

Nuovi anticoagulanti orali: considerazioni di farmacologia clinica

Nicola Ferri^{1,2}, Alberto Corsini^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi, Milano

²Multimedica, IRCCS, Milano

Oral anticoagulant therapy is widely used to prevent and treat thromboembolic events. Traditionally, warfarin has been the drug of choice providing a significant reduction in stroke risk in patients with atrial fibrillation. However, warfarin has several drawbacks, such as a delayed onset of anticoagulant action, a narrow therapeutic index, an unpredictable and variable response. The new oral anticoagulants (NOACs), dabigatran (a reversible direct thrombin inhibitor) and the direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban offer fixed dosing, more predictable pharmacokinetics and fewer interactions with drugs and food. Moreover, these drugs seem to provide an improved benefit-risk ratio with respect to thromboembolic events and bleeding complications in a broad patient population. However, significant differences between the four NOACs in terms of pharmacokinetic and safety profile are observed and must be considered to personalize the therapy based on the pathophysiological conditions of the patient. In the present review the pharmacological characteristics of NOACs in relationship to their safety and efficacy profiles will be discussed.

Key words. Apixaban; Coagulation; Dabigatran; Edoxaban; New oral anticoagulants; Rivaroxaban; Warfarin.

G Ital Cardiol 2015;16(11 Suppl 1):35-165

INTRODUZIONE

Gli anticoagulanti orali sono utilizzati per il trattamento della prevenzione del tromboembolismo arterioso e venoso a lungo termine. Fino a pochi anni fa, gli antagonisti della vitamina K, quali il warfarin, erano gli unici anticoagulanti orali disponibili in clinica¹. Tuttavia, la terapia con warfarin è associata a numerose limitazioni: a) ritardata insorgenza d'azione, b) ristretta finestra terapeutica, c) numerose interazioni farmacologiche con altri farmaci o alimenti, d) risposta variabile e non prevedibile, e) influenza del polimorfismo genetico di *CYP2C9* e *VKORC1*, f) attività e necessità del frequente monitoraggio della coagulazione. Questi problemi hanno portato allo sviluppo di nuovi anticoagulanti orali (NAO)²⁻⁶.

FARMACOLOGIA CLINICA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Proprietà fisico-chimiche

La struttura chimica dei NAO attualmente approvati a livello internazionale è illustrata in Figura 1. Dabigatran beta-alanina N-[[2-[[[4-(amminoinimometil)fenil]ammino]metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-il]carbonil]-N-2-piridinil], data l'elevata idrofilia, è somministrato come profarmaco in forma etexilata, a diversità degli altri NAO, rivaroxaban (5-cloro-N-((5S)-2-osso-3-(4-(3-ossomorfolin-4-il)fenil)-1,3-ossazolidin-5-il)metil)tiofen-

2-carbossamide), apixaban (1-(4-metossifenil)-7-osso-6-(4-(2-ossopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridine-3-carbossamide) ed edoxaban (N'-(5-cloropiridin-2-il)-N-[(1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-[(5-metil-6,7-diidro-4H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridina-2-carbonil)ammino]cicloesil]ossamide), che sono somministrati come farmaci attivi. Per via orale, dabigatran etexilato è rapidamente e completamente metabolizzato, via due intermedi, a dabigatran per opera di carbossil-esterasi epatiche ed intestinali ed esterasi plasmatiche presenti nel sangue portale.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di warfarin prevede l'effetto antagonista della modificazione post-traduzionale, vitamina K-dipendente, dei fattori II, VII, IX e X nel fegato (Figura 1, Tabella 1). Diversamente, i NAO inibiscono direttamente l'attività biologica del fattore Xa (fXa) o della trombina, ovvero proteasi chiave nella cascata coagulativa. In particolare, apixaban, rivaroxaban ed edoxaban inibiscono in modo reversibile il fXa mentre dabigatran inibisce la trombina sempre in modo reversibile e selettivo⁷ (Figure 1 e 2). L'inibizione del fXa ad opera di apixaban risulta essere la più potente tra gli inibitori del fXa. Apixaban inibisce il fXa con una affinità di legame (Ki) di 0.08 nM in maniera molto selettiva, con costanti di inibizione di circa 10 000 volte superiori per trombina, kallikreina plasmatica e chimo-tripsina (Ki ~3 μM)⁸. Rivaroxaban inibisce il fXa in maniera concentrazione-dipendente (Ki di 0.4 nM)^{9,10}. In maniera simile a rivaroxaban ed apixaban, edoxaban lega il sito catalitico del fXa e presenta un Ki di 0.56 nM. Apixaban, rivaroxaban ed edoxaban sembrano inibire non solo il fXa libero ma anche quello presente nel coagulo.

Considerando che il fXa è il punto di convergenza tra la via estrinseca ed intrinseca della coagulazione (Figura 2), rivaroxa-

© 2015 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Nicola Ferri Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi, Via Balzaretti 9, 20133 Milano e-mail: nicola.ferri@unimi.it

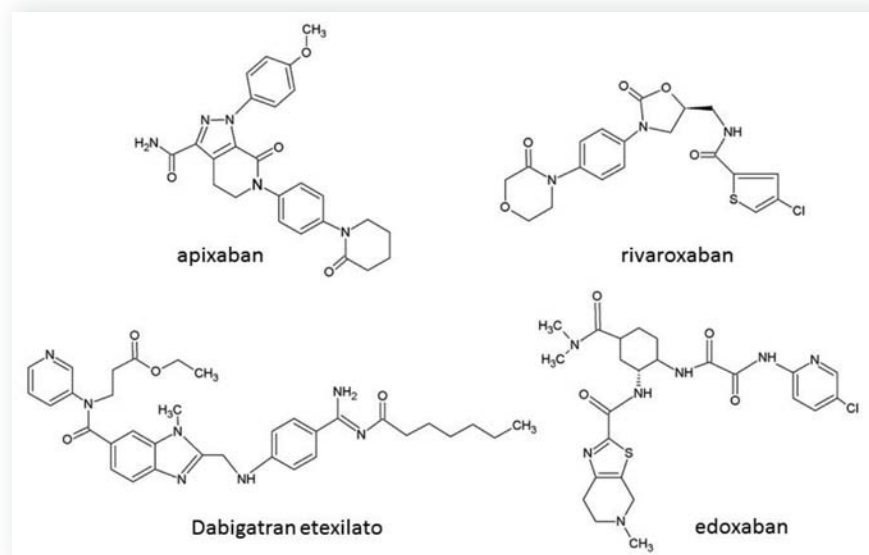


Figura 1. Struttura chimica dei nuovi anticoagulanti orali.

Tabella 1. Caratteristiche chimiche e farmacodinamiche dei nuovi anticoagulanti orali.

Parametro	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Bersaglio	Trombina	Fattore Xa	Fattore Xa	Fattore Xa
Peso molecolare	628 (profarmaco) 472 (attivo)	436	460	548
Ki (nmol/l)	4.5	0.4	0.08	0.56
Legame reversibile	Sì	Sì	Sì	Sì

ban, apixaban ed edoxaban sono in grado di inibire la formazione di trombina da entrambe le vie, portando ad una completa ed efficace azione anticoagulante¹¹. Diversamente da questi, dabigatran agisce ad un livello più basso della cascata

coagulativa, ovvero inibendo l'attività della trombina con una Ki di 4.5 nM.

Da queste considerazioni, risulta evidente come i NAO abbiano delle caratteristiche intrinseche profondamente distinte,

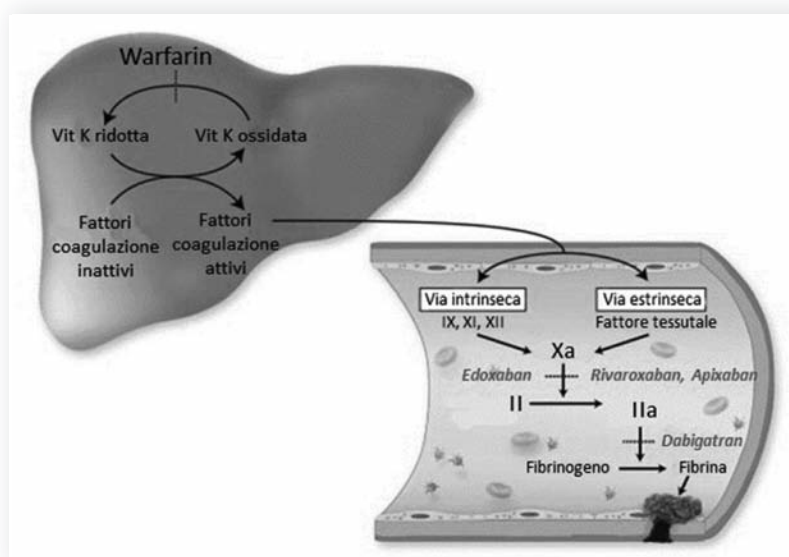


Figura 2. Siti d'azione del warfarin e dei nuovi anticoagulanti orali nella cascata coagulativa. Diversamente da warfarin, i nuovi anticoagulanti orali inibiscono direttamente un determinato enzima della cascata. In particolare, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban sono inibitori del fattore Xa, mentre dabigatran inibisce il fattore IIa, ovvero la trombina.

FARMACOLOGIA CLINICA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

non solo dai classici inibitori della vitamina K, ma anche tra di loro. Quindi, al fine di poter utilizzare al meglio questi nuovi agenti farmacologici è importante conoscerne e comprenderne le proprietà farmacologiche.

FARMACOCINETICA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Assorbimento

La farmacocinetica dei NAO è riassunta in Tabella 2. Dabigatran si differenzia dagli altri NAO per la bassa biodisponibilità (6.5%) che comporta un'importante variabilità nella quota assorbita¹². Al fine di ottenere un assorbimento orale, dabigatran è somministrato come profarmaco (dabigatran etexilato), che una volta raggiunto il circolo sistemico, viene idrolizzato da esterasi epatiche e sieriche ed attivato a dabigatran. Il suo assorbimento aumenta in ambiente acido e per questo motivo il farmaco è formulato in presenza di acido tartarico. Studi a dosi crescenti di dabigatran dimostrano che la bassa biodisponibilità orale non è causata da un processo di primo-passage saturabile, considerato che le concentrazioni plasmatiche aumentano in maniera lineare secondo una cinetica di primo ordine, dose-indipendente^{13,14}.

Le capsule sono ideate per il suo rilascio nello stomaco e la molecola è assorbita nell'intestino tenue distale. Il farmaco non assorbito attraversa il tratto gastrointestinale dove viene per lo più convertito a dabigatran ed eliminato con le feci. Come atteso, la co-somministrazione con antagonisti H2 e inibitori di pompa protonica, che determinano un aumento del pH intestinale, porta ad una minor solubilizzazione di dabigatran e ad una diminuzione del suo assorbimento, rispettivamente del 12% e 30%, senza tuttavia modificarne l'efficacia clinica¹⁵. La somministrazione con il cibo ritarda significativamente il tempo di assorbimento del farmaco, senza tuttavia influenzare in modo rilevante la sua biodisponibilità. Si raccomanda quindi che il farmaco venga preso sempre in presenza o in assenza di cibo (Figura 3)¹².

Rivaroxaban è assorbito principalmente a livello dell'intestino tenue prossimale, con una biodisponibilità che risulta dose-dipendente. Come mostrato in Figura 3, la biodisponibilità non è lineare con la dose somministrata. Alla dose di 10 mg, la biodisponibilità stimata è dell'80-100%, rispetto al 66% della dose di 20 mg (Tabella 2), quando somministrato a digiuno¹⁶. La presenza di cibo, probabilmente aumentandone la sua solubilizzazione e dissoluzione, aumenta in modo significativo la biodisponibilità di rivaroxaban 20 mg, riducendo anche la variabilità interindividuale delle sue concentrazioni plasmatiche¹⁶. È importante, come evidenziato in Figura 3, ricordare che l'assunzione di cibo implica un pasto di almeno 1300 Cal con un 30-40% di contenuto di grassi. Per questo motivo è fondamentale assumere rivaroxaban dopo i pasti (Figura 3).

Apixaban è assorbito prevalentemente nel tratto distale dell'intestino tenue e nel colon ascendente, raggiunge il picco massimo di concentrazione (Cmax) dopo 2-3h dall'assunzione per via orale. La sua biodisponibilità è di circa il 50% ed approssimativamente il 35% della quota non assorbita viene eliminata con le feci (Tabella 2). Diversamente da rivaroxaban, l'assorbimento intestinale di apixaban non risente della presenza di cibo (Figura 3)^{17,18}. Analoghe considerazioni possono essere fatte per quanto riguarda l'assorbimento di edoxaban, che raggiunge la Cmax dopo 2h e che non è influenzato dalla presenza di cibo (Figura 3)^{12,19}.

È importante osservare che tutti i NAO sono riconosciuti dai trasportatori proteici²⁰, proteine che svolgono un ruolo nel modulare sia la disposizione dei farmaci dall'assorbimento alla loro eliminazione (Tabella 2, Figura 4)¹⁴ sia nell'interazione con altre classi di farmaci²¹.

Le interazioni più critiche che interessano tutti i NAO si verificano anche a livello dell'assorbimento intestinale e sono da attribuirsi a potenti inibitori della P-glicoproteina (P-gp) quali antifungini, macrolidi, antiretrovirali inibitori delle proteasi. Tra i farmaci cardiovascolari vanno annoverati verapamil e amiodarone. Induttori farmacometabolici della P-gp, quali rifampini

Tabella 2. Principali caratteristiche farmacocinetiche di warfarin e dei nuovi anticoagulanti orali.

	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Bersaglio	Sintesi di fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (II, VII, IX, X)	Trombina	Fattore Xa	Fattore Xa	Fattore Xa
Biodisponibilità	100%	6.5% (assoluta)	80%	50% (assoluta)	60% (assoluta)
Effetto del cibo	Nessuno	Ritardato, non ridotto	Aumentato (20 mg)	Nessuno	Nessuno
Volume di distribuzione (litri)	10	60-70	50	21	>300
Legame proteico	99%	35%	>90%	87%	40-59%
Profarmaco	No	Si	No	No	No
Cmax (h)	2-4	1-3	2-4	3-4	2
Tempo di emivita (h)	40	12-17	5-9 (sani)	8-15	8-11
Metabolismo (CYP)	2C9, 3A4, 2C19, 1A2	Coniugazione	3A4, 2J2, indipendente dal CYP	3A4	3A4
Substrato P-glicoproteina	No	Si (solo profarmaco)	Si	Si	Si
Substrato di altri trasportatori	Nessuno	Non conosciuto	BCRP/ABCG2	BCRP/ABCG2	Non conosciuto
Eliminazione renale	0%	80%	65% ^a	27%	35%
Eliminazione con emodialisi	No	60-70%	Improbabile	Improbabile	Possibile (NR)
Frequenza somministrazione	Dose singola giornaliera	Dose doppia giornaliera	Dose singola giornaliera	Dose doppia giornaliera	Dose singola giornaliera

BCRP, breast cancer resistance protein; CYP, citocromo P450; NR, non riportato.

^a33% come farmaco immodificato e 32% come metabolita inattivo.

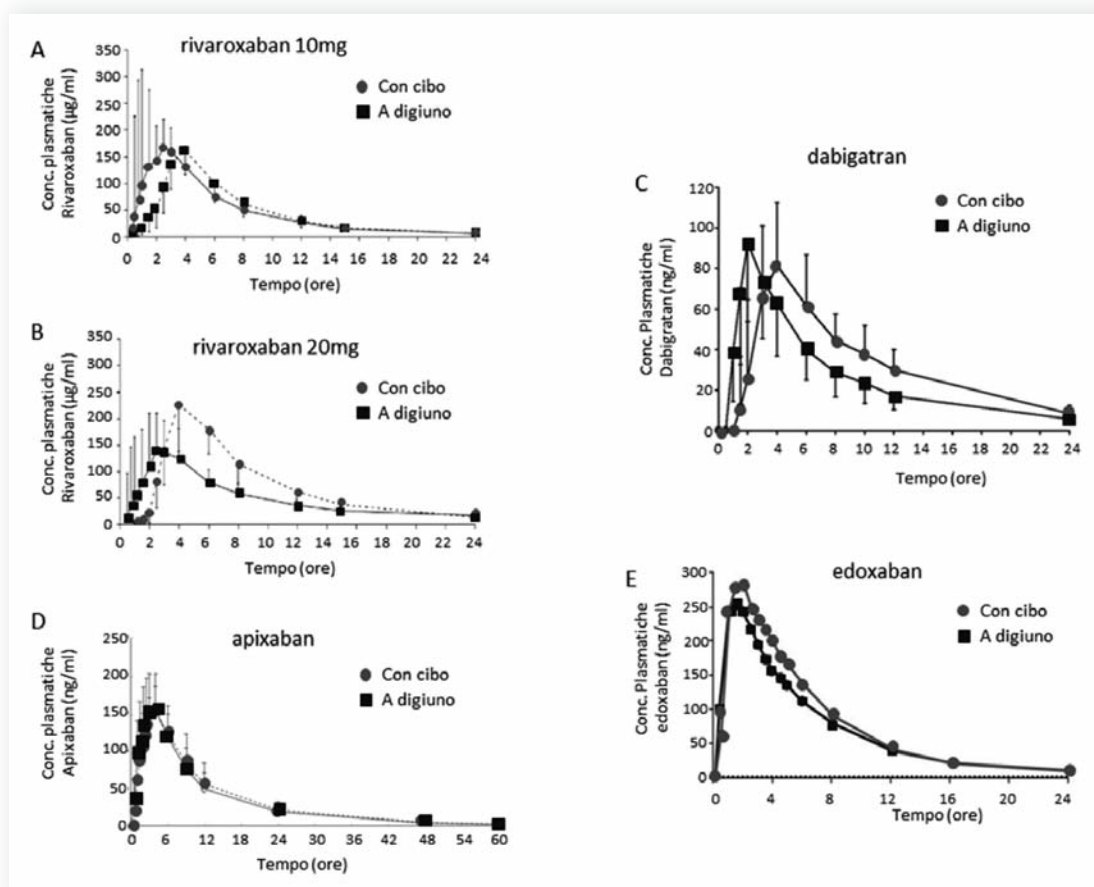


Figura 3. Profilo farmacocinetico dei nuovi anticoagulanti orali in presenza ed assenza di cibo. In accordo con le linee guida americane, gli studi hanno previsto l'assunzione, 30 min prima della somministrazione del farmaco, di una colazione di 1051 kcal composta da 2 uova, due fette di bacon, due fette di toast, 20 g di burro, 25 g di patate, 250 ml di latte (3.5% di grassi) e 100-200 ml di caffè.
 Modificata da Stangier et al.¹², Stampfuss et al.¹⁶, Frost et al.¹⁷ e Mendell et al.¹⁹.

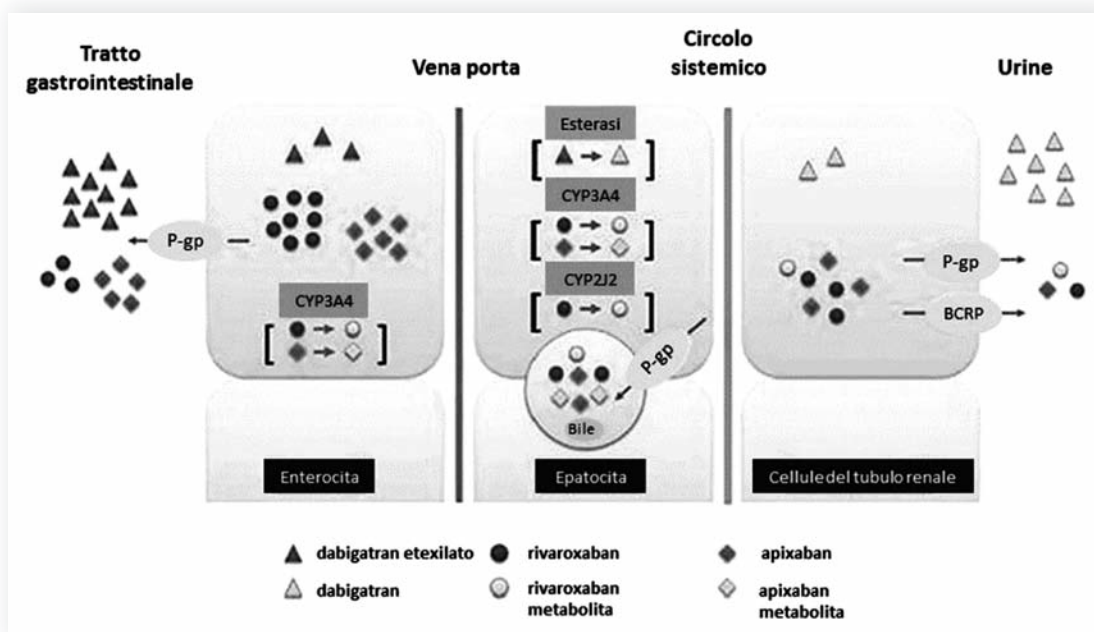


Figura 4. Effetto dei trasportatori sulla farmacocinetica dei nuovi anticoagulanti orali. BCRP, breast cancer resistance protein; CYP, citocromo P450; P-gp, P-glicoproteina.
 Modificata da Gong e Kim¹⁴.

cina ed ipperico, non vanno somministrati in associazione ai NAO¹⁴.

A tale proposito, si è osservato che i livelli di tutti i NAO aumentano in caso di co-somministrazione con potenti inibitori della P-gp a livello intestinale, quali il fluconazolo e il ketocozonazolo. Lo stesso amiodarone, inibitore della P-gp, determina un aumento rispettivamente del 60% e 40% dell'esposizione sistemica di dabigatran ed edoxaban^{22,23}. Non sono disponibili dati sulla variazione delle concentrazioni plasmatiche di apixaban e rivaroxaban in presenza di amiodarone; tuttavia è importante ricordare che l'analisi dei sottogruppi degli studi ARISTOTLE e ROCKET AF, condotti rispettivamente con apixaban e rivaroxaban, evidenziano l'assenza di effetti di amiodarone sull'efficacia e sicurezza di apixaban mentre amiodarone riduce l'efficacia di rivaroxaban e ne aumenta il rischio di sanguinamento per gli endpoint relativi al sanguinamento maggiore e al sanguinamento maggiore o non clinicamente rilevante²⁴. La rilevanza dell'interazione a carico dei trasportatori, a livello dell'assorbimento, è ben evidenziato dagli aumentati livelli plasmatici di dabigatran, quando verapamil è somministrato 1h prima di dabigatran o in co-somministrazione²². Non si osserva, invece, un'interazione significativa quando verapamil è somministrato 2h dopo l'assunzione di dabigatran (aumento della C_{max} di circa il 10% e aumento dell'area sotto la curva di circa il 20%)²². Ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2h con inibitori della P-gp.

Per quanto riguarda edoxaban, la co-somministrazione con amiodarone determina un aumento del 40% delle concentrazioni plasmatiche dell'anticoagulante. A questo riguardo è interessante notare che l'analisi di un sottogruppo dello studio ENGAGE AF-TIMI 48, dimostra che, in pazienti che al reclutamento assumevano amiodarone, il regime terapeutico con basse dosi di edoxaban riduce significativamente gli eventi ischemici rispetto a pazienti non in trattamento con amiodarone²⁵. Al contrario, a dosi più elevate di edoxaban, amiodarone non ha portato ad un effetto significativo di efficacia e sicurezza²⁵. Insieme al dato clinico sono riportati i livelli plasmatici dell'associazione amiodarone-edoxaban che documentano per entrambi i dosaggi un aumento di circa il 30% delle concentrazioni plasmatiche²⁵. Come discusso dagli autori, un aumento delle concentrazioni plasmatiche causato da amiodarone nei pazienti a basse dosi si verifica al punto di flesso della curva concentrazione plasmatica-efficacia, che determina una significativa riduzione degli eventi ischemici²⁵. Al contrario, l'aumento delle concentrazioni di edoxaban, nei pazienti che ricevono amiodarone, si verifica nella parte piatta della curva dose-efficacia, impedendo di osservare ulteriori riduzioni degli eventi ischemici²⁵.

I livelli plasmatici di tutti i NAO diminuiscono in presenza di induttori della P-gp, quale la rifampicina, con la quale si consiglia di evitare la co-somministrazione (Tabella 3)²⁰.

Distribuzione

Come mostrato in Tabella 2, i NAO sono caratterizzati sia da diversi volumi di distribuzione sia da un diverso legame alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione di apixaban risulta piccolo, suggerendo una distribuzione principalmente nel circolo sistemico, con una localizzazione extravascolare limitata. Al contrario, dabigatran è caratterizzato da un'alta idrofilia, uno scarso legame alle proteine plasmatiche ed una clearance essenzialmente renale, caratteristiche che rendono questo farmaco l'unico NAO emodializzabile. A questo proposito, va comunque sottolineato che la dialisi risulta efficace se fatta nelle primissime ore dalla somministrazione, altrimenti il volume di distribuzione del farmaco (60 litri), a distribuzione completata, impedisce la rimozione dialitica che risulta di circa 12 litri.

Eliminazione

Un'importante caratteristica farmacocinetica che distingue i NAO è la via di eliminazione che risulta essenzialmente renale per dabigatran, mentre è sia epatica sia renale per rivaroxaban, apixaban ed edoxaban (Tabella 2). Questo comporta delle variazioni posologiche e di scelta del NAO sulla base delle caratteristiche fisiopatologiche e demografiche del paziente¹⁴.

Per esempio, dabigatran è controindicato in pazienti con una clearance di creatinina <30 ml/min, rivaroxaban e apixaban possono essere utilizzati con cautela, sempre riducendone la dose e monitorando la funzionalità renale del paziente. In pazienti con una moderata insufficienza renale (clearance creatinina tra 30 e 50 ml/min), dabigatran e rivaroxaban possono essere utilizzati a dosi ridotte, mentre apixaban, eliminato in misura minore per via renale, può essere utilizzato a dosi normali, almeno in pazienti con età ≤80 anni e del peso corporeo >60 kg (Tabella 4)¹⁴.

Tutti i NAO sono, invece, controindicati in pazienti con grave insufficienza epatica, mentre si consiglia una riduzione di dosaggio per apixaban, rivaroxaban ed edoxaban in caso di co-somministrazione con potenti inibitori del CYP3A4 (Tabella 4), diversamente da dabigatran che non è metabolizzato dai citocromi.

Tra le caratteristiche dei NAO, merita una considerazione l'emivita di eliminazione di circa 12h¹⁴ (Tabella 2), caratteristica che suggerisce una posologia con la duplice somministrazione giornaliera. Il rapporto tra la concentrazione massima e minima allo stato stazionario nella monosomministrazione giornaliera è

Tabella 3. Inibitori ed induttori della P-glicoproteina (P-gp) e del CYP3A4.

	Inibitori P-gp	Non inibitori P-gp	Induttori P-gp
Inibitori potenti CYP3A4	Itraconazolo, lopinavir/ritonavir, telaprevir, claritromicina, ritonavir, ketoconazolo, indinavir/ritonavir	Voriconazolo	
Inibitori moderati CYP3A4	Verapamil, eritromicina, diltiazem, dronedarone, succo di pompelmo		
Inibitori deboli CYP3A4	Lapatinib, chinidina, ranolazina, amiodarone, felodipina, azitromicina	Cimetidina	
Induttori CYP3A4			Carbamazepina, fenobarbitale, rifampicina, ipperico

Modificata da Guidance for Industry²⁰.

Tabella 4. Raccomandazioni posologiche dei nuovi anticoagulanti orali.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Patologia renale			
Minima (ClCr >50 ml/min)	150 mg bid	20 mg/die	5 mg bid
Moderata (ClCr 30-49 ml/min)	110 mg bid	15 mg/die	5 mg bid
Grave (ClCr <30 ml/min)	Non raccomandato	15 mg/die	2.5 mg bid
Patologia epatica			
Minima	150 mg bid	20 mg/die	5 mg bid
Moderata	150 mg bid	Non raccomandato	5 mg bid
Grave	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato
Disfunzione epatica	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato
Variabili demografiche			
Etnia, asiatici	150 mg bid	15 mg/die	5 mg bid
Età >75-80 anni	110 mg bid	20 mg/die	2.5 mg bid ^a
Peso <50 kg	150 mg bid	20 mg/die	2.5 mg bid ^a
Interazioni tra farmaci			
Inibitori P-gp	110 mg bid	15 mg/die	2.5 mg bid
Inibitori CYP3A4	150 mg bid	15 mg/die	2.5 mg bid
Induttori P-gp/CYP3A4	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato

ClCr, clearance della creatinina; CYP, citocromo P450; P-gp, P-glicoproteina. Per edoxaban non sono ancora disponibili le raccomandazioni posologiche. ^acon uno solo dei criteri non occorre ridurre il dosaggio. Modificata da Gong e Kim¹⁴.

di 4.5 per dabigatran²⁶, di 10 per rivaroxaban²⁷, di 10 per apixaban¹⁸ e di 10-30 per edoxaban²⁸. Più alto è il rapporto e maggiore è la fluttuazione dei livelli plasmatici nelle 24h. Le conseguenze cliniche di queste fluttuazioni possono ovviamente portare a sanguinamenti nel caso del picco o ad eventi tromboembolici al minimo delle concentrazioni. Risulta quindi plausibile cercare di ridurre al minimo tali variazioni optando per la somministrazione bid e a forme a rilascio prolungato/controlato. Questa opzione è anche giustificata dal fatto che una somministrazione bid dovrebbe beneficiare di un mantenimento più costante della concentrazione plasmatica dei NAO, quindi della loro azione, anche in caso di un'esposizione variabile del farmaco a causa di un'aderenza al trattamento non ottimale²⁹. Tuttavia, per rivaroxaban si è preferito optare per la monosomministrazione, modalità che comporta un profilo farmacocinetico con concentrazioni al picco (Cmax) molto elevate rispetto a dabigatran ed apixaban (Figure 5 e 6)^{14,30}. Gli elevati livelli della Cmax con rivaroxaban, unitamente ad una cinetica che risulta non lineare a dosaggi >10 mg, che necessita assunzione

con cibo, comporta una significativa variabilità delle concentrazioni al picco (Figura 6)³⁰. A questo riguardo, è stato condotto uno studio cross-over che ha confrontato negli stessi pazienti il profilo farmacocinetico e farmacodinamico di apixaban 2.5 mg bid e rivaroxaban 10 mg/die³⁰. Come mostrato in Figura 6, si può osservare una variabilità del valore medio di Cmax del 46% e 23% rispettivamente con rivaroxaban ed apixaban³⁰. Questa estrema variabilità di rivaroxaban potrebbe associarsi all'aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale, rispetto a warfarin, osservato nello studio clinico ROCKET AF.

Per quanto riguarda edoxaban, caratterizzato da un profilo cinetico lineare e da un'emivita di 12h, si è osservato un maggior sanguinamento con la duplice somministrazione giornaliera rispetto alla monosomministrazione^{8,31}. È interessante osservare che l'aumentato sanguinamento correla con le più alte concentrazioni minime che si riscontrano con la posologia bid. Tuttavia, questo effetto è riportato esclusivamente con edoxaban: nel confronto della duplice somministrazione giornaliera vs la monosomministrazione di rivaroxaban e apixaban

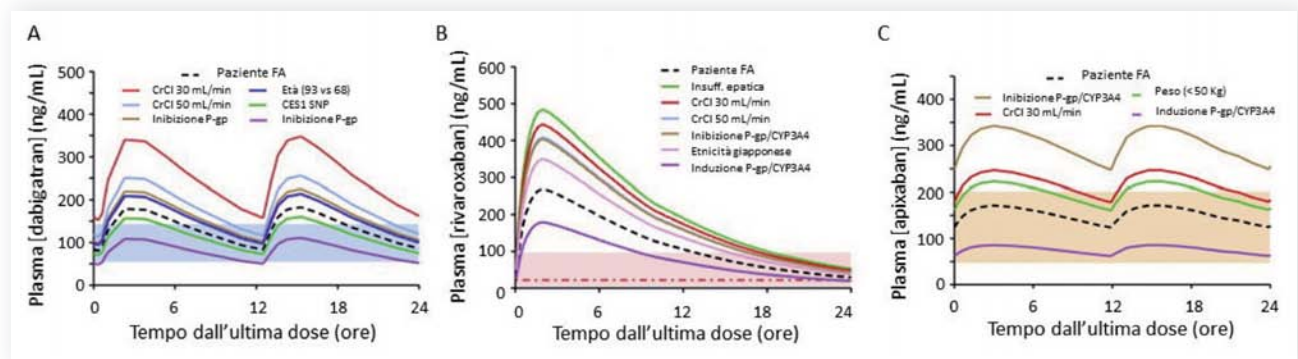


Figura 5. Profilo concentrazione-tempo dei nuovi anticoagulanti orali in base alla funzionalità renale ed epatica, alla co-somministrazione di inibitori ed induttori di P-gp e CYP3A4. CrCl, clearance della creatinina; CYP, citocromo P450; FA, fibrillazione atriale; P-gp, P-glicoproteina; SNP, polimorfismo a singolo nucleotide. Modificata da Gong e Kim¹⁴.

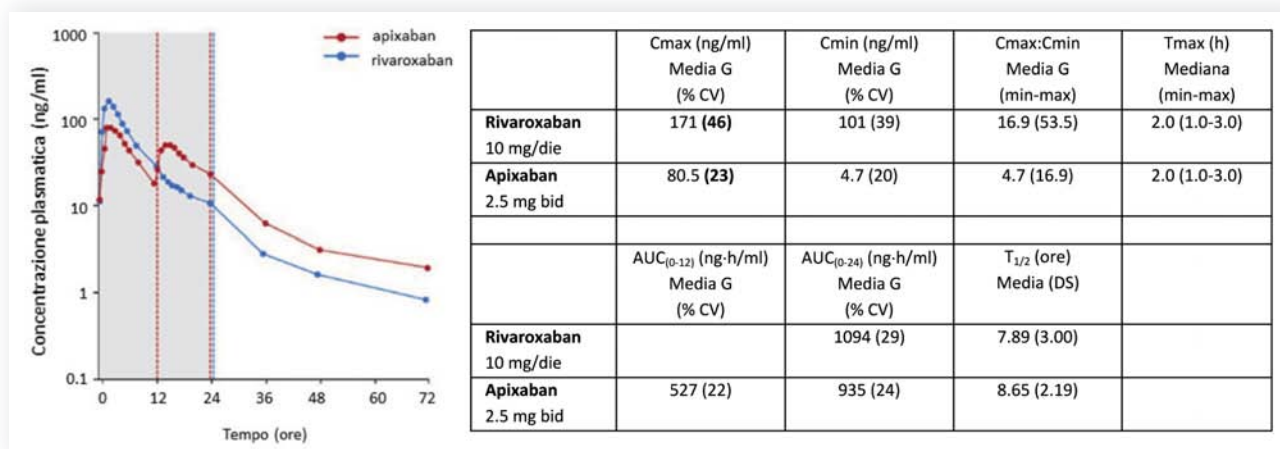


Figura 6. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban e apixaban. CV, coefficiente di variazione; Media G, media geometrica. Modificata da Frost et al.³⁰.

non sono state rilevate differenze nella frequenza di sanguinamenti^{16,18,21,32,33}.

FARMACODINAMICA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: CONSIDERAZIONI DI EFFICACIA E SICUREZZA

Da un punto di vista farmacodinamico, come riportato in Figura 7, i NAO hanno un effetto diretto che risulta massimale a distanza di 2-3h dalla loro somministrazione in accordo con il tempo alla concentrazione di picco (Tmax) (Tabella 2) e con la diretta correlazione tra concentrazioni plasmatiche ed effetto anticoagulante^{14,34}. Queste caratteristiche li distinguono da warfarin, che attraverso l’inibizione dell’attivazione di diversi fattori della coagulazione, richiede 3-5 giorni per manifestare la sua azione anticoagulante (Figura 7). Questa differenza comporta che l’inizio del trattamento con NAO non richieda un periodo di pre-trattamento con eparina (“bridging”)³⁴.

Analogo ragionamento per quanto riguarda la reversibilità dell’effetto, che risulta molto più rapido per i NAO, sia per la breve emivita sia per la reversibilità del loro meccanismo d’azione, rispetto a warfarin (Figura 7)³⁴.

Infine, è importante ricordare che tutti i NAO, in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, sono stati confrontati in studi “testa a testa” con warfarin per valutare sia gli effetti su ictus ed embolia ischemica, sia sui parametri di sicurezza³⁴⁻³⁸. Sebbene simili in alcuni aspetti, gli studi clinici condotti con i NAO comunque differiscono in base al disegno e alla popolazione studiata, quindi non direttamente confrontabili. Tuttavia, si possono raggiungere importanti conclusioni sulla loro efficacia e sicurezza. Come mostrato in Figura 8, quando confrontati a warfarin, tutti i NAO evidenziano un profilo di sicurezza ed efficacia favorevole^{38,39}. Tuttavia la superiorità statistica non è stata dimostrata da tutti i NAO e per tutti gli endpoint di efficacia e sicurezza^{38,39}.

L’analisi dettagliata dei sanguinamenti osservati nei diversi distretti evidenzia differenze importanti sia tra i diversi NAO sia rispetto a warfarin (Tabella 5)⁴⁰. Dabigatran 150 mg bid (ma non 110 mg bid) ha avuto un’incidenza simile a warfarin nei casi di sanguinamenti maggiori (RE-LY). Nello studio ROCKET AF si è osservata una incidenza di sanguinamenti maggiori confrontabile tra rivaroxaban e warfarin³⁷. Il rischio di sanguinamento è risultato, invece, essere significativamente inferiore sia per apixa-

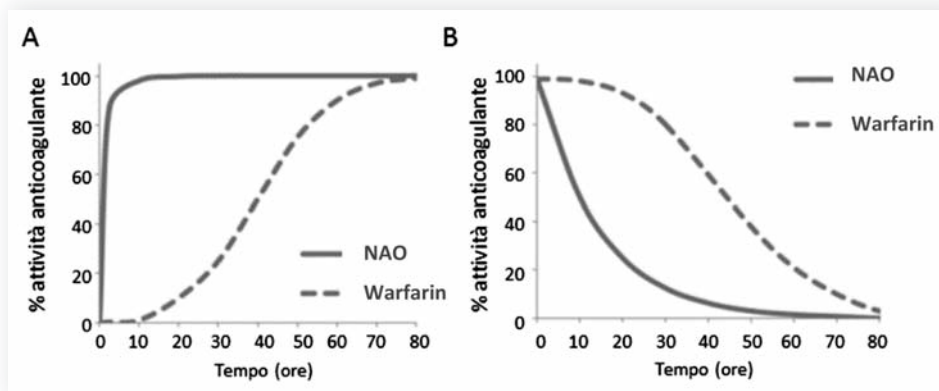


Figura 7. Effetto tempo-dipendente di warfarin e dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) sulla coagulazione. Grazie al loro differente meccanismo d’azione, i NAO agiscono più rapidamente di warfarin (A) e il loro effetto svanisce altrettanto più rapidamente dopo l’interruzione della terapia (B). Modificata da Desai et al.³⁴.

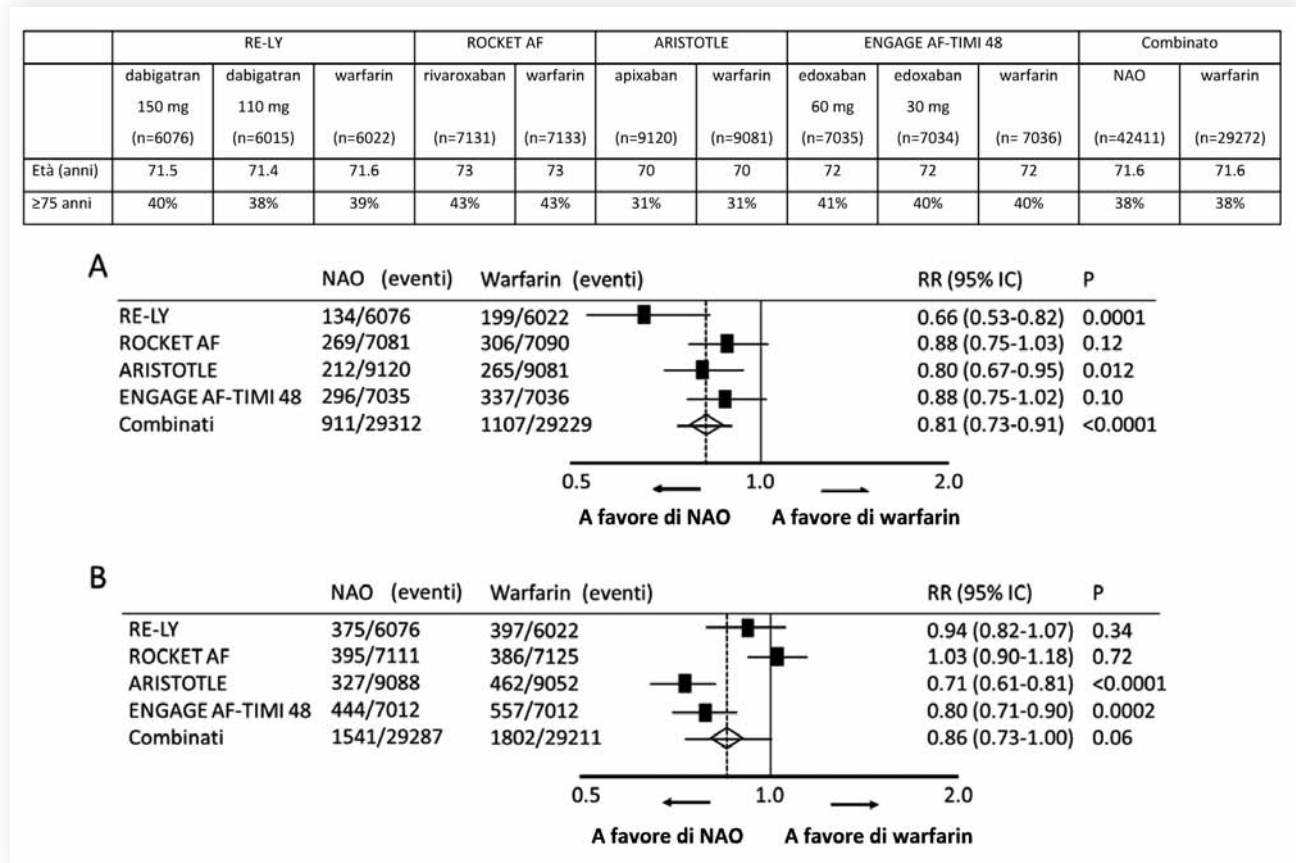


Figura 8. Risultati di efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) in studi clinici randomizzati di fase 3. A: ictus o eventi embolici sistemici; B: sanguinamenti maggiori. CI, intervallo di confidenza; RR, rischio relativo. Modificata da Ruff et al.⁵⁶.

Tabella 5. Analisi dei sanguinamenti osservati per i nuovi anticoagulanti orali negli studi clinici randomizzati.

Anticoagulanti	Sanguinamenti maggiori (%/anni)	Sanguinamenti intracranici (%/anni)	Sanguinamenti extracranici (%/anni)	Sanguinamenti gastrointestinali
Dabigatran (RE-LY)				
Dabigatran 110 mg	2.71	0.23	2.51	1.12%/anno
Dabigatran 150 mg	3.11	0.30	2.84	1.51%/anno
Warfarin	3.36	0.74	2.67	1.02%/anno
Rivaroxaban (ROCKET AF)				
Rivaroxaban	3.6	0.5		3.15% (non per anno)
Warfarin				2.16% (non per anno)
Apixaban (ARISTOTLE)				
Apixaban	2.13	0.33	1.79	0.79%/anno
Warfarin	3.09	0.80	2.27	0.86%/anno
Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)				
Edoxaban 30 mg	1.61	0.26		0.82%/anno
Edoxaban 60 mg	2.75	0.39		1.51%/anno
Warfarin	3.43	0.85		1.23%/anno

Modificata da DeWald e Becker⁴⁰.

ban (ARISTOTLE) sia per edoxaban (ENGAGE) rispetto a warfarin³⁸. È importante evidenziare che tutti i NAO hanno dimostrato una superiorità rispetto a warfarin nelle emorragie intracraniche (Tabella 5). Per quanto riguarda i sanguinamenti gastrointestinali, si sono osservate delle differenze tra i vari NAO rispet-

to a warfarin. Come mostrato in Tabella 6, la somministrazione di dabigatran 150 mg bid è associata ad una più alta e significativa incidenza di sanguinamenti gastrointestinali rispetto a warfarin. In particolare, i sanguinamenti nei pazienti trattati con dabigatran erano per lo più riferiti alla parte bassa dell'intestino

Tabella 6. Sanguinamenti gastrointestinali osservati negli studi clinici randomizzati.

	NAO	Warfarin	Peso	RR (IC 95%)	Rapporto di rischio
Sanguinamenti GI maggiori					
RE-LY	384/12 091	149/6022	14.0%	1.29 (1.07-1.55)	
ROCKET AF	224/7131	154/7133	13.7%	1.45 (1.19-1.78)	
ARISTOTLE	105/9120	119/9081	12.5%	0.88 (0.68-1.14)	
Eventi totali	714/28 342	422/22 236	40.2%	1.20 (0.92-1.56)	
Sanguinamenti GI parte alta dell'intestino					
RE-LY	103/12 091	54/6022	11.0%	0.59 (0.68-1.32)	
ROCKET AF	151/7131	104/7133	12.8%	1.45 (1.13-1.86)	
ARISTOTLE	66/9120	85/9081	11.2%	0.77 (0.56-1.06)	
Eventi totali	320/28 342	234/22 236	34.9%	1.03 (0.70-1.52)	
Sanguinamenti GI parte bassa dell'intestino					
RE-LY	91/12 091	18/6022	7.6%	2.52 (1.52-4.17)	
ROCKET AF	49/7131	32/7133	8.7%	1.53 (0.98-2.39)	
ARISTOTLE	39/9120	36/9081	8.5%	1.08 (0.69-1.70)	
Eventi totali	179/28 342	234/22 236	24.8%	1.59 (0.99-2.54)	

GI, gastrointestinali; IC, intervallo di confidenza; NAO, nuovi anticoagulanti orali; RR, rapporto di rischio. Modificata Saraf et al.³⁸

tenue (53%) rispetto a quelli osservati con warfarin (25%), in accordo con l'attivazione di dabigatran da profarmaco a farmaco che si verifica durante il tragitto gastrointestinale³⁸.

Rivaroxaban causa un aumento dei sanguinamenti gastrointestinali significativamente superiore a warfarin, probabilmente da attribuirsi alla posologia che prevede la monosomministrazione con concentrazioni al picco molto elevate e caratterizzate da un'estrema variabilità (Tabella 6). In accordo con la sua sede di assorbimento, i sanguinamenti si verificano principalmente nella parte prossimale dell'intestino tenue. Al contrario di dabigatran e rivaroxaban, apixaban non è significativamente diverso nel rischio di sanguinamenti gastrointestinali rispetto a warfarin sia in termini di incidenza sia di sede di sanguinamenti³⁸.

Per quanto riguarda edoxaban, i risultati dello studio EN-GAGE AF-TIMI 48 mostrano che il rischio di sanguinamenti gastrointestinali è significativamente superiore alle alte dosi (60 mg/die) e inferiori alle basse (30 mg/die)²⁵. In accordo con il suo profilo cinetico, non si osservano differenze rispetto a warfarin nelle sedi di sanguinamento gastrointestinale.

Recentemente i NAO sono stati autorizzati anche nel trattamento e nella prevenzione del tromboembolismo venoso – trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP). Nel trattamento di TVP ed EP, tutti i NAO approvati per queste indicazioni sono stati confrontati con la terapia convenzionale enoxaparina/warfarin^{39,41-44} mentre, in accordo con le autorità regolatorie, nella prevenzione di TVP ed EP, tutti i NAO sono stati confrontati vs placebo. Dabigatran è stato confrontato anche con warfarin. La valutazione dell'efficacia indica che, nel trattamento in acuto di TVP ed EP, tutti i NAO sono sovrapponibili alla terapia convenzionale nel ridurre le recidive e la morte correlata. In prevenzione, come peraltro atteso, i NAO risultano superiori al placebo nel prevenire le recidive e la mortalità correlata (Tabella 7).

Quindi, possiamo concludere che per efficacia, i NAO sembrano fornire un dato omogeneo rispetto al controllo. Invece, la valutazione dei dati di sicurezza ci forniscono riscontri non propriamente omogenei che, con tutta probabilità, rispecchiano maggiormente le differenze farmacologiche delle singole molecole e le differenti scelte delle modalità di somministrazione. La sintesi dei relativi studi è riportata nella Tabella 7.

I dati relativi a tutte le indicazioni dei NAO per il trattamento della fibrillazione atriale non valvolare e per il trattamento e la prevenzione del tromboembolismo venoso sembrano indicare un miglior profilo di sicurezza di apixaban rispetto a rivaroxaban e a dabigatran.

Nella pratica clinica, i risultati di una recente analisi della Food and Drug Administration riportano e confermano un rischio maggiore di sanguinamenti gastrointestinali per rivaroxaban e dabigatran, in accordo con gli studi clinici (Tabella 8)^{45,46}. Gli autori di questo studio di farmacovigilanza concludono che apixaban, tra i NAO, risulta il farmaco che, a parità di efficacia, è caratterizzato da un miglior profilo di sicurezza in termini sia di sanguinamenti maggiori sia di sanguinamenti gastrointestinali⁴⁶. È importante osservare come i dati di farmacovigilanza confermino quelli riportati negli studi registrativi³⁵⁻³⁷.

ADERENZA AL TRATTAMENTO: STUDI DI POST-MARKETING

Un'altra indagine post-marketing riguarda l'aderenza al trattamento della terapia con i NAO rispetto a warfarin. Come mostrato in Figura 9, dal confronto emerge come apixaban risulti il farmaco con migliore aderenza al trattamento⁴⁷. Warfarin, per le note ragioni, dabigatran per la sua formulazione in capsula, che comporta dispesie tipiche di questa forma farmaceutica³⁴, potrebbero spiegare la minore aderenza al trattamento.

Va comunque sottolineato che la somministrazione bid o monogioraliera dei NAO rimane ancora in discussione a causa della possibile ridotta aderenza alla terapia per il regime bid. In una revisione di 76 studi, la compliance con la monosomministrazione e con la duplice somministrazione giornaliera era rispettivamente del 79 ± 14% e 69 ± 15%, quindi non significativamente differenti⁴⁸.

SVILUPPO DI NUOVI ANTIDOTI PER BLOCCARE L'AZIONE DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

Per quanto concerne la possibilità di utilizzare antidoti per l'azione anticoagulante dei NAO va sottolineato che la vitamina K, utilizzata in associazione ai fattori della coagulazione attivati per con-

Tabella 7. Risultati di efficacia e sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali per il trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare rispetto alla terapia convenzionale con enoxaparina/warfarin o placebo.

Farmaco	Obiettivo primario		Sanguinamenti maggiori	Sanguinamenti maggiori clinicamente rilevanti
	RR (IC 95%)	Differenza assoluta del rischio	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Fase iniziale di trattamento				
Dabigatran (RE-COVER)	1.10 (0.65-1.84)	0.4%	0.82 (0.45-1.48)	0.63 (0.47-0.84)
Dabigatran (RE-COVER II)	1.08 (0.68-1.8)	0.2%	0.69 (0.36-1.32)	0.62 (0.45-0.84)
Rivaroxaban (Einstein-DVT)	0.68 (0.44-1.04)	-0.9%	0.65 (0.33-1.30)	0.97 (0.76-1.22)
Rivaroxaban (Einstein-PE)	1.12 (0.75-1.68)	0.3%	0.49 (0.31-0.79)	0.90 (0.76-1.22)
Apixaban (AMPLIFY)	0.84 (0.60-1.18)	-0.4%	0.30 (0.17-0.55)	0.44 (0.36-0.55)
Edoxaban (Hokusai-VTE)	0.89 (0.70-1.13)	-0.4%	0.84 (0.59-1.21)	0.81 (0.71-0.94)
Fase avanzata di trattamento				
Dabigatran vs warfarin (RE-MEDY)	1.44 (0.78-2.64)	0.5%	0.52 (0.27-1.02)	0.54
Dabigatran vs P (RE-SONATE)	0.08 (0.02-0.25)	-5.2%	Non stimabile (2 eventi vs 0)	2.92 (1.52-5.60)
Rivaroxaban vs P (Einstein-Extension)	0.18 (0.09-0.39)	-5.8%	Non stimabile (4 eventi vs 0)	5.19 (2.3-11.7)
Apixaban 5 mg vs P (AMPLIFY-EXT)	0.36 (0.25-0.53)	-7.4%	0.25 (0.03-2.24)	1.62 (0.96-2.73)
Apixaban 2.5 mg vs P (AMPLIFY-EXT)	0.33 (0.22-0.48)	-7.8%	0.49 (0.09-2.64)	1.20 (0.69-2.10)

IC, intervallo di confidenza; P, placebo; RR, rapporto di rischio.

Tabella 8. Principali effetti collaterali riscontrati nella pratica clinica dei nuovi anticoagulanti orali e di warfarin⁴⁶.

Farmaco	Periodo considerato	Totale casi sospetti	Casi di ictus	Casi di infarto miocardico	Casi di ospedalizzazione	Casi di morte	Primi 3 eventi avversi
Apixaban	Dic 2012- Dic 2013	1031	54 (5.24%)	10 (0.97%)	212 (20.56%)	51 (4.95%)	Diminuzione di emoglobina, ictus ischemico, ematoma
Dabigatran	Ott 2010- Dic 2012	20 965	1467 (6.99%)	324 (1.55%)	8095 (38.64%)	2529 (12.05%)	Emorragie gastrointestinali, emorragie, dispepsia
Rivaroxaban	Lug 2011- Dic 2012	10 075	747 (7.41%)	107 (1.06%)	4357 (43.25%)	1115 (11.07%)	Embolia polmonare, trombosi venosa profonda, emorragie gastrointestinali
Warfarin	Nov 1997- Dic 2012	22 338	687 (3.08%)	228 (1.02%)	11 152 (49.92%)	1841 (8.24%)	Aumentato INR, emorragie gastrointestinali, emorragie

trastare l'azione di warfarin, non è efficace. L'emodialisi rappresenta un possibile approccio non farmacologico per ridurre le concentrazioni plasmatiche dei NAO caratterizzati da un'eliminazione renale e da un ridotto legame proteico come dabigatran (Tabella 2). Per quanto riguarda edoxaban, caratterizzato da un basso legame alle proteine ed un'eliminazione in parte renale, potrebbe essere dializzabile, anche se l'elevato volume di distribuzione ne rappresenta un limite (Tabella 2). Rivaroxaban e apixaban, pur avendo un limitato volume di distribuzione, hanno un alto legame con le proteine plasmatiche ed una clearance che prevede un'importante eliminazione epatica, rendendoli difficilmente dializzabili. Altro possibile approccio di tipo tradizionale prevede, solo dopo pochi minuti dall'assunzione del farmaco, l'utilizzo di carbone attivo per limitare l'assorbimento di tutti i NAO.

Al fine di ovviare a questa problematica, sono in via di sviluppo antidoti più selettivi per i diversi NAO⁴⁹. Tra questi il fXa ricombinante privo di attività catalitica (andexanet alfa), in grado di agire come "decoy" e di sequestrare gli inibitori del fXa, quali rivaroxaban, apixaban ed edoxaban⁵⁰. I dati di studi di fase 2 indicano che sono richieste dosi diverse di andexanet alfa per bloccare l'attività di apixaban e rivaroxaban, rispettivamente 400 mg per il primo ed 800 mg per il secondo⁵⁰. Recentemente sono stati presentati i risultati della seconda parte dello studio ANNEXA-A di fase 3⁵¹. Andexanet alfa ha raggiunto gli obiettivi primari e

secondari, mostrando un rapido annullamento degli effetti anti-coagulanti di apixaban, misurati in base all'attività del fXa. La somministrazione di andexanet alfa ha previsto un bolo iniziale seguito da infusione continua per 120 min. I risultati mostrano che l'effetto di andexanet alfa perdura durante tutto il periodo dell'infusione, consentendo il rapido inizio della terapia anticoagulante subito dopo l'interruzione della sua somministrazione⁵¹.

Per dabigatran è già stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) ed è in corso di approvazione in Europa un frammento Fab di un anticorpo monoclonale (idarucizumab) in grado di interagire direttamente con il farmaco inibendone la sua azione anticoagulante⁵². L'interazione dabigatran e idarucizumab è circa 350 volte superiore rispetto all'interazione con la trombina⁵³. La somministrazione per infusione di 5 g di idarucizumab, in pazienti in trattamento con dabigatran con sanguinamenti maggiori o che necessitavano di un intervento d'urgenza, ha dimostrato di bloccare efficacemente l'effetto anticoagulante di dabigatran in pochi minuti⁵². Sebbene questo approccio sembra essere molto valido, il breve tempo di emivita di idarucizumab (45 min) ha sollevato la possibilità che possa riapparire l'effetto anticoagulante quando dabigatran è ridistribuito dal compartimento extravascolare nello spazio intravasale. Tuttavia, è stato osservato che dopo minuti dalla somministrazione di idarucizumab la concentrazione intravasale totale di da-

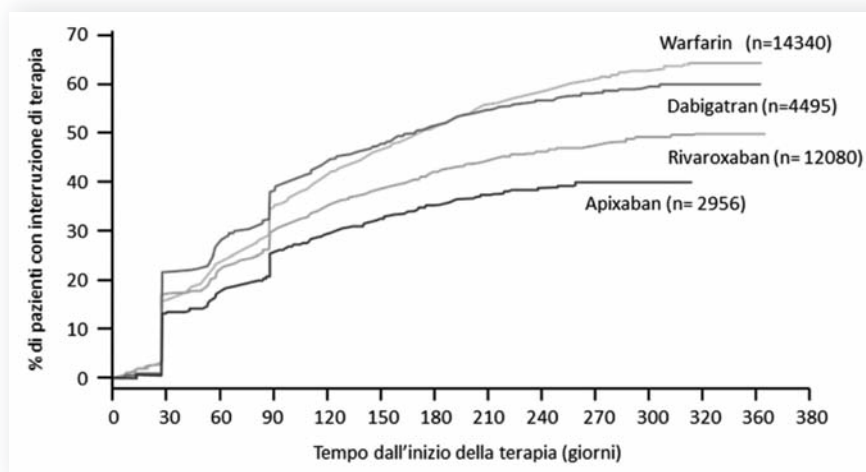


Figura 9. Aderenza al trattamento con i nuovi anticoagulanti orali e con warfarin nella pratica clinica sul territorio. Modificata da Pan et al.⁴⁷.

bigatran aumenta rapidamente (questo comprende sia quello legato alle proteine, sia quello legato a idarucizumab sia quello libero)⁵⁰. Quindi, tutto il dabigatran presente nel circolo sistemico viene neutralizzato da idarucizumab, mantenendo un alto gradiente di diffusione fino a quando tutto il dabigatran viene inattivato. Il complesso idarucizumab-dabigatran viene poi eliminato per via renale. Mediante questo meccanismo la somministrazione di idarucizumab determina una rapida eliminazione di dabigatran, bloccandone l'azione anticoagulante⁵⁰.

Infine, è importante ricordare che la breve emivita dei NAO (12h) rispetto a warfarin (40h) correlata con l'effetto farmacodinamico è probabilmente il miglior antidoto di tutti i NAO (Figura 7).

CONCENTRAZIONI PLASMATICHE ED EFFETTO CLINICO DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

La correlazione tra farmacocinetica e farmacodinamica dei NAO non prevede il monitoraggio dell'effetto anticoagulante come per gli antagonisti della vitamina K. Tuttavia la possibilità di misurare la loro efficacia potrebbe essere utile in particolari condizioni cliniche sia per la valutazione dell'aderenza al trattamento sia per l'identificazione di pazienti a rischio di una risposta inattesa al trattamento (rischio di sanguinamento o di complicanze trombotiche)¹⁴. La sensibilità e la precisione dei diversi reattivi e degli strumenti utilizzati per questi saggi della coagulazione devono essere ancora determinate e ben standardizzate. Inoltre, la validazione di questi saggi per la misurazione della risposta anticoagulante ai NAO è richiesta nella normale pratica clinica. Per di più, è evidente che la variabilità nell'esposizione sistemica ai NAO ha certamente un effetto importante nell'attività anticoagulante considerando una relazione diretta tra farmacocinetica e farmacodinamica e l'associazione con l'outcome clinico. Quindi, la determinazione della concentrazione plasmatica dei NAO rappresenta probabilmente il modo più affidabile per determinare la risposta anticoagulante e il rischio di sanguinamento. È importante ricordare che di solito esiste una correlazione tra le concentrazioni plasmatiche dei NAO e il loro effetto anticoagulante concentrazione-dipendente¹⁴.

La rilevanza clinica della determinazione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran è stata dimostrata negli oltre 9000 pazienti dello studio RE-LY, nel quale le concentrazioni inferiori di farmaco erano associate al rischio di ictus/embolia sistemica. Pazienti con le più basse concentrazioni inferiori avevano una maggiore probabilità di andare incontro ad ictus ischemico/embolia sistemica (<50 ng/ml) (Figura 10)⁵⁴. In maniera simile, si è osservata un'associazione tra l'aumento delle concentrazioni minime di dabigatran e il rischio di sanguinamenti. L'esposizione media a dabigatran, in pazienti con sanguinamenti maggiori o minori, era rispettivamente 50% e 20% superiore rispetto a quelli senza. Il rischio di sanguinamento era anche dipendente dall'età, dall'ictus ischemico e dall'insufficienza renale, probabilmente a causa della variazione del suo profilo farmacocinetico. Come mostrato in Figura 10, i valori plasmatici di dabigatran sono caratterizzati da un'estrema variabilità intorno al valore medio (>80%) ad entrambi i dosaggi di 110 mg bid e 150 mg bid, in accordo con la bassa biodisponibilità che comporta un'importante variabilità nella quota assorbita e dall'unica via di eliminazione renale che determina, rispetto agli altri NAO, una variabilità maggiore nelle concentrazioni sistemiche⁵⁵. Tuttavia, grazie al profilo farmacocinetico di dabigatran caratterizzato da una cinetica di ordine primo, lineare e dose-indipendente, le correlazioni tra le concentrazioni plasmatiche e il suo effetto, sia di efficacia sia di sanguinamenti, permetterà per la prima volta, per questa classe di farmaci, di considerare una potenziale finestra terapeutica che rappresenterebbe un importante valore aggiunto per l'ottimizzazione della terapia con i NAO.

Considerazioni diverse emergono dallo studio ENGAGE AF-TIMI 48 con edoxaban²⁵ nell'analisi condotta con l'obiettivo di correlare le sue concentrazioni plasmatiche (valutate in 6780 dei 14 069 pazienti) con l'attività anti-fXa (misurata in 2865 dei 3351 previsti) e i parametri di efficacia e sicurezza rispetto a warfarin⁵⁶. Dall'analisi di correlazione si evidenzia un diverso andamento tra le concentrazioni del farmaco e i dati di efficacia e sicurezza (Figura 10). In particolare, si osserva una significativa pendenza che correla le concentrazioni di edoxaban con il rischio emorragico mentre la pendenza risulta inversamente meno significativa con il rischio di eventi tromboembolici. In accordo con il profilo cinetico di edoxaban, è interessante osser-

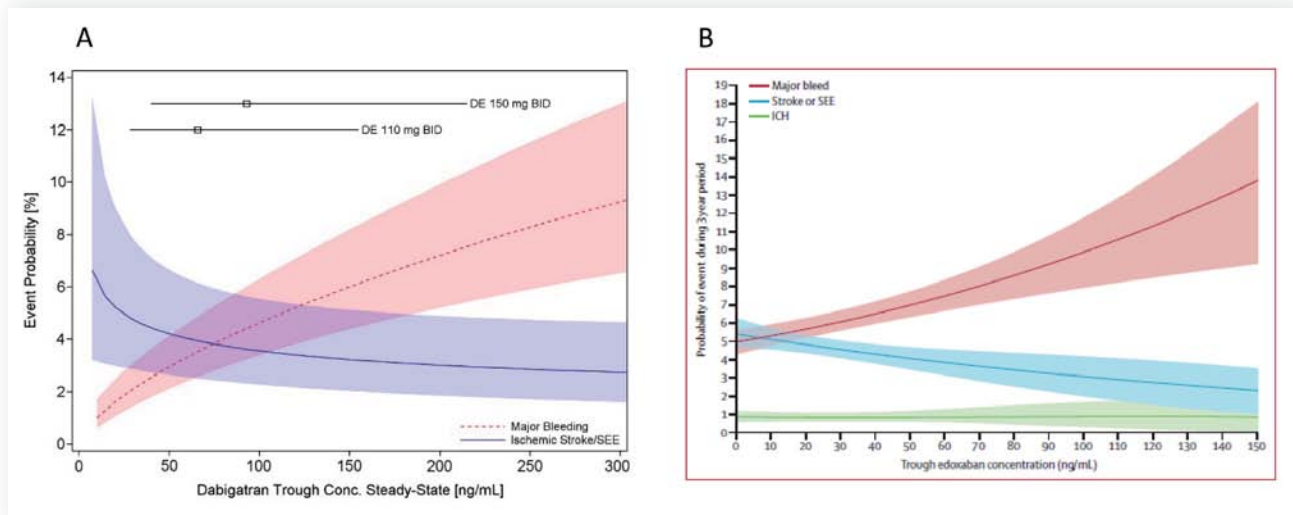


Figura 10. Eventi di sanguinamenti maggiori ed eventi ischemici in relazione alle concentrazioni plasmatiche minime di dabigatran ed edoxaban. ICH, sanguinamenti intracranici; SEE, eventi embolici sistemici. Modificata da Ruff et al.²⁵ e Reilly et al.⁵⁴.

vare una minore variabilità delle concentrazioni plasmatiche rispetto a dabigatran (Figura 10A vs 10B).

Un'analisi ha valutato l'effetto della riduzione della dose di edoxaban, in caso di insufficienza renale, ridotto peso corporeo e l'utilizzo di inibitori della P-gp, su efficacia e sicurezza del farmaco⁵⁶. La riduzione della dose ha preservato l'efficacia di edoxaban rispetto a warfarin e un miglior profilo di sicurezza⁵⁶. Questo dato suggerisce che la variazione posologica della dose di edoxaban, in base ai parametri clinici, sia sufficiente senza doverne misurare le concentrazioni plasmatiche. Questa correlazione è meno significativa per quanto riguarda i dati sui sanguinamenti. Infine, è interessante osservare un rischio di sanguinamenti intracranici molto basso e con una correlazione molto meno ripida rispetto a quanto osservato con warfarin in studi precedenti⁵⁷.

Non sono al momento disponibili analisi farmacocinetiche di una numerosità importante di pazienti dagli studi ARISTOTLE e ROCKET AF, sia per apixaban sia per rivaroxaban, che ci permettano di arrivare a delle conclusioni importanti sulla correlazione farmacocinetica/farmacodinamica.

Riassumendo, gli studi condotti con l'obiettivo di correlare la farmacocinetica con la farmacodinamica hanno documentato risultati non sempre univoci tra i vari NAO, ad evidenziare la complessità della relazione tra posologia e concentrazioni plasmatiche dei NAO. Ulteriori studi ci consentiranno di ottenere maggiori informazioni a tale proposito.

CONCLUSIONI

I NAO posseggono delle differenze significative da un punto di vista farmacologico che si traducono in un diverso effetto cli-

nico sia in termini di efficacia sia soprattutto di sicurezza. I NAO, sulla base del loro profilo farmacologico e dai dati emersi negli studi clinici di confronto con warfarin, rappresentano un'importante evoluzione ed un armamentario terapeutico di estremo valore per il trattamento dei pazienti a rischio di complicanze tromboemboliche.

RIASSUNTO

La terapia anticoagulante orale è ampiamente utilizzata per prevenire e trattare gli eventi tromboembolici. Tradizionalmente il warfarin è stato il farmaco di prima scelta per il trattamento di ictus in pazienti con fibrillazione atriale. Tuttavia la terapia con warfarin presenta molti svantaggi, quali un'attivazione ritardata dell'azione anticoagulante, un ristretto indice terapeutico ed una risposta variabile ed imprevedibile. I nuovi anticoagulanti orali (NAO) dabigatran (inibitore diretto e reversibile della trombina) e gli inibitori diretti del fattore Xa, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban, offrono un dosaggio fisso, una farmacocinetica più prevedibile e minori interazioni con farmaci ed alimenti. Inoltre, questi farmaci offrono un miglior rapporto rischio-beneficio sugli eventi tromboembolici e le complicanze di sanguinamento in un'ampia popolazione di pazienti. Tuttavia, i quattro NAO mostrano differenze significative per quanto riguarda il profilo farmacocinetico e la sicurezza, caratteristiche che devono essere considerate per personalizzare la terapia in base alle condizioni fisiopatologiche del paziente. Nella presente rassegna verranno discusse le caratteristiche farmacologiche dei NAO in relazione al loro profilo di efficacia e sicurezza.

Parole chiave. Apixaban; Coagulazione; Dabigatran; Edoxaban; Nuovi anticoagulanti orali; Rivaroxaban; Warfarin.

BIBLIOGRAFIA

1. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1056-65.
2. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Man-

ning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119(1 Suppl):1945-2065.

3. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight

heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(1 Suppl):645-945.

4. O'Donnell M, Weitz JI. Novel antithrombotic therapies for the prevention of

- stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Manag Care* 2004;10(3 Suppl):S72-82.
5. Bellamy L, Rosencher N, Eriksson B. Adherence to a new oral anticoagulant treatment prescription: dabigatran etexilate. *Patient Prefer Adherence* 2009;3:173-7.
 6. Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu HT, et al. Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk? *Am J Med* 2010;123:446-53.
 7. Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:175-89.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:376-81.
 11. Gerotziafas GT, Elalamy I, Depasse F, Perzborn E, Samama MM. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. *J Thromb Haemost* 2007;5:886-88.
 12. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:47-59.
 13. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth, W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
 14. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol* 2013;29(7 Suppl):S24-33.
 15. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al.; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
 16. Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;51:549-61.
 17. Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:476-87.
 18. Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:776-86.
 19. Mendell J, Noveck RJ, Shi M. Pharmacokinetics of the direct factor Xa inhibitor edoxaban and digoxin administered alone and in combination. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;60:335-41.
 20. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. February 2012. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance/compliancereulatoryinformation/guidance/ucm292362.pdf> [accessed July 27, 2015].
 21. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1333-51.
 22. Pradaxa 150 mg hard capsules. Last updated on eMC 30-Jan-2015. Summary of Product Characteristics. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24839> [accessed July 27, 2015].
 23. Xarelto 15mg & 20mg film-coated tablets. Last updated on eMC 14-Jul-2015. Summary of Product Characteristics. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25591> [accessed July 27, 2015].
 24. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Use and outcomes of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: results from the ROCKET AF trial. *Heart Rhythm* 2014;11:925-32.
 25. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-95.
 26. Clemens A, Haertter S, Friedman J, et al. Twice daily dosing of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a pharmacokinetic justification. *Curr Med Res Opin* 2012;28:195-201.
 27. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:1-16.
 28. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743-53.
 29. Cairns JA. Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation patient: recent clinical trials and evidence-based choices. *Can J Cardiol* 2013;29:1165-72.
 30. Frost C, Song Y, Barrett YC, et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. *Clin Pharmacol* 2014;6:179-87.
 31. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633-41.
 32. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:908-16.
 33. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1520-9.
 34. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013;78:227-39.
 35. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
 36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
 37. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
 38. Saraf K, Morris P, Garg P, Sheridan P, Storey R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): clinical evidence and therapeutic considerations. *Postgrad Med J* 2014;90:520-8.
 39. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al.; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
 40. DeWald TA, Becker RC. The pharmacology of novel oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2014;37:217-33.
 41. Buller HR, Lensin 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.
 42. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
 43. Buller HR, Décousus H, Grosso MA, et al.; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.

44. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
45. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:1272-4.
46. Examining the comparative safety of blood thinners: an analysis utilizing AdverseEvents Explorer. February 2014. <http://info.adverseevents.com/special-report-blood-thinner> [accessed July 27, 2015].
47. Pan X, Kachroo S, Liu X, Kawabata H, Phatak H. Real world discontinuation among early users of apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin among atrial fibrillation patients newly initiated on anticoagulation therapy: tell of first 200 days [abstrcat]. *Eur Heart J* 2014;35(Suppl 1): 897.
48. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
49. Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace* 2015 Mar 26 [Epub ahead of print].
50. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost* 2015; 113:931-42.
51. Portola, Bristol-Myers Squibb and Pfizer Announce Full Results of Second Part of Phase 3 ANNEXA-A™ Study Demonstrating that Investigational Andexanet Alfa Sustained Reversal of Anticoagulant Effect of Factor Xa Inhibitor Eliquis (apixaban). June 22, 2015. <http://news.bms.com/press-release/portola-bristol-myers-squibb-and-pfizer-announce-full-results-second-part-phase-3-anne> [accessed July 27, 2015].
52. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.
53. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554-62.
54. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al.; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
55. Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ* 2014;349:g4517.
56. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383:955-62.
57. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.