

## Dabigatran etessilato: inibitore diretto della trombina

### *Dabigatran etexilate: a direct thrombin inhibitor*

M. Dugnani \*

Medicina Generale e d'Urgenza, ASO "Maggiore della Carità", Novara

#### KEY WORDS

Dabigatran etexilate  
Direct thrombin  
inhibitors  
Arterial thrombosis  
Venous  
thromboembolism  
Atrial fibrillation

**Summary** **BACKGROUND** Direct Thrombin Inhibitors (DTIs) represent a new and promising class of anti-coagulants. Unlike heparin, they directly interact with thrombin and block fibrinogen binding. Dabigatran etexilate is becoming the most representative of the DTIs administered orally. **AIM OF THE REVIEW** This review aims at analysing efficacy and safety of the dabigatran in the prevention of venous and arterial thromboembolism. It analyses the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of dabigatran by underlying both advantages and disadvantages as compared to heparin and warfarin. It further analyses both phase 2 and phase 3 studies already completed and published and others still in progress, in terms of efficacy and clinical safety when compared with low molecular weight heparin and warfarin. The drug has been employed in different clinical settings such as the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing major orthopedic surgery, the treatment of acute thromboembolism, the prevention of arterial thromboembolism (stroke and systemic embolism) in patients with chronic atrial fibrillation. **CONCLUSIONS** The results from clinical trials have shown an efficacy comparable to that of low molecular weight heparin and warfarin. Some doubts are still remaining about clinical safety, especially as concerning liver toxicity in long-term treatments.

#### Introduzione

Si propongono, innanzitutto, alcune preliminari considerazioni fisiopatologiche sul processo emocoagulativo e sui recenti e fondamentali sviluppi della ricerca farmacologica e clinica riguardanti una nuova classe emergente di anticoagulanti: gli inibitori diretti della trombina.

È noto come il processo emocoagulativo [1] svolga un ruolo fondamentale nella patogenesi della trombosi arterovenosa; è altresì noto come la trombina, grazie alla capacità di convertire il fibrinogeno in fibrina e di attivare i fattori V, VIII, XI e le piastrine, costituisca il protagonista principale della cascata emocoagulativa; si ipotizza, inoltre, che la trombina possa avere un ruolo anche nella formazione della lesione ateromastica. Modelli sperimentali hanno dimostrato come la trombina sia un potente fattore di crescita per le fibrocellule muscolari lisce della parete vasale e sia in grado di modulare il processo infiammatorio attraverso l'espressione delle molecole di adesione.

Alla luce di tali evidenze, appare quindi estremamente utile poter disporre nella pratica clinica di farmaci anticoagulanti che, mediante l'inattivazione diretta della trombi-

na, intervengano con efficacia nella patogenesi del processo trombotico arterovenoso.

Nella molecola trombinica si individuano tre domini: il sito attivo o catalitico e due esositi, di cui l'esosito 1 è deputato al riconoscimento di substrati quali la fibrina, mentre l'esosito 2 permette il legame con l'eparina.

A differenza dell'eparina, che inattiva la trombina attraverso la formazione di complessi ternari eparina-trombina-antitrombina, amplificando in tal modo l'azione anticoagulante dell'antitrombina, gli inibitori diretti della trombina (IDT) interagiscono direttamente con la trombina impedendone il legame con il fibrinogeno; inoltre gli IDT, agendo indipendentemente dall'antitrombina, possono inibire la trombina legata alla fibrina o ai prodotti di degradazione della fibrina [2] e sono in grado di ridurre l'attivazione delle piastrine trombino-mediata [3].

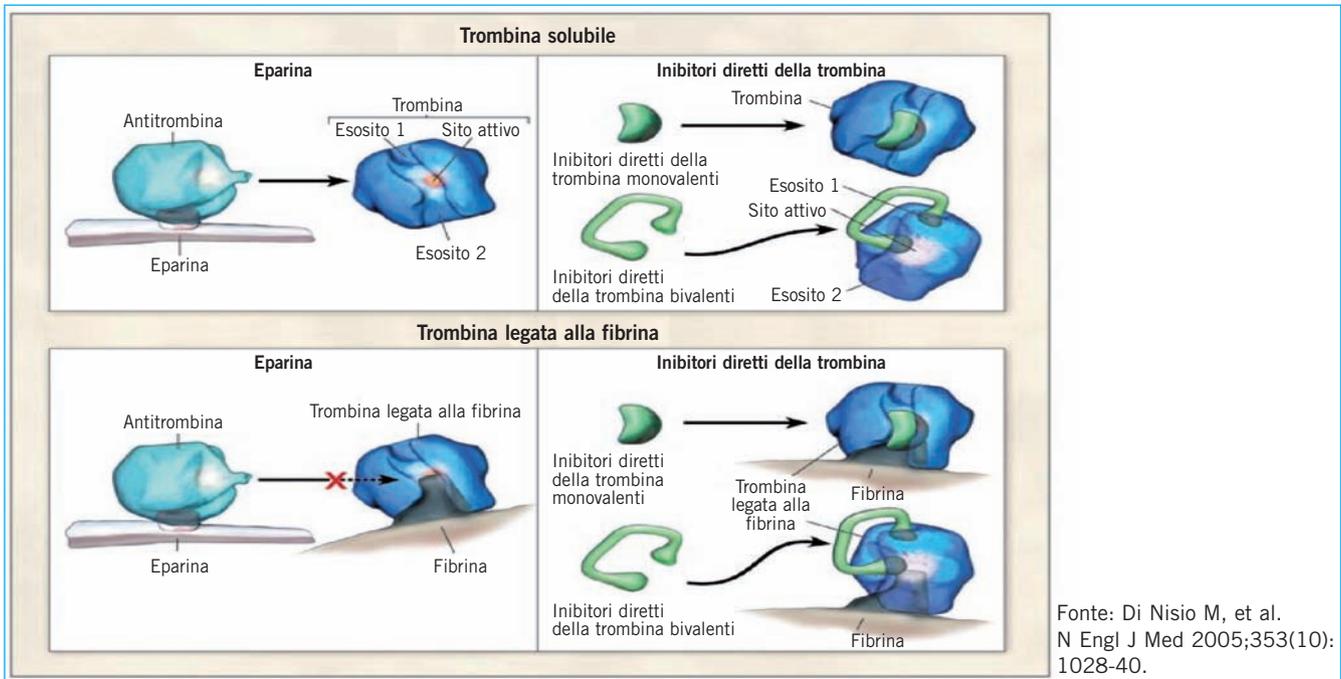
Si distinguono IDT bivalenti e monovalenti, a seconda della loro capacità di legarsi sia al sito catalitico sia all'esosito 1 o soltanto al sito catalitico.

- IDT bivalenti sono l'irudina ricombinante e la bilivalirudina;
- IDT monovalenti sono il melagatran/oximegalatran, l'argotran e il dabigatran.

Rispetto agli inibitori indiretti della trombina e agli inibitori della vitamina K, gli IDT [1,4] sembrano possedere alcuni potenziali vantaggi: non richiedono la presenza di cofattori endogeni per la loro azione, non sono inibiti da altri fattori

\* Corrispondenza:

Maurizio Dugnani, Ospedale Maggiore della Carità,  
c.so Mazzini 18, 28100 Novara, e-mail: mdughi53@virgilio.it



**Figura 1** Meccanismo d'azione degli inibitori diretti della trombina in confronto con l'eparina

della coagulazione, inibiscono sia la trombina libera sia quella legata alla fibrina, assicurano una risposta terapeutica più prevedibile grazie alla mancanza di legame con le proteine plasmatiche, non provocano trombocitopenia immunomediata in quanto non interagiscono con il fattore piastrinico IV. Tra gli svantaggi occorre citare soprattutto l'indisponibilità di antidoti specifici. La **Fig. 1** illustra i meccanismi d'azione degli IDT in confronto con l'eparina; la **Tab. 1** riassume le principali caratteristiche farmacocinetiche degli IDT.

Nel seguito si esaminano brevemente i setting clinici nei quali sono stati valutati gli IDT sotto il profilo sia della loro efficacia sia della sicurezza.

### Trombosi arteriosa

Gli IDT sono stati ampiamente valutati nei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), sottoposti o no ad angioplastica coronarica.

Il ruolo degli IDT nella gestione della SCA è stato indagato in una metanalisi del 2002, che ha esaminato 35.970 pazienti affetti da SCA trattati con IDT o con eparina non frazionata [5]. L'end-point primario composito (infarto miocardico, IMA, e morte a 30 giorni) è ridotto significativamente nei pazienti trattati con IDT (dal 8,2% al 7,4%); la riduzione è stata particolarmente significativa per l'IMA, mentre il dato non è significativo per quanto riguarda la mortalità. Anche i sanguinamenti maggiori sono risultati ridotti nei pazienti in terapia con IDT (2,3% nel gruppo eparina vs 1,9% in quello IDT). Nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA) i dati metanalitici hanno dimostrato una superiorità dell'irudina e della bivalirudina nei confronti dell'eparina in termini sia di efficacia (IMA, morte, necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione) sia di sicurezza (sanguinamenti maggiori).

Anche nello studio di fase III REPLACE-2 (*Randomized Evaluation in Percutaneous Coronary Intervention Linking Angiomax to Reduce Clinical Events*) la bivalirudina ha evi-

**Tabella 1** Principali caratteristiche farmacocinetiche degli inibitori diretti della trombina

Caratteristiche	Irudine ricombinanti*	Bivalirudina	Argotraban	Ximelagatran e melagatran	Dabigatran
Via di somministrazione	Endovenosa, sottocutanea	Endovenosa	Endovenosa	Endovenosa, sottocutanea (melagatran), orale (ximelagatran)	Orale
Emivita plasmatica	Endovenosa, 60 min; sottocutanea, 120 min	25 min	45 min	Endovenosa e sottocutanea, 2-3 ore; orale, 3-5 ore	12 ore
Principale via di eliminazione	Rene	Rene, fegato, altre vie	Fegato	Rene	Rene

\* Ricombinanti: le irudine includono lepirudina e desirudina.

Fonte: Di Nisio M, et al. N Engl J Med 2005;353(10):1028-40.

denziato una minore incidenza di sanguinamenti maggiori quando confrontata con l'eparina non frazionata in pazienti sottoposti a PTCA [6]. 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 PTCA [6,7].

Nel trattamento long-term (prevenzione secondaria) dei pazienti con SCA lo ximelagatran, utilizzato a quattro differenti dosaggi nello studio di fase II ESTEEM (*Efficacy and Safety of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients with Recent Myocardial Damage*) [8], ha dimostrato di ridurre significativamente l'incidenza di end-point combinato (mortalità globale, IMA non fatale, ischemia severa ricorrente); nel trial è stato riportato un aumento delle transaminasi oltre 3 volte il limite di norma nell'11% dei pazienti trattati con il farmaco.

Gli IDT sono stati valutati anche nello stroke ischemico acuto; in particolare, nello studio ARGIS 1 (*Argotraban in Ischemic Stroke*), l'argotraban non ha provocato un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore e soprattutto di emorragia intracranica [9].

Alcune evidenze interessanti sono emerse circa l'impiego degli IDT nella profilassi del tromboembolismo arterioso (stroke ischemico, tromboembolismo sistemico) nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) cronica. In particolare due trial multicentrici, SPORTIF III (*Stroke Prevention Using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation*) [10] e SPORTIF V [11], hanno confrontato lo ximelagatran (36 mg 2 volte/die, bid) con il warfarin a dosi corrette nella profilassi tromboembolica in pazienti con FA, evidenziando la non inferiorità dell'IDT. Anche in questi trial l'uso dello ximelagatran è associato a un significativo aumento di alanina-transaminasi (ALT, 6%) [12]. Tali risultati sembrano quindi confermare la possibilità di impiego long-term dello ximelagatran in alternativa al warfarin, ma altresì le perplessità sulla sua sicurezza clinica.

## Tromboembolismo venoso

L'impiego degli IDT sia nella profilassi sia nel trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) è stato valutato in numerosi trial clinici. Si tratta di gruppi di pazienti sottoposti a interventi chirurgici in elezione di artroprotesi d'anca o di ginocchio. In questi trial gli IDT sono stati confrontati con eparina non frazionata, eparina frazionata, warfarin. In particolare lo ximelagatran/melagatran è stato valutato in alcuni studi di fase III – PLATINUM-HIP [13], EXPRESS (*Expanded Prophylaxis Evaluation Surgery Study*) [14], METHRO III (*Melagatran for Thrombin Inhibition in Orthopedic Surgery*) [15], EXULT-A (*Exanta Used to Lessen Thrombosis*) [16] – con risultati, seppure discordanti, complessivamente abbastanza positivi in termini di efficacia e di sicurezza, tanto che in alcuni Paesi europei lo ximelagatran è stato approvato per la profilassi a breve termine del TEV in seguito a interventi di chirurgia ortopedica maggiore. La FDA invece, in considerazione del rischio di danno

epatico, nel settembre 2004 ha negato l'approvazione dello ximelagatran negli Stati Uniti [17].

Gli IDT sono stati usati anche nel trattamento del TEV. In particolare nello studio THRIVE (*Thrombin Inhibitor in Venous Thromboembolism*) lo ximegalatran (36 mg bid) è stato confrontato con l'enoxaparina e successivamente con il warfarin a dosi aggiustate in un gruppo di pazienti affetti da TVP (un terzo dei quali con embolia polmonare); l'IDT è risultato non inferiore al trattamento standard in termini di efficacia (recidive di TVP) e la frequenza di episodi emorragici è stata sovrapponibile nei due gruppi. Anche in questo trial, il trattamento con ximelagatran si è associato al riscontro di un significativo aumento di ALT nel 10% dei pazienti [18].

Dopo tali premesse, volendo formulare alcune prime considerazioni riassuntive, è doveroso sottolineare che la FDA ha espresso parere sfavorevole circa il possibile utilizzo degli IDT nella profilassi e nel trattamento del tromboembolismo arterioso e venoso, nonostante questi farmaci abbiano prodotto in numerosi trial risultati lusinghieri soprattutto in termini di efficacia, approvando unicamente l'impiego dell'irudina e dell'argotraban nel trattamento della trombocitopenia eparino-indotta e della bivalirudina in alternativa all'eparina in occasione di procedure interventistiche coronariche.

## Dabigatran etessilato

Dopo il parere contrario della FDA sull'utilizzo clinico dello ximelagatran, il dabigatran etessilato è diventato, nel mondo, il farmaco di riferimento tra gli IDT somministrati per via orale. Il dabigatran etessilato, analogamente allo ximelagatran, è un profarmaco somministrabile per os; esso, cioè, non è attivo in quanto tale, ma successivamente all'assunzione orale viene rapidamente convertito dalle esterasi sieriche a dabigatran, il quale è un potente, competitivo e reversibile inibitore diretto della trombina. Il dabigatran ha dimostrato un'efficace attività antitrombotica in diversi modelli animali di trombosi [19].

## Studi clinici con dabigatran

### Studi di fase I

In più di 200 soggetti maschi volontari sani, il dabigatran etessilato è stato ben tollerato e sicuro a tutti i dosaggi impiegati (fino a 400 mg 3 volte/die, tid), senza alcuna evidenza di sanguinamento maggiore. Il profilo farmacocinetico è caratterizzato da un picco di concentrazione plasmatica circa 2 ore dopo la somministrazione orale, da una fase di distribuzione biesponenziale e da un'emivita terminale di 14-17 ore dopo somministrazioni multiple. Le concentrazioni plasmatiche massime e l'area posta sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo aumentano in modo proporzionale alla dose del farmaco.

Esiste una stretta correlazione tra concentrazioni plasmatiche di dabigatran ed effetti farmacodinamici. Un persistente allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (a-PTT) è stato osservato al termine di 8 e 12 ore di intervallo dalla somministrazione della dose di farmaco. Il dabigatran non è metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450. È documentata normalmente una bassa variabilità interindividuale per quanto riguarda i parametri di farmacocinetica; peraltro, è stato evidenziato un aumento di tale variabilità nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica, probabilmente a causa degli effetti dell'intervento chirurgico sull'assorbimento del farmaco e della somministrazione contemporanea di altri agenti, quali gli oppiacei, che possono indurre gastroparesi. Il dabigatran è eliminato prevalentemente attraverso l'emuntorio renale (circa l'80% della dose somministrata ev); la biodisponibilità del dabigatran etessilato, somministrato in capsule, è circa del 4% [20,21].

### Studi di fase II e III

Il dabigatran è stato valutato in termini di efficacia e di sicurezza anche in studi clinici di fase II, di tipo dose-finding, e di fase III (alcuni dei quali tuttora in corso), in setting clinici diversi, quali la profilassi e la terapia del TEV, la profilassi dello stroke e del tromboembolismo sistemico e la profilassi del TEV dopo chirurgia ortopedica.

#### Studi di fase II e III dopo chirurgia ortopedica

- *BISTRO I (Boehringer Ingelheim Study in Thrombosis)* È uno studio multicentrico, in aperto, dose-finding, che ha esplorato la sicurezza del dabigatran etessilato somministrato oralmente, 4-8 ore dopo l'intervento per 6-10 giorni, a dosi giornaliere comprese tra 25 e 600 mg in circa 300 pazienti sottoposti a intervento ortopedico di artroprotesi d'anca. L'end-point primario combinato di efficacia era costituito da trombosi venosa profonda (TVP) flebografica, TVP sintomatica ed embolia polmonare durante il periodo di trattamento, mentre l'end-point primario di sicurezza era rappresentato dai sanguinamenti maggiori. Nello studio non sono state osservate emorragie maggiori in ogni sottogruppo; peraltro, due pazienti assegnati al dosaggio giornaliero più elevato (600 mg) hanno presentato emorragie pluridistrettuali in relazione a una ridotta funzione renale e a una conseguente alterazione dei parametri farmacodinamici. Per i sanguinamenti minori si è dimostrata l'esistenza di una relazione dose-risposta. L'incidenza complessiva di TVP nello studio, relativamente bassa (17,4%), potrebbe indicare una soddisfacente azione antitrombotica del farmaco, benché la potenza statistica dello studio non abbia consentito un'analisi di efficacia corretta; non è emersa una relazione significativa tra dosaggio e incidenza di TVP. L'incidenza più elevata di TVP è stata del 20,8% nel gruppo 12,5 mg bid vs 6,1% nel gruppo 300 mg 1 volta/die (qd) e in quello 300 mg bid; nessun paziente ha sviluppato TVP sintomatica durante il periodo di trattamento.

In conclusione questo studio dose-finding ha evidenziato che il dabigatran possiede un accettabile profilo di sicurezza in un ampio range di dosaggio. La finestra terapeutica si situa al di sopra di 12,5 mg e al di sotto di 300 mg bid [22].

- *BISTRO II* È un ampio studio in doppio cieco, policentrico, nel quale 1.973 pazienti, sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca o di ginocchio, sono stati randomizzati a ricevere dabigatran etessilato a differenti dosaggi (50 mg bid, 150 mg bid, 300 mg qd, 225 mg bid) avviato 1-4 ore dopo l'intervento e proseguito per 6-10 giorni o enoxaparina 40 mg sc qd, iniziata 12 ore prima dell'intervento. L'end-point primario di efficacia era rappresentato dall'incidenza di TEV (flebografica o eventi sintomatici) durante il periodo di trattamento.

L'incidenza di TEV è stata rispettivamente del 28,5%, 17,4%, 16,6%, 13,1% e 24% nei pazienti assegnati a dabigatran 50 mg bid, 150 mg bid, 300 mg qd, 225 mg bid ed enoxaparina.

Con l'aumento della posologia del dabigatran si è verificata una significativa riduzione dell'incidenza di TEV. Nel confronto con enoxaparina l'incidenza di TEV è stata inferiore nei pazienti assegnati a dabigatran 150 mg bid, 300 mg qd e 225 mg bid. Gli eventi emorragici maggiori sono stati significativamente ridotti con dabigatran 50 mg bid vs enoxaparina, mentre è stata riscontrata un'incidenza superiore con dosi più alte, sfiorando la significatività con 300 mg qd.

Inoltre, in questo studio l'incidenza di aumento clinicamente rilevante di ALT (> 3 volte i limiti di norma) è stata inferiore nei gruppi dabigatran rispetto al gruppo enoxaparina.

In conclusione, lo studio ha confermato l'efficacia del dabigatran impiegato precocemente nel postoperatorio nella profilassi del TEV in pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi d'anca e di ginocchio; sia l'efficacia sia la sicurezza del farmaco sono apparse correlate alla dose somministrata. I tre dosaggi più elevati di dabigatran, avviati entro 1-4 ore nel postoperatorio, hanno dimostrato una maggiore efficacia vs enoxaparina 40 mg qd iniziata in fase preoperatoria, evidenziando peraltro un aumento degli eventi emorragici [23].

- *Studio RE-MODEL (Thromboembolism Prevention after Knee Surgery)* Questo trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di fase III, di non inferiorità, fa parte di un vasto programma di studi clinici denominato REVOLUTION, i cui risultati sono stati comunicati al congresso annuale 2006 dell'American Society of Hematology. Ha valutato l'efficacia e la sicurezza di due differenti dosi di dabigatran (150 mg o 220 mg qd) comparate con enoxaparina 40 mg sc qd, somministrate per 6-10 giorni nella profilassi del TEV in 2.076 pazienti sottoposti a intervento in elezione di protesi di ginocchio. I risultati hanno evidenziato che l'efficacia del dabigatran è sovrapponibile a quella dell'enoxaparina; anche il tasso di emorragie maggiori è analogo nei tre gruppi di trattamento. L'alterazione delle transaminasi si è verificata nel 3,7%,

2,8% e 4% dei pazienti che assumevano, rispettivamente, dabigatran 150 mg, 220 mg ed enoxaparina [24].

### Studi di fase II con dabigatran nella fibrillazione atriale

- *Studio PETRO (Dose-finding Trial in Outpatients with Chronic Atrial Fibrillation) e PETRO-EX (Extension Trial)*  
Lo studio PETRO, policentrico, a gruppi paralleli, parzialmente in cieco, dose-finding, ha reclutato 593 pazienti ambulatoriali con FA cronica e almeno un altro fattore di rischio aggiuntivo per eventi tromboembolici, con o senza coronaropatia; di questi, 502 pazienti sono stati randomizzati a ricevere per 12 settimane dabigatran 50 mg, 150 mg o 300 mg bid + acido acetilsalicilico (ASA) 81 mg o 325 mg qd, oppure warfarin da solo con target *International Normalised Ratio* (INR) di 2-3. L'end-point principale era costituito dagli eventi emorragici, mentre gli end-point secondari includevano gli eventi tromboembolici.

Prima del completamento dello studio, a causa di un eccesso di emorragie, l'ASA è stato interrotto nel gruppo dabigatran 300 mg bid. In realtà, nel corso della ricerca, si sono verificati 4 eventi emorragici maggiori, tutti nel gruppo dabigatran 300 mg bid; tali pazienti assumevano anche ASA.

In sintesi, il rischio di sanguinamento era inaccettabilmente elevato con dabigatran 600 mg/die; a dosaggi di 300 mg/die o più bassi, il rischio di emorragie era comparabile con quello del warfarin; il rischio era oltremodo elevato quando al dabigatran si associava l'ASA.

Nello studio PETRO (dati non pubblicati) vi sono stati 2 eventi tromboembolici sistemici nel gruppo dabigatran 50 mg/bid. Nel PETRO-EX (recentemente concluso; dati non pubblicati) si sono verificati 4 stroke nel gruppo di pazienti allocati a dabigatran 150 qd e un episodio di tromboembolismo sistemico in un paziente allocato a dabigatran 300 mg qd.

In conclusione, per i pazienti che hanno ricevuto dosi di 150 mg/die o più basse di dabigatran, il rischio tromboembolico nella FA era aumentato nei confronti del warfarin; a dosaggi di 300 mg/die o superiori, il rischio tromboembolico appariva sovrapponibile a quello dei pazienti che assumevano il warfarin.

Nello studio PETRO è stata altresì monitorata la funzionalità epatica, in considerazione di quanto segnalato per lo ximelagatran; i dati finora ottenuti (valutazione ancora in corso) sembrano indicare una frequenza e un'entità di alterazione di ALT inferiori rispetto allo ximelagatran [25].

L'associazione di aumento delle transaminasi e assunzione di anticoagulanti è considerato in genere evento non frequente. Peraltro, tenuto conto del costante incremento del numero di pazienti in terapia a lungo termine con anticoagulanti, tale fenomeno, ritenuto sinora raro, sta guadagnando attenzione e importanza. Inoltre la tossicità epatica da anticoagulanti potrebbe essere sottostimata, dal momento che non esistono linee guida circa il monitoraggio della funzione epatica prima e durante la terapia. Il warfarin è associato a un rischio dello 0,8-1,2% di aumento del-

le transaminasi. Anche eparine non frazionate ed eparine a basso peso molecolare possono causare ipertransaminasemia, rispettivamente nel 5% e in un range del 3-13% dei pazienti. In rari casi l'ipertransaminasemia può condurre a epatite acuta moderata o addirittura massiva con insufficienza epatica severa [25].

### Studi con dabigatran tuttora in corso

Il dabigatran etessilato è attualmente in corso di valutazione in diverse indicazioni per il trattamento delle patologie tromboemboliche nel quadro di un vasto programma di studi clinici mondiali, al quale già abbiamo fatto cenno, denominato RE-VOLUTION.

In particolare, RE-LY (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy*) [26] costituisce lo studio clinico più ampio del programma RE-VOLUTION; è uno studio randomizzato, prospettico, multicentrico, a gruppi paralleli, di non inferiorità, che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la tollerabilità della terapia anticoagulante a lungo termine con due dosi di dabigatran etessilato (150 mg bid e 110 mg bid), somministrato in doppio cieco, vs warfarin, a dosi aggiustate (INR 2-3), somministrato in aperto nella prevenzione dell'ictus e del tromboembolismo sistemico in pazienti con fibrillazione non valvolare e fattori di rischio addizionali per stroke. Lo studio prevede l'inclusione di un totale di 15.000 pazienti con FA; la durata prevista del trial dovrebbe essere di 3-3,5 anni, con una mediana di durata di trattamento di 18-24 mesi; la fine dello studio è attesa per il 2009. Lo studio RE-LY si è proposto di arruolare un numero adeguato sia di pazienti trattati in precedenza con anticoagulanti sia di pazienti naïve, in modo bilanciato (50/50).

Dai risultati dello studio ACTIVE W (*Clopidogrel plus Aspirin versus Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) [27] è emerso, infatti, che i pazienti trattati in precedenza con anticoagulanti rispondono meglio alla terapia, e la tollerano meglio, rispetto a quanti li assumono per la prima volta al momento dell'arruolamento nello studio.

Si è ipotizzato, quindi, che la precedente esposizione agli anticoagulanti potrebbe avere già selezionato pazienti con migliore risposta e compliance al trattamento. Il confronto di un nuovo farmaco con un anticoagulante standard risulterebbe, pertanto, falsato in partenza in quei pazienti già trattati con anticoagulanti; per verificarlo, nello studio RE-LY assume estrema importanza il rispetto, nella fase di arruolamento, della distribuzione omogenea 50/50 tra pazienti "naïve" e "non naïve", descritta nel protocollo.

Citiamo infine due studi clinici di fase III, tuttora in corso, che vedono impiegato il dabigatran nel trattamento del TEV.

- Nello studio RECOVER (*Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism*) [28], in doppio cieco, di non inferiorità, il dabigatran etessilato

150 mg bid è confrontato con il warfarin (INR 2-3) nel trattamento del TEV sintomatico per 6 mesi dopo una fase iniziale di run in di 5-10 giorni con enoxaparina sc in entrambi i gruppi.

- Nello studio REMEDY (*Secondary Prevention of Venous Thromboembolism*) [29], in doppio cieco, il dabigatran 150 mg bid è confrontato in termini di efficacia e di sicurezza con il warfarin (INR 2-3) long-term per 12 mesi nel trattamento e nella prevenzione secondaria del TEV.

## Conclusioni

Dopo aver brevemente illustrato gli studi clinici, taluni già conclusi e pubblicati e altri ancora in corso, che hanno valutato in termini di efficacia e di sicurezza il dabigatran etessilato in diversi setting clinici, ci pare doveroso esporre alcune precisazioni e considerazioni conclusive.

Il dabigatran, analogamente agli altri IDT, presenta indubbi vantaggi rispetto agli altri anticoagulanti poiché non richiede la presenza di cofattori endogeni, inibisce sia la trombina libera sia quella legata alla fibrina, possiede una risposta terapeutica maggiormente prevedibile e minime interazioni farmacologiche, non innesca reazioni immunomediate.

In studi di profilassi del TEV dopo chirurgia ortopedica maggiore, il dabigatran ha dimostrato un soddisfacente profilo di efficacia e di sicurezza; inoltre, tanto la sicurezza quanto l'efficacia sembrano essere strettamente correlate alla dose di dabigatran somministrata.

Dati positivi sono emersi circa la possibilità di impiegare dabigatran long-term nella profilassi dello stroke e del tromboembolismo sistemico nei pazienti con FA.

In questo senso lo studio RE-LY [26], attualmente in corso, grazie all'ampiezza del campione arruolato, al lungo follow-up e al rigore metodologico, sarà in grado di fornire indicazioni utili per stabilire se in un futuro prossimo il dabigatran possa rappresentare una valida opzione terapeutica alternativa al warfarin.

A conclusione di tali considerazioni non si può peraltro omettere di sottolineare come, al momento attuale, esistano fondate perplessità sull'utilizzo del dabigatran, specie nel lungo termine, in ragione del più volte segnalato danno citolitico epatico; ulteriori studi saranno necessari per chiarire in modo definitivo le problematiche associate alla sicurezza clinica di questo farmaco.

## Bibliografia

- [1] Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353(10):1028-40.
- [2] 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; 7(6):544-52.
- [3] Sarich TC, Wolzt M, Eriksson UG, et al. Effects of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxa-

parin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4):557-64.

- [4] Puccio D, Montalto S, Valerio MC, Ventimiglia A, Baronia A, Novo S. L'impiego clinico di una nuova classe di farmaci anticoagulanti: gli inibitori diretti della trombina. *G Ital Cardiol* 2006;7(11):739-46.
- [5] 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(9303):294-302.
- [6] Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al; REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289(7):853-63.
- [7] Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al; REPLACE-2 Investigators. 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(6):696-703.
- [8] Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al; ESTEEM Investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9386):789-97.
- [9] LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, et al; ARGIS-1 Investigators. Argotroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke* 2004;35(7):1677-82.
- [10] Olsson SB; 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(9397): 1691-8.
- [11] Albers GW, Diener HC, Frison L, et al; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293(6):690-8
- [12] Halperin JL; Executive Steering Committee, 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(3):431-8.
- [13] 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(10):2119-30.
- [14] Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al; EXPRESS Study Group. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 2003; 1(12):2490-6.
- [15] Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al; METHRO III Study Group. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost* 2003;89(2):288-96.

- [16] Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al; 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(18):1703-12.
- [17] AstraZeneca receives letter from FDA for EXANTA (Ximelagatran). Press release from AstraZeneca International, 2004 October 11, <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/3285.aspx> (accessed 2004 August 11).
- [18] Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al; THRIVE Treatment Study Investigators. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(6):681-9.
- [19] Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005;45(5):555-63.
- [20] Stangier J, Rathgen K, Gansser D, Kohlbrenner V, Stassen JM. Pharmacokinetics of BIBR 953 ZW, a novel low molecular weight direct thrombin inhibitor in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2001;86 (Abstract OC 2347).
- [21] Stassen JM, Rathgen K, Zimmermann R, Wiene W, Stangier J. Pharmacodynamics of the synthetic direct thrombin inhibitor BIBR 953 ZW in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2001;86 (Abstract).
- [22] Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004;2(9):1573-80.
- [23] Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, et al; BISTRO II Study Group. 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 randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3(1):103-11.
- [24] Eriksson BI, Dahl OE, van Dijk CN, et al. A new oral anticoagulant, dabigatran etexilate, is effective and safe in preventing venous thromboembolism after total knee replacement surgery (the RE-MODEL trial). Abstract presented at the 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 9-12, 2006; Orlando, FL.
- [25] Arora N, Goldhaber SZ. Anticoagulants and transaminase elevation. *Circulation* 2006;113(15):e698-702.
- [26] Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy (RELY) comparing the efficacy and safety of two blinded doses of dabigatran etexilate with open label warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation; prospective, multi-centre, parallel-group, non inferiority trial (RE-LY study). Clinical Trial Protocol Revision A. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co, KG. 31 Aug 2006.
- [27] Connolly S, Pogue J, Hart R, et al; ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903-12.
- [28] Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin for 6 month treatment of acute symptomatic venous thromboembolism (RECOVER study). Information obtained from Clinical Trials Gov on April 10, 2007.
- [29] Secondary prevention of venous thromboembolism (REMEDY study). Information obtained from Clinical Trials Gov on April 10, 2007.