintomatica | Multicentrico, randomizzato controllato, open-label, assessor-blind, event-driven, finalizzato a valutare efficacia e sicurezza di rivaroxaban nel prevenire ricorrenze di episodi TEV in pz con episodio acuto di TVP sintomatica in assenza di EP sintomatica | Ricorrenze sintomatiche TEV a 3-6-12 mesi | Emorragie maggiori e/o rilevanti Mortalità tot ed eventi vascolari | Non inferiorità |
| Rivaroxaban | EINSTEIN-PE | Enoxaparina (per 5 gg) seguita da VKA | Pz con EP sintomatica con o senza TVP sintomatica | Multicentrico, randomizzato controllato, open-label, assessor-blind, event-driven, finalizzato a valutare efficacia e sicurezza di rivaroxaban nel prevenire ricorrenze di episodi TEV in pz con episodio acuto di EP sintomatica con o senza TVP sintomatica | Ricorrenze sintomatiche TEV a 3-6-12 mesi | Emorragie maggiori e/o rilevanti Mortalità totale ed eventi vascolari | Non inferiorità |
| Rivaroxaban | EINSTEIN-Extension | Placebo | Pz con episodio TEV che hanno completato il trattamento di 6-12 mesi con rivaroxaban o warfarin inclusi nei trial EINSTEIN-DVT e EINSTEIN-PE | Multicentrico, randomizzato controllato, doppio cieco, event-driven, finalizzato a valutare l'efficacia di rivaroxaban nel ridurre le ricorrenze sintomatiche di episodi TEV dopo (lungo termine) gli iniziali 6-12 mesi di trattamento | Ricorrenze sintomatiche TEV | Emorragie maggiori e/o rilevanti Mortalità totale ed eventi vascolari | Superiorità |

continua >

> segue

| Farmaco | Trial | Farmaco comparato | Tipologia popolazione | Disegno dello studio | Endpoint di efficacia | Endpoint di sicurezza | Risultati attesi |
|-------------|--------------|---|---|---|---|--|------------------|
| Rivaroxaban | NCT00831714* | Profilassi standard TEV in chirurgia ortopedica | Pz sottoposti a intervento di protesi d'anca o di ginocchio | Multicentrico osservazionale prospettico di coorte finalizzato a fornire ulteriori dati aggiuntivi su rischio/beneficio del farmaco | Episodi TEV sintomatico | Emorragie maggiori e minori, eventi avversi non comuni, mortalità totale | Non inferiorità |
| Apixaban | ADOPT | Enoxaparina | Pz con comorbidità medica a rischio TEV durante e dopo l'ospedalizzazione | Multicentrico, randomizzato controllato, doppio cieco, in parallelo finalizzato a valutare efficacia e sicurezza di apixaban nel prevenire episodi TEV in pz ospedalizzati con problematiche mediche (scompenso cardiaco congestizio, infezioni acute eccetto shock settico, insufficienza respiratoria acuta, malattie infiammatorie intestinali, malattie reumatiche acute) | Dato composito di episodi TEV e mortalità TEV correlata | Emorragie maggiori e/o rilevanti Mortalità totale | Non inferiorità |
| Apixaban | NCT00633893 | Placebo | Pz con episodio TEV che hanno terminato il trattamento anticoagulante di fase acuta e profilassi secondaria | Multicentrico, randomizzato controllato, doppio cieco, in parallelo finalizzato a dimostrare l'efficacia di apixaban nel ridurre le ricorrenze a lungo termine TEV, in pz che hanno terminato la fase di trattamento acuto + profilattico secondario dopo un episodio acuto TEV | Ricorrenze TEV e mortalità a lungo termine | Emorragie maggiori e minori | Superiorità |
| Apixaban | NCT00643201 | Enoxaparina seguita da VKA | Pz con episodio acuto TEV | Multicentrico, randomizzato controllato, doppio cieco, in parallelo finalizzato a dimostrare efficacia e sicurezza di apixaban in pz con episodio acuto TEV | Ricorrenze TEV e mortalità a 6 mesi | Emorragie maggiori e minori | Non inferiorità |

Tabella V. Principali studi di fase III in corso relativi ai nuovi farmaci anticoagulanti orali descritti nel presente articolo nell'ambito del tromboembolismo venoso [50]

* trial di fase IV

EP = embolia polmonare; gg = giorni; pz = pazienti; TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombosi venosa profonda; VKA = vitamina K antagonisti

dei pazienti trattati con apixaban rispetto al 2,2% dei pazienti trattati con enoxaparina (rischio relativo 0,50; 95% CI = 0,26-0,97). Apixaban è risultato anche più sicuro di enoxaparina; emorragie clinicamente rilevanti infatti (maggiori o rilevanti non maggiori) si sono verificate rispettivamente nel 3,5% dei pazienti trattati con apixaban e nel 4,8% dei pazienti trattati con enoxaparina ($p = 0,088$) [45].

Valutando complessivamente il profilo di sicurezza è da sottolineare che, rispetto ai nuovi anticoagulanti orali, enoxaparina ha un rischio maggiore di sanguinamento quando somministrata al dosaggio di 30 mg x 2 volte al giorno come negli studi RE-MOBILIZE e ADVANCE I [39,44], con l'eccezione dello studio RECORD 4 [43] dove il rischio emorragico è comunque superiore con rivaroxaban, mentre il rischio è simile quando somministrata al dosaggio di 40 mg come negli altri trial [37,38,40-42,45].

La Tabella IV riassume i trial clinici di fase III pubblicati con i profili di efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci anticoagulanti orali rispetto al farmaco comparato.

Trial in corso

Sono attualmente in corso diversi trial clinici multicentrici randomizzati controllati di fase III relativi all'efficacia/sicurezza dei farmaci descritti nel presente articolo in profilassi primaria e secondaria e nel trattamento di fase acuta del TEV [50]. C'è grande attesa per i dati relativi alla profilassi del TEV nel paziente con problematiche internistiche in cui, rispetto al paziente chirurgico, appare esserci a tutt'oggi una sotto-utilizzazione della profilassi [7]. La Tabella V riassume il disegno e il risultato atteso dei trial di fase III in corso. Per molti di questi trial la pubblicazione dei risultati è attesa entro il 2012 [27].

I risultati di questi trial ci permetteranno di avere un ampio profilo di efficacia e sicurezza relativa a questi farmaci e la possibilità di utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

Conclusioni e prospettive future

I promettenti risultati dei trial clinici di fase III sembrano dare garanzie sufficienti per la diffusione dei nuovi anticoagulanti orali come possibile alternativa o complemento alla terapia convenzionale del TEV. L'immissione in commercio di dabigatran e rivaroxaban con l'indicazione della profilassi del TEV nel paziente sottoposto a intervento di protesi d'anca e di ginocchio e, in un prossimo futuro, la registrazione anche per la terapia del TEV, nonché l'arrivo di apixaban, permetteranno di avere un'ampia gamma di farmaci antitrombotici per la profilassi e il trattamento del TEV [51]. La principale caratteristica dei nuovi anticoagulanti orali sembrerebbe essere proprio la maneggevolezza nella modalità di somministrazione; rivaroxaban sembra apportare anche un chiaro vantaggio nella chirurgia elettiva di endoprotesi di anca e ginocchio in termini di riduzione degli eventi di TEV a fronte comunque di un trend, non significativo, verso un incremento emorragico [40-43]. Le caratteristiche intrinseche dei nuovi anticoagulanti orali potrebbero probabilmente portare a un incremento della profilassi secondaria in quei pazienti che, ad oggi, non vengono sottoposti a terapia con VKA per le temute complicanze. Inoltre la possibile doppia via di eliminazione di rivaroxaban (comunque prevalentemente renale) e di apixaban (prevalentemente fecale) potrebbe essere sfruttata nei pazienti con insufficienza renale moderata-severa ($\text{Clcr} < 50 \text{ ml/min}$) che condiziona la profilassi e il trattamento con EBPM e fondaparinux.

I possibili limiti all'ampia diffusione dei nuovi anticoagulanti orali potrebbero essere rappresentati:

- dagli attuali relativi alti costi, che, soprattutto nei confronti dei VKA, ma anche nei confronti della ENF, li rende non chiaramente vantaggiosi in termini farmacoeconomici. Da sottolineare che il costo del trattamento con VKA comprende non solo quello legato alla molecola, ma l'insieme derivato dal costo di prescrizione ed effettuazione del prelievo e del suo risultato, e dal costo derivato dal monitoraggio dell'INR o dell'aPTT da parte del Medico Ospedaliero o del Centro di Sorveglianza della TAO o del Medico di Medicina Generale, problematiche che verrebbero risolte con questi nuovi farmaci a fronte, tuttavia, di una difficoltosa monitorizzazione della compliance del paziente che non avrebbe "termini di laboratorio o clinici" di assunzione. È da evidenziare la pubblicazione di analisi economiche effettuate nel Regno Unito che dimostrerebbero vantaggi in termini di costo/efficacia di dabigatran e rivaroxaban su enoxaparina nella popolazione generale di pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore e in sottogruppi di pazienti quali gli anziani ultrasessantacinquenni e pazienti con insufficienza renale moderata ($\text{Clcr} 30\text{-}50 \text{ ml/min}$) [52-54];
- dalla mancanza, attualmente, di un antidoto specifico da somministrare in caso di sovradosaggio e soprattutto in caso di emorragie maggiori. I dati attuali della letteratura sono scarsi a questo proposito e si basano su abstract di Congressi internazionali o sul Consenso di Esperti derivato più da "speculazioni" fisiopatologiche che da evidenze reali. Comunque, i dati attualmente a nostra disposizione indicano che i possibili antidoti ai nuovi anticoagulanti orali potrebbero essere rappresenta-

ti dai classici concentrati di complesso protrombinico (CCP) a tre fattori e dai più recenti a quattro fattori, plasma fresco congelato (PFC, consigliato, tra l'altro, nella scheda illustrativa di dabigatran), il fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa), oltre alla possibilità di utilizzare l'emodialisi o l'emofiltrazione [54]. Sono in atto studi volti a verificare l'attività di molecole da utilizzare come antidoti specifici [55].

La nuova era dei farmaci anticoagulanti orali è quindi iniziata. Il giudizio derivante dalla pratica clinica con studi di fase IV ci dirà quale potrà essere il loro futuro.

Implicazioni per ulteriori ricerche

Per un giudizio completo su efficacia e sicurezza di questi farmaci bisogna attendere gli esiti dei futuri studi clinici di fase IV e l'impiego effettivo nella pratica clinica.

La review in breve

| | |
|---------------------------|---|
| Quesito clinico | Valutazione di efficacia e sicurezza degli anticoagulanti orali dabigatran, rivaroxaban e apixaban nella profilassi e terapia del tromboembolismo venoso secondo gli esiti degli RCT di fase III |
| Tipologia di revisione | Narrativa |
| Ricerca della letteratura | PubMed, www.clinicaltrials.gov |
| Conclusioni | I nuovi anticoagulanti orali rappresentano una possibile alternativa o complemento alla terapia convenzionale del TEV. Il principale vantaggio è rappresentato dalla maneggevolezza nella modalità di somministrazione. Limite alla diffusione potrebbe essere, al momento, il relativo maggior costo rispetto alla terapia convenzionale |
| Aree grigie | Mancanza di studi ed evidenze chiare relative a molecole da impiegare come antidoti |

Bibliografia

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-18
2. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Reed G, Goldberg RJ. The Worcester Venous Thromboembolism Study. A population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 722-7
3. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93
4. Jones AE, Fordham Z, Yannibas V, Johnson CL, Kline JA. Frequency of thromboprophylaxis and incidence of in-hospital venous thromboembolism in a cohort of emergency department patients. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25: 160-4
5. Stein PD, Patel KC, Kalra NK, Petrina M, Savarapu P, Furlong JW Jr, et al. Estimated incidence of acute pulmonary embolism in a community/teaching general hospital. *Chest* 2002; 121: 802-5
6. Aylin P, Bottle A, Kirkwood G, Bell D. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in England: 1996/7 to 2005/6. *Clin Med* 2008; 8: 388-92
7. Gussoni G, Campanini M, Silingardi M, Scannapieco G, Mazzone A, Magni G, et al; GEMINI Study Group. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. Findings from a multicenter, prospective study. *Thromb Haemost* 2009; 101: 893-901

8. Goldhaber S, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9
9. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199-205
10. Ashrani AA, Heith JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28: 465-76
11. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010 Feb 16 [Epub ahead of print]
12. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of the randomised controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744-9
13. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-83
14. Shulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complication of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 257-98
15. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8
16. Masotti L (a cura di). Tromboembolia polmonare acuta: dalla fisiopatologia al follow-up. Torino: SEEd, 2009
17. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381-453
18. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146: 278-88
19. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber SZ, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S
20. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315
21. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029-37
22. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893-900
23. Pisters R, de Vos CB, Nieuwlaat R, Crijns HJ. Use and underuse of oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation: old and new paradigms. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 554-9

24. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (suppl 6): 234S-256S
25. Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 380-6
26. Lassen MR, Laux V. Emergence of a new oral antithrombotics: a critical appraisal of their clinical potential. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 1373-86
27. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010; 115: 15-20
28. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost* 2010; 103: 572-85
29. Schulman S, Reilly PA. Dabigatran etexilate: future direction in anticoagulant treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009 [Epub ahead of print]
30. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15 (Suppl1): 9S-16S
31. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386-99
32. Squizzato A, Dentali F, Steidl L, Ageno W. New direct thrombin inhibitors. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 479-84
33. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2009; 361: 2343-52
34. Imberti D, Dall'Asta C, Pierfranceschi MG. Oral factor Xa inhibitors for thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a review. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 471-7
35. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitz D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 376-381
36. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphrey WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 74-81
37. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. 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
38. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al for the RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56
39. The RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, 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
40. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al; for the RECORD 1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Eng J Med* 2008; 358: 2765-75
41. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31-9
42. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776-86

43. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673-80
44. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Eng J Med* 2009; 361: 594-604
45. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P and the ADVANCE-2 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807-15
46. Schulman S, Kearon C on behalf of the SubCommittee on Control of the Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the Intrnational Society of Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-4
47. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; 101: 77-85
48. Turpie AGG, Lassen MR, Kakkar AK, Eriksson BI, Gent M. Pooled analysis of four rivaroxaban studies: effects on symptomatic events and bleeding (abstract). *Blood* 2008, San Francisco CA
49. Bauer KA, Turpie AGG, Lassen MR, Kakkar AK, Eriksson BI, Gent M. Effect on age, weight, gender and renal function in a pooled analysis of four rivaroxaban studies. (abstract) *J Thromb Haemost* 2009
50. www.clinicaltrials.gov
51. Agnelli G, Becattini C. New oral anticoagulants: just a new therapeutic option or a real breakthrough? *Intern Emerg Med* 2009; 4: 455-7
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. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Clemens A, Noack H, Robinson PA, et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients aged over 75 years or with moderate renal impairment undergoing total knee or hip replacement. *Thromb Haemost* 2010; 103: 360-71
54. McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the irish healthcare setting. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 829-46
55. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy : focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008; 111: 4871-8