

L'innovazione del trattamento anticoagulante

Sirio Spadano

Un farmaco per somministrazione orale di nuova generazione, dabigatran etexilato, è ora disponibile per la profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica sostitutiva di anca e ginocchio

Dopo interventi chirurgici ortopedici maggiori, come la sostituzione dell'articolazione dell'anca o del ginocchio, il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) è elevato: in assenza di profilassi, il 40-60% dei pazienti operati va incontro a TVP sintomatica e asintomatica e lo 0.2-10% a embolia polmonare. Nei pazienti sottoposti a profilassi, invece, l'incidenza di TVP risulta inferiore al 2-2.5% nei tre mesi successivi all'intervento ed è quindi imperativo che i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori siano sistematicamente sottoposti a tromboprofilassi. Le linee guida più recenti (ACCP, 2008) raccomandano che la profilassi non sia inferiore ai 10 giorni e che sia estesa da 28 a 35 giorni dopo l'intervento sia nelle protesi totali di anca che di ginocchio. Il gold standard attuale è rappresentato dalle eparine a basso peso molecolare (LMWH), le quali tuttavia presentano alcuni limiti che ne riducono l'utilizzo dopo la dimissione, in particolare per la necessità di proseguire il trattamento al domicilio con l'auto-somministrazione del farmaco per via iniettiva (sottocutanea), ciò che può ridurre la compliance anche nel 30-40% dei pazienti in termini di omissione di qualche iniezione o di interruzione anticipata del trattamento. Per quanto riguarda il warfarin, che continua a rappresentare un caposaldo terapeutico nella prevenzione del TEV, la principale limitazione è rappresentata dal continuo monitoraggio della coagulazione e dalla necessità di modulazione della dose del farmaco, che in ambiente domiciliare rendono ancora più difficile il raggiungimento di una tromboprofilassi efficace, completa e sicura. Per tali motivi è evidente il bisogno di poter disporre di nuove terapie in grado di superare i limiti di quelle esistenti, in termini di semplicità di somministrazione e di non necessità di monitoraggio.

La novità: dabigatran etexilato

Dalla metà di novembre è stato introdotto anche in Italia dabigatran etexilato (Pradaxa - Boehringer Ingelheim), il primo anticoagulante orale in dose fissa che presenta un profilo di efficacia, tollerabilità e maneggevolezza tali da rispondere, per alcune caratteristiche uniche, ai bisogni insoddisfatti ad oggi irrisolti. Si tratta di un inibitore diretto della trombina, di cui è nota l'azione fondamentale nella trasformazione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione. Il farmaco comincia ad agire rapidamente e altrettanto rapidamente cessa la sua azione, esercitando un effetto anticoagulante prevedibile che non necessita di monitoraggio della coagulazione o della conta piastrinica e che non subisce le influenze di alimenti e altri farmaci.

Dabigatran etexilato è prescrivibile e rimborsato (classe H) per la prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio, ma le potenzialità e le prospettive di impiego del farmaco si estendono anche ad altre aree terapeutiche e sono attualmente in fase di valutazione in un vasto programma di studi clinici denominato RE-VOLUTION, composto da sette trial che coinvolgono nel loro insieme oltre 38mila pazienti.

Di questo programma fanno parte i principali trial clinici di fase III che hanno portato alla registrazione del farmaco (studi RE-MODEL e RE-NOVATE), in cui dabigatran è stato confrontato con la terapia di riferimento - enoxaparina 40 mg/die - per l'indicazione attualmente approvata, dimostrando un'efficacia equivalente, una percentuale di sanguinamenti sovrapponibile e un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole.

Nuove aree di studio

Degli altri trial in corso, per i quali i risultati sono previsti nell'arco dei prossimi due anni, grande attenzione è posta sullo studio RE-LY, un grande trial che coinvolge 18.114 pazienti in 44 Paesi del mondo. Lo studio si propone di valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia anticoagulante a lungo termine con dabigatran etexilato versus warfarin nella prevenzione dell'ictus e degli eventi embolici sistemici in pazienti affetti da fibrillazione atriale non-valvolare. La durata media del trattamento è due anni con un minimo di 1 anno di follow-up. Lo studio RE-COVER, su 2.500 pazienti, si propone di valutare dabigatran etexilato vs warfarin nel trattamento del tromboembolismo venoso sintomatico. La durata media del trattamento è di 6 mesi, a seguito di 5-10 giorni iniziali di terapia parenterale con eparina non frazionata o con LMWH. Anche lo studio RE-MEDY mette a confronto dabigatran etexilato versus warfarin per 18 mesi, per valutare l'efficacia del nuovo anticoagulante orale nella prevenzione secondaria del TEV. Sono coinvolti 2.000 pazienti con pregresso TEV acuto sintomatico trattati precedentemente per 3-6 mesi con terapia standard. La prevenzione secondaria del TEV è l'obiettivo anche dello studio RE-SONATE, in cui 1.800 pazienti con trombosi venosa profonda sintomatica o embolia polmonare (che hanno completato un ciclo di trattamento di 6-18 mesi con antagonista della vitamina K al momento di entrare nello studio) sono randomizzati in doppio cieco al trattamento con dabigatran etexilato due volte al giorno oppure placebo per 6 mesi. Lo studio di fase II RE-DEEM valuterà la sicurezza e l'efficacia di quattro diversi dosaggi di dabigatran etexilato nella prevenzione secondaria di 1.800 pazienti colpiti da infarto del miocardio.