

L'impiego clinico di una nuova classe di farmaci anticoagulanti: gli inibitori diretti della trombina

Danilo Puccio, Salvatore Montalto, Maria Carmela Valerio, Angelo Ventimiglia, Alessandra Caronia, Salvatore Novo

Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Scuola di Specializzazione in Cardiologia, Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi Pluridistrettuale e la Prevenzione Secondaria delle Malattie Cardiovascolari U.O.C. di Cardiologia, A.O.U. Policlinico P. Giaccone, Università degli Studi, Palermo

Key words:
Anticoagulants;
Coagulation;
Direct thrombin inhibitors;
Thromboembolic disease.

The coagulation cascade, and particularly thrombin, plays a very important role in arterial and venous thrombosis. Thereby, it is clear that thrombin inactivation is an optimal strategy for thrombotic disease prevention and treatment. The direct thrombin inhibitors are a new class of anticoagulant drugs directly binding thrombin and blocking its interaction with fibrinogen. The group of direct thrombin inhibitors includes recombinant hirudin (lepirudin and desirudin), bivalirudin, melagatran and its oral precursor, ximelagatran, argotran and dabigatran. These drugs have several advantages compared to other anticoagulant drugs, and the particular pharmacokinetic properties of some of them could be very important for future management of thromboembolic prophylaxis.

The efficacy and safety of these new drugs are evaluated in several clinical trials; however today only few clinical indications are available for the majority of them.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (11): 739-746)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 6 febbraio 2006; nuova stesura il 6 giugno 2006; accettato il 12 giugno 2006.

Per la corrispondenza:

Prof. Salvatore Novo

Dipartimento di
Medicina Interna
Malattie Cardiovascolari
e Nefrourologiche
Policlinico Universitario
Paolo Giaccone
Via del Vespro, 14
90127 Palermo
E-mail: novosav@unipa.it

Ruolo della trombina e degli inibitori diretti della trombina

Nella trombosi arteriosa e venosa, un ruolo di primissimo piano è rivestito dal sistema coagulativo e, in particolar modo, dalla trombina. L'intero processo coagulativo, infatti, ruota intorno a questo fattore (Figura 1). Una volta attivata dai fattori Xa e Va, la trombina converte il fibrinogeno solubile in fibrina, attiva i fattori V, VIII e XI che, a loro volta, amplificano la sua produzione, stimola le piastrine e, attivando il fattore XIII, favorisce la stabilizzazione del trombo¹. Si ritiene, inoltre, che la trombina abbia un ruolo anche nella formazione della lesione aterosclerotica. Studi sperimentali, infatti, hanno dimostrato come essa sia un potente fattore di crescita per le fibrocellule muscolari lisce della parete vasale, influenzando la produzione del fattore di crescita piastrinico derivato, l'espressione dei suoi recettori e aumentando gli effetti proliferativi sulle stesse cellule da parte di altri fattori di crescita. La trombina, inoltre, può anche modulare il processo infiammatorio, agendo sull'espressione delle molecole di adesione².

In considerazione del suo ruolo cruciale nella patogenesi della malattia trombotica, è evidente come un'ottima strategia di pre-

venzione e/o di trattamento della trombosi arteriosa e venosa consista proprio nella sua specifica inattivazione.

Con questo intento, negli ultimi anni si sono sviluppati e si stanno tuttora sviluppando nuovi farmaci anticoagulanti al fine di superare le numerose limitazioni di quelli già esistenti. In particolar modo, in numerosi trial si sta valutando l'efficacia e la sicurezza degli inibitori diretti della trombina (IDT) che a differenza di quelli indiretti (l'eparina non frazionata e le eparine a basso peso molecolare) sono capaci di interagire direttamente con la trombina.

Nella molecola trombinica, come è noto, si possono distinguere tre domini: quello contenente il sito catalitico, un altro deputato al riconoscimento del substrato (exosite 1) e, infine, quello che permette il legame con la fibrina e con i prodotti di degradazione fibrinici (exosite 2)³ (Figura 2). Gli IDT agiscono interagendo direttamente con la trombina inibendone il legame con il suo substrato, vale a dire con il fibrinogeno e, a differenza dell'eparina, sono capaci di inibire anche la trombina attivata quando è legata alla fibrina⁴. Gli IDT possiedono anche un'azione antiplastrinica poiché riducono l'attivazione piastrinica trombinomediata⁵.

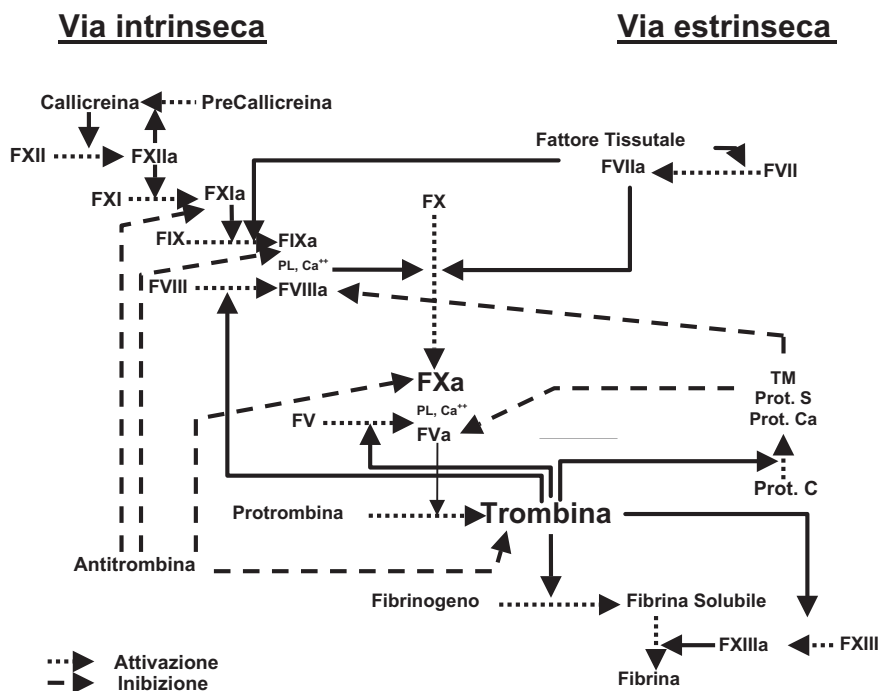


Figura 1. Ruolo della trombina nella cascata coagulativa. PL = fosfolipidi; TM = trombomodulina.



Figura 2. Meccanismo d'azione degli inibitori diretti della trombina (IDT) monovalenti e bivalenti.

Si possono distinguere IDT bivalenti e monovalenti a seconda che siano capaci di legarsi sia al sito catalitico sia all'esosite 1 o soltanto al sito catalitico¹ (Figura 2). Gli IDT bivalenti sono l'irudina ricombinante (lepirudina e desirudina) e la bivalirudina, mentre quelli monovalenti sono il melagatran/ximelagatran (metabolita attivo e profarmaco rispettivamente), l'argotran e il dabigatran.

Rispetto agli inibitori indiretti della trombina e agli inibitori della vitamina K, gli IDT possiedono numerosi potenziali vantaggi: non richiedono la presenza di cofattori endogeni per la loro azione, non sono inibiti da altri fattori della coagulazione, inibiscono sia la trombina libera sia quella legata alla fibrina, non si legano alle proteine plasmatiche, consentendo di ottenere una risposta terapeutica più prevedibile, non interagiscono con il fattore piastrinico 4 e, quindi, non possono innescare una reazione immune come le eparine, infine, possiedono minime interazioni farmacologiche. Purtroppo, come per ogni altro farmaco, esistono anche alcuni svantaggi, il maggiore dei quali è sicuramente

quello di non essere disponibile un antidoto specifico; tali sostanze inoltre, sono capaci di inibire il sistema della proteina C, noto anticoagulante endogeno. Le principali caratteristiche biochimiche e farmacocinetiche dei vari IDT sono riportate nelle Tabelle 1 e 2.

Gli inibitori diretti della trombina nella trombosi arteriosa

Gli IDT sono stati ampiamente valutati nei pazienti con sindrome coronarica acuta, poiché nonostante il trattamento antitrombotico combinato con acido acetilsalicylico, clopidogrel, inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa ed eparina, spesso tali soggetti rimangono ad alto rischio di ischemia miocardica ricorrente.

Gli studi clinici, tuttavia, non hanno ancora portato a conclusioni definitive sul loro impiego nella comune pratica clinica. Una metanalisi del 2002⁶ ha analizzato un totale di 35 970 pazienti con sindrome coronarica acuta trattati o con IDT (sia bivalenti, come l'irudina e

Tabella 1. Caratteristiche biochimiche e farmacocinetiche degli inibitori diretti della trombina bivalenti.

	Lepirudina	Desirudina	Bivalirudina
Origine	Ricombinante	Ricombinante	Sintetico
Peso molecolare	6979	6963	2180
Meccanismo d'azione	Bivalente	Bivalente	Bivalente
Tipo di inibizione	Irreversibile	Irreversibile	Reversibile
Biodisponibilità orale	No	No	No
Emivita (min)	60	120	25
Eliminazione	Renale	Renale	Peptidasi endogena
Immunogenicità	+	+	No
Somministrazione	e.v. (bolo + infusione)	s.c. (bid)	e.v. (bolo + infusione)
Monitoraggio	APTT	APTT	ACT

ACT = activated clotting time; APTT = tempo di tromboplastina parziale attivata.

Tabella 2. Caratteristiche biochimiche e farmacocinetiche degli inibitori diretti della trombina monovalenti.

	Argotran	Ximelagatran	Dabigatran etexilate
Origine	Sintetico	Sintetico	Sintetico
Peso molecolare	527	429	-
Meccanismo d'azione	Univalente	Univalente	Univalente
Tipo di inibizione	Reversibile	Reversibile	Reversibile
Biodisponibilità orale	No	20-22%	20-40%
Emivita	45 min	4-5 h	12 h
Eliminazione	Epatica	Renale	Renale
Immunogenicità	No	No	-
Somministrazione	e.v. (bolo + infusione)	Orale (bid)	Orale
Monitoraggio	APTT/ACT	Non richiesta	-

ACT = activated clotting time; APTT = tempo di tromboplastina parziale attivata.

la bivalirudina, sia monovalenti, come l'argotran e l'efegatran) o con eparina non frazionata. Rispetto al gruppo trattato con l'eparina, l'endpoint primario composito (morte o infarto miocardico a 30 giorni) si è ridotto in maniera statisticamente significativa, nei pazienti che hanno ricevuto gli IDT, passando dallo 8.2 al 7.4%; più precisamente, si è avuta una riduzione significativa dell'incidenza di infarto miocardico, senza un effetto significativo sulla mortalità; non sono state rilevate differenze sostanziali tra irudina e bivalirudina, mentre è stato osservato un piccolo incremento non significativo, del rischio di morte o di infarto miocardico con l'uso degli IDT univalenti. Si è registrata una riduzione anche dei sanguinamenti maggiori, passando dal 2.3% nel gruppo trattato con eparina, all'1.9% in quello trattato con IDT.

Risultati discordanti rispetto ai precedenti, sono stati ottenuti in un altro studio randomizzato, l'HERO-2 (Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion), effettuato su 17 073 pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, trattato con fibrinolisi mediante streptochinasi; non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra eparina non frazionata e bivalirudina riguardo alla mortalità a 30 giorni, né riguardo alla frequenza di sanguinamenti maggiori, tuttavia il trattamento con la bivalirudina si è associato ad una riduzione dell'incidenza di reinfarto en-

tro le prime 96 h (endpoint secondario)⁷. In considerazione di questi risultati non univoci, attualmente l'utilizzo degli IDT nel trattamento delle sindromi coronariche acute non può essere raccomandato.

Un discorso parzialmente diverso riguarda l'utilizzo di questa nuova categoria di farmaci in pazienti sottoposti a interventi di angioplastica coronarica percutanea (PTCA). La metanalisi già citata, effettuata dal Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group⁶, ha riportato la maggiore sicurezza dell'irudina e della bivalirudina in gruppi specifici di pazienti sottoposti a PTCA, in termini di sanguinamenti maggiori, nonostante non si sia ottenuta una differenza statisticamente significativa riguardo all'endpoint composito primario.

L'uso dell'irudina e della bivalirudina durante le procedure interventistiche coronariche è stato inoltre valutato in diversi trial con risultati concordanti. Bittl et al.^{8,9}, infatti, nel 1995 e più recentemente nel 2001, hanno riportato i risultati della comparazione della bivalirudina con l'eparina non frazionata durante PTCA effettuata per angina instabile o angina postinfartuale. I dati dimostrano un'incidenza significativamente minore di morte, infarto miocardico e necessità di nuove procedure di rivascularizzazione a 7 e a 90 giorni, nei pazienti trattati con bivalirudina rispetto a quelli trattati con eparina non frazionata, ma soprattutto si sono ot-

tenuti soddisfacenti risultati riguardo ai sanguinamenti maggiori ridotti al 3.7% nel gruppo trattato con IDT rispetto al 9.3% in quello trattato con eparina.

Risultati ancor più convincenti sono quelli conseguiti nello studio randomizzato, di fase III REPLACE-2 (Randomized Evaluation in Percutaneous Coronary Intervention Linking Angiomax to Reduced Clinical Events), dove si è confrontato, in 6010 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica urgente o elettiva, l'utilizzo di eparina non frazionata più inibitori delle GP IIb/IIIa con l'impiego di bivalirudina, in associazione agli inibitori GP IIb/IIIa, soltanto qualora fossero insorte complicanze durante la procedura.

L'endpoint primario composito (mortalità, infarto miocardico acuto, rivascolarizzazione urgente e sanguinamenti maggiori) non ha mostrato differenze statisticamente rilevanti tra i due gruppi ma, a parità di efficacia, il gruppo trattato con bivalirudina ha presentato una minore incidenza di sanguinamenti maggiori^{10,11}.

Sulla base di questi risultati la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'impiego della bivalirudina in alternativa all'eparina non frazionata, nei pazienti con angina instabile sottoposti a procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea poiché, a parità di efficacia, garantirebbe una maggiore sicurezza rispetto all'uso dell'eparina, mentre gli inibitori delle GP IIb/IIIa andrebbero comunque somministrati in caso di complicanze intraprocedurali¹⁰. La sicurezza degli IDT è stata valutata anche nell'ictus ischemico acuto: nell'ARGIS I (Argotran in Ischemic Stroke) infatti, uno studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco su 171 pazienti, si è dimostrato come l'argotran a bassi e ad alti dosaggi prolunghi efficacemente il tempo di tromboplastina parziale attivata, senza aumentare significativamente il rischio di sanguinamenti maggiori e, in particolare, di emorragia intracranica¹².

Riguardo all'utilizzo di questi nuovi anticoagulanti in prevenzione secondaria in associazione con l'acido acetilsalicilico, attualmente soltanto uno studio di II fase, l'ESTEEM (Efficacy and Safety of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients with Recent Myocardial Damage)¹³, ha fornito dei dati interessanti: un totale di 1883 pazienti con infarto miocardico con o senza sopraslivellamento del tratto ST, e almeno un fattore di rischio addizionale di recidiva, è stato randomizzato al trattamento con ximelagatran in 4 differenti dosaggi (24, 36, 48 o 60 mg bid) contro placebo per 6 mesi. Rispetto al placebo, tutti e 4 i dosaggi di ximelagatran utilizzati si sono associati ad una riduzione significativa del rischio di morte, infarto non fatale e ischemia miocardica ricorrente (rischio cumulativo: 16.3% nel gruppo placebo vs 12.7% nel gruppo in trattamento attivo; $p = 0.031$). Riguardo alle complicanze emorragiche maggiori, non si sono evidenziate differenze significative tra i due gruppi; tuttavia, considerando unitamente i sanguinamenti maggiori e i minori, la loro incidenza è risultata maggiore nel gruppo trattato con ximelagatran e in modo dose-dipendente. Il trattamento

a lungo termine con ximelagatran, inoltre, si è associato all'incremento dei livelli di alanina amino-transferasi (ALT) > 3 volte il suo limite di normalità nel 6.5% dei pazienti a basse dosi e fino al 13.2% dei pazienti ad alti dosaggi, anche se nella maggior parte dei casi tale aumento è risultato transitorio, reversibile e asintomatico.

Recenti studi, infine, hanno focalizzato l'attenzione sull'impiego degli IDT nella profilassi tromboembolica in soggetti con fibrillazione atriale. Anche in tale contesto, l'IDT maggiormente studiato risulta lo ximelagatran, per via della sua modalità di somministrazione, dell'assenza di interazioni farmacologiche e alimentari, della risposta terapeutica abbastanza prevedibile e del fatto che esso non necessita di un monitoraggio coagulativo né di un aggiustamento posologico, i vantaggi più consistenti, rispetto agli altri anticoagulanti orali attualmente in commercio.

I dati di maggiore rilievo derivano da due trial multicentrici, lo SPORTIF III (Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation)¹⁴ e lo SPORTIF V¹⁵: il primo open-label, condotto in Europa su 3407 pazienti, e il secondo in doppio cieco, condotto in nord America su 3922 individui, studi dal disegno per il resto identico¹⁶; entrambi, infatti, hanno paragonato lo ximelagatran (36 mg bid) con il warfarin nella prevenzione dell'ictus ischemico ed emorragico e degli altri eventi embolici sistemici in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare parossistica o persistente, ad alto rischio tromboembolico. Nei due trial, lo ximelagatran si è rivelato non inferiore a corrette dosi di warfarin nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche, anche se nello SPORTIF III la non inferiorità dell'IDT è risultata meglio definita. Riguardo alle complicanze emorragiche maggiori, in entrambi gli studi non si sono evidenziate differenze statisticamente significative; tuttavia, se considerati insieme i sanguinamenti maggiori e i minori, ne è derivata una minore frequenza nei soggetti trattati con ximelagatran (47 vs 37%, $p < 0.0001$). Anche in questi due studi, il trattamento a lungo termine con tale IDT si è però associato ad un più frequente rialzo dei livelli di ALT (6.4% dei pazienti nello SPORTIF III e 6.1% nello SPORTIF V), tuttavia generalmente asintomatico e transitorio.

Sulla base di questi risultati, il trattamento con ximelagatran può essere considerato una valida alternativa al warfarin in pazienti ad alto rischio tromboembolico, tuttavia persistono ancora delle incertezze sulla sua sicurezza clinica che dovranno essere ulteriormente indagate¹.

Gli inibitori diretti della trombina nella malattia tromboembolica venosa

Nonostante i continui progressi in campo medico, l'incidenza del tromboembolismo venoso (TEV) è rimasta relativamente costante da più di 20 anni^{17,18}; ciò potrebbe attribuirsi a diverse cause, l'incremento e la

mancata identificazione degli individui a più alto rischio, l'aumento del numero degli interventi chirurgici, la mancata attuazione di un'adeguata profilassi o ancora il fallimento della terapia preventiva.

In numerosi trial si è valutato l'impiego degli IDT sia nella profilassi sia nel trattamento del TEV. La popolazione studiata è rappresentata generalmente da pazienti sottoposti a interventi chirurgici elettivi di artroprotesi dell'anca o del ginocchio, poiché si tratta di una categoria abbastanza omogenea di soggetti ad alto rischio di TEV e ad aumentato rischio emorragico a causa dell'intervento chirurgico stesso.

L'irudina ricombinante (desirudina) è stata valutata in uno studio di fase III, multicentrico e in doppio cieco su 445 pazienti, sottoposti ad artroplastica elettiva dell'anca; la randomizzazione prevedeva desirudina (15 mg s.c. bid) o il trattamento convenzionale con eparina non frazionata (5000 UI s.c. tid) per 8-11 giorni; le percentuali di TEV complessivo e di trombosi venosa profonda (TVP) prossimale, rilevati tramite venografia bilaterale, sono state statisticamente minori nel gruppo trattato con l'IDT in confronto al gruppo di controllo (7 vs 23%, $p < 0.0001$ e 3 vs 16%, $p < 0.0001$, rispettivamente); inoltre, non vi sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi riguardo alle complicanze emorragiche¹⁹. Un altro trial di fase III multicentrico, in doppio cieco condotto in 10 paesi europei, su 1587 pazienti sottoposti ad artroplastica elettiva dell'anca, ha confrontato la desirudina (15 mg bid) con l'enoxaparina sodica (40 mg/die) somministrate per 8-12 giorni; la percentuale di TEV complessivo e di TVP prossimale è stata significativamente più bassa nel gruppo trattato con la desirudina rispetto a quello trattato con l'eparina a basso peso molecolare (18.4 vs 25.5%, $p = 0.001$ e 4.5 vs 7.5%, $p = 0.01$); i due gruppi, invece, non differivano in maniera significativa per perdite ematiche, sanguinamenti maggiori e necessità di emotrasfusioni²⁰. Malgrado questi promettenti risultati, la sola indicazione terapeutica approvata dalla FDA, rimane ad oggi, il trattamento farmacologico della trombocitopenia indotta da eparina, sulla base di due studi prospettici di coorte^{21,22}. Ciò vale anche per un altro IDT, l'argotraban^{23,24}, per il quale attualmente, non vi sono dati in letteratura riguardo al suo utilizzo nella profilassi o nel trattamento del TEV.

Anche la bivalirudina è stata valutata nella profilassi tromboembolica venosa, ma soltanto in un piccolo studio di fase II "dose-escalating", che ha coinvolto 177 pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico maggiore all'anca o al ginocchio. Sono stati testati 5 diversi schemi terapeutici tutti iniziati nel postoperatorio, e il più alto dosaggio (1.0 mg/kg ogni 8 h) si è correlato con la più bassa incidenza di TEV e TVP prossimale (17 e 2%, $p = 0.010$ e $p = 0.023$, rispettivamente), mentre le complicanze emorragiche sono state $< 5\%$ in tutti i regimi terapeutici utilizzati²⁵.

Nel trial BISTRO II (Boehringer Ingelheim Study in Thrombosis), invece, è stato comparato il dabigatran

somministrato *per os* (BIBR-1048) con l'enoxaparina 0.4 UI su 1973 pazienti sottoposti a intervento elettivo di artroprotesi dell'anca o del ginocchio. Tra le diverse posologie di dabigatran utilizzate (50, 150, 225 mg bid o 300 mg/die), il più alto dosaggio è stato associato alla più bassa incidenza di TEV documentata venograficamente, rispetto al gruppo trattato con enoxaparina (13.1 vs 24%); tuttavia il rischio di complicanze emorragiche con l'IDT è risultato più elevato e direttamente proporzionale alla dose utilizzata²⁶.

Il più promettente degli IDT, per quanto riguarda il suo utilizzo nel TEV, è sicuramente lo ximelagatran, profarmaco del melagatran; questo, infatti, dopo essere stato somministrato *per os* e assorbito nel tratto gastrointestinale, viene sottoposto ad una rapida biotrasformazione in melagatran, il metabolita funzionalmente attivo²⁷. Un iniziale studio di fase II "dose-finding" ha mostrato come lo ximelagatran alla dose di 24 mg non sia significativamente differente dall'enoxaparina riguardo all'incidenza di TEV totale, di TVP prossimale o di embolia polmonare²⁸. Nello studio di fase III PLATINUM HIP, condotto in doppio cieco, 1838 pazienti sottoposti ad un intervento elettivo di artroplastica dell'anca sono stati randomizzati a ximelagatran (24 mg bid) o a enoxaparina sodica (30 mg bid), entrambi iniziati la mattina dopo l'intervento. L'incidenza di TEV totale e di TVP prossimale o embolia polmonare sono state significativamente più alte per lo ximelagatran, mentre i due gruppi non differivano per le complicanze emorragiche maggiori²⁹.

Successivamente nel METHRO II (Melagatran for Thrombin Inhibition in Orthopaedic Surgery), si è valutata l'efficacia dell'associazione melagatran/ximelagatran, osservando come l'iniziale utilizzo di melagatran sottocute, seguito dallo ximelagatran orale, si associ a una diminuzione statisticamente significativa degli eventi tromboembolici rispetto all'utilizzo di dalteparina sodica (15.1 vs 28.2%, $p < 0.0001$), anche se il rischio di emorragie maggiori è risultato più alto per l'IDT alle dosi più elevate³⁰. Risultati simili si sono ottenuti nello studio EXPRESS (Exelon Parkinson's Disease Dementia Study)³¹, condotto su 2764 pazienti, sottoposti a intervento di artroplastica dell'anca o del ginocchio, randomizzati a melagatran/ximelagatran o a enoxaparina sodica. La percentuale di TEV totale e di TVP prossimale è stata significativamente minore nel gruppo in trattamento con l'IDT rispetto a quello trattato con eparina a basso peso molecolare (20.3 vs 26.7% e 2.3 vs 6.3%, rispettivamente), mentre gli eventi emorragici e la necessità di emotrasfusioni sono risultati più comuni con l'inibitore diretto della trombina.

Diversamente nello studio METHRO III³² condotto su 2788 pazienti, l'associazione melagatran/ximelagatran si è dimostrata di pari efficacia e sicurezza (in termini di eventi emorragici) rispetto all'enoxaparina. Lo ximelagatran, oltre che con le eparine a basso peso molecolare, è stato anche confrontato in studi statunitensi, quali EXULT-A (Exanta Used to Lessen Thrombosis)

ed EXULT B, con dosi controllate di warfarin; in questo modo si è dimostrato come esso, alla posologia di 36 mg bid, somministrato dal giorno successivo all'intervento, sia più efficace del warfarin nella profilassi del TEV con una simile frequenza di sanguinamenti^{33,34}.

Alla luce dei risultati di questi trial, in particolare del METHRO III e dell'EXPRESS, lo ximelagatran è stato approvato in alcuni paesi europei per la profilassi a breve termine del TEV in seguito ad un intervento di chirurgia ortopedica maggiore. La FDA, invece, ha tuttora negato l'approvazione dello ximelagatran negli Stati Uniti³⁵, poiché il beneficio dato dal trattamento non controbilancia il rischio di danno epatico. Dopo 1-6 mesi di trattamento con questo IDT infatti, si è registrato, in tutti gli studi a lungo termine, un frequente (6-10% dei pazienti) incremento dell'ALT ≥ 3 volte il limite superiore, che usualmente è risultato asintomatico e reversibile senza sospendere la terapia, ma raramente ha determinato casi di epatotossicità fatale. Sono stati riportati anche dei rari casi di eventi coronarici gravi durante trattamento a breve termine con lo ximelagatran.

Oltre che nella prevenzione, gli IDT sono stati impiegati anche nel trattamento del TEV. In particolare, un solo studio di fase II ha valutato, in 155 pazienti affetti da TVP, l'efficacia dell'irudina ricombinante a differenti dosaggi rispetto al trattamento convenzionale con eparina non frazionata. Dopo 5 giorni di trattamento la venografia e la scintigrafia polmonare di controllo non hanno evidenziato differenze statisticamente significative riguardo alla progressione o alla regressione della malattia, né si sono rilevate differenze nei confronti degli eventi avversi³⁶.

Uno studio randomizzato e in doppio cieco, il THRIVE (Thrombin Inhibitor in Venous Thromboembolism) ha confrontato, in 2489 pazienti affetti da TVP acuta (un terzo dei quali con embolia polmonare), il trattamento con ximelagatran (36 mg bid) per 6 mesi, rispetto al trattamento standard con enoxaparina e successivamente dosi-controllate di warfarin. Il trattamento con l'IDT è risultato di efficacia non inferiore alla terapia standard nel prevenire le recidive di TVP e non si sono riscontrate differenze statisticamente significative riguardo alla frequenza degli eventi emorragici, ma nel 10.2% dei pazienti in terapia con ximelagatran si è riscontrato un incremento significativo dell'ALT (≥ 3 volte il valore normale) e, sempre nel gruppo in trattamento attivo, si è registrato un numero significativamente maggiore di eventi coronarici gravi rispetto a quello di controllo (10/1240 vs 1/1249 pazienti)³⁷.

Dopo un adeguato periodo di trattamento con gli antagonisti della vitamina K, i pazienti con un precedente TEV presentano un rischio di recidiva del 5-7% nel primo anno dopo la sospensione della terapia. Pertanto per i pazienti a più alto rischio, sarebbe opportuno prolungare il trattamento a lungo termine. Partendo da queste considerazioni, è stato condotto uno studio di

prevenzione secondaria multicentrico e in doppio cieco, il THRIVE III che ha coinvolto 1233 pazienti con storia precedente di TEV. Dopo un follow-up di 18 mesi, nell'1.9% dei pazienti assegnati al gruppo in trattamento attivo (ximelagatran 24 mg bid) si è rilevata una recidiva di TEV contro l'11.6% di quelli assegnati al gruppo-placebo, mentre non si sono rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi riguardo agli eventi emorragici; anche in questo studio, tuttavia, nel 6.4% dei pazienti in trattamento con lo ximelagatran si è registrato un incremento (≥ 3 volte il valore normale) dell'ALT³⁸.

Conclusioni

A differenza degli altri farmaci anticoagulanti, gli IDT possiedono numerosi vantaggi: non richiedono la presenza di cofattori endogeni e non sono inibiti da altri fattori della coagulazione, inibiscono sia la trombina libera sia quella legata alla fibrina, possiedono una risposta terapeutica maggiormente prevedibile, non innescano reazioni immuni come le eparine e, infine, possiedono minime interazioni farmacologiche.

Tuttavia, nonostante le loro promettenti potenzialità e i positivi risultati dei trial clinici finora condotti riguardo alla trombosi arteriosa e venosa, la maggior parte di essi attualmente presenta soltanto poche indicazioni cliniche validate, la FDA, infatti, ha approvato unicamente l'irudina e l'argotran per il trattamento della trombocitopenia indotta da eparina e la bivalirudina come trattamento alternativo all'eparina in occasione di procedure interventistiche coronariche. In alcuni paesi europei, invece, è stato approvato anche lo ximelagatran; tuttavia soltanto per la profilassi a breve termine del TEV dopo chirurgia ortopedica maggiore, a causa della possibile tossicità epatica correlata al trattamento a lungo termine. Le sue caratteristiche farmacocinetiche, in particolare la sua biodisponibilità orale unitamente ai promettenti risultati ottenuti nei vari trial, rappresentano sicuramente una forte spinta per successive indagini che, in futuro, potrebbero comportare un radicale sovvertimento nella gestione della profilassi tromboembolica nei pazienti in fibrillazione atriale ad alto rischio.

Riassunto

Nella trombosi arteriosa e venosa un ruolo di primissimo piano è rivestito dal sistema coagulativo e, particolarmente, dalla trombina; risulta, pertanto, evidente come un'ottima strategia di prevenzione e/o di trattamento della patologia trombotica consista proprio nella specifica inattivazione della molecola trombinica. Gli inibitori diretti della trombina rappresentano una nuova classe di farmaci anticoagulanti, capaci di interagire direttamente con la trombina inibendo il suo legame con il fibrinogeno. Queste nuove sostanze sono l'irudina ricombinante (lepirudina e desirudina), la bivalirudina, il melagatran/ximelagatran (metabo-

lita attivo e profarmaco rispettivamente), l'argotran e il dabigatran.

Tali farmaci presentano numerosi vantaggi rispetto agli altri anticoagulanti e qualcuno di essi, grazie a particolari caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, possiede delle potenzialità di impiego che potrebbero sovvertire l'attuale gestione terapeutica della profilassi tromboembolica. Numerosi trial clinici hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci nella prevenzione e nel trattamento della patologia trombotica sia arteriosa sia venosa, tuttavia ad oggi la maggior parte di essi, presenta soltanto poche indicazioni cliniche validate.

Parole chiave: Anticoagulanti; Coagulazione; Inibitori diretti della trombina; Malattia tromboembolica.

Bibliografia

- Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1028-40.
- Harker LA, Hanson SR, Runge MS. Thrombin hypothesis of thrombus generation and vascular lesion formation. *Am J Cardiol* 1995; 75: 12B-17B.
- Tulinsky A. Molecular interactions of thrombin. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22: 117-24.
- Weitz JI, Leslie B, Hudoba M. Thrombin binds to soluble fibrin degradation products where it is protected from inhibition by heparin-antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin-independent inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 544-52.
- Sarich TC, Wolzt M, Eriksson UG, et al. Effects of Ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxaparin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 557-64.
- Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359: 294-302.
- White H, for the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1855-63.
- Bittl JA, Strony J, Brinker JA, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *N Engl J Med* 1995; 333: 764-9.
- Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001; 142: 952-9.
- Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional GP IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned GP IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 853-63.
- Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 696-703.
- LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, et al, for the ARGIS-1 Investigators. Argotran anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke*. 2004; 35: 1677-82.
- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 789-97.
- Olsson SB, for the Executive Steering Committee, on behalf 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.
- Albert GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 690-8.
- Halperin JL, for the Executive Steering Committee. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003; 146: 431-8.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
- Heit JA, Melton LJ III, Lohse CM, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1102-10.
- Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S, et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin. Results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 326-33.
- Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997; 337: 1329-35.
- Greinacher A, Janssens U, Berg G, et al. Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia Study (HAT) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 587-93.
- Greinacher A, Volpel H, Janssens U, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999; 99: 73-80.
- Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argotran anticoagulation in patients with heparin induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1849-56.
- Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. Argotran anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; 103: 1838-43.
- Ginsberg JS, Nurmohamed MT, Gent M, et al. Use of Hirulog in the prevention of venous thrombosis after major hip or knee surgery. *Circulation* 1994; 90: 2385-9.
- Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, et al. 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 randomised trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 103-11.
- Eriksson UG, Bredberg U, Gislen K, Johansson LC, Frison L, Ahnoff M, Gustafsson D. Pharmacokinetics and pharmacodynamic of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 35-43.
- Heit JA, Colwell CW, Francis CW, et al. Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2215-21.

29. Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL, et al. Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. A randomized, double-blind study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2119-30.
30. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P, et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-7.
31. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. The oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, and its subcutaneous form melagatran, compared with enoxaparin for prophylaxis of TEV in total hip or total knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2490-6.
32. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral Ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of TEV after total hip or knee joint replacement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 288-96.
33. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al, for the EXULT A Study Group. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003; 349: 1703-12.
34. Colwell CW Jr, Berkowitz SD, Lieberman JR, et al, for the EXULT B Study Group. Oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2169-77.
35. AstraZeneca receives action letter from FDA for EXANTA (Ximelagatran). Press release from AstraZeneca International, October 11, <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/3285.aspx> (accessed August 11, 2005)
36. Schiele F, Lindgarde F, Erikssen H, et al. Subcutaneous recombinant hirudin (HBW 023) versus intravenous sodium heparin in treatment of established acute deep vein thrombosis of the legs: a multicenter prospective dose-ranging randomized trial; International Multicenter Hirudin Study Group. *Thromb Haemost* 1997; 77: 834-8.
37. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis. A randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 681-9.
38. Schulman S, Wahlander K, Lundström T, Clason SB, Eriksson H, for the THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct Thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713-21.