
GLI INIBITORI DELLA TROMBINA NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE E NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA: VI SARA' ANCORA SPAZIO PER IL WARFARIN?

Sabino Scardi e Carlo Giansante*

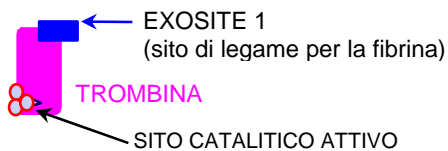
Centro Cardiovascolare Azienda Sanitaria Triestina, * U.C.O. Clinica Medica Generale e Terapia Medica - Università di Trieste

Gli inibitori orali diretti della trombina rappresentano una nuova classe di farmaci anticoagulanti molto promettenti per la profilassi della tromboembolia venosa ed arteriosa. La trombina infatti ha un ruolo essenziale nella coagulazione perchè converte il fibrinogeno in fibrina, inoltre attiva il fattore XIII, riattiva i fattori XI, IX, e X/V e promuove l'aggregazione piastrinica. L'irudina è stato il primo inibitore diretto della trombina a cui sono seguiti altri tra cui lo ximelagatran.

Lo Ximelagatran



Farmaco sintetico
peso molecolare di circa 400 Da



È un pro-farmaco sintetico, con peso molecolare di circa 400 Da, che può essere somministrato per via sia sottocutanea sia orale. Se somministrato per via orale passa rapidamente la barriera gastrointestinale - senza alcuna influenza alimentare- e viene trasformato in melagatran -forma attiva- attraverso due intermediari: OH-ximelagatran ed ethyl-melagatran. Il melagatran è un efficace inibitore sia della produzione sia dell'attività trombinica; presenta t max di 1.5 ore, emivita di 2.5-3.5 ore, biodisponibilità (indipendente da dosaggio, sesso, età, razza e massa corporea) di ~ 20% ed è eliminato con le urine. Il metabolita attivo -melagatran- ha un legame con le proteine plasmatiche <15 %, una clearance renale dell'80%, un t max 0.5 ore, un'emivita di 1.5-2 ore nei soggetti sani ed una bassa variabilità individuale (15%). Il melagatran ha una farmacocinetica pressoché scontata: l'inizio della sua azione è

rapido ed altrettanto rapidamente può essere interrotta. È attivo nei confronti sia della trombina libera sia di quella trombo-adesa indipendentemente dall'AntiTrombina III o dai fattori neutralizzanti l'eparina (10). Non causa trombocitopenia, e soprattutto non necessita di alcun monitoraggio laboratoristico, neppure in pazienti con moderata epatopatia (2). Il suo metabolismo non è influenzato dagli isoenzimi CYP 450 per cui interferisce poco con gli altri farmaci. La funzione renale regola la sua eliminazione indipendentemente da età, sesso, razza, massa corporea (1).

Fager et al (3) hanno valutato le possibili interferenze tra melagatran e aspirina in soggetti sani.

L'aspirina non influenzava le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche del melagatran cosicché è ragionevole la loro associazione nei pazienti con cardiopatia ischemica. Anche l'interazione tra melagatran e amiodarone è stata studiata in 26 volontari sani: la farmacodinamica del melagatran non è influenzata dall'amiodarone, mentre quella del melagatran è lievemente influenzata dall'amiodarone. La farmacocinetica dell'amiodarone è lievemente influenzata dal melagatran, pertanto non sono necessari aggiustamenti di dosaggio se usati in associazione (4).

Trial clinici

Il rischio di sviluppare un trombo è correlato al numero di fattori di rischio presenti: ipercoagulabilità, stasi ematica, danno della parete vascolare e/o rottura della placca. Se la trombosi è venosa è indicata una terapia anticoagulante, se arteriosa sono necessari antiaggreganti e anticoagulanti.

Il melagatran è stato usato con successo nella prevenzione (5) e nel trattamento della trombosi venosa profonda (6) Recentemente è stato utilizzato anche in alcune patologie cardiache: nella profilassi tromboembolica della fibrillazione atriale non reumatica e

Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale non reumatica (FANR) è gravata da un discreto rischio tromboembolico perché induce uno stato di ipercoagulabilità in accordo con la triade di Virchow. La metaanalisi di Hart (7) ha dimostrato che l'uso del warfarin riduce il rischio di stroke del 62% (IC 95%: 48-72%), mentre l'acido acetilsalicilico lo riduce solo del 22% (IC 95%: 2-38%). Il rischio assoluto di stroke è per il warfarin di 1.6%/anno nella prevenzione primaria e di 2.5%/anno in quella secondaria. In confronto all'acido acetilsalicilico, il warfarin riduce il rischio del 36% (IC 95%: 14-52%). Il trattamento anticoagulante orale (TAO) è opportuno non solo nelle forme permanenti -incluse quelle in cui si ripristina il ritmo sinusale- ma anche nelle parossistiche, come dimostrato dallo studio AFFIRM (8).

Questa profilassi però è carica di varie difficoltà come la compliance dei pazienti, l'attendibilità del laboratorio, la gestione globale del trattamento da parte di personale esperto, e -più in generale- l'efficienza dei sistemi di cura offerti alla popolazione. In definitiva l'interazione medico-paziente-laboratorio-sistema di cura riveste un ruolo principale nella decisione di prescrivere la TAO. Infatti, nella corrente pratica clinica la TAO nei pazienti portatori di fibrillazione atriale è ancora inadeguata perché ritenuta pericolosa e difficile da gestire (9). Una nostra personale analisi (Tab. I) dei più rilevanti studi apparsi in letteratura su questo argomento ha evidenziato come solo il 9.9-48.4% segua la profilassi anticoagulante. Perciò, nonostante il loro maggiore utilizzo, osservato dopo la pubblicazione dei grandi trial di prevenzione tromboembolica, i farmaci antitrombotici sono generalmente sottoutilizzati con motivazioni varie (10), una di queste porta i medici a non prescrivere la TAO ai pazienti più anziani. Proprio quelli che, in base alle linee guida, costituiscono la fascia a più elevato rischio tromboembolico maggiormente se ne gioverebbero.

Per favorire la maggiore diffusione della TAO sono stati proposti, accanto a quello tradizionale, nuovi modelli gestionali: le unità centralizzate, la gestione informatizzata, il prelievo capillare e l'autogestione (11). L'unità centralizzata assicura una gestione globale ed efficace della TAO. La recente

possibilità del prelievo capillare con determinazione immediata dell'I.N.R. ha favorito lo sviluppo di nuovi modelli gestionali favoriti dall'utilizzo di apparecchiature portatili presso le stesse unità centralizzate, i centri cardiologici, i distretti e persino gli ambulatori dei medici di medicina generale, autogestione parziale o totale della terapia da parte dei pazienti disponibili, dopo un adeguato periodo di training.

La scoperta del melagatran ha aperto nuovi orizzonti per la gestione antitrombotica dei pazienti con FANR. Per verificarne l'efficacia Petersen et al. (12) hanno studiato un limitato gruppo di pazienti con FANR trattati per 12 settimane, con di 20, 40 o 60 mg di melagatran due volte al giorno (somministrato in doppio cieco a 187 pazienti) in confronto con warfarin (67 pazienti). Nei pazienti trattati con melagatran si sono verificati un TIA ed un attacco ischemico non fatale (in un paziente con pregresso TIA), in quelli trattati con warfarin due TIA. Nessuna emorragia maggiore si è verificata nei trattati con melagatran, una invece nei trattati con warfarin. Le emorragie minori si sono verificate in 4, 5 e 7 pazienti in trattamento con melagatran a 20, 40, 60 mg, rispettivamente; in sei pazienti in trattamento con warfarin. Otto dei pazienti trattati con melagatran hanno presentato un aumento delle transaminasi -che pare non dose correlato- dopo 4-8 settimane; in 5 pazienti le transaminasi si sono normalizzate anche proseguendo il trattamento, in 3 solo dopo la sospensione del farmaco.

In conclusione questo studio ha dimostrato che la dose di 60 mg di melagatran può essere somministrata con sicurezza nei pazienti con FANR senza monitoraggio laboratoristico della coagulazione.

Nell'ultima sessione dell'American College of Cardiology 2003 sono stati presentati i risultati preliminari dello studio SPORTIF III (Stroke Prevention using the Oral Thrombin Inhibitor ximegalatran in patients with atrial fibrillation). Nello studio sono stati valutati 3.407 pazienti con FANR ed un fattore di rischio associato (pregressa embolia centrale o periferica, ipertensione arteriosa, età >75 anni o se >65 anni con diabete o malattia coronarica), arruolati da 259 centri in 23 paesi dell'Europa, Asia e Australia. In aperto i

malati sono stati randomizzati a ricevere 36 mg di ximelagatran due volte al giorno (1.704 pazienti) o warfarin (1.703 pazienti) per 17 mesi. L'analisi *intention to treat* dei risultati non ha dimostrato significative differenze fra i due trattamenti in studio. Infatti la percentuale dei pazienti con stroke o embolia periferica è risultata del 2.3%/anno nel braccio warfarin e del 1.6%/anno nel braccio melagatran. L'analisi *on treatment* ha dimostrato una significativa ($P=0.018$) minor frequenza di eventi tromboembolici con melagatran (1.3%/anno) che con warfarin (2.3%/anno). Anche per il rischio emorragico non state osservate differenze significative sia per le emorragie intracraniche (melagatran: 0.2; warfarin: 0.5%/anno) sia per quelle maggiori (melagatran: 1.3; warfarin: 1.8%/anno). La mortalità è risultata sovrapponibile nei due trattamenti (3.2 % /anno).

Il 6.5% dei pazienti trattati con melagatran mostrano invece un incremento delle transaminasi epatiche (tre volte superiore ai valori normali) nei primi 2-6 mesi.

Sulla base dei risultati degli studi SPORTIF II e III è stato iniziato nel luglio 2000 lo SPORTIF V (13) che ripropone il medesimo protocollo, ma in doppio cieco, la ricerca coinvolgerà 3922 pazienti fibrillanti degli Stati Uniti, la fine dell'arruolamento è stata prevista per il dicembre 2001. Se i risultati di questa ricerca confermeranno quelli dei due studi SPORTIF precedenti, il melagatran potrà efficacemente sostituire la classica TAO nella profilassi tromboembolica dei pazienti con FANR con il sostanziale vantaggio di evitare il monitoraggio dell'INR.

La cardiopatia ischemica

La rottura della placca attiva il fattore X e per ogni molecola di Xa formata vengono formate centinaia di molecole di trombina.

Molte sostanze inibiscono questo processo: l'eparina non frazionata, quella a basso peso molecolare, gli inibitori del fattore tissutale, gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa.

Le sindromi coronariche acute compresa l'angina instabile con o senza ST elevato, sono trattate spesso anche con antiaggreganti (aspirina, clopidogrel) e TAO in associazione. L'uso dell'eparina induce una modesta, ma significativa riduzione di eventi. Lo studio FRISC, con deltaeparina, ha dimostrato la riduzione dei MACE; quello ESSANCE, con

enoxieparina, l'efficacia negli IMA non Q (14); quello ASSET, con enoxieparina, la riduzione della probabilità di morte maggiore dell'eparina non frazionata, e con una minore frequenza di emorragie rispetto all'associazione eparina/acido acetil-salicilico (15).

La metanalisi degli studi ASPECT 2, APRICOT 2, WARIS 2 in cui il warfarin è stato utilizzato da solo o con ASA suggerisce la possibilità di una riduzione del rischio relativo di eventi dal 25 al 55 % con warfarin associato ad ASA (16).

Nello studio VARIS II in particolare il warfarin riduce la mortalità per infarto e gli eventi cardiovascolari nei 4 anni di follow-up, l'associazione warfarin + ASA riduce ulteriormente questi eventi al prezzo d'una maggior incidenza di emorragie (17).

Poiché l'attività coagulativa dopo un evento coronario acuto è elevata nei successivi 3-6 mesi, la riattivazione del processo si può manifestare dopo la sospensione degli anticoagulanti, particolarmente nei primi 1-3 mesi, perciò è opportuno un trattamento prolungato con anticoagulanti o clopidogrel.

Recentemente è stato pubblicato lo studio ESTEEM -Efficacy and Safety of the oral direct thrombin inhibitor h376/95 (Ximelagatran) in patients with recent myocardial damage- (18). Si tratta di uno studio in fase II: 1.883 pazienti sono stati arruolati entro 14 giorni dopo una sindrome coronarica acuta con markers elevati di danno cardiaco e randomizzati a ricevere ASA 160 mg+placebo o ximelagatran alla dose di 24, 36, 48 o 60 mg due volte al giorno. Dopo 6 mesi di trattamento è stata osservata una riduzione del rischio relativo per l'end point primario composto (morte, recidiva infartuale, o severa ischemia ricorrente) del 24% nel braccio ximelagatran (ASA+placebo: 16.3; ASA + ximelagatran 12.7%). Non sono state osservate differenze tra i dosaggi utilizzati. I sanguinamenti totali (maggiori e minori) sono risultati: braccio placebo 13.2%, ximelagatran 21.9%. Non sono state osservate differenze significative per i sanguinamenti maggiori, i sanguinamenti sono minori al dosaggio di 24 mg. Questo studio ha confermato un incremento transitorio delle transaminasi dose-correlato (6.5% dei pazienti con dosaggi bassi, 12.2% e 13.3% per i quelli più alti),

che compare entro 2-6 mesi dall'inizio del trattamento e regredisce dopo 1-3 mesi sia che si prosegua, sia che si sospenda il melagatran.

In conclusione da questa ricerca emerge che il melagatran è efficace nel trattamento dei pazienti con sindromi coronariche acute. La conferma di questi risultati potrà avvenire solo con la realizzazione di uno studio di fase III e condotto su un'ampia popolazione.

Conclusioni

I risultati emersi dai vari trial condotti con ximelagatran in varie patologie, che necessitano di profilassi anticoagulante, hanno dimostrato la sua buona efficacia. Perciò lo ximelagatran probabilmente sostituirà in molte patologie la terapia anticoagulante convenzionale e permetterà così di ampliare l'uso di questa profilassi, rendendo contemporaneamente più semplice la gestione dei pazienti, in particolare di quelli più anziani.

Tab. I. Percentuali di trattamento anticoagulante (TAO) ed antiaggregante (TAA) nei pazienti con FA non reumatica in alcune esperienze internazionali (10)

Autore	Anno	N. pz	TAO (%)	TAA (%)	NOTE
Cage	2000	597	34	22	Dimessi dall'ospedale
Cohen	2000	1027	47.7	28	Dimessi dall'ospedale ma pazienti particolari (anche protesi artificiali)
Kalra	2000	248	31	?	Territorio
Samsa	2000	660	37.4	NI	Cartelle mediche di 2 comunità
Deplanque	1999	213	30	30.5	Ricoverati per stroke o TIA in 3 centri Europei
Perez	1999	344	28.7	26.7	Ricoverati
Go	1999	11.082	55	NI	Large Health Maintenance Organization
Sudlow	1998	228	23	NI	Età > di 65 anni
Brass	1997	304	38	38.5	Medicare
Munschaurer	1997	651	36	22	Ricoverati
Albers	1996	309	A 32 D 41	32 36	Ospedale universitario
Stafford	1980	1062	7	31	National Ambulatory Medical Care Surveys
	1993		32	9.9	
Scardi	1995	A	7.7	39	Ambulatoriali
		D	13.4	48.4	

Legenda. A: ammissione; D: dimissione; NI: non incluso.

Bibliografia

1. Eriksson UG, Bredberg U, Gislén K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003, 59 : 35-43
2. Wahlander K, Eriksson-Lepkowska M, Frison L et al. No influence of mild to moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 755-764
3. Fager G, Cullberg M, Eriksson-Lepkowska M, Frison L, Eriksson UG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, are not influenced by acetylsalicylic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2003, 59: 283-289.
4. Teng R, Sarich TC, Eriksson UG et al. No clinically significant interaction between ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, and amiodarone. *Eur Heart J* 2003, P 1088 (Abs.)

5. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Ann Intern Med* 2002; 137: 648-655.
6. Eriksson BI. Clinical experience of melagatran/ximelagatran in major orthopaedic surgery. *Thrombosis Research* 2003; 109: S23-29.
7. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *New Engl J Med* 2003; 349: 1015-1016.
8. The AFFIRM Investigators. Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833
9. Scardi S, Mazzone C. La profilassi anticoagulante: dai grandi trial alla pratica clinica. *G Ital Cardiol* 1997; 28: 171-183.
10. Mazzone C, Scardi S, Pandullo C, Goldstein D. Trend temporale nell'uso della terapia antitrombotica in pazienti ambulatoriali con fibrillazione atriale non reumatica. *G Riab* 2001; 17: 9-16.
11. Scardi S, Mazzone C. La profilassi anticoagulante: nuove prospettive per una gestione ottimale. *Card Pract Clin* 1998; 3: 157-166.
12. Petersen P, Grind M, Adler J et al Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF II): a dose-guiding, tolerability and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1445-1451
13. Halperin JL, and the executive steering committee, on behalf of the SPORTIF III and V study investigators. 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: 431-438.
14. Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-568.
15. Goodman G, Cohn M, Bigonzi F et al. Randomized trial of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) vs unfractionated heparin for unstable coronary artery disease 1-year results of the ESSENCE study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 693-698.
16. Wilcox RG, von del Lippe G, Olson CG et al. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian study of early thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; II: 525-530.
17. Witthe K, Thackray S, Clark AI et al. Clinical trials update: IMPROVEMENT-HF, COPERNICUS, MUSTIC. ASPECT-II, APRICOT and HEART. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 455-460.
18. Hurlen M, Smith P, Arnesen H . Effects of warfarin, aspirin and the two combined on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction WARIS-II (warfarin-aspirin reinfarction study) design. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34:168-171.
19. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 789-797.