

Nuovi anticoagulanti orali: DABIGATRAN – RIVAROXABAN – APIXABAN

Uno dei settori della ricerca farmacologica in grande fermento è negli ultimi anni sicuramente rappresentato dalla terapia anticoagulante per la quale, a ragione, è stata decretata l'inizio di una nuova era con l'introduzione di nuove e promettenti molecole.

La terapia anticoagulante costituisce, in particolare, il cardine del trattamento nella prevenzione primaria e secondaria dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale e dell'embolia polmonare in pazienti con trombosi venosa, ambiti nei quali si sono concentrate le applicazioni dei nuovi farmaci anticoagulanti.

Il warfarin e gli altri antagonisti della vitamina K da oltre 50 anni rappresentano la terapia di riferimento, di provata efficacia, per la profilassi cardioembolica in particolare nei pazienti con fibrillazione atriale. Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della sintesi epatica di alcuni fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (fattore II, VII, IX e X). L'efficacia del warfarin nella prevenzione dell'ictus e delle tromboembolie sistemiche nei pazienti con FA è stata ampiamente dimostrata in importanti trial clinici di prevenzione primaria (AFASAK, BAATAF, CAFA, SPAF I, SPINAF)¹⁻⁵ e secondaria (EATF)⁶: la riduzione del rischio di ictus ottenibile con il warfarin a dosi adeguate (range INR 2,0-3,0) è del 62%, con rischio emorragico associato complessivamente basso; l'incidenza annuale di emorragie maggiori è negli studi clinici pari all'1,3% nei pazienti trattati con warfarin⁷. Tuttavia la realtà clinica si discosta da quella fotografata dai grandi trials dove i pazienti sono selezionati e seguiti con follow-up ravvicinati; si ritiene altamente probabile che il rischio emorragico secondario alla TAO sia maggiore. Diversi fattori anche intrinseci al trattamento, come la variabilità della scoagulazione, l'adeguatezza del follow-up, le interazioni farmacologiche, influenzano il rischio di sanguinamenti. Le più recenti linee guida sulla FA^{8,9} raccomandano un'accurata stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico del singolo paziente prima di candidarlo alla TAO, attraverso sistemi a punteggio di cui i più accurati appaiono rispettivamente il CHA₂DS₂-VASc risk (che somma fattori quali scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, età ≥ 75aa, diabete mellito, precedente ictus/TIA/embolia sistemica, malattia vascolare, età compresa tra 65-74 aa, sesso femminile) e l'HAS-BLED risk score (basato sulla presenza di ipertensione arteriosa, alterazioni della funzionalità epatica e renale, precedente ictus o evento emorragico, scarso controllo INR, età >65 aa, concomitante assunzione di altri farmaci o alcool).

A fronte della loro provata efficacia, gli antagonisti della vitamina K presentano alcune limitazioni relative alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche che ne rendono difficoltoso l'impiego nella pratica clinica: lento inizio d'azione, imprevedibilità della risposta farmacologica determinata soprattutto dalla variabilità

interindividuale nel metabolismo citocromo P450-dipendente, stretta finestra terapeutica, necessità di monitoraggio routinario dei fattori della coagulazione, necessità di frequenti aggiustamenti posologici, numerose interazioni farmacologiche ed alimentari. Nella pratica clinica tali limiti si traducono in: sottoutilizzo degli antagonisti della vitamina K, inadeguata anticoagulazione, frequenti interruzioni del trattamento.

Secondo le più recenti linee guida la maggior parte dei pazienti con FA dovrebbe essere trattata con TAO, tuttavia dalle analisi effettuate emerge una realtà profondamente diversa: una recente rassegna sistematica che ha incluso 54 studi condotti tra il 1998 e il 2008 ha documentato livelli di trattamento con TAO <60% dei pazienti eleggibili in oltre i due terzi degli studi, e considerando il profilo di rischio tromboembolico tale percentuale risulta inferiore al 70% nei pazienti ad alto rischio ($CHADS_2 \geq 2$)¹⁰.

Il secondo problema clinico riguarda la qualità dell'anticoagulazione ovvero il tempo trascorso nel range terapeutico (TTR), corrispondente a valori di INR tra 2,0-3,0. Una recente metanalisi ha evidenziato che complessivamente i pazienti con FA sono solo per il 55% del tempo all'interno dell'intervallo terapeutico di INR¹¹ con TTR migliore se seguiti da Centri di Sorveglianza della TAO (63%) rispetto ai pazienti gestiti secondo usual care (51%). E' noto come un aumento del 10% del tempo al di fuori del range terapeutico comporti un incremento di mortalità pari al 29%, di ictus del 12% e una maggiore frequenza di ospedalizzazioni¹².

In merito alle interruzione del trattamento, più frequenti nei primi tre mesi, sono stati riportati dati di sospensione in circa un terzo dei pazienti trattati con warfarin correlabili con l'assenza di recidive di FA¹³; un recente studio¹⁴ riporta un percentuale di interruzione della TAO pari al 26% ad un anno dall'inizio, indipendente dagli eventi emorragici.

Allo scopo di superare gli ostacoli descritti sono state valutate diverse strategie terapeutiche: basse dosi e dosi fisse di warfarin; doppia terapia antiaggregante e più di recente nuove molecole.

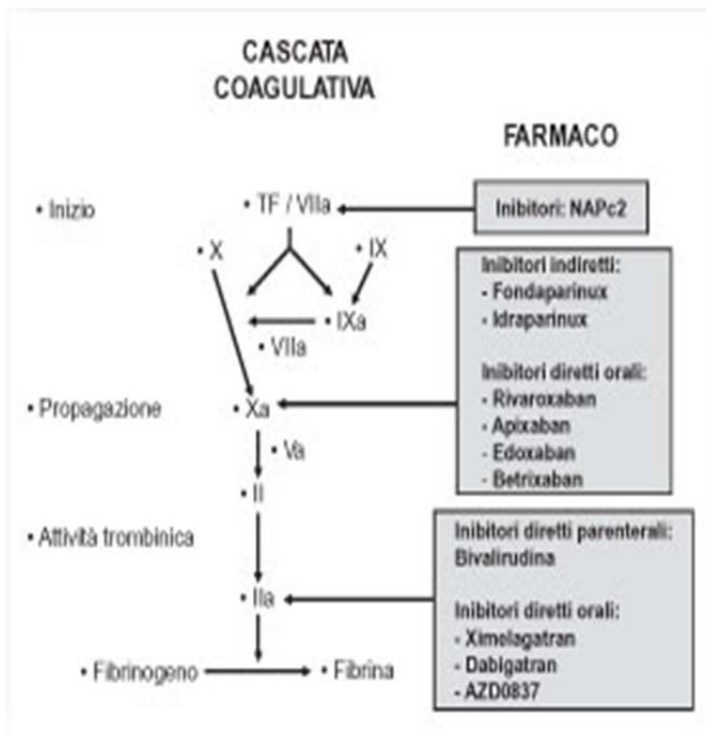
Sebbene allettante in quanto non richiede il monitoraggio della coagulazione, la strategia a basse dosi di warfarin si è dimostrata inefficace in quattro studi clinici (SPAF III¹⁵, MIWAF¹⁶, AFASAK II¹⁷ e PATAF¹⁸). In particolare lo studio SPAF III ha confrontato warfarin a basse dosi e range di INR tra 1,2-1,5 in associazione ad aspirina 325mg con warfarin a dosi adeguate, con interruzione precoce dello studio per una più alta incidenza di ictus ed embolie sistemiche nel primo gruppo (7,9% vs 1,9% per anno). Lo studio AFASAK II ha confrontato quattro regimi di trattamento: warfarin a mini dosi fisse (1,25 mg/die) da solo ed in aggiunta ad aspirina 300

mg/die, solo aspirina e warfarin dose-adjusted rilevando un tasso di eventi primari ad un anno rispettivamente del 5,8%, 7,2%, 3,6% e 2,8%.

Lo studio ACTIVE W¹⁹ ha invece testato l'associazione clopidogrel ed aspirina rispetto al warfarin con dimostrazione di una netta inferiorità della doppia antiaggregazione piastrinica; nello studio ACTIVE A in pazienti non idonei al trattamento anticoagulante la doppia terapia antiaggregante clopidogrel+ aspirina vs aspirina da sola risulta più efficace nella prevenzione degli eventi embolici al prezzo di un incremento del rischio emorragico paragonabile a quello del warfarin²⁰.

Lo studio AFFIRM²¹ ha dimostrato che anche la strategia del controllo del ritmo, mediante cardioversione della FA e profilassi antiaritmica, non assicura una protezione dagli eventi tromboembolici se non associata alla TAO; tale evidenza è stata confermata da una metanalisi di tutti i trial clinici randomizzati di confronto tra strategia di controllo della frequenza e di controllo del ritmo²².

La ricerca farmacologica e clinica si è quindi indirizzata verso lo sviluppo e la verifica dell'efficacia di nuovi agenti anticoagulanti, concentrando l'interesse verso molecole in grado di bloccare singoli e specifici step della cascata coagulativa, in particolare il fattore Xa e la trombina.



DABIGATRAN

Gli inibitori diretti della trombina agiscono modulando la trasformazione del fibrinogeno in fibrina e inibiscono l'attivazione trombina-mediata dei fattori V, VII, XI, XII con effetto anticoagulante; il blocco della trombina determina un'inibizione anche dei suoi effetti recettore-mediati ovvero l'aggregazione piastrinica.

Il primo principio attivo per uso orale sperimentato è stato lo ximelagatran confrontato con il warfarin in due ampi studi, SPORTIF III²³ e SPORTIF V²⁴ che si sono conclusi con la dimostrazione di una non inferiorità del nuovo farmaco, tuttavia il rilievo di importante epatotossicità (elevazione delle transaminasi maggiore di 3 volte il limite di normalità nel 6% dei pz) ha decretato l'interruzione dei programmi di sviluppo del farmaco da parte dell'azienda farmaceutica.

La vera svolta è arrivata con la sperimentazione del dabigatran.

Il dabigatran è un potente inibitore diretto reversibile della trombina, sia nella sua forma libera che legata alla fibrina, inibisce l'attività della trombina ma anche la sua generazione²⁵. Somministrabile per via orale come pro-farmaco (dabigatran etexilato) viene rapidamente assorbito e convertito da esterasi plasmatiche nella forma attiva; il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge dopo 1,5/3 ore da una dose orale, ha emivita di 12-17 ore, per l'80% è eliminato per via renale e per il 20% con la bile²⁶. Non viene metabolizzato dal citocromo P450 pertanto presenta basso profilo di interazioni farmacologiche ed alimentari; le interazioni sono limitate ai farmaci induttori della glicoproteina P come la rifampicina o inibitori come la chinidina, l'amiodarone, il verapamil, la co-somministrazione con i quali può rispettivamente determinare riduzione dell'assorbimento intestinale ed aumento dei livelli plasmatici²⁶.

Sotto il profilo farmacocinetico piccoli cambiamenti sono stati osservati solo negli anziani e sono attribuibili alle modificazioni della funzione renale.

Il dabigatran produce effetti farmacodinamici prevedibili e costanti, pertanto non richiede il regolare monitoraggio della coagulazione²⁶⁻²⁸ né adeguamenti di dosaggio. In corso di trattamento il livello di anticoagulazione può essere valutato misurando il "thrombin clotting time" sebbene sia un test non ancora standardizzato, o con l'"ecarin clotting time", test tuttavia scarsamente disponibile su larga scala; tali determinazioni potrebbero risultare utili in caso di emorragie e nel sospetto di sovradosaggio, condizioni nelle quali anche l'aPTT può risultare allungato.

Il dabigatran è già stato approvato per la prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia elettiva totale dell'anca o del ginocchio in Europa ed in America. Negli studi clinici di comparazione con il trattamento standard per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia sostitutiva del ginocchio (RE-MODEL e RE-

MOBILIZE)^{29,30} e dell'anca (RE-NOVATE)³¹ ovvero nel confronto con enoxaparina, il dabigatran a dosi di 150/200mg ha documentato efficacia sovrapponibile in assenza di significative differenze nel tasso di sanguinamenti maggiori.

L'iter di sviluppo clinico di tutti i nuovi farmaci anticoagulanti prevede solitamente la valutazione dell'efficacia e della sicurezza nella prevenzione della tromboembolia in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia ortopedica, approccio questo molto utile data l'elevata incidenza di eventi trombotici in questa popolazione di pazienti e la possibilità di monitorare il rischio emorragico durante il periodo di ricovero³².

Le agenzie regolatorie degli USA, Canada, Giappone ed altri Paesi hanno già approvato l'utilizzo del dabigatran nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale; nel mese di Aprile 2011 anche il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha dato parere favorevole per la stessa indicazione.

La revisione delle linee guida Americane per la gestione della fibrillazione atriale³³ raccomanda in classe I l'uso del dabigatran in alternativa al warfarin per la prevenzione dello stroke e della tromboembolia sistemica in pazienti con FA parossistica o permanente e fattori di rischio per ictus o embolia in assenza di protesi valvolari, valvulopatie emodinamicamente significative, grave insufficienza renale o malattia epatica in fase avanzata. Nelle linee guida Europee ed Italiane il dabigatran è presente come alternativa al warfarin con classe di raccomandazione IIa.

Lo studio clinico di riferimento che ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza in questo scenario clinico del dabigatran è il trial RE-LY³⁴ (Randomised Evaluation of Long term anticoagulant therapy) pubblicato nel 2009, che ha arruolato 18113 pazienti con FA in 44 Paesi, randomizzati a ricevere in aperto warfarin dose-adjusted (INR 2,0-3,0) o in doppio cieco due dosi fisse di dabigatran, 110mgx2/die e 150mgx2/die, senza monitoraggio dei livelli di anticoagulazione. Criterio di eleggibilità era la presenza di almeno un fattore di rischio per ictus: precedente stroke o TIA, FE<40%, NYHA ≥II, ipertensione arteriosa, età>75 aa o compresa tra 65-74 aa in presenza di diabete mellito, ipertensione o CAD. Criteri di esclusione erano rappresentati da: protesi valvolare, valvulopatia emodinamicamente significativa, recente stroke, ipertensione non controllata, disordini della coagulazione, insufficienza renale severa (clearance creatinina <30 ml/min), epatopatia attiva, gravidanza. L'outcome primario era rappresentato da ictus (ischemico o emorragico) ed embolia sistemica; gli outcomes di sicurezza: sanguinamenti maggiori, disfunzione epatica ed altri effetti avversi. A due anni di follow-up l'incidenza dell'outcome primario era di 1,71% per anno nei pazienti trattati con warfarin, 1,54% nel gruppo dabigatran 110mgx2/die risultando non inferiore al trattamento standard (p<0,001 per non inferiorità), 1,11% nel gruppo dabigatran 150mgx2/die, una riduzione del 35% statisticamente

significativa rispetto al warfarin ($p < 0,001$ per superiorità). In merito agli obiettivi di sicurezza l'incidenza di sanguinamenti maggiori è inferiore rispetto al warfarin con dabigatran a basso dosaggio (3,57% vs 2,87%) con una riduzione del rischio di sanguinamenti pari al 20%; mentre risulta sostanzialmente sovrapponibile per il dabigatran a dosaggio di 150mgx2/die (3,32% per anno). Accanto a questi risultati, altri dati importanti sono stati forniti dallo studio: entrambe le dosi di dabigatran si associano ad un minor tasso di emorragie cerebrali, mentre con il dosaggio di 150mg bid più frequenti sono le emorragie gastrointestinali; non sono state registrate differenze nella mortalità totale tra i tre gruppi; un lieve incremento nel tasso di infarto miocardico è stato registrato nei gruppi trattati con dabigatran (0,82%) rispetto al warfarin (0,64%), non statisticamente significativo e sovrapponibile all'andamento che si è osservato per molti inibitori diretti della trombina; non è stata registrata epatotossicità; il solo effetto avverso significativamente più comune con il dabigatran è la dispepsia che si verifica nel 5,8% dei pazienti trattati con warfarin, nell'11,8% e nel 11,3% dei pazienti trattati rispettivamente con dabigatran 110mg e 150mg. Tale disturbo sembra essere correlato alla formulazione delle compresse addizionate con acido tartarico per favorire l'assorbimento gastrico con abbassamento del pH. Il tasso di interruzione del trattamento inoltre è significativamente maggiore nei gruppi trattati con dabigatran e correlabile proprio con i disturbi gastrointestinali. Dato importante è inoltre il TTR nel gruppo warfarin pari al 64%³⁴.

Lo studio RE-LY fornisce la dimostrazione di un'alternativa farmacologica valida, sicura e maneggevole nella terapia anticoagulante: entrambi i dosaggi di dabigatran risultano non inferiori al warfarin nella prevenzione tromboembolica, inoltre al dosaggio di 110mgx2/die il dabigatran mostra superiorità rispetto al rischio emorragico e al dosaggio di 150mgx2/die superiorità rispetto al rischio di stroke ed embolia sistemica.

Successivamente al RE-LY sono state pubblicate una serie di sotto-analisi in specifici gruppi di pazienti. Nella stratificazione dei pazienti in relazione al rischio tromboembolico l'efficacia del dabigatran è risultata rilevante rispetto al warfarin in tutti i sottogruppi di pazienti con FA a rischio basso, medio e ed alto³⁵ indipendentemente dalla qualità dell'anticoagulazione ottenuta con il warfarin espressa come TTR. Un ulteriore dato importante è la sovrapponibilità dei risultati del confronto dabigatran-warfarin nei pazienti warfarin-naive ed in quelli warfarin-experienced³⁶ ad indicare che il precedente trattamento con TAO non influenza l'azione del dabigatran.

Accanto ai risultati di efficacia e sicurezza ulteriori vantaggi della terapia con dabigatran sono rappresentati dalla minore variabilità di risposta interindividuale, dal minor profilo di interazioni farmacologiche e dal fatto che non viene richiesto il

monitoraggio routinario della coagulazione; mentre, accanto agli effetti collaterali documentati dallo studio RE-LY, svantaggi legati alla nuova terapia sono da ricercare nella mancanza di disponibilità di un antidoto specifico del dabigatran, pertanto in caso di severa emorragia è richiesta terapia di supporto con emotrasfusioni e trasfusioni di plasma; nella doppia somministrazione giornaliera che può ridurre la compliance terapeutica e negli elevati costi.

Le caratteristiche del paziente ideale per il trattamento con dabigatran non sono ancora definite, e difficile appare la decisione di convertire al trattamento con dabigatran pazienti in terapia con warfarin. Molti sono infatti i fattori da considerare: risposta del paziente alla TAO tradizionale, compliance del paziente, polipatologie e politerapie, costi. Come sottolineato nell'aggiornamento delle linee guida Americane³³, a causa della doppia somministrazione giornaliera e del più alto rischio di effetti indesiderati non emorragici associati all'inibitore della trombina, i pazienti che assumono warfarin con un eccellente controllo dell'INR non otterrebbero molti vantaggi dallo switch terapeutico; al contrario di coloro con INR scarsamente controllato, che richiedono frequenti aggiustamenti del dosaggio o frequenti controlli della coagulazione, e con elevata probabilità di interazione farmacologiche.

I dosaggi di dabigatran autorizzati sono stati 150mgx2/die per pazienti con clearance della creatinina >30 ml/min e 75mgx2/die per clearance compresa tra 15 e 30 ml/min, dosaggio non sperimentato nel RE-LY.

RIVAROXABAN – APIXABAN

Il fattore Xa costituisce un target allettante per la progettazione di nuove molecole anticoagulanti: posizionato all'inizio della via comune della cascata coagulatoria la sua inibizione riduce la formazione di trombina sempre più a monte, ma non blocca la trombina circolante le cui tracce possono intervenire nell'emostasi conferendo a questa strategia terapeutica un profilo di sicurezza maggiore circa il rischio emorragico.

La documentata efficacia degli inibitori parenterali del fattore Xa come il fondaparinux nel setting del tromboembolismo venoso (studi EPHESUS, PHENTATHLON 2000, PENTAMAKS, PENTHIFRA, MATISSE-DVT e MATISSE-PE)³⁷⁻⁴² e delle sindromi coronariche acute (OASIS 5 e 6)^{43,44}, ha fornito l'impulso per lo sviluppo di nuove molecole somministrabili oralmente da valutare nella prevenzione degli eventi tromboembolici. I risultati più promettenti sono stati ottenuti con la sperimentazione di rivaroxaban, apixaban e edoxaban.

Rivaroxaban è una molecola non peptidica, con biodisponibilità orale dell'80%, presenta rapido inizio d'azione, possiede un'emivita di 7-11 ore, viene metabolizzato in parte a livello epatico in processi CYP3A4-dipendenti e in parte escreto immutato con le urine. Il rivaroxaban è stato approvato per la prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti ad interventi di sostituzione di anca e ginocchio a seguito dei risultati di 4 studi di comparazione con enoxaparina del programma RECORD. In tutti e quattro gli studi il rivaroxaban è stato somministrato al dosaggio di 10mg e l'end-point primario composito di efficacia era rappresentato da: casi totali di VTE e trombosi venosa, EP non fatale, mortalità per tutte le cause. Gli studi RECORD 1⁴⁵ e RECORD 2⁴⁶ hanno confrontato rivaroxaban 10mg/die con enoxaparina 40mg/die in interventi di sostituzione dell'anca documentando una riduzione dell'incidenza di VTE totale con il nuovo farmaco; negli studi RECORD 3⁴⁷ e RECORD 4⁴⁸ il confronto è stato realizzato in pazienti sottoposti ad interventi del ginocchio anche a dosaggio di enoxaparina maggiore (30mgx2/die nello studio RECORD 4) documentando in entrambi i casi una riduzione dell'incidenza di VTE. In tutti gli studi non è stato osservato un incremento significativo del rischio emorragico.

L'efficacia del rivaroxaban nella fibrillazione atriale è stata valutata nello studio ROCKET-AF⁴⁹, trial in doppio cieco in cui 14.264 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e con incrementato rischio di stroke, sono stati randomizzati a ricevere rivaroxaban 20mg/die o warfarin dose-adjusted. Lo studio è stato disegnato per valutare la non inferiorità del rivaroxaban in riferimento all'end-point primario di stroke ed embolia sistemica. Nell'analisi *intention-to-treat* il rivaroxaban è risultato non inferiore al warfarin, con un'incidenza annuale di ictus ed embolia sistemica del 2,12% vs 2,42 (p<0,001 per non inferiorità); nell'analisi *on treatment* è emersa una superiorità del rivaroxaban per lo stesso end-point (1,71% eventi per anno vs 2,2% con warfarin). Lo studio ha documentato, riguardo agli obiettivi di sicurezza, l'assenza di differenze statisticamente significative nel rischio di sanguinamenti (14,9% vs 14,5% sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti per anno rispettivamente, nei due gruppi) sebbene le emorragie cerebrali e quelle fatali si siano verificate meno frequentemente nel gruppo rivaroxaban⁴⁹.

Da un'attenta analisi³² dello studio emerge che i pazienti arruolati nello studio ROCKET-AF presentano un profilo di rischio tromboembolico più alto rispetto a quelli arruolati nello studio RE-LY: un CHADS₂ score ≥ 3 è presente nell'87% della popolazione del primo studio contro una percentuale del 32% nel RE-LY, pazienti con pregresso ictus o TIA rappresentano il 55% della prima popolazione contro il 20%.

Ad oggi è in corso l'iter regolatorio per il rivaroxaban riguardo questa ulteriore indicazione. La Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee della FDA ha valutato nello scorso Settembre i risultati dello studio ROCKET-AF ritenendo che la forte evidenza di non inferiorità rispetto al warfarin in una popolazione ad alto rischio sia sufficiente a supportare l'approvazione del farmaco per la prevenzione dello stroke nei pazienti con FA ma ha evidenziato alcuni elementi di riflessione: l'assenza di un confronto con dabigatran, trattamento alternativo al warfarin efficace ed approvato; il TTR dei pazienti trattati con warfarin, pari al 55% nello studio, è inferiore a quello di altri trials clinici, con un peso non trascurabile sull'incidenza di eventi in questo gruppo; la mono-somministrazione giornaliera del rivaroxaban non è realmente supportata da dati di farmacocinetica e farmacodinamica potendo una doppia somministrazione risultare più appropriata e vantaggiosa⁵⁰. Nelle considerazioni espresse dall'FDA viene suggerito la possibile indicazione del rivaroxaban in pazienti con inadeguata risposta o che non possono assumere warfarin o dabigatran.

Apixaban è un inibitore orale diretto del fattore Xa, rapidamente assorbito, con un'emivita di 12 ore, metabolizzato in parte a livello epatico in processi CYP3A4 dipendenti e per il 25% escreto a livello renale⁵¹.

L'iter di sperimentazione è anche in questo caso iniziato con la valutazione dell'efficacia antitromboembolica nel setting degli interventi di chirurgia ortopedica. Il programma di studi ADVANCE che ha coinvolto circa 8.000 pazienti, ha comparato per la stessa durata di tempo di trattamento, apixaban al dosaggio di 2,5mgx2/die con enoxaparina 30mgx2/die in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia del ginocchio (ADVANCE 1⁵²) e con enoxaparina 40mg/die in pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione totale di anca e ginocchio (rispettivamente ADVANCE 2⁵³ ed ADVANCE 3⁵⁴), documentando una riduzione nel numero totale di eventi tromboembolici associata ad un trend sovrapponibile di sicurezza relativamente al tasso di sanguinamenti. Nello scorso Maggio sulla scorta di questi dati, la Commissione Europea ha approvato apixaban per la prevenzione degli eventi tromboembolici venosi in pazienti adulti che vengono sottoposti ad interventi di sostituzione protesica dell'anca o del ginocchio.

La valutazione di apixaban nei pazienti affetti da fibrillazione atriale è stata effettuata con un primo studio di tipo differente rispetto a quelli descritti per gli altri agenti farmacologici esaminati.

Nello studio AVERROES⁵⁵ l'apixaban al dosaggio di 5mgx2/die è stato confrontato con aspirina 81-324mg/die in 5599 pazienti non eleggibili a TAO con warfarin. I pazienti arruolati nello studio dovevano avere età >50 anni, FA documentata, almeno

un fattore di rischio per ictus ed essere giudicati inadatti a ricevere un'antagonista della vitamina K: per un rischio tromboembolico basso (11%), perché tale trattamento era rifiutato dal paziente (15%), per una valutazione medica negativa del rapporto rischio-beneficio (circa $\frac{3}{4}$ dei casi). L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dal verificarsi di ictus ischemico/emorragico o embolia sistemica; l'obiettivo primario di sicurezza sempre il verificarsi di sanguinamenti maggiori. Nell'Aprile 2010 lo studio è stato prematuramente interrotto per l'evidenza di superiorità dell'apixaban in termini di efficacia nella riduzione degli eventi tromboembolici rispetto all'aspirina a qualsiasi dosaggio: 1,6% vs 3,7% per anno, con una riduzione del 55% del rischio tromboembolico; ed un profilo di sicurezza paragonabile, con tasso di emorragie sovrapponibili tra i due gruppi di pazienti (1,4% vs 1,2 per anno)⁵⁵. Come indicato dagli stessi autori nella discussione del trial, i risultati ottenuti consentono di affermare che l'apixaban rappresenta l'alternativa migliore oggi disponibile all'ASA nei pazienti con FA considerati inadatti a TAO; nello studio ACTIVE A²⁰, come già ricordato, in una popolazione di pazienti con caratteristiche simili, infatti, era stata valutata l'ipotesi della doppia terapia antiaggregante con clopidogrel + ASA in alternativa alla sola aspirina con il risultato di una riduzione del numero di eventi vascolari associato però ad un incremento del rischio di emorragie maggiori. Un'analisi approfondita dello studio AVERROES pubblicata nel Settembre 2011 sul Giornale Italiano di Cardiologia⁵⁶ sottolinea accanto ai punti di forza del trial clinico come il disegno dello studio, l'esito favorevole in termini di efficacia e sicurezza del farmaco, le notizie rassicuranti sulla tollerabilità della doppia somministrazione giornaliera e la riduzione del tasso dei sanguinamenti intracranici, alcuni elementi di criticità della sperimentazione. Il primo è rappresentato sicuramente dai criteri utilizzati per la definizione dell'inadeguatezza del paziente a ricevere TAO. Il giudizio di non suscettibilità alla terapia con warfarin, accanto a casi di documentabile dimostrazione di eventi avversi, difficoltà a mantenere l'INR nel range terapeutico, assunzione concomitante di farmaci che interferiscono con il metabolismo degli antagonisti della vitamina K, era prevalentemente basato sulla valutazione soggettiva del medico della compliance dei pazienti al trattamento. Gli autori evidenziano quindi che i criteri usati per definire l'inadeguatezza siano chiaramente contestabili, sebbene le proporzioni di pazienti non sottoposti a TAO che emergono dal lavoro rappresentano lo scenario clinico reale caratterizzato, come noto, da una sottoutilizzazione della TAO. La precoce interruzione della sperimentazione, inoltre, impedisce di ottenere informazioni sulla sicurezza e l'aderenza alla terapia di un trattamento sicuramente a lungo termine; ancora nello studio la categoria di pazienti a basso rischio (CHADS₂ 0-1) è più alta

rispetto a quella di altri trial potendo aver contribuito a ridurre l'effetto protettivo ma anche l'effetto emorragico dell'apixaban⁵⁶.

Nel mese di Settembre 2011 sono stati pubblicati i risultati più attesi per apixaban, ovvero lo studio ARISTOTLE⁵⁷: trial randomizzato, multicentrico, in doppio cieco che ha confrontato apixaban 5mgx2/die con warfarin dose-adjusted in 18.201 pazienti con fibrillazione atriale ed almeno un fattore di rischio per stroke. L'outcome primario era rappresentato da ictus ischemico/emorragico o embolia sistemica; outcomes secondari erano la mortalità per tutte le cause e l'infarto miocardico; outcome primario di sicurezza il tasso di sanguinamenti maggiori. I due gruppi di pazienti a confronto sono risultati omogenei in termini di caratteristiche basali; l'età media era di 70 anni; il CHADS₂ medio di 2,1; la percentuale di pazienti sottoposta a precedente trattamento con warfarin era del 57%; nel 4% dei pazienti, con caratteristiche definite a priori, è stata somministrata una dose dimezzata del nuovo farmaco; il TTR nel gruppo warfarin è risultato del 62,2%. La durata media del follow-up è stata di 1,8 anni, la percentuale di pazienti che ha interrotto l'assunzione del farmaco è risultata statisticamente maggiore nel gruppo warfarin rispetto ad apixaban (27,5% vs 25,3%). L'evento primario si è verificato in 212 pazienti nel gruppo apixaban (1,27% per anno) vs 265 nel gruppo warfarin (1,60% per anno), (hazard ratio per apixaban 0,79; CI 95%, 0,66-0,95; p<0,001 per non inferiorità); con un tasso di stroke emorragico più basso del 49% nel primo gruppo, e di stroke ischemico o incerto dell'8%; la mortalità per tutte le cause è risultata più bassa con apixaban e pari al 3,52% per anno nel gruppo apixaban vs 3,94% nel gruppo warfarin (hazard ratio 0,89; CI 95%,0,80-0,99 p=0,0047); la frequenza di IMA è risultata più bassa nel gruppo apixaban ma non statisticamente significativa. Sanguinamenti maggiori si sono verificati in 327 pazienti del primo gruppo contro 462 nel secondo (2,13% vs 3,09% per anno; hazard ratio 0,69; CI 95% 0,60-0,80; p<0,001) con minore percentuale di emorragie intracraniche ed una riduzione assoluta della frequenza dei sanguinamenti totali del 7,7%. Tutti i risultati sono stati omogenei nei vari sottogruppi; solo in relazione al tasso di sanguinamenti maggiori si è osservata una maggiore percentuale di riduzione statisticamente significativa nei non diabetici ed in pazienti con compromissione moderata-severa della funzionalità renale.

Lo studio ha documentato, pertanto, una riduzione statisticamente significativa del rischio di stroke ed embolia, di sanguinamenti maggiori e di mortalità per tutte le cause con apixaban con un sovrapponibile profilo di effetti avversi a confronto con warfarin.

Anche per **Edoxaban** è stato intrapreso un programma di sperimentazione simile. Studi di fase III^{58,59} hanno evidenziato che una somministrazione orale giornaliera del farmaco, al dosaggio di 30 mg è in grado di ridurre l'incidenza di TEV nei pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio ed hanno confermato la non inferiorità di edoxaban rispetto a enoxaparina. E' attualmente in corso lo studio di fase III ENGAGE AF-TIMI 48 in cui edoxaban a due differenti dosaggi di 30 e 60 mg/die, viene confrontato in doppio cieco con warfarin dose-adjusted in circa 20.500 pazienti con fibrillazione atriale e ad elevato rischio tromboembolico, in relazione alla capacità di prevenzione dello stroke e dell'embolia sistemica; la fine dello studio è prevista per la prima metà del 2012⁶⁰.

E' dunque iniziata una nuova era nella terapia anticoagulante orale con l'introduzione di molecole che sembrano capaci di superare i limiti storici della TAO con antagonisti della vitamina K, e che potrebbero implementare significativamente la quota di pazienti trattati. Numerosi sono i vantaggi finora mostrati: prevedibilità della risposta, somministrazione di una dose fissa giornaliera, non necessità di monitoraggio della coagulazione, significativa riduzione del rischio emorragico, minime interazioni farmacologiche, assenza di interazioni alimentari; accanto ai quali occorre però sottolineare alcuni limiti dei nuovi trattamenti: assenza di sistemi di monitoraggio laboratoristico dell'effetto anticoagulante, mancanza di un antidoto in caso di sovradosaggio o emorragie, difficoltà a valutare l'aderenza del paziente alla terapia, necessità di conferma dei dati di efficacia e sicurezza negli scenari clinici reali, costi elevati.

Bibliografia

1. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527-39.
2. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989;1:175-9.
3. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11.
4. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:349-55.
5. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:1406-12.
6. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
7. Schulman S, Beyth RJ. Risk of bleeding with long-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* 2005;7(Suppl C):C34-C40.
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
9. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123: e269-e367.
10. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010; 123:638-45.e4.
11. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;15:244-52.
12. Jones M, McEwan P, Morgan C, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and

- outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005;91:472-7.
13. Reynolds MR, Shah J, Essebag V, et al. Patterns and predictors of warfarin use in patients with new-onset atrial fibrillation from the FRACTAL Registry. *Am J Cardiol* 2006;97:538-43.
 14. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:624-31.
 15. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348:633-8.
 16. Pengo V, Zasso A, Barbero F, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:433-7.
 17. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-21.
 18. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-64.
 19. Connolly SJ, Pogue J, Hart R, et al.; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
 20. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al.; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
 21. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
 22. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:258-62.

23. Olsson SB; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-8.
24. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al.; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-8
25. Mungall D. BIBR-1048 Boehringer Ingelheim. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3:905-907.
26. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15(suppl 1):9S–16S.
27. Eisert WG, Huel N, Stangier J, et al. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:1885–1889.
28. Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *Against. J Thromb Haemost* 2010; 8:627–630.
29. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kalebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Buller HR. 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 –2185.
30. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, 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.
31. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370:949 –956.
32. Di Pasquale G, Riva L. Profilassi cardioembolica 2011: siamo vicini al tramonto del warfarin? *G Ital Cardiol* Settembre 2011;12:556-564.
33. Wann S, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Update on Dabigatran. *JACC* 2011; 57. Published online Feb 14, 2011: <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2011.01.010v1>

34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
35. Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation in patients with low, moderate and high CHADS₂ score: a RE-LY subgroup analysis [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2010;55 (Suppl A):A1-E2.
36. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246-53.
37. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359:1715-1720.
38. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective hip replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359:1721-1726.
39. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, 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.
40. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-130.
41. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-873.
42. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-1702.
43. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-1476.
44. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-1530.
45. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765–2775.
46. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous

- thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controller trial. *Lancet* 2008;372:31–39.
47. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358: 2776–2786.
 48. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673–1680.
 49. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al, and the ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* September 8,2011;365:883-891.
 50. Fleming TR, Emerson S. Evaluating Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation -Regulatory Considerations. This article was published on October 5, 2011 at NEJM.org.
 51. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:1–22.
 52. 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.
 53. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, ADVANCE-2 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375:807– 815.
 54. Lassen, MR, Gallus A, Raskob GE et al for the ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-2498.
 55. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
 56. De Caterina R, Abbate R. Processo ai grandi trial. Lo studio Averroes. *G. Ital Cardiol* 2011;12(9):551-555.
 57. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011. Downloaded from nejm.org on September 14, 2011.
 58. Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, Puskas D et al. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip

replacement. A randomised double-blind dose-response study. *Thromb Haemost.* 2010 Sep;104(3):642-9.

59. Fuji et al. Edoxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement: the STARS E-3 trial. 21st International Congress of Thrombosis, July 6– 9 2010, Milano.
60. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-41.