

TERAPIA ANTITROMBOTICA: I NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI

GABRIELE CIONI, ROSSELLA MARCUCCI, ROSANNA ABBATE

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

SOMMARIO

Le eparine e gli antagonisti della vitamina K (AVK) sono stati i cardini della terapia anticoagulante per molte decadi. Questi agenti oggi disponibili hanno limitazioni che hanno spinto la ricerca verso nuovi farmaci che sono caratterizzati da un migliore profilo anticoagulante. Al momento, gli agenti diretti contro il fattore Xa e la trombina sono agli stadi più avanzati di sviluppo clinico. Con potenziali vantaggi, quali un profilo farmacologico prevedibile, un rapido inizio d'azione, una bassa probabilità di interazioni alimentari e farmacologiche, la possibilità somministrazione in dosi fisse e nessuna necessità di monitoraggio terapeutico, questi nuovi farmaci sono potenzialmente in grado di migliorare la gestione dei disordini tromboembolici.

Parole chiave: terapia anticoagulante orale, fattore x, trombina, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, trombosi.

Introduzione

I farmaci anticoagulanti fino ad oggi disponibili comprendono sia agenti parenterali che orali. Gli anticoagulanti parenterali a rapida efficacia sono solitamente utilizzati per il trattamento iniziale del tromboembolismo arterioso e venoso, mentre gli agenti orali sono impiegati per la terapia di lunga durata. Tra i primi, le eparine a basso peso molecolare (EBPM) hanno sostituito le eparine non frazionate pressoché in tutte le indicazioni, sia perché sono più facili da gestire sia perché

numerose metanalisi di trials clinici le hanno indicate come superiori e più sicure. Più recentemente, il fondaparinux, un inibitore indiretto di sintesi del fattore Xa, ha ottenuto l'autorizzazione per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) in pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore e, in alcuni Paesi tra cui l'Italia, anche in pazienti medici e chirurgici. Fondaparinux è anche stato autorizzato come alternativa all'eparina non frazionata o a basso peso molecolare per il trattamento iniziale del TEV e per i pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA). Sebbene EBPM e fondaparinux costituiscano importanti passi avanti, persistono alcune difficoltà nella gestione legate essenzialmente alla necessità della somministrazione sottocutanea una o due volte al giorno (1): questo ha stimolato lo sviluppo di farmaci parenterali a più lunga

Indirizzo per la corrispondenza

Dr. Gabriele Cioni
Center for Atherothrombotic Diseases
Department of Medical and Surgical Critical Area
University of Florence
Viale Morgagni, 85 - 50134 Florence
E-mail: gabriele.cioni@unifi.it

durata d'azione che possano essere somministrati per via sottocutanea una volta alla settimana, e soprattutto, di nuovi farmaci anticoagulanti attivi anche per via orale (2).

Per più di 60 anni, gli AVK, come il Warfarin, sono stati gli unici anticoagulanti orali disponibili, nonostante le loro molte limitazioni. Il loro lento inizio d'azione necessita di embricamento con farmaci anticoagulanti parenterali per almeno 5 giorni. Inoltre, hanno una ristretta finestra terapeutica ed una importante variabilità dose-risposta tra i pazienti, che riflette differenze alimentari legate all'assunzione di vitamina K, ai polimorfismi genetici negli enzimi deputati al metabolismo della vitamina K, e alla somministrazione di farmaci concomitanti che sopprimono o potenziano l'effetto anticoagulante degli AVK. Il continuo monitoraggio della coagulazione e l'aggiustamento della dose sono pertanto necessari ad assicurare il raggiungimento di un'adeguata risposta terapeutica (3). La necessità del frequente monitoraggio è non solo un disagio per il paziente ed un impegno per il medico, ma rappresenta un costo per il sistema sanitario nazionale.

Un anticoagulante ideale dovrebbe essere sia "efficace" almeno quanto gli AVK nel prevenire la formazione del trombo che "sicuro" per quanto riguarda il rischio di sanguinamento. Le proprietà di un tale farmaco ideale dovrebbero includere un'ampia finestra terapeutica, una relazione dose risposta prevedibile (che non necessita di monitoraggio laboratoristico), un rapido inizio e termine d'azione, la possibilità di impiego di un antidoto, minime interazioni alimentari e farmacologiche ed una chiara efficacia nei trials clinici in assenza di eventi avversi.

Due nuovi farmaci anticoagulanti orali, il Dabigatran, un inibitore diretto della trom-

bina, ed il Rivaroxaban, un inibitore diretto del Xa, sono già entrati in commercio in Italia per la profilassi del TEV e sono attesi per la terapia del TEV e la prevenzione trombotica della fibrillazione atriale (FA).

Obiettivi dei nuovi farmaci anticoagulanti

Quando si considerano i potenziali candidati come nuovi anticoagulanti orali, occorre prestare attenzione ai tre aspetti temporali della coagulazione, ovvero l'inizio, la propagazione e la terminazione. La maggior parte degli anticoagulanti finora disponibili inibisce più passaggi nella cascata della coagulazione, mentre i nuovi anticoagulanti riguardano selettivamente uno specifico fattore della coagulazione. Farmaci contro il fattore tissutale/complesso fattore VIIa impediranno l'inizio della coagulazione. La fase di propagazione può essere inibita da farmaci antagonisti dei fattori IXa o Xa, o dei loro rispettivi coenzimi, i fattori VIIIa e Va; infine, gli agenti contro la trombina possono impedire la formazione di fibrina (*Figura 1*).

Sebbene siano stati sviluppati e sottoposti a valutazione iniziale in clinica farmaci inibitori del fattore VIIa- fattore tissutale (4) così come del fattore IXa (5), gli agenti contro il fattore Xa e la trombina hanno raggiunto le fasi più avanzate di sviluppo clinico. Il fattore Xa è un affascinante target per la creazione di nuovi farmaci, data la sua posizione all'inizio della cascata comune della coagulazione. Quando legato al fattore Va, in presenza di calcio su un doppio strato fosfolipidico, forma il complesso protrombinasico e catalizza la conversione della protrombina a trombina. Il fattore Xa è inoltre il sito primario dell'amplificazione dell'attività serino-proteasica, così che per ogni molecola ne derivano approssimativamente 1000. L'inibizione

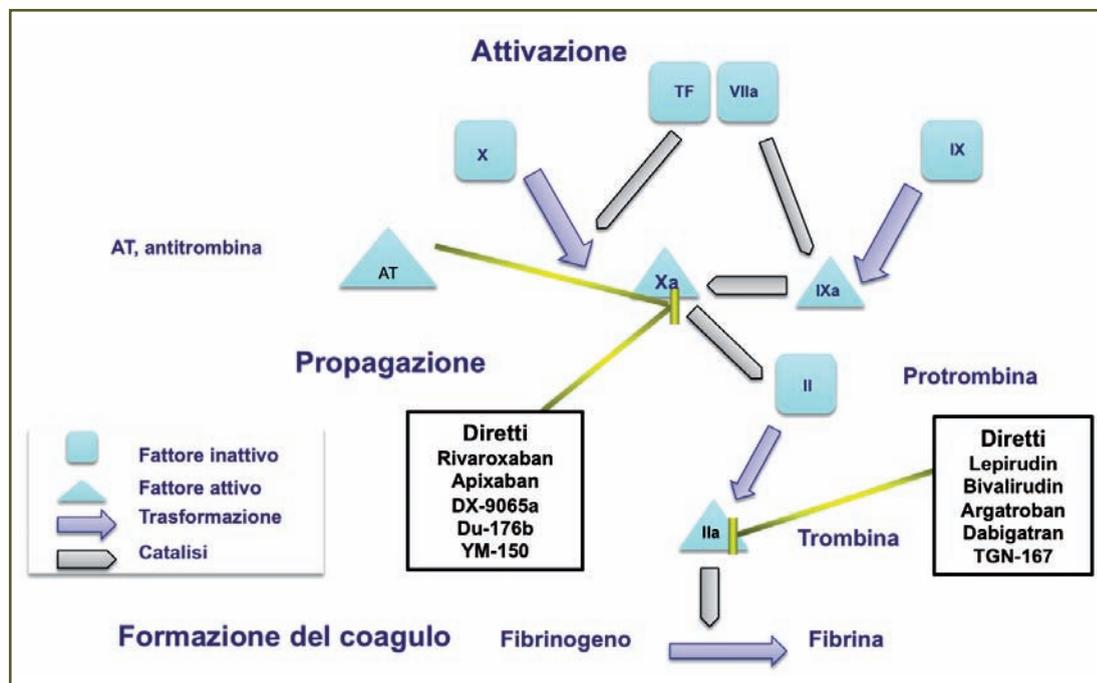


Figura 1 - Obiettivi dei nuovi farmaci anticoagulanti.

del fattore Xa può verificarsi sia attraverso il legame diretto della trombina al sito attivo del Xa, che indirettamente attraverso l'interazione con la trombina. Gli inibitori diretti del fattore Xa offrono il vantaggio di legare sia il fattore Xa libero che legato al complesso protrombinasico e, inoltre, penetrare nel trombo attivo limitando così la generazione di trombina (2). La trombina gioca un ruolo centrale come procoagulante, convertendo il fibrinogeno a fibrina, e attivando altri substrati, tra cui i fattori V, VIII, XI, XIII e il PAR-1 PAR-4. Gli inibitori diretti inibiscono la trombina legandosi direttamente all'esosito 1 della fibrina o al sito attivo della trombina, o entrambi (2).

Farmacologia dei nuovi anticoagulanti

Gli inibitori del fattore Xa includono inibitori ad azione indiretta, come idrapa-

rinux e SSR 126517, farmaci parenterali che aggrediscono il fattore Xa in maniera antitrombina-dipendente, e inibitori diretti, come gli agenti attivi per os, apixaban e rivaroxaban.

Gli inibitori diretti della trombina includono agenti ad uso parenterale, come la lepirudina, argatroban e bivalirudina, che hanno ottenuto l'approvazione per indicazioni cliniche limitate, quali la trombocitopenia indotta da eparina e gli interventi coronarici percutanei, ed un gruppo attivo per via orale, come dabigatran etexilato. La *tabella 1* mostra a confronto le principali caratteristiche farmacologiche dei nuovi farmaci anticoagulanti.

Idraparinux

Idraparinux, un pentasaccaride sintetico di seconda generazione, è un derivato ipermetilato del fondaparinux con una più lunga emivita plasmatica (circa 80 h). Idraparinux offre una completa biodi-

Tabella I

	Idraparinux	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran etexilate
Target	Fattore Xa	Fattore Xa	Fattore Xa	Trombina
Via di somministrazione	Sottocutanea	Orale	Orale	Orale
Frequenza di somministrazione	Una volta a settimana	Una volta al giorno	Due volte al giorno	Una o due volte al giorno
Profarmaco	No	No	No	Sì
Biodisponibilità	100%	>80%	>50%	6%
Picco plasmatico	1-3 ore	3 ore	3 ore	2 ore
Emivita	80 ore	9 ore	9-14 ore	14-17 ore
Via di escrezione	100% renale	66% renale, 34% epatica	25% renale, 75% epatica	80% renale, 20% epatica
Interazione farmacologica		Potenti inibitori di CYP3A4 e glicoproteina-P.	Potenti inibitori di CYP3A4 e glicoproteina-P.	Inibitori di pompa protonica; potenti inibitori e induttori di glicoproteina-P.
Antidoto	No*	No	No	No
Sicurezza in gravidanza	Sconosciuta	No	No	No

*Disponibile per idraparinux biotinilato.

sponibilità dopo iniezione sottocutanea, si lega solo all'antitrombina nel plasma e produce una risposta anticoagulante prevedibile. Di conseguenza, può essere somministrato per iniezione sottocutanea una volta alla settimana e non richiede monitoraggio. Come il fondaparinux, idraparinux non viene metabolizzato e viene escreto immutato per via renale. Pertanto, la dose deve essere ridotta in pazienti con insufficienza renale, ed è controindicato in pazienti con grave compromissione renale (6, 7). La sicurezza di idraparinux in gravidanza è incerta. Non sono disponibili antidoti per contrastare la sua attività anticoagulante. Per superare tale problema, è stato sviluppato SSR126517. Questo agente è la versione biotinilata di idraparinux, con le medesime caratteristiche farmacologiche. L'aggiunta della biotina permette una rapida reversibilità dell'effetto antico-

agulante dopo iniezione intravenosa di avidina, una proteina derivata dalle uova, che lega la biotina con alta affinità per formare un complesso stabile che viene escreto in pochi minuti attraverso il rene (8).

Rivaroxaban

Rivaroxaban, un derivato oxazolidinico, è un potente e selettivo inibitore del fattore Xa (9). Si lega al sito attivo del fattore Xa e inibisce l'enzima in maniera reversibile e competitiva, indipendentemente dal fatto che il fattore Xa sia libero o legato nel complesso protrombinasico (10). Rivaroxaban viene ben assorbito dal tratto gastrointestinale con una biodisponibilità superiore all'80%, in assenza di competizione con gli alimenti. Il picco plasmatico si raggiunge in circa 3 h. La sua emivita terminale è di circa 5-9 h in soggetti giovani, 11-13 h nell'anziano. Rivaroxaban ha un duplice

meccanismo di escrezione: circa il 66% è escreto per via renale, mentre il rimanente per via fecale. L'escrezione intestinale di rivaroxaban sembra essere mediata, almeno in parte, dalla glicoproteina-P, una proteina di trasporto, dato che inibitori potenti di tale proteina ne incrementano i livelli plasmatici. Della parte trovata nelle urine, il 30-40% riflette il farmaco immo-dificato, che viene escreto attraverso una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare, mentre il rimanente riflette la porzione metabolizzata. A causa della clearance renale, rivaroxaban deve essere usato con attenzione nei pazienti con insufficienza renale. Rivaroxaban viene metabolizzato nel fegato attraverso il CYP 3A4, CYP 2J2 e attraverso meccanismi CYP-indipendenti. È controindicato pertanto in pazienti con grave compromissione epatica poichè l'inattivazione metabolica può essere alterata. Deve essere posta, inoltre, molta attenzione in pazienti che ricevono in trattamento potenti inibitori sia di CYP3A4 e glicoproteina P, come ketoconazolo e ritonavir, poichè la ridotta clearance fecale e renale può potenziarne l'effetto anticoagulante (11). Rivaroxaban causa l'allungamento di PT e aPTT in modo concentrazione-dipendente ed ha una sensibilità maggiore per il PT. Questi parametri tuttavia non sono utili per la misurazione degli effetti farmacodinamici di rivaroxaban, poichè il tipo di reagenti utilizzati influenza la reattività di rivaroxaban. Inoltre, la conversione dei valori di PT in secondi all'INR non può essere applicata a rivaroxaban poichè l'INR è calibrato e validato esclusivamente per gli AVK. Recentemente, una metodica anti-fattore Xa che usa calibratori di plasma contenenti rivaroxaban è stata sviluppata e potrebbe costituire il metodo ottimale per determinare la concentrazione plasmatica di rivaroxaban (12).

Apixaban

Apixaban è un inibitore selettivo e reversibile del fattore Xa e, come rivaroxaban, inibisce il fattore Xa sia legato al complesso protrombinasico che libero. Il farmaco viene assorbito dal tratto gastrointestinale con biodisponibilità superiore al 50%, ed il picco plasmatico viene raggiunto in 3 h. Con dosi ripetute, l'emivita terminale è circa 9-14 h. Apixaban prolunga l'INR e l'aPTT in maniera concentrazione dipendente. Comunque, il suo effetto su questi tests è minimo a concentrazioni terapeutiche (13).

Dabigatran etexilato

Il dabigatran etexilato è un profarmaco orale che, dopo assorbimento nel tratto gastrointestinale, viene convertito da esterasi nel suo metabolita attivo, dabigatran, un inibitore diretto e reversibile della trombina (14). Poichè la bioconversione di dabigatran etexilato a dabigatran comincia nell'intestino, il farmaco entra nella vena porta come combinazione di profarmaco e farmaco attivo; una volta nel fegato, la conversione del profarmaco viene completata e circa il 20% viene coniugato ed escreto attraverso le vie biliari. Il citocromo P450 non ha ruolo in questo metabolismo, pertanto il rischio di interazioni farmacologiche è basso (15). Poiché la biodisponibilità del dabigatran etexilato è solo circa il 6%, devono essere somministrate dosi relativamente alte di farmaco per assicurare concentrazioni plasmatiche adeguate. L'assorbimento di dabigatran etexilato nello stomaco e nel piccolo intestino dipende dal suo contenuto acido. Pertanto, per promuovere un tale microambiente, il farmaco viene fornito in capsule contenenti acido tartarico. L'assorbimento del farmaco viene ridotto del 20-25% se il dabigatran è somministrato a pazienti in terapia con inibitori della pompa protonica. Il picco pla-

smatico del dabigatran è raggiunto circa 2 h dopo la somministrazione di dabigatran etexilato e l'emivita del dabigatran è circa 8 h dopo una singola dose e sale a 14-17 h dopo somministrazioni multiple. Circa l'80% del dabigatran circolante viene escreto non modificato nelle urine; pertanto, le concentrazioni plasmatiche aumentano in pazienti con insufficienza renale ed il farmaco è controindicato in tali pazienti. Per l'effetto di Dabigatran sulla conversione, mediata dalla trombina, del fibrinogeno a fibrina essa causa un allungamento di tutti i test di coagulazione di routine. L'effetto anticoagulante massimo si ottiene entro 2 ore dall'assunzione di dabigatran e si mantiene a circa il 50% dopo 12 ore. Diversamente da ciò che succede con gli AVK, l'interpretazione dei test di coagulazione nei pazienti che assumono dabigatran deve essere fatta in relazione al tempo del prelievo e a quello della somministrazione del farmaco. L'aPTT non è una misura sensibile poichè dà solo una misura qualitativa e non quantitativa dell'attività anticoagulante. Il PT è influenzato poco da dabigatran con un modesto allungamento alle concentrazioni terapeutiche. Come con altri inibitori della trombina, l'Ecarin Clotting Time è più sensibile ed accurato: è stato dimostrato che il test Hemoclot Thrombin Inhibitor Assay (Hyphen Biomed, France) può dare una misura dell'assetto coagulativo in emergenza in presenza di dabigatran. Questo test può essere calibrato con irudina o dabigatran liofilizzato (16).

Studi clinici con i nuovi anticoagulanti

Idraparinux

Idraparinux è stato valutato nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e nell'embolia polmonare (EP), nella durata della profilassi secondaria al TEV

e nella prevenzione a lungo termine dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale. Il trial di fase III Van Gogh ha confrontato l'idraparinux sottocutaneo alla dose di 2,5 mg una volta a settimana con LMWH o UFH seguita da 3-6 mesi di terapia con gli AVK per il trattamento dei pazienti con trombosi venosa profonda o embolia polmonare (17). Nei pazienti con TVP, l'obiettivo di efficacia, l'incidenza di recidive di TEV a 3 mesi, era simile per i due gruppi (2,9% e 3,0%, rispettivamente). A 3 mesi, i sanguinamenti minori erano meno frequenti in corso di terapia con idraparinux che per i trattamenti convenzionali (4,5%-7,0%; $p=0,004$). Nei pazienti con EP, idraparinux era meno efficace della terapia anticoagulante a 3 mesi. Così, l'incidenza di recidiva di TEV era del 3,4% in quelli trattati con idraparinux e 1,6% in chi assumeva AVK. L'incidenza di sanguinamenti clinicamente rilevanti a 3 mesi nei pazienti trattati con idraparinux o con terapia convenzionale era rispettivamente del 5,8% e 8,2% (17). I risultati di efficacia discordanti nei trials di TVP ed EP sottolineano l'importanza di adeguati livelli di anticoagulazione per il trattamento iniziale della EP a causa della precocità del maggior numero di recidive nei pazienti trattati con idraparinux. Questi rilievi suggeriscono che i pazienti con EP richiedono livelli più alti di idraparinux rispetto ai pazienti con TVP; comunque, la sicurezza di alte dosi di trattamento è ancora da stabilire. L'efficacia a lungo termine della terapia con idraparinux è stata valutata nel trial Van Gogh, che ha arruolato pazienti dai trials di EP e TVP che avevano ricevuto 6 mesi di trattamento ad idraparinux o con un AVK (18). I pazienti sono stati randomizzati per 6 mesi di trattamento ad idraparinux sottocute alla dose di 2,5 mg una volta la settimana o a placebo. Rispetto al placebo, idraparinux era più efficace nel ridurre l'inciden-

za di recidive tromboemboliche (dal 3,7% all'1,0%; $p=0,002$), ma era associato con un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori (1,9% nel gruppo idraparinix, inclusi 3 sanguinamenti intracranici fatali, rispetto a nessun sanguinamento nel gruppo placebo; $p=0,001$) (18).

Il trial Amadeus in pazienti con fibrillazione atriale è stato interrotto dopo la randomizzazione di 4576 pazienti a causa dell'aumento dei sanguinamenti clinicamente rilevanti e sanguinamenti intracranici con idraparinix rispetto agli antagonisti della vitamina K (19,7% contro 11,3% e 1,1% contro 0,4% rispettivamente) (19). Di conseguenza, è stato sviluppato SSR 126517. Non è chiaro comunque quanto la reversibilità dell'effetto di idraparinix attraverso biotinilazione migliorerà il profilo di rischio-beneficio del farmaco stesso. La bioequipotenza di SSR 126517 confrontata con una dose equimolare di idraparinix è stata valutata in un trial clinico nel trattamento di TVP sintomatica senza EP (EQUINOX trial). Al momento, SSR 126517 è ancora sotto valutazione in pazienti con EP che sono trattati inizialmente con enoxaparina (CASSIOPEA trial). Infine, un regime terapeutico con la dose di SSR 1265517 aggiustata per le caratteristiche dei pazienti (età e funzione renale), che potrebbe preservare l'efficacia in assenza di rischio emorragico, è al momento in via di valutazione in pazienti con fibrillazione atriale.

Rivaroxaban

Ad oggi, l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban per la profilassi e il trattamento del tromboembolismo venoso sono state valutate in fase II e fase III, coinvolgendo oltre 24.000 pazienti. Inoltre, rivaroxaban è in corso di valutazione per il trattamento della EP, la prevenzione secondaria dopo sindromi coronariche acute; ed è conclu-

so lo studio di prevenzione di ictus ed embolia nei pazienti con fibrillazione atriale. Quattro studi di fase III, gli studi RECORD 1-4, sono stati disegnati per valutare l'efficacia di rivaroxaban somministrato alla dose di 10 mg una volta al giorno a partire 6-8 ore dopo l'intervento nella prevenzione del TEV in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica (20-23). Gli studi clinici RECORD 1 e 2, che hanno studiato pazienti sottoposti a sostituzione totale dell'anca, hanno confrontato rivaroxaban somministrato per 5 settimane con enoxaparina 40 mg somministrata una volta al giorno a partire dalla sera prima dell'intervento per 5 settimane (RECORD 1) (20) o per 10-14 giorni seguita da placebo (RECORD 2) (21). Nel RECORD 3 e 4, pazienti sottoposti a sostituzione totale del ginocchio sono stati randomizzati per ricevere profilassi per 10-14 giorni con rivaroxaban nel postoperatorio o con enoxaparina 40 mg una volta al giorno a partire dalla sera prima dell'intervento (RECORD 3) (22), o enoxaparina 30 mg due volte al giorno a partire 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico (RECORD 4) (23). Tutti e quattro gli studi hanno dimostrato che rivaroxaban è significativamente più efficace rispetto ad enoxaparina nella profilassi del TEV a seguito di sostituzione totale dell'anca o del ginocchio. L'incidenza di eventi emorragici maggiori e non maggiori è risultata simile tra i due gruppi. Su tutti i pazienti randomizzati che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco in doppio cieco è stato valutato l'effetto di rivaroxaban sul TEV sintomatico (TVP o EP) e sulla morte e sul sanguinamento (24). Questi risultati sono stati analizzati al giorno 12 ± 2 in pieno trattamento attivo (cioè durante il periodo di enoxaparina controllato comune a tutti gli studi, per consentire la comparazione imparziale di rivaroxaban con enoxaparina), e per la durata complessiva dello studio

(periodo di trattamento previsto e 30-35 giorni di *follow-up*). Questa analisi ha dimostrato che, nei regimi testati, rivaroxaban ha ridotto la frequenza di importanti eventi clinici rispetto all'enoaparina, senza alcun aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica. L'efficacia di rivaroxaban per il trattamento di TEV è stata valutata in due studi di fase II. Lo studio randomizzato ODIXa-TVP su 613 pazienti con TVP prossimale sintomatica senza EP a 3 mesi in terapia con rivaroxaban (a dosi di 10, 20, o 30 mg una volta al giorno o 40 mg due volte al giorno) o terapia standard (EBPM seguita da AVK) (25). L'endpoint primario di efficacia, cioè un miglioramento dei risultati della valutazione ecografica ripetuta a 21 giorni e nessuna evidenza di recidiva di tromboembolia venosa, è stato raggiunto nel 59,2% di quelli in terapia con rivaroxaban e nel 45,9% di quelli indicati in terapia anticoagulante convenzionale. L'incidenza di sanguinamento maggiore e minore e risultava aumentata con dosi crescenti di rivaroxaban (range: 5,0%-11,6%) rispetto ai pazienti trattati con EBPM/AVK (6,3%) (25). Nello studio Einstein-TVP sono stati randomizzati 543 pazienti con TVP prossimale sintomatica senza EP a 3 mesi di terapia con rivaroxaban una volta al giorno (a dosi di 20, 30 o 40 mg) o AVK (26). L'end point primario di efficacia, cioè la valutazione di recidiva di tromboembolismo venoso sintomatico e l'aumento delle dimensioni del trombo, si è verificato nel 6% dei pazienti randomizzati che ricevevano rivaroxaban e nel 9,9% di quelli sottoposti a terapia convenzionale. L'incidenza di sanguinamento clinico rilevante si è verificato nel 2,2%-6,0% dei pazienti nel gruppo Rivaroxaban e nel 8,8% dei pazienti in terapia standard, senza alcuna significatività dose-risposta per sanguinamento. Non c'era evidenza

di relazione tra dose-risposta ed efficacia con rivaroxaban in entrambi i trials. Tuttavia, l'aumento del rischio di sanguinamento dose-dipendente è stato riportato nello studio ODIXa DVT indicando così che una somministrazione di due volte al giorno di rivaroxaban potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento. Sulla base dei risultati di questi trials, in studi di fase III per la valutazione di rivaroxaban nel trattamento iniziale e prolungato di TEV e per la prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale (ROCKET-AF) si utilizza la dose di 20 mg una volta al giorno. Il ROCKET-AF è uno studio randomizzato, doppio cieco, disegnato per stabilire la non inferiorità di rivaroxaban rispetto al warfarin nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che hanno una storia di ictus o con almeno due ulteriori fattori di rischio indipendente per ictus. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 20 mg di rivaroxaban una volta al giorno, o una dose di warfarin aggiustata per un INR di 2,5 (range 2,0-3,0) utilizzando apparecchi point-of-care che dispensano valori di INR veri o falsi, a seconda dell'assegnazione farmacologica. L'end-point primario di efficacia è composto da tutte le cause di ictus e di embolia periferica. L'end point primario di sicurezza è composto dai sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti. Più di 14.000 pazienti sono stati randomizzati in 45 Paesi e seguiti fino ad osservare 405 eventi. I pazienti arruolati erano ad alto rischio (55% con ictus precedente e 90% con ipertensione): il 90% aveva un CHADS₂ score ≥ 3 . I risultati, presentati all'AHA nel 2010 e non ancora disponibili come pubblicazione per esteso, mostrano una riduzione dell'end point primario (1,71% vs 2,16%) con un risultato significativo in termini di non inferiorità al warfarin. Nell'analisi "intention to treat" non viene raggiunta la significativa

superiorità del rivaroxaban al warfarin. Per quanto riguarda i sanguinamenti, le frequenze di sanguinamenti maggiori e minori sono risultate simili nei due bracci (14,91% vs 14,52%), con un numero significativamente minore di sanguinamenti totali (0,24% vs 0,48%) e di emorragia intracranica (0,49% vs 0,74%) nel gruppo che riceveva rivaroxaban.

Apixaban

Allo stato attuale, l'efficacia e la sicurezza dell'apixaban per la profilassi e il trattamento del TEV è in corso di valutazione in studi di fase II e fase III che hanno coinvolto circa 25.000 pazienti. Sono in corso ulteriori studi su più di 20.000 pazienti per la valutazione in prevenzione secondaria in sindromi coronariche acute e la prevenzione di ictus in pazienti con fibrillazione atriale. Nel trial di fase II APROPOS, apixaban è stato in grado di prevenire più casi di TVP, EP e di morte dopo la sostituzione totale dell'articolazione del ginocchio (27). Nello studio di fase II Botticelli-TVP, 520 pazienti con TVP prossimale sono stati randomizzati per un periodo di trattamento di 3 mesi ad apixaban (a dosi di 5 o 10 mg due volte al giorno o 20 mg una volta al giorno) o terapia anticoagulante convenzionale con EBPM o fondaparinux seguito da AVK (28). L'end point primario di efficacia, riguardante la recidiva di tromboembolia venosa e l'aumento della dimensione del trombo, si è verificato nel 6,0%, 5,6% e 2,6% dei pazienti trattati con apixaban a dosi di 5 o 10 mg due volte al giorno o 20 mg una volta al giorno, rispettivamente, e nel 4,2% di quelli trattati con terapia convenzionale. Sanguinamenti clinicamente rilevanti si sono presentati nell'8,6%, 4,5% e 7,3% tra i gruppi di apixaban, rispettivamente, e 7,9% in quelli in terapia convenzionale (28). Sulla base di questi risultati, studi di fase III stanno

valutando sia un regime terapeutico di 2,5 che di 5 mg due volte al giorno di apixaban per il trattamento iniziale e prolungato di TEV. Apixaban è stato testato anche come trattamento aggiuntivo per i pazienti con sindromi coronariche acute nello studio di sicurezza in fase II APPRAISE-1 (29). Somministrato in associazione con la terapia antiaggregante attualmente raccomandata, apixaban sembrava essere più sicuro a basse dosi (2,5 mg due volte al giorno), mentre i gruppi a 10 mg due volte al giorno e a 20 mg una volta al giorno sono stati interrotti precocemente a causa di un aumento totale dei sanguinamenti (29). Sulla base dei risultati dei trial di fase II, sono in corso altri studi clinici di fase II e III. Lo studio ADOPT sta valutando la monosomministrazione giornaliera di apixaban a 2,5 mg per un mese rispetto alla enoxaparina per la prevenzione del TEV. I tre studi ADVANCE hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di apixaban (2,5 mg due volte al giorno) confrontato con enoxaparina in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore. I risultati preliminari per ADVANCE-1 non sono riusciti a mostrare (statistica) non-inferiorità rispetto ad enoxaparina. Nell'ADVANCE 2, 1529 pazienti sottoposti a protesi di ginocchio sono stati randomizzati a ricevere apixaban 2,5 mg due volte/die (iniziando 12-24 ore dopo chirurgia) o enoxaparina 40 mg/die (iniziando 12 ore prima della chirurgia) per un totale di 10-14 giorni. Complicanze trombotiche si sono verificate nel 15% del gruppo apixaban rispetto al 24% del gruppo enoxaparina senza aumento del rischio emorragico (5% vs 4%) (30). L'ADVANCE 3 ha randomizzato apixaban 2,5 mg due volte/die o enoxaparina 40 mg/die (12 ore prima di chirurgia) 5407 pazienti sottoposti a sostituzione dell'anca. Complicanze trombotiche si sono verificate nell'1,4% di pazienti in apixaban e nel 3,9% di pazien-

ti in enoxaparina. [RR con apixaban: 0,39 (0,22-0,54) $p < 0,001$ per non inferiorità e superiorità]. Sanguinamenti maggiori e minori si sono registrati nel 4,8% del gruppo apixaban e nel 5% nel gruppo enoxaparina (31).

AVERROES e ARISTOTLE sono due studi di fase III sulla prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. AVERROES ha confrontato Apixaban contro l'aspirina in uno studio di superiorità sulla prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale a rischio moderato o in cui gli AVK sono controindicati o rifiutati, mentre Aristotele è uno studio di non inferiorità in fase III, che confronta apixaban con warfarin per la prevenzione dell'ictus in pazienti ad alto rischio con fibrillazione atriale. In ARISTOTLE sono stati randomizzati 18.206 pazienti da più di 1.000 Centri in 40 Paesi. I pazienti sono stati assegnati casualmente, secondo un rapporto di 1:1, a ricevere apixaban o AVK, in doppio cieco. La dose di warfarin (o placebo) è stata aggiustata per ottenere un target di INR di 2,5 (range tra 2 e 3). La durata minima del trattamento è di 12 mesi, fino ad un massimo di 4 anni. L'obiettivo secondario di ARISTOTLE è determinare la superiorità di apixaban rispetto al warfarin nella prevenzione di ictus (ischemico ed emorragico) ed embolia sistemica, e per tutte le cause di morte. AVERROES è uno studio doppio cieco, evento guidato, che ha valutato la superiorità di 5 mg di apixaban in duplice somministrazione giornaliera, rispetto a 81-324 mg di ASA in unica somministrazione giornaliera in pazienti non candidabili alla terapia con AVK affetti da FA e almeno un fattore di rischio per ictus. L'end point primario di efficacia è costituito da ictus ed embolia sistemica, mentre l'end point primario di sicurezza è il sanguinamento maggiore. La frequenza dell'end point primario è risultata signifi-

cativamente inferiore nel gruppo Apixaban (1,6% per anno) rispetto a quello del gruppo ASA (3,7% per anno); la frequenza di eventi è superiore a quella ottenuta nei pazienti arruolati nello studio RE-LY che ricevevano 150 mg di Dabigatran (1,11% per anno) e di poco superiore rispetto a chi riceveva 110 mg di Dabigatran (1,53% per anno). Gli autori sottolineano che vi è una riduzione assoluta del 5,8% degli eventi di stroke o embolie sistemiche nei pazienti ad alto rischio, ma si può osservare che in quelli a basso rischio (CHADS2 score 0 erano il 14,8% e score 1 il 21%) le differenze sono modeste passando dall'1,6% per anno allo 0,9% per anno, pari ad una riduzione assoluta di 0,7% per anno, che non si accompagna ad aumento di eventi emorragici. Si osserva in questo studio che le donne che ricevono ASA hanno un rischio di eventi trombotici nettamente superiore rispetto agli uomini (4,9% per anno versus 2,7% per anno), con riduzione assoluta del 3% per anno verso l'1,3% per anno. Così pure la riduzione assoluta di eventi trombotici è circa doppia -2,4% per anno nei pazienti che ricevevano 81 mg/die di ASA rispetto a chi riceveva dosaggi superiori (-1,3% per anno). Nello studio AVERROES la frequenza di infarti del miocardio nel gruppo apixaban (0,8% per anno) è sovrapponibile ad ASA (0,9% per anno), ma è più alta, in un confronto indiretto, rispetto al warfarin (0,53% per anno) nello studio RE-LY in cui i pazienti erano a rischio vascolare più elevato. La frequenza di eventi emorragici maggiori è solo lievemente superiore nel gruppo Apixaban (1,4% per anno) rispetto ad ASA (1,3%) nell'analisi ITT, ma tale differenza è più marcata, seppure non in maniera statisticamente significativa, nell'analisi on treatment (1,4% per anno versus 0,9% per anno); così pure sono più frequenti gli eventi emorragici non maggiori ma clinicamente rilevanti

(3,1% per anno versus 2,7% per anno) e quelli minori (6,3% per anno versus 5% per anno) che lo sono in maniera statisticamente significativa (hazard ratio con apixaban 1,24-1-1,53 $P < 0,05$).

Dabigatran etexilato

Nello studio BISTRO I, dabigatran etexilate ha dimostrato un'accettabile sicurezza terapeutica con dosi comprese tra 12,5 mg e 300 mg due volte al giorno (32). Ci sono stati sanguinamenti in due pazienti, che avevano bassi livelli di clearance della creatinina (< 50 ml/min) a dosi superiori a 300 mg due volte al giorno (31). Di conseguenza, nel BISTRO II (dabigatran etexilate paragonato ad enoxaparina per la prevenzione di eventi TEV in seguito a completa sostituzione chirurgica di ginocchio o di anca) sono stati paragonati ad enoxaparina quattro diversi dosaggi di dabigatran etexilate, con una significativa riduzione degli eventi TEV nei pazienti che ricevevano 150 mg due volte al giorno, 300 mg una volta al giorno, e 225 mg due volte al giorno, con un'aumentata incidenza dei sanguinamenti maggiori osservata nel gruppo di 300 mg in unica somministrazione giornaliera (4,7%) (33). Lo studio REMODEL ha confrontato, in pazienti sottoposti a sostituzione totale di ginocchio, 75 o 100 mg di dabigatran etexilato dopo 1-4 h dall'intervento seguite da 150 o 220 mg una volta al giorno, rispettivamente, con enoxaparina 40 mg (12 h prima della chirurgia) e poi una sola volta al giorno (12-24 h dopo l'intervento) (34). L'outcome di efficacia primario (recidiva di TEV, TVP distale e prossimale dimostrate ecograficamente, TEV sintomatico e tutte le cause di morte in un periodo di trattamento di 6-10 giorni) si è verificato con la stessa incidenza nei pazienti che ricevevano 2 dosi di dabigatran etexilate (36,4% nel gruppo a 220 mg e 40,5% nel

gruppo a 150 mg) o enoxaparina (37,7%); entrambe le dosi dell'agente orale soddisfacevano i precedenti criteri di non inferiorità. L'incidenza dei principali endpoint di sicurezza e di sanguinamenti maggiori era bassa e simile nei tre gruppi in assenza di significative differenze di incremento di enzimi epatici (34). Lo studio RENOVATE ha dimostrato che dosi da 150 o 220 mg di dabigatran etexilate non erano inferiori ad un regime di enoxaparina di 40 mg per un lungo periodo (28-35 giorni) di profilassi dopo sostituzione totale dell'anca (35). Un altro studio di fase III su dabigatran etexilato per la profilassi della TVP in seguito a sostituzione totale di ginocchio, REMOBILIZE, usava identici dosaggi che nel REMODEL, ma l'iniziale dose dimezzata veniva somministrata 6-12 h dall'intervento e il farmaco di paragone, enoxaparina alla dose di 30 mg due volte al giorno, veniva somministrato soltanto nel post-operatorio (secondo il protocollo più utilizzato nel Nord America) (36). L'endpoint primario era lo stesso che nel REMODEL, ma i pazienti trattati con dabigatran etexilato a dosi di 150 e 220 mg avevano un'incidenza di TEV del 33,7% e del 31,1%, rispettivamente, che sono significativamente più elevati rispetto ai regimi con enoxaparina (25,3%) (36).

Nello studio REMOBILIZE dabigatran etexilate non aveva dimostrato "non-inferiorità" rispetto all'enoxaparina secondo il protocollo del Nord America. È stata eseguita, combinando RE-MODEL e RENOVATE e successivamente includendo anche RE-MOBILIZE, una meta-analisi su dati di efficacia e sicurezza per la dose raccomandata di dabigatran etexilato, 220 mg una volta al giorno, per la profilassi della TVP dopo chirurgia ortopedica (37). Non sono state riscontrate significative differenze tra dabigatran etexilato ed enoxaparina negli end-point analizzati, sia con-

siderando l'analisi dei due trial ($p>0,15$), che combinando tutti e tre i trial ($p>0,30$). La riduzione del rischio per gli end-point riguardanti il TEV e tutte le cause di mortalità era 0,95 [95% CI 0,82-1,10] e 1,05 [95% CI 0,87-1,26] nell'analisi dei due e tre trial, rispettivamente. Le meta-analisi di RE-MODEL e RE-NOVATE supportano le conclusioni dei singoli trial sulla non-inferiorità del dabigatran etexilato rispetto a 40 mg giornalieri di enoxaparina, con un equivalente profilo di sicurezza. Le meta-analisi di tutti i tre trial non hanno riscontrato differenze significative tra i trattamenti nei vari end-point analizzati (37). Sono tuttora in corso studi di fase III per valutare il ruolo di dabigatran etexilato per il trattamento e la prevenzione secondaria del TEV sintomatico (RE-COVER, RE-MEDY, e RESONATE). Per la prevenzione dell'ictus in pazienti affetti da fibrillazione atriale, lo studio di fase II PIETRO è stato condotto su 502 pazienti, randomizzati a ricevere differenti dosaggi di dabigatran da solo o in combinazione con l'aspirina (81 o 325 mg) o AVK (38). Questo studio clinico non ha riscontrato grave epatotossicità, con solo una piccola frazione di pazienti (0,9%) in cui si era osservato un aumento delle transaminasi, giustificando così la selezione del dosaggio per i successivi trial (38).

Lo studio RELY, disegnato principalmente per stabilire la sicurezza e l'efficacia di dabigatran nella prevenzione dell'ictus in 18.113 pazienti con FA rispetto alla terapia standard, ha dimostrato la maggiore efficacia di dabigatran etexilato (2x150 mg/giorno) e un minor rischio di emorragia intracranica, rispetto alla terapia con warfarin. Il dosaggio massimo di dabigatran, (2x150 mg/giorno), è risultato più efficace del warfarin nella prevenzione dell'ictus, mentre il dosaggio più basso (2x110 mg/giorno) è risultato equivalente

per efficacia al warfarin, ma significativamente più sicuro. La frequenza dell'outcome primario (ictus o embolia periferica) è risultata del 1,69%/aa nel gruppo warfarin rispetto all'1,53% aa nel gruppo dabigatran 110 mg [R.R. 0,91 (0,74-1,11; $p<0,0001$ per la non-inferiorità). Sanguinamenti maggiori si sono verificati nel 3,36% aa nel gruppo warfarin e nel 2,71% aa nel gruppo dabigatran 110 mg ($p=0,003$) e nel 3,11% aa nel gruppo dabigatran 150 mg ($p=0,31$).

Nuovi anticoagulanti: potenziali vantaggi nella gestione della terapia

Inibitori selettivi del fattore Xa e della trombina sono potenzialmente più efficaci, sicuri e di facile utilizzo rispetto ai farmaci correnti. La maggiore necessità nella terapia anticoagulante è la sostituzione degli AVK con agenti attivi per via orale, somministrabili in dosi fisse senza bisogno di monitoraggio. Tutti i nuovi inibitori del fattore Xa e della trombina raggiungono rapidamente concentrazioni efficaci con piccolo plasmatico raggiunto entro le 2-4 ore. Così, questi nuovi agenti potranno essere impiegati nelle fasi iniziali di trattamento al posto degli anticoagulanti parenterali. Con un profilo farmacologico prevedibile che permette un dosaggio fisso, bassa propensione all'interazione farmacologica e con gli alimenti e nessuna necessità di monitoraggio, i nuovi farmaci anticoagulanti offriranno vantaggi rispetto agli AVK per la terapia di lunga durata del TEV o nella terapia cronica della FA. Mentre non sono ancora disponibili dati ufficiali sul costo-beneficio, la possibilità di evitare un monitoraggio intensivo, come richiesto per gli AVK, così come una minor tendenza ad andare incontro ad errori sull'aggiustamento del dosaggio, da cui ne deriva una minor incidenza di effetti collaterali, dovrebbero

esitare in un significativo miglioramento della qualità di vita del paziente e nella sensibile riduzione dei costi.

Per quanto riguarda i nuovi farmaci anticoagulanti parenterali, idraparinux e la controparte biotinilata, SSR 126517, hanno il vantaggio della singola somministrazione settimanale. Se una più alta dose di SSR 126517 si dimostrerà di pari efficacia e sicurezza rispetto al trattamento standard della EP, il farmaco potrà essere una interessante alternativa alla LMWH o al fondaparinux per il trattamento iniziale del TEV. Così una singola iniezione sottocutanea di SSR 126517 potrebbe offrire una copertura anticoagulante in attesa di risposta terapeutica ai VKAs, semplificando la gestione dei pazienti incapaci di autosomministrazione. Con la singola somministrazione settimanale per iniezione sottocutanea e nessuna necessità di monitoraggio, SSR 126517 può inoltre avere un ruolo nella gestione a lungo termine del VTE una volta provata la sua efficacia e sicurezza nei trials di fase 3. D'altra parte, la disponibilità di inibitori del Xa o della trombina a più breve durata d'azione potrebbe limitare la necessità per un agente parenterale a lunga durata d'azione.

La disponibilità di antidoti sicuri di rapido effetto rimane un punto critico nell'uso clinico dei nuovi farmaci. Questo è particolarmente significativo per i farmaci con una lunga emivita, come idraparinux. Lo sviluppo della versione biotinilata di idraparinux potrebbe sopperire a tale limite. Sebbene ancora studiata a fondo, la dialisi potrebbe essere verosimilmente in grado di filtrare gli inibitori del Xa e della trombina, in quanto molecole di piccole dimensioni.

Sebbene i nuovi anticoagulanti siano stati disegnati per essere somministrati senza monitoraggio, ci sono condizioni in cui la misurazione del loro effetto anticoagulan-

te può essere utile in corso di emorragia o per raggiungere un adeguato aggiustamento della dose. Per esempio, il monitoraggio può rendersi necessario in pazienti con alterazione della funzione epatica o renale, o in relazione alle terapie concomitanti che possono alterare il metabolismo dell'anticoagulante. SSR 126517 può essere monitorato usando saggi di anti-Xa, ma test devono essere valutati usando tale farmaco come standard. Il monitoraggio pertanto è al momento più complicato per gli inibitori orali del fattore Xa e della trombina. Questi agenti hanno effetti variabili sui tests di routine, e nessuno di questi tests fornisce una buona indicazione sul livello dei farmaci. Il test di inibizione del Xa può essere utile a monitorare l'attività dei farmaci anti Xa. Questi temi dovranno essere affrontati con il procedere dello sviluppo dei nuovi anticoagulanti.

Infine, un punto critico dei nuovi anticoagulanti potrà essere la difficoltà di mantenere per i lunghi trattamenti una adeguata compliance in assenza di monitoraggio di routine, in particolare quando sia necessaria una duplice somministrazione giornaliera. Resta da considerare, infine, che i costi dei nuovi anticoagulanti possono costituire un potenziale ostacolo al loro utilizzo, anche se la valutazione farmacoeconomica deve considerare i costi diretti e indiretti dei trattamenti oggi disponibili (39).

Conclusioni e prospettive future

I dati attuali indicano che sia il Xa che la trombina sono buoni obiettivi dei nuovi farmaci anticoagulanti orali. Grazie alle loro proprietà farmacologiche, i nuovi anticoagulanti orali rappresentano un'alternativa terapeutica attraente ai farmaci attualmente impiegati, e la loro disponibilità nella pratica clinica renderà più sicura e

più agevole la possibilità di realizzare una adeguata terapia e profilassi del tromboembolismo arterioso e venoso.

Bibliografia

- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 141S-159S.
- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 234S-256S.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 160S-198S.
- Lee A, Agnelli G, Büller H et al. Dose-response study of recombinant factor VIIa/tissue factor inhibitor recombinant nematode anticoagulant protein c2 in prevention of postoperative venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement. *Circulation*. 2001; 104: 74-8.
- Eriksson BI, Dahl OE, Lassen MR et al. Fixit Study Group. Partial factor IXa inhibition with TTP889 for prevention of venous thromboembolism: an exploratory study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 457-63.
- Walenga JM, Jeske WP, Fareed J. Short- and long-acting synthetic pentasaccharides as antithrombotic agents. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14: 847-58.
- Veyrat-Follet C, Vivier N, Trelu M et al. The pharmacokinetics of idraparinux, a long-acting indirect factor Xa inhibitor: population pharmacokinetic analysis from Phase III clinical trials. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 559-65.
- Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007; 16: 431-40.
- Roehrig S, Straub A, Pohlmann J et al. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem*. 2005; 48: 5900-8.
- Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 - an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 514-21.
- Kubitza D, Becka M, Wensing G et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 - an oral, direct factor Xa inhibitor - after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 873-80.
- Mueck W, Becka M, Kubitza D et al. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor - in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007; 45: 335-44.
- Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S et al. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem*. 2007; 50: 5339-56.
- Hauel NH, Nar H, Pripke H et al. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem*. 2002; 45: 1757-66.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36: 386-99.
- Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Jul 13. [Epub ahead of print]
- Buller HR, Cohen AT, Davidson B et al; van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1094-104.
- Buller HR, Cohen AT, Davidson B et al. van Gogh Investigators. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1105-12.

19. Bousser MG, Bouthier J, Buller HR et al. the Amadeus Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2008; 371: 315-21.
20. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2765-75.
21. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled study. *Lancet*. 2008; 371: 31-9.
22. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2776-86.
23. Turpie AG, Bauer KA, Davidson B et al. Once-daily oral rivaroxaban compared with subcutaneous enoxaparin every 12 hours for thromboprophylaxis after total knee replacement: RECORD4. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008; 112: 35.
24. Turpie AG, Lassen MR, Kakkar AK et al. A pooled analysis of four pivotal studies of rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after orthopaedic surgery: effect on symptomatic venous thromboembolism, death, and bleeding. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008; 112: 36.
25. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ et al. ODIXa-DVT Study Investigators. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in patients with Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation*. 2007; 116: 180-7.
26. Buller HR, Lensing AW, Prins MH et al. Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood*. 2008; 112: 2242-7.
27. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 2368-75.
28. Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A, Botticelli Investigators Writing Committee. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 1313-8.
29. Alexander JH, Wallentin L. Safety of the factor Xa inhibitor, apixaban, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndromes: results from the APPRAISE-1 dose guiding trial. Presented at the European Society of Cardiology, 30 August - 3 September, 2008.
30. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010; 375: 807-15.
31. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23; 363: 2487-98.
32. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 1573-80.
33. Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR et al. BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 103-11.
34. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. RE-MODEL Study Group. 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.
35. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate vs. enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007; 370: 949-56.
 36. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC et al. RE-MOBILIZE Writing Committee. 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.
 37. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM et al. 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.
 38. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1419-26.
 39. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF et al. Subcutaneous low molecular-weight heparin vs warfarin for prophylaxis of deep vein thrombosis after hip or knee implantation. An economic perspective. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 298-303.

QUESTIONARIO DI AUTO-APPRENDIMENTO

Rivaroxaban inibisce:

- FXa
- FIIa
- FXIa
- I fattori vit. K dipendenti

Dabigatran inibisce:

- FXa
- Trombina
- Fibrinogeno
- FVa

Lo studio RELY è stato condotto in pazienti affetti da:

- Trombosi venosa profonda
- Embolia polmonare
- Fibrillazione atriale
- Nessuno dei precedenti

Rivaroxaban è stato testato in alternativa agli antagonisti della vitamina K in:

- Trombosi venosa profonda
- Embolia polmonare
- Fibrillazione atriale
- Tutte le precedenti