

## L'ora degli inibitori diretti della trombina

*Sono in fase di sviluppo nuovi composti per somministrazione orale, studiati per la prevenzione e il trattamento di diverse patologie tromboemboliche. Presentati recentemente i risultati di tre trial con dabigatran in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica*

**L**e complicazioni tromboemboliche costituiscono il rischio più temuto dopo interventi di chirurgia ortopedica e, nonostante la significativa riduzione di casi ottenuta con l'implementazione delle strategie di prevenzione e trattamento del tromboembolismo venoso (TEV), restano ancora da risolvere diversi problemi nell'utilizzo dei farmaci anticoagulanti disponibili (warfarin, eparine a basso peso molecolare) che ne possono limitare l'impiego, soprattutto in ambito extraospedaliero. Nell'ultimo decennio è stata sviluppata la classe degli inibitori diretti della trombina, che soprattutto grazie alle nuove molecole in fase di ricerca si propone come la nuova frontiera per la prevenzione del TEV.

Un farmaco di questa classe che sta accumulando evidenze di efficacia e buona tollerabilità è dabigatran, che somministrato in dose fissa per via orale esercita un effetto anticoagulante omogeneo e prevedibile che non richiede monitoraggio della coagulazione, presenta un basso potenziale di interazione con altri farmaci e non viene influenzato dall'ingestione di cibo.

Sviluppato da Boehringer Ingelheim, dabigatran è in fase di studio per la prevenzione e la terapia di diverse patologie tromboemboliche nell'ambito di un vasto programma di studi clinici a livello internazionale denominato "Re-Volution".

Lo studio multinazionale Re-Novate, che ha coinvolto 3494 pazienti sottoposti a intervento di sostituzione totale dell'anca, randomizzati a dabigatran in monosomministrazione giornaliera per via orale alla dose di 150 o 220 mg vs. enoxaparina 40 mg in monosomministrazione giornaliera per via sottocutanea, trattati per un periodo medio di 33 giorni, hanno dimostrato che entrambi i dosaggi di dabigatran per via orale sono altrettanto efficaci e sicuri delle inie-

zioni di enoxaparina nel ridurre il rischio di complicanze tromboemboliche dopo chirurgia ortopedica maggiore.

Un altro studio europeo (Re-Model) in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva di sostituzione del ginocchio, aveva già documentato la pari efficacia e sicurezza di dabigatran per via orale (150 e 220 mg/die) e di enoxaparina per via sottocutanea (40 mg/die).

Un altro studio su pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva del ginocchio condotto in Nord-America (studio Re-Mobilize) ha confrontato dabigatran orale 150 mg/die e 220 mg/die verso una dose più elevata di enoxaparina sottocute (60 mg). In questo caso l'endpoint

primario di equivalenza per TEV non è stato raggiunto essendo stata osservata una maggiore incidenza di trombosi venose profonde asintomatiche nel gruppo dabigatran; pur tuttavia la dose più elevata di enoxaparina ha determinato una percentuale doppia di emorragie gravi rispetto a dabigatran. Una analisi cumulativa di questi tre studi per via dabigatran orale vs. enoxaparina sottocute in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica ha concluso che il nuovo inibitore diretto della trombina è altrettanto efficace di enoxaparina nel prevenire il TEV grave e la mortalità ad esso associata, con un grado di sicurezza paragonabile.