

	<p align="center">I NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI: FINITA L'ERA DEL LABORATORIO?</p>
<p>CONTESTO</p>	<p>I farmaci anticoagulanti attualmente disponibili per il trattamento prolungato o cronico sono gli antagonisti della vitamina K (warfarin, acenocumarolo). La risposta a questi farmaci è molto variabile da soggetto a soggetto e anche nello stesso paziente può esserci una notevole variabilità legata all'assunzione di altri farmaci, all'introduzione di alimenti ricchi in vitamina K, e persino alle stagioni. Questo fa sì che per garantire il più possibile efficacia antitrombotica e sicurezza in termini di rischio emorragico sia necessario un costante monitoraggio di laboratorio – in media a cadenza mensile – che moduli la posologia allo scopo di mantenere la risposta dell'organismo entro un ambito relativamente ristretto (INR tra 2.0 e 3.5, a seconda dell'indicazione alla terapia anticoagulante).</p>
<p>OBIETTIVI, FINALITA' E VANTAGGI OTTENIBILI</p>	<p>La necessità di nuovi farmaci anticoagulanti orali si basa essenzialmente sul sottoutilizzo attuale degli antagonisti della vitamina K. Uno dei casi più significativi di sottoutilizzo riguarda la fibrillazione atriale, una malattia ad altissima prevalenza nella popolazione anziana, che comporta un rischio elevato di ictus cerebrale se non trattata con i farmaci anticoagulanti. Si stima che più del 50% dei pazienti fibrillanti con indicazione all'anticoagulazione non siano in trattamento, e che le principali ragioni siano da ricercarsi nel rischio di sanguinamento e nella necessità del monitoraggio di laboratorio. Mentre la prima causa difficilmente può essere del tutto rimossa, la seconda è ininfluente per alcuni pazienti, mentre può essere insormontabile nella pratica in chi vive in aree geografiche non coperte dai Centri Trombosi.</p>
<p>STRATEGIA- METODOLOGIA</p>	<p>Un'ampia serie di nuovi anticoagulanti orali, inibitori diretti, selettivi e reversibili del fattore X attivato (Xa) e della trombina sono attualmente in corso di valutazione in studi di fase III. Per via della elevata efficacia antitrombotica degli antagonisti della vitamina K, si tratta in tutti i casi di studi di non inferiorità, oggetto di una forte polemica su base etica che peraltro non è del tutto giustificata. In assenza di una sicura superiorità in termini di efficacia, la promozione dei nuovi anticoagulanti orali si giustifica sul presunto vantaggio dell'assenza del monitoraggio di laboratorio. Rispetto al warfarin, i nuovi anticoagulanti orali offrono una serie notevole di vantaggi teorici. In primo luogo, mantengono inalterati i livelli di proteina C ed S, proteine vitamina K-dipendenti, che svolgono un importante ruolo di feedback negativo sulla formazione di trombina [1]. In secondo luogo, sono in grado di inibire tanto la trombina od il Xa liberi che legati alla fibrina. In terzo luogo, presentano un grado di interferenza con farmaci e dieta chiaramente inferiore a quanto si riscontra con gli antagonisti della vitamina K. Quest'ultimo aspetto sembra rappresentare la motivazione principale della loro introduzione nella farmacopea, perché su di esso si basa la non necessità di monitoraggio di laboratorio. La nostra sensazione è che per favorire questo vantaggio apparente si siano sacrificati gli altri vantaggi, potenzialmente più importanti in termini di efficacia e sicurezza.</p>
<p>STRUMENTI</p>	<p>Dabigatran e rivaroxaban sono i farmaci in più avanzato stato di valutazione e che si ritiene possano acquisire più della metà del mercato degli anticoagulanti entro il 2014, ma le considerazioni qui esposte valgono in generale per tutti i nuovi farmaci anticoagulanti orali. Entrambi i farmaci vengono somministrati a dosi fisse, senza monitoraggio, con dosaggi diversi solo nel caso di patologie che ne influenzino la clearance. Il dabigatran etexilato (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) è un profarmaco</p>

che, una volta metabolizzato dal fegato, risulta in una molecola di piccolo peso molecolare capace di inibire reversibilmente il sito attivo della trombina, ma non di altre serin proteasi. Nel 2008 l'EMA (oggi EMA) ha autorizzato la sua registrazione per la prevenzione del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore (protesi d'anca e di ginocchio). Alla fine del 2009 sono apparsi due studi che hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco nel trattamento in acuto del tromboembolismo venoso [2] e nella profilassi dell'embolia cerebrale/sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare [3] e che con altissima probabilità porteranno alla registrazione del Pradaxa per queste indicazioni.

Anche il rivaroxaban (Xarelto®, Bayer), non un profarmaco, è stato registrato per la profilassi del tromboembolismo in chirurgia ortopedica maggiore. Il rivaroxaban si è dimostrato non inferiore al trattamento standard nella fase acuta della trombosi venosa profonda [4]. Dati di imminente pubblicazione hanno dimostrato, in uno studio di non inferiorità in doppio cieco (Rocket AF), la superiorità di rivaroxaban rispetto a warfarin nella profilassi del tromboembolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, a parità di manifestazioni emorragiche, ma con una significativa riduzione delle emorragie cerebrali, come già osservato nel caso del dabigatran.

Si proclama che questi nuovi anticoagulanti abbiano una finestra terapeutica molto ampia, senza peraltro fare il minimo accenno alla forte variabilità inter-individuale, che invece a nostro parere merita una qualche attenzione.

<p>PROCESSO DI LABORATORIO</p>	<p>Tutti i nuovi farmaci anticoagulanti influenzano i test di coagulazione, seppur con differenze tra l'uno e l'altro e con curve dose-risposta non sempre lineari [5,6]. A patto di avere il principio attivo a disposizione, sarebbe pertanto possibile calcolare la concentrazione del farmaco attivo circolante. I dati farmacocinetici del dabigatran ottenuti nello studio PETRO [5] evidenziano una mediana di C_{max} a steady state virtualmente identica per dosaggi di 220 mg qd o di 150 mg bid, ma con un intervallo al 95% che va dal 34% al 244% della mediana. L'entità della variazione è analoga per i livelli minimi misurati prima della somministrazione successiva (dal 27% al 259%). Per semplice confronto, con gli antagonisti della vitamina K si mira, salvo eccezioni, al mantenimento di un valore target di INR di 2.5, con un intervallo che va da 80% a 120%. Un gruppo francese ha paragonato la farmacodinamica di dabigatran e rivaroxaban in pazienti trattati a dosaggio profilattico [7]. Ottanta pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore sono stati inclusi in due studi (40 in trattamento con dabigatran e 40 con rivaroxaban), per un totale di 176 prelievi nel primo studio e 166 prelievi nel secondo, ottenuti prima dell'intervento e 2 volte alla settimana nel decorso postoperatorio. Il dabigatran aumentava l'aPTT di circa due volte ed il PT di 1.2 volte e risultava essenzialmente un modulatore della fase iniziale di generazione della trombina. Le concentrazioni medie al picco di farmaco attivo, correlate a funzionalità renale, peso e sesso, erano di 105 ng/ml, con una deviazione standard di ben 85 ng/ml. Il rivaroxaban causava un prolungamento di aPTT e PT di circa 1.5 volte, ed influenzava negativamente tanto la fase iniziale che quella di amplificazione della generazione di trombina. Le concentrazioni medie al picco, misurate con il test dell'attività anti-Xa, erano di 117 ng/ml, con una deviazione standard di ben 78 ng/ml [7].</p>
<p>PROSPETTIVE</p>	<p>I risultati degli studi clinici condotti con dabigatran e rivaroxaban, pur molto incoraggianti, si basano su quanto concerne i valori medi delle concentrazioni di farmaco osservate. Non è dato sapere se i pazienti con eventi sfavorevoli, tanto trombotici quanto emorragici, avessero concentrazioni di farmaco attivo distanti, ed in quale misura, dai valori medi. Come suggerito da colleghi francesi [8], i nuovi farmaci anticoagulanti orali, anziché richiedere un costante monitoraggio, necessitano piuttosto di una personalizzazione di laboratorio del dosaggio iniziale, da ricontrollare solo nel caso della introduzione di farmaci, pochi, che presentino una interazione significativa con l'anticoagulante orale, o del deterioramento, più frequente, della funzionalità renale.</p> <p>Peraltro, uno dei rischi della totale assenza di monitoraggio è rappresentato dalla possibilità di una scarsa aderenza al trattamento di pazienti cui non viene ripetutamente ricordato il rischio inerente un qualsiasi farmaco anticoagulante attivo. I Centri per la sorveglianza della terapia anticoagulante, oggi denominati Centri Trombosi, lungi dal divenire obsoleti, hanno dinanzi a sé un' enorme mole di lavoro per l'ottimizzazione del trattamento del tromboembolismo con i nuovi farmaci anticoagulanti orali.</p>
<p>BIBLIOGRAFIA</p>	<p>1) D'Angelo A, Della Valle P, Crippa L, Fattorini A, Pattarini E, Viganò D'Angelo S. Relationship between international normalized ratio values, vitamin K-dependent clotting factor levels and in vivo prothrombin activation during the early and steady phases of oral anticoagulant treatment. <i>Haematologica</i>. 2002;87:1074-80.</p> <p>2) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran</p>

	<p>versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-52.</p> <p>3) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.</p> <p>4) The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. New Engl J Med 2010;363:2499-510.</p> <p>5) van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010;103:1116-27.</p> <p>6) Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost 2010;103:815-25.</p> <p>7) Freyburger G, Macouillard G, Labrousche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. Thromb Res 2011;127:457-65.</p> <p>8) Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. For. J Thromb Haemost 2010;8:621-6.</p>
<p>RIFERIMENTI</p>	<p>Testo redatto da – Dr. Armando D’Angelo, Servizio di Coagulazione ed Unità Ricerca Trombosi, Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor e Laboraf Diagnostica e Ricerca San Raffaele</p>