



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



FARMACOLOGIA CLINICA

Apixaban

Apixaban

Gianluca Airolidi ^{a,*}, Mauro Campanini ^b

^a SC Medicina Generale (Direttore: Dr Gianluca Airolidi), Presidi Ospedalieri Riuniti di Borgomanero e Arona, ASL Novara

^b SCDO Medicina Generale (Direttore: Dr Mauro Campanini), AOU Maggiore della Carità, Novara

Ricevuto il 17 novembre 2010; accettato il 17 gennaio 2011
disponibile online il 12 aprile 2011

KEYWORDS

Apixaban;
Oral anticoagulants;
Atrial fibrillation.

Summary

Introduction: Thromboembolic events represent the final common mechanism in the pathogenesis of the most lethal vascular diseases in the developed countries (including acute coronary syndromes, ischemic stroke, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism). Anticoagulant drugs, such as vitamin K antagonists (VKAs), heparin, low-molecular-weight heparin (LMWH), and, more recently, fondaparinux, form the cornerstone of prevention and treatment of thromboembolic diseases, and they are among the most widely used drugs in the Western world. However, these agents have important limitations. VKAs have a narrow therapeutic range and unpredictable pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD), which are heavily influenced by genetic factors, drug-drug interactions, and dietary intake of vitamin K. Frequent laboratory monitoring and careful dose adjustment of VKAs are needed to ensure effective anti-thrombotic protection at a reasonably low risk of bleeding. Heparin, LMWH, and fondaparinux require subcutaneous injection, which makes them unsuitable for long-term treatments. Therefore, there is a real need for new, orally active anticoagulants with predictable PK/PD profiles that can be used without laboratory monitoring.

Materials and methods: In this “state of the art” review, the authors examine literature retrieved from a PubMed Medline search with the keyword *apixaban* and no limits regarding date or language of publication, type of article, or field.

Results: Apixaban is an oral anticoagulant developed for the prevention and treatment of venous thromboembolism, for stroke prevention in atrial fibrillation, and for secondary prevention in ischemic heart disease. It is a potent, reversible, highly selective, direct inhibitor of free and prothrombinase-bound factor Xa. It is characterized by > 50% oral bioavailability, peak plasma concentrations 1-3 h after administration, and a 12-h terminal half-life. It also has low potential for drug-drug interactions and is eliminated through mixed renal and metabolic pathways (both CYP-mediated and CYP-independent). Apixaban has exhibited promising efficacy and safety profiles in different clinical conditions.

* Corrispondenza: Ospedale di Borgomanero, Viale Zoppis 8 - 28021 Borgomanero (NO).
E-mail: gianlucaairolidi@yahoo.it (G. Airolidi).

Discussion: Apixaban is a promising new oral anticoagulant. However, additional studies on effectiveness and safety are needed to determine whether it can compete with the coumarins in the prevention and treatment of thromboembolic diseases.

© 2011 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

I fenomeni tromboembolici costituiscono il meccanismo patogenetico finale comune delle patologie vascolari che attualmente, nel complesso, rappresentano la prima causa di morbilità e mortalità nelle società economicamente sviluppate (sindromi coronariche acute, infarti cerebrali e tromboembolismi venosi) [1]. Le terapie farmacologiche tradizionalmente più utilizzate per il trattamento e la prevenzione degli eventi tromboembolici – antagonisti della vitamina K (cumarinici) ed eparina – presentano numerosi inconvenienti, in termini di efficacia, sicurezza e comodità d'impiego. I cumarinici hanno un basso indice terapeutico (rapido aumento del rischio emorragico a dosi molto vicine a quelle terapeutiche) e risentono di problematiche farmacodinamiche e farmacocinetiche che li rendono suscettibili alle interazioni con numerosi farmaci e alimenti e ne precludono la somministrazione a dose fissa, imponendo continui aggiustamenti posologici in base all'andamento dei parametri emocoagulativi. L'eparina è inadatta all'impiego prolungato, per la scomodità della via di somministrazione (iniettiva) e la frequente e grave tossicità ematologica (sindrome trombofilica-trombocitopenica immunomediata), con necessità di periodici controlli emocromocitometrici nelle prime settimane di terapia.

Nel tentativo di ovviare a queste problematiche la ricerca farmacologica degli ultimi 20 anni si è focalizzata sull'identificazione di nuove molecole che potessero riassumere le caratteristiche dell'anticoagulante ideale: farmacodinamica semplificata (attività *diretta* su *singoli* componenti funzionali del sistema emocoagulativo), bassa variabilità farmacocinetica interindividuale (con possibilità di somministrazione a dose fissa senza monitoraggio laboratoristico dell'effetto anticoagulante), alto indice terapeutico e scarsa attitudine alle interazioni farmacologiche e con gli alimenti. I nuovi anticoagulanti introdotti nella pratica clinica (eparine a basso peso molecolare, fondaparinux, argatroban, desirudina, bivalirudina e lepirudina), pur dotati di indubbi vantaggi rispetto alle molecole tradizionali nei trattamenti a breve termine, rimangono poco adatti ai trattamenti prolungati, per l'alto costo e l'impraticabilità della somministrazione orale.

Apixaban è un anticoagulante a struttura pentaciclica somministrabile per via orale che agisce da inibitore diretto altamente selettivo del fattore X attivato (Xa) della coagulazione. Le peculiarità farmacocinetiche e farmacodinamiche di apixaban possono fornire significativi vantaggi sia rispetto agli antagonisti della vitamina K in termini di sicurezza d'impiego, maneggevolezza, rapidità e costanza dell'effetto farmacologico, sia rispetto agli anticoagulanti iniettabili in termini di sicurezza e facilità d'uso.

Principali problematiche relative all'impiego degli anticoagulanti cumarinici

Aspetti farmacodinamici

I cumarinici esplicano il proprio effetto anticoagulante inibendo la produzione epatica dei fattori plasmatici II, VII, IX, X e delle proteine C ed S della coagulazione, per la cui biosintesi in forma attiva (carbossilata) è indispensabile l'intervento della vitamina K ridotta (VKH₂), che catalizza la carbossilazione di 9-13 residui aminoterminali di acido glutammico (fattori "K-dipendenti"). Nel processo catalitico l'idrochinone VKH₂ si trasforma in un 2,3-epossido funzionalmente inattivo (VKO), che può tuttavia essere rapidamente riconvertito a VKH₂ dall'enzima 2,3-epossido-*reduktasi* (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, VKORC). Una quota supplementare di VKH₂ può essere generata dalla *DT-diaforasi*, che non riconosce come substrato la VKO, ma può ridurre in forma idrochinonica la vitamina K nativa introdotta con gli alimenti (il chinone VK₁, o fitonadione).

Inibendo la subunità 1 della *epossido-reduktasi* degli epatociti (VKORC1), i cumarinici riducono i livelli intracellulari di KH₂ condizionando una riduzione della biosintesi di fattori della coagulazione K-dipendenti funzionanti (del 30-50% alle dosi terapeutiche) e un progressivo accumulo intracellulare delle corrispondenti molecole non carbossilate, incapaci di fissare il Ca⁺⁺, e quindi marcatamente ipofunzionanti (attività procoagulante ridotta al 10-40% del normale).

Benché l'inibizione della biosintesi epatica dei fattori K-dipendenti della coagulazione si stabilisca pressoché subito dopo l'assunzione di un cumarinico, l'effetto anticoagulante tarda molte ore a manifestarsi clinicamente e richiede diversi giorni per stabilizzarsi, poiché i livelli plasmatici dei fattori della coagulazione si riducono gradualmente, in accordo con l'emivita di degrado delle molecole già in circolo all'inizio del trattamento. Un deficit clinicamente significativo delle molecole a breve emivita (fattore VII, proteina C...) si osserva entro le prime 24 ore, mentre per una depressione stabile dei livelli plasmatici di fattore II possono essere richiesti più di 10 giorni. Questa peculiare farmacodinamica rende i cumarinici inadatti ai trattamenti anticoagulanti di emergenza, ed espone i pazienti a una breve fase trombofilica iniziale, dovuta alla più precoce depauperazione plasmatica dei fattori K-dipendenti ad attività anticoagulante, a più breve emivita (soprattutto la proteina C, emivita 8 ore), rispetto a quelli ad attività procoagulante, a lunga emivita (soprattutto il fattore II, emivita 60-72 ore). Questo fenomeno è potenzialmente rischioso soprattutto nei soggetti ad alto rischio tromboembolico (per esempio pazienti con trombosi in atto, sottostanti neoplasie maligne, stati trombofilici congeniti, sindrome da anticorpi antifosfolipidi.), in cui, pertanto, si rende necessaria l'adozione di una

profilassi antitrombotica (tradizionalmente con eparina) durante i primi giorni di assunzione dei cumarinici, fino a stabilizzazione dell'effetto anticoagulante al livello desiderato.

L'introduzione di VK₁ con gli alimenti fornisce alla *DT-diaforasi* il substrato necessario a produrre VKH₂ attraverso una via biosintetica alternativa, non sensibile all'inibizione cumarinica. L'effetto anticoagulante dei cumarinici risulta, pertanto, inversamente proporzionale all'apporto dietetico giornaliero di vitamina K. La variabilità di questo parametro, poco controllabile nella pratica clinica a causa della mutevole composizione della dieta, rende incostante, e quindi sostanzialmente imprevedibile, il rapporto tra la dose impiegata e l'effetto ottenuto, condizionando pesantemente sia l'efficacia del trattamento (che si riduce rapidamente in caso di sottodosaggio) sia il rischio emorragico, considerato il basso indice terapeutico dei cumarinici (dose tossica molto vicina a quella terapeutica). Ne deriva la necessità di un assiduo controllo dei parametri emocoagulativi, con continui adeguamenti posologici.

Ulteriori variabili che contribuiscono all'imprevedibilità dell'effetto anticoagulante dei cumarinici dipendono dal loro bersaglio enzimatico. L'*epossido-reduttasi*, infatti, è soggetta a consistente polimorfismo nella popolazione, per la forte prevalenza di varianti alleliche del gene VKORC1 capaci di codificare enzimi funzionanti dotati di efficienza e affinità ai cumarinici molto differenti. È stato stimato che il 50% della variabilità interindividuale nella risposta al warfarin dipenda dalle varianti 1639G/A e 1173C/T dell'*epossido-reduttasi* e dalla variante *3 del CYP 2C9 (si veda di seguito il paragrafo sulla farmacocinetica) [2,3]. Lo stesso fenomeno della "resistenza costituzionale ai cumarinici" (richiesta di dosi di cumarinici 5-20 volte superiori alle ordinarie per ottenere un adeguato effetto anticoagulante) è riconducibile a varianti alleliche del gene VKORC1 codificanti isoforme enzimatiche a bassa affinità per i cumarinici.

Un ulteriore importante risvolto pratico del meccanismo d'azione dei cumarinici è la latenza nel recupero della piena efficienza emocoagulativa dopo l'interruzione del trattamento. Nei pazienti in trattamento continuativo a dosi terapeutiche (PT INR 2,0-2,5) le concentrazioni plasmatiche dei fattori II, IX e X variano intorno al 20-45% del normale e le concentrazioni di fattore VII intorno al 5-15%. La neosintesi epatica di fattori della coagulazione impiega mediamente 4 giorni dall'ultima dose di warfarin per ristabilire i fisiologici livelli plasmatici dei fattori K-dipendenti. Il PT INR si riduce esponenzialmente nel tempo, soprattutto a partire dalla 24^a-36^a ora, con un periodo medio di dimezzamento di 12,5-29 ore, ma a volte anche molto superiore nei pazienti anziani. La somministrazione di vitamina K esogena riduce i tempi di recupero, normalizzando i parametri emocoagulativi entro 8-24 ore, secondo la dose impiegata (1-10 mg), la via di somministrazione (ev, os, sc) e il valore di PT INR di partenza. In assenza di inibizione farmacologica, un deficit plasmatico di fattori K-dipendenti pari a quello indotto da dosi terapeutiche di warfarin può essere corretto da un fegato sano entro 3-5 ore. Ne deriva che anche dosi massive di vitamina K somministrate per via ev non possono ridurre i tempi di correzione dell'effetto anticoagulante dei cumarinici sotto questo limite.

Infine, rari pazienti portatori di una mutazione nel gene che codifica il propeptide del fattore IX (< 1,5% dei caucasici)

presentano un'abnorme e selettiva riduzione dell'attività IX plasmatica in risposta ai cumarinici (l'attività di fattore IX scende intorno all'1-3% della norma, rispetto al 30-40% degli altri fattori K-dipendenti), con conseguente effetto anticoagulante non proporzionato alla dose e grossolanamente sottostimato dai valori di PT INR (cosiddetta "ipersensibilità costituzionale al warfarin").

Aspetti farmacocinetici

Gli agenti cumarinici sono quasi interamente biotrasformati dal fegato (con moderato effetto di "primo passaggio": 2-6% della dose ingerita). La clearance corporea si riduce proporzionalmente all'età del paziente (dell'1% circa l'anno per età comprese tra 20 e 70 anni) ed è superiore nei fumatori rispetto ai non fumatori (di circa il 10%). I metaboliti, inattivi o debolmente attivi (warfarin alcol), sono escreti con la bile, in parte riassorbiti dall'intestino e definitivamente eliminati con l'urina. Nell'organismo, l'isomero S(-) di warfarin, dotato di potenza anticoagulante 3-5 volte superiore all'antimero R(+) e considerato responsabile della maggior parte dell'effetto anticoagulante del farmaco, viene quasi interamente degradato negli epatociti dal citocromo CYP 2C9 in derivati 7'- o 6'-idrossilati farmacologicamente inattivi. La sua emivita plasmatica terminale, principale determinante dell'effetto farmacologico, varia tra 20 e 45 ore, ed è inversamente proporzionale alla dose tra 2 e 5 mg (per progressiva saturazione dei legami tissutali, con riduzione del volume di distribuzione da oltre 20 L a circa 12 L), e all'efficienza del fenotipo CYP 2C9 del paziente [4]. Analoghe considerazioni potrebbero valere per l'isomero R(+) di acenocumarolo, quasi interamente responsabile dell'effetto anticoagulante del farmaco, anch'esso substrato del CYP 2C9.

Il CYP 2C9 è un enzima soggetto a polimorfismo allelico nella popolazione, per la consistente prevalenza di alleli difettivi (tra i più comuni, il *2 dotato di attività idrossilativa ridotta del 30-60% rispetto all'allele nativo e il *3 dotato di attività idrossilativa ridotta di oltre il 90%). La variabilità interindividuale nella composizione allelica (genotipica) può essere ricondotta a tre maggiori fenotipi di potenziale rilevanza clinica, caratterizzati da diversa efficienza nella cinetica di biotrasformazione dei substrati: "metabolizzatori regolari" (75-85% dei caucasici), "lenti" (6-28% dei caucasici), "ultralenti" (0,2-1% dei caucasici). I soggetti di fenotipo CYP 2C9 "lento" o "ultralento" richiedono dosi di mantenimento di warfarin mediamente inferiori a quelli con fenotipo "regolare" (tabella 1) [5,6].

Le varianti *3 e *2 del CYP 2C9, insieme alle due varianti principali del gene VKORC1, rendono conto di oltre il 60% dell'intera variabilità interindividuale nella risposta al warfarin (inclusa la quota attribuibile alle fluttuazioni nell'apporto alimentare di vitamina K) [7].

Apixaban

Farmacodinamica

Apixaban è un composto pentaciclico di basso peso molecolare costituito da un nucleo pirazolico unito a un nucleo piperidinonico fenil-sostituito con un legame peptidico.

Tabella 1 Dosi medie di mantenimento di warfarin in base al fenotipo CYP 2C9 del paziente (e allo specifico genotipo), espresse in percentuale rispetto alla dose di mantenimento ordinaria (dose media di mantenimento per pazienti con fenotipo CYP 2C9 "regolare").

	Fenotipo regolare		Fenotipo lento	Fenotipo ultralento	
Alleli	*1/*1	*1/*2	*1/*3 o *2/*2	*2/*3	*3/*3
Dose	100%	82–87%	65%	50–55%	25–30%

Attraverso il gruppo piperazol-carboxamidico si lega con elevata affinità (K_i 0,081 ± 0,002 nmol) [8] e selettività al fattore Xa umano della coagulazione, inibendone la capacità di produrre trombina (IC_{50} 35 nmol) [9]. Il legame è reversibile, altamente selettivo (K_i per altre serinproteasi, quali trombina e tripsina, $\geq 3 \mu\text{mol}$) [10] e si stabilisce indifferentemente col fattore Xa libero o integrato nella protrombinasi (complesso catalitico chiave della cascata emocoagulativa formato dall'insieme di fattore Xa, fosfolipidi delle membrane cellulari, ioni calcio e fattore Va, in grado di convertire la protrombina circolante in trombina), con lieve predilezione per le molecole legate ai coaguli rispetto a quelle in soluzione (IC_{50} 1,3 nmol vs 7,6 nmol) [11].

Singole dosi di apixaban da 50 mg aumentano i livelli basali di PTTa, PT INR e mPT rispettivamente di 1,2, 1,5 e 2,6 volte [12]; similmente, dosi multiple da 25 mg assunte ogni 12 ore per 7 giorni determinano aumenti di 1,2, 1,5 e 3,2 volte. Le concentrazioni plasmatiche medie di apixaban necessarie a raddoppiare i valori basali dei test di emocoagulazione si aggirano, rispettivamente, intorno a 3,6 μmol (PT), 7,4 μmol (PTTa), 0,37 μmol (PT modificato, mPT) e 0,4 μmol (Hep test) [10], a fronte di livelli plasmatici medi raggiungibili in vivo dopo assunzione di una singola dose da 20 mg compresi tra 1,3 μmol (dopo 1 ora) e 0,3 μmol (dopo 12 ore) [13]. Alle dosi considerate terapeutiche, pertanto, apixaban aumenta solo modestamente i valori basali di PT e PTTa (di circa 1,2 volte al picco) [14] e più marcatamente i valori basali di mPT, dell'Hep test e del test di attività di fattore Xa cromogenico. Il tempo di ecarina non viene influenzato, così come il tasso di aggregabilità piastrinica da ADP, trombina e collagene (in vitro) [10].

Nei modelli sperimentali animali l'effetto anticoagulante di apixaban ha dimostrato una sostanziale equipotenza nell'inibizione della trombosi arteriosa e venosa [10], diversamente da fondaparinux, risultato 5 volte meno potente nella prevenzione della trombosi arteriosa, probabilmente a causa del più difficile accesso al fattore Xa integrato nella protrombinasi da parte degli anticoagulanti antitrombino-dipendenti.

Nella sperimentazione in vitro con microsomi epatici umani, apixaban non esercita sui principali isoenzimi del citocromo P450 effetti di inibizione (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 e 3A5) o induzione (CYP 1A2, 2B6, 3A4 e 3A5) di potenziale rilievo clinico [15,16]. Benché possa fungere da substrato per i farmacotrasportatori di membrana [17], non influenza la cinetica dell'assorbimento intestinale di digossina, substrato della glicoproteina P (P-gp) [18].

Farmacocinetica

Somministrato per via orale in giovani adulti sani, apixaban è rapidamente ed estesamente assorbito dalle mucose

enteriche, con picco plasmatico a 0,5-4 ore dall'assunzione e tasso di assorbimento intorno al 45-66% di una singola dose [12,19,20]. Giunto in circolo rimane per lo più confinato nel torrente ematico (volume di distribuzione $\leq 0,3$ L/kg nella sperimentazione animale), legato in gran parte (87%) alle plasmaproteine [17]. Il declino dei livelli ematici è bifasico, con emivita terminale compresa tra 8 e 15 ore (in media 12,7 ore) e clearance corporea intorno a 4,8 L/ora. La cinetica è lineare per singole dosi comprese nell'intervallo terapeutico utile (2,5-25 mg) [16]. Nell'organismo apixaban subisce una limitata biotrasformazione epatica (non più del 32% di una dose), principalmente per O-demetilazione, idrossilazione e solfatazione [10]. Il metabolismo ossidativo è attuato in parte dal citocromo CYP 3A4 (O-demetilazione, idrossilazione), in minor misura dal CYP 1A2 (demetilazione) [15] e in parte per via non citocromiale [17]. Il metabolismo coniugativo è attuato dalla sulfotransferasi SULT 1A1 [21]. A ogni intervallo dall'assunzione, i livelli plasmatici di apixaban rimangono molto superiori a quelli dei metaboliti. L'esposizione organismica ($AUC_{0-48\text{ h}}$) al derivato maggiore di apixaban (M1, O-demetil-apixaban solfato), è circa 4 volte inferiore rispetto all'esposizione al composto parentale [10]; inoltre, sia il metabolita M1 sia il suo precursore non solfatato (M2, O-demetil-apixaban) presentano affinità per il fattore Xa oltre 250 volte inferiore ad apixaban (K_i 58 μmol e 20 nmol, rispettivamente) [14] e, pertanto, non contribuiscono significativamente all'effetto antitrombotico globale. Apixaban è eliminato principalmente dall'emuntorio renale (24-29% della dose ingerita, pari a circa il 50% della frazione assorbita in circolo) [10,22], per lo più in forma immodificata (85-90% della quota urinaria). Una frazione minore (< 10% della dose assorbita) è escreta con la bile, in forma immodificata (34%) o di metaboliti inattivi (66%). Gran parte del farmaco rinvenuto nelle feci (circa il 50% di una dose, 2/3 dei quali in forma immodificata) deriva quindi da mancato assorbimento da parte delle mucose enteriche.

Rispetto ai cumarinici, quindi, apixaban esplica un effetto antitrombotico quasi immediato (che ovvierebbe alla necessità di istituire inizialmente una copertura eparinica e consentirebbe l'impiego in condizioni d'urgenza) e strettamente dose-correlato (la duplice via di eliminazione, renale e metabolica, in parte non CYP-dipendente, riduce la variabilità interindividuale del rapporto dose-risposta, consentendo la somministrazione a dose fissa). Inoltre, l'assenza di significative interazioni con gli enzimi citocromiali rende improbabile l'interazione di apixaban con altri farmaci o alimenti contemporaneamente assunti.

Indice terapeutico

Nello studio Botticelli [23], 358 pazienti con trombosi venosa profonda (TVP) estesa del polpaccio sono stati randomizzati

in 3 gruppi omogenei assegnati in doppio cieco al trattamento con apixaban 5 mg/12 ore, 10 mg/12 ore o 20 mg/24 ore, e confrontati con un gruppo di controllo sottoposto a terapia anticoagulante tradizionale (un'eparina a basso peso molecolare o fondaparinux a dosi piene per almeno 5 giorni + cumarinici a dosi tali da mantenere il PT INR di 2,5). Dopo 3 mesi di terapia non sono state osservate differenze statisticamente significative tra alcuno dei gruppi in esame nella frequenza degli esiti primari di efficacia (ricidiva sintomatica o strumentale di TVP o tromboembolia polmonare) e di sicurezza (emorragie maggiori o non maggiori clinicamente significative). Benché la numerosità dei gruppi sia contenuta, da questo lavoro emerge che, a parità di efficacia antitrombotica, dosi fisse di apixaban comprese tra 10 e 20 mg/die senza monitoraggio dei parametri emocoagulativi garantiscono margini di sicurezza sovrapponibili, e simili a quelli di una terapia eparinico-cumarinica condotta sotto stretto controllo laboratoristico.

Efficacia clinica

Prevenzione del tromboembolismo venoso

Il tromboembolismo venoso (TEV) è la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore. Apixaban è stato studiato soprattutto nella prevenzione del TEV in chirurgia ortopedica.

Nello studio di fase IIb APROPOS (Prophylaxis in Patients Undergoing Total Knee Replacement Surgery) dosi di apixaban di 5, 10 o 20 mg/die, in 1 o 2 somministrazioni giornaliere (in doppio cieco), sono state confrontate in aperto, per 10-14 giorni, con enoxaparina (30 mg bid) o warfarin (a dose titolata per mantenere un PT INR di 1,8-3,0) in 1.238 pazienti sottoposti a protesi totale di ginocchio [24]. Negli 856 pazienti eligibili per l'analisi di efficacia (esito primario composito di TEV + mortalità globale) apixaban si è dimostrato superiore a entrambi i trattamenti di confronto con tutti gli schemi terapeutici. All'analisi di sicurezza (eventi emorragici totali) condotta su 1.217 pazienti, la duplice somministrazione giornaliera fu associata a una minore incidenza di eventi tromboembolici e la dose di 2,5 mg/12 ore fu considerata ottimale.

Questo schema posologico venne quindi testato nel programma ADVANCE, che comprende due ampi studi randomizzati, in doppio cieco, condotti su oltre 6.000 pazienti sottoposti a protesi totale di ginocchio, in cui apixaban è stato confrontato con enoxaparina per efficacia [esito primario degli studi: tasso composito di TEV sintomatico o asintomatico (venografia obbligatoria) + mortalità da ogni causa] e tossicità (frequenza di sanguinamenti maggiori + sanguinamenti minori clinicamente rilevanti). Nello studio ADVANCE-1 apixaban (N = 1.599) fu confrontato con enoxaparina 30 mg bid (N = 1.596) per 12 ± 2 giorni, iniziando 12-24 ore dopo l'intervento chirurgico (la somministrazione ritardata di apixaban mira a evitare che l'eventuale insorgenza di vomito postoperatorio possa compromettere l'assorbimento intestinale del farmaco riducendone l'efficacia). L'esito primario si verificò globalmente con incidenza molto inferiore al previsto, ma essenzialmente sovrapponibile nei due gruppi (9% con apixaban, 8,9% con enoxaparina, RR 1,02; IC 95% 0,78-1,32), benché i criteri predefiniti di non inferiorità di apixaban rispetto a enoxaparina non fossero

soddisfatti, probabilmente proprio a causa dell'esiguo numero di eventi. La frequenza delle complicanze emorragiche fu dello 0,78% con apixaban e dell'1,32% con enoxaparina (p = 0,03) [25]. Nello studio ADVANCE-2 apixaban (N = 1.528) fu confrontato con enoxaparina 40 mg/24 ore (N = 1.529), iniziata 12 ore prima dell'intervento. L'incidenza dell'esito primario di efficacia fu significativamente inferiore con apixaban (15,1% vs 24,4%; IC 95% 0,51-0,74; p < 0,0001), così come l'incidenza degli eventi maggiori del TEV (TVP prossimale, embolia polmonare sintomatica non fatale e morte correlata al TEV) (1,1% vs 2,2%; p = 0,019), senza significative differenze nella frequenza di eventi emorragici (apixaban 3-5% vs 4-8% per enoxaparina; p = 0,07) [26].

È attualmente in corso uno studio randomizzato in doppio cieco di confronto tra apixaban (2,5 mg/12 ore) ed enoxaparina (40 mg/24 ore) per un periodo di 30 giorni nella prevenzione del TEV in pazienti con patologie internistiche acute (cardiache, respiratorie, reumatologiche, gastroenterologiche) i cui risultati preliminari sono attesi per maggio 2011 [27].

Prevenzione dell'ictus cerebrale ischemico in pazienti con fibrillazione atriale

Il rischio di ictus ischemico associato alla fibrillazione atriale è ridotto dagli antagonisti della vitamina K e, in pazienti selezionati, dall'acido acetilsalicilico (ASA).

Lo studio multicentrico randomizzato ARISTOTLE (N = 18.206) [28], attualmente in corso, valuterà in doppio cieco l'ipotesi di non inferiorità di apixaban (5 mg/12 ore) rispetto a warfarin (PT INR 2,0-3,0) nel ridurre la frequenza di ictus (ischemici o emorragici) e di embolizzazione sistemica in pazienti con fibrillazione atriale e un altro fattore aggiuntivo di rischio per ictus.

Nello studio randomizzato in doppio cieco AVERROES [29], apixaban (5 mg/12 ore) è stato confrontato con ASA (81-324 mg/die) in pazienti con fibrillazione atriale che non potevano assumere warfarin per controindicazione o precedente fallimento terapeutico, sia per efficacia (tasso di ictus cerebrali e di TEV) sia per sicurezza (sanguinamenti maggiori). Lo studio è stato interrotto prima del suo termine programmato (N = 5.600) perché un'analisi ad interim (pre-pianificata) ha mostrato un'efficacia significativamente superiore di apixaban nel prevenire l'esito primario composito (1,7% vs 3,9%; HR = 0,45; p < 0,001) senza eccesso di eventi emorragici (1,6%/anno vs 1,4%/anno; HR = 1,18; p = 0,33), incluse le emorragie cerebrali (0,2%/anno in entrambi), e senza differenze di tossicità epatica o di altri eventi avversi (*European Society of Cardiology Meeting*, 2010).

Trattamento della sindrome coronarica acuta

Nello studio di fase II APPRAISE (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events), 1.715 pazienti con sindrome coronarica acuta recente (con o senza sopraslivellamento di ST) in terapia antiaggregante (quasi tutti con ASA e il 76% anche con clopidogrel) sono stati randomizzati in doppio cieco ad apixaban 2,5 mg/12 ore (N = 317), 10 mg/24 ore (N = 318), 10 mg/12 ore (N = 248) o 20 mg/24 ore (N = 221) o placebo (N = 611), per 6 mesi. L'obiettivo primario dello studio era la determinazione del tasso composito di sanguinamenti maggiori e sanguinamenti minori clinicamente

rilevanti (secondo i criteri della *Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi*); l'obiettivo secondario la determinazione dei tassi di mortalità cardiovascolare, di infarto o recidiva ischemica grave del miocardio, e di ictus cerebrale ischemico. I bracci dello studio relativi ai due dosaggi più elevati di apixaban sono stati interrotti prematuramente per un eccesso di sanguinamenti. Nei bracci a dosaggio più basso apixaban ha determinato una maggiore frequenza di sanguinamenti rispetto al placebo (alla dose di 2,5 mg/12 ore: HR 1,78; IC 95% 0,91-3,48; $p = 0,09$; a 10 mg/24 ore: HR 2,45; IC95% 1,31-4,61; $p = 0,005$), ma una riduzione degli eventi ischemici al limite della significatività statistica (a 2,5 mg/12 ore: HR 0,73; IC95% 0,44-1,19; $p = 0,21$; a 10 mg/24 ore: HR 0,61; IC95% 0,35-1,04; $p = 0,07$). L'aumento dei sanguinamenti, così come la riduzione degli eventi ischemici, è più evidente nei pazienti trattati con doppia antiaggregazione [30].

Un ulteriore studio multicentrico (40 nazioni) randomizzato di fase III (APPRAISE-2) [31] condotto in pazienti di simili caratteristiche per valutare se apixaban fosse superiore al placebo nel prevenire la morte cardiovascolare, l'infarto del miocardio non fatale e lo stroke ischemico, è stato interrotto dopo arruolamento di 7.500 pazienti (sui 10.800 previsti) nel novembre 2010 per un eccesso di episodi emorragici nel gruppo di trattamento con apixaban, apparentemente non compensato da una significativa riduzione degli eventi ischemici.

Treatment del TEV

Come discusso sopra, nello studio Botticelli non sono emerse significative differenze di efficacia e di sicurezza tra apixaban e anticoagulanti tradizionali (eparina a basso peso molecolare o fondaparinux + cumarinici) nel trattamento dei pazienti con TVP [23].

Costo

Il costo di acquisto di apixaban (per giorno di terapia) sarà certamente superiore a quello dei cumarinici, ma probabilmente inferiore a quello delle eparine a basso peso molecolare. Rispetto ai cumarinici, tuttavia, un'attendibile analisi farmacoeconomica dovrà computare anche il risparmio consentito dall'impiego di apixaban sui costi diretti e indiretti del monitoraggio periodico del PT INR (reagenti chimici, personale di laboratorio e del centro prelievi, consulenza medica in caso di PT INR non terapeutico...).

Inoltre, nello scenario della pratica clinica quotidiana, ove difficilmente possono essere replicate le rigorose condizioni sperimentali in cui la terapia con apixaban ha dimostrato efficacia e sicurezza sovrapponibili al trattamento cumarinico, la più stretta dose-dipendenza dell'effetto anticoagulante di apixaban potrebbe ridurre i costi attualmente sostenuti per assistere i numerosi pazienti in terapia cumarinica che sviluppano complicazioni emorragiche o tromboemboliche come conseguenza di un inaccurato monitoraggio emocoagulativo (PT INR rispettivamente sopra o sotto i limiti dell'intervallo terapeutico).

Infine, nei pazienti candidati a interventi chirurgici, la rapidità di inizio e la breve durata dell'effetto anticoagulante di apixaban potrebbero consentire di evitare il

temporaneo passaggio ai più costosi anticoagulanti parenterali durante il periodo perioperatorio.

Aree di incertezza

Nessun antidoto di apixaban è stato finora individuato; inoltre nessuna valutazione formale è disponibile circa la durata dell'effetto antitrombotico di apixaban in vivo. In considerazione del profilo farmacocinetico/farmacodinamico del farmaco è prevedibile che nei pazienti in terapia continuativa il deficit emocoagulativo indotto da apixaban divenga clinicamente trascurabile entro 24-48 ore; è tuttavia importante disporre di questo dato per indirizzare opportunamente la gestione medica del paziente con complicanze emorragiche.

In ambito farmacocinetico rimangono da chiarire diversi aspetti, quali gli effetti della concomitante assunzione di cibo sulla biodisponibilità orale di apixaban, le conseguenze dell'insufficienza renale (anche lieve) e della disfunzione epatica sull'esposizione organismica al farmaco e sul suo effetto anticoagulante, la diffusibilità di apixaban attraverso la placenta umana e nel latte materno.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119(3):e21–181.
- [2] Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, Robert A, Dubert L, Funck-Brentano C, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood* 2005;106(1):135–40.
- [3] D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anti-coagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105(2):645–9.
- [4] Daly AK, King BP. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics* 2003;13(5):247–52.
- [5] Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287(13):1690–8.
- [6] Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000;96(5):1816–9.
- [7] Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, Bumpstead S, Ghori J, Wadelius C, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet* 2007;121(1):23–34.
- [8] He K, He B, Grace JE, Xin B, Zhang D, Pinto DJ, et al. Preclinical pharmacokinetic and metabolism of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Blood* 2006;108:273a (Abstract 910).
- [9] Luetzgen JM, Wang Z, Seiffert DA, Rendina AR, Knabb RM, Ogletree ML. Inhibition of measured thrombin generation in human plasma by apixaban: a predictive mathematical model

- based on experimentally determined rate constants. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 2). Abstract PT633.
- [10] Wong PC, Crain EJ, Xin B, Wexler RR, Lam PY, Pinto DJ, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):820–9.
- [11] Jiang X, Crain EJ, Luettgen JM, Schumacher WA, Wong PC. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor, inhibits human clot-bound factor Xa activity in vitro. *Thromb Haemost* 2009;101(4):780–2.
- [12] Frost C, Yu Z, Nepal S, Mosqueda-Garcia R, Shenker A. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: singledose safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 2). Abstract PM665.
- [13] Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37(1):74–81.
- [14] Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(1):1–22.
- [15] Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 2010;38(3):448–58.
- [16] Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115(1):15–20.
- [17] Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S, Rossi KA, Alexander RS, Smallwood A, 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(22):5339–56.
- [18] Frost C, Lee L, Li LY. Apixaban does not affect the pharmacokinetics of digoxin. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1196 (Abstract 60).
- [19] Frost C, Yu Z, Nepal S, Mosqueda-Garcia R, Shenker A. Apixaban, an oral direct, factor Xa inhibitor: multiple ascending-dose safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 2). Abstract PM664.
- [20] Frost C, Yu Z, Nepal S. Apixaban, a direct factor Xa inhibitor: single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of an intravenous formulation. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1132 (Abstract 142).
- [21] Wang L, Raghavan N, He K, Luettgen JM, Humphreys WG, Knabb RM, et al. Sulfation of o-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison. *Drug Metab Dispos* 2009;37(4):802–8.
- [22] Zhang D, He K, Raghavan N, Wang L, Mitroka J, Maxwell BD, et al. Comparative metabolism of 14C-labeled apixaban in mice, rats, rabbits, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37(8):1738–48.
- [23] Botticelli Investigators, Writing Committee, Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2008;6(8):1313–8.
- [24] Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2368–75.
- [25] Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361(6):594–604.
- [26] Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375(9717):807–15.
- [27] Study of Apixaban for the Prevention of Thrombosis-related Events in Patients with Acute Medical Illness (ADOPT). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00457002>
- [28] Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al., ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159(3):331–9.
- [29] Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010;159(3):348–353.e1.
- [30] APPRAISE Steering Committee and Investigators, Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119(22):2877–85.
- [31] Phase III Acute Coronary Syndrome (APPRAISE-2). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00831441?term=APPRAISE-2&rank=1>