Il ruolo del Laboratorio nel monitoraggio delle terapie antitrombotiche: c'è qualcosa di nuovo?

Gruppo di Studio SIMeL - Coagulazione

Testa S.[a], Antonucci G.[b], Martini G.[c], Pedrini S.[d], Intra E.F.[e], Alatri A.[a], Bader R.[f], Manzato F.[g]

[a]Centro Emostasi e Trombosi, Istituto di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri" di Cremona, [b]Laboratorio Analisi, Azienda Ospedaliera "San Giovanni - Addolorata" di Roma, [c]2° Laboratorio di Analisi chimico-Cliniche, Spedali Civili di Brescia, [d]Laboratorio Analisi, Clinica Poliambulanza di Brescia, [e]Laboratorio Analisi, Ospedale "Evangelico Internazionale" di Genova, [f]Centro Emofilia e Trombosi Bianchi Bonomi, Policlinico di Milano, [g]Laboratorio di Analisi, Ospedale Civile di Mantova

Introduzione

Gli anticoagulanti rappresentano i farmaci di maggiore efficacia per il trattamento e la prevenzione delle malattie tromboemboliche. I farmaci anticoagulanti disponibili, attualmente, in Italia sono rappresentati dall'eparina non frazionata (ENF), le eparine a basso peso molecolare (EBPM) ed il fondaparinux, somministrabili per via parenterale; gli anticoagulanti orali (warfarin e acenocumarolo) somministrabili per os. Se pure ampiamente dimostrata l'efficacia e la sicurezza di utilizzo di questi presidi terapeutici rimangono ad oggi numerosi limitazioni e criticità (Tabella 1).

L'eparina non frazionata (o eparina standard) e le eparine a basso peso molecolare (EBPM) rappresentano i farmaci di scelta per l'induzione di una rapida azione anticoagulante; sono inoltre i farmaci più efficaci nella prevenzione primaria della malattia tromboembolica. In particolare le eparine possono essere somministrate solo per via sottocutanea o endovenosa e presentano, quali effetti temibili, il rischio di piastrinopenia e osteoporosi nei trattamenti a lungo termine. Inoltre, in particolare per le ENF, è richiesto un attento monitoraggio di laboratorio per adeguare la dose terapeutica efficace.

Gli anticoagulanti orali rappresentano i farmaci di scelta per i trattamenti delle malattie tromboemboliche ed hanno visto un impiego sempre crescente in questi anni. Uno dei problemi legati all'uso di questa terapia è rappresentato dall'elevata variabilità inter e intra-individuale della risposta biologica agli AO in funzione di condizioni genetiche, assorbimento del farmaco, interferenze farmacologiche e fattori dietetici, che comporta un costante monitoraggio di laboratorio dei livelli di anticoagulazione raggiunta.

Considerati i vantaggi ed i limiti dei presidi terapeutici oggi disponibili, da tempo sono in corso ricerche e studi clinici atti a identificare nuove molecole che possano superare le attuali limitazioni. Le caratteristiche ideali di un farmaco anticoagulante sono indicate in tabella 2. dove è possibile evidenziare che uno dei punti di maggiore interesse, oltre ovviamente all' efficacia e sicurezza, è rappresentato dalla disponibilità di farmaci che non richiedano un monitoraggio di laboratorio.

È importante ricordare che farmaci quali le EBPM sono state in fase di sviluppo per più di dieci anni prima che i vantaggi rispetto all'eparina non frazionata fossero chiariti. Inoltre, le numerose fasi di sperimentazione sono state necessarie per evidenziare effetti collaterali ed indesiderati. Questo esempio è importante per considerare criticamente le nuove molecole in fase di sperimentazione, che ora andremo ad elencare, e di cui conosciamo ancora relativamente poco. In particolare ciò che riguarda: la sorveglianza clinica del paziente, il monitoraggio di laboratorio, la terapia dei sovradosaggi e dei sottodosaggi, la disponibilità di antidoti, la compliance dei pazienti nei trattamenti a lungo termine, i rapporti di costo-efficacia.

Tabella 1. Limiti degli attuali farmaci antitrombotici.

ANTICOAGULANTI ORALI
Intervallo terapeutico ristretto
Somministrazione solo orale
Significativa interazione con gli alimenti e i farmaci
Necessità di frequenti controlli laboratoristici (PTINR)
Lento on off d'azione
Limitata efficacia ed elevato rischio emorragico in alcune categorie di pazienti (es. neoplasia)
ENF/EBPM Somministrazione solo parenterale
Rischio di HIT e osteopenia
Necessità di monitoraggio laboratoristico in alcuni casi (aPTT, FXa)

Tabella 2. Elenco delle caratteristiche dell'anticoagulante "ideale".

Caratteristiche dell'anticoagulante "ideale"
• Elevato indice di efficacia e sicurezza
• Prevedibilità dell'effetto anticoagulante
• Monitoraggio non necessario
• Somministrabile per via orale e parenterale
• Rapidità di azione
• Disponibilità di antidoto sicuro
• Assenza di effetti collaterali
• Minima interazione con altri farmaci

Corrispondenza a: Dott.ssa Sophie Testa, Centro Emostasi e Trombosi, Istituto di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri", Largo Priori n.1, 26100 Cremona. Tel. 0372-405453, fax 0372-405457, e-mail: sotesta@tin.it

In tabella 3 sono riportate le molecole in corso di sperimentazione ed il target specifico di inibizione sulla cascata coagulatoria. Una molecola ad elevata specificità di azione teoricamente potrebbe aumentare l'attività antitrombotica, riducendo il rischio emorragico. Tale asserzione deve comunque essere provata dagli studi clinici sull'uomo. Un'altra considerazione generale è che i nuovi farmaci, per le caratteristiche di biodisponibilità, avrebbero un effetto anticoagulante prevedibile, indipendente dal peso e dalla massa corporea del paziente e per questa caratteristica non si renderebbe necessario un periodico monitoraggio di laboratorio. È proprio in relazione al meccanismo di azione dei nuovi farmaci ed ai risultati degli studi clinici, che il laboratorio può prepararsi a supportare la gestione dei pazienti che effettueranno tali trattamenti, in particolare soggetti obesi, affetti da insufficienza renale, insufficienza epatica, bambini.

I Nuovi farmaci antitrombotici

Vediamo ora in dettaglio, ma sinteticamente, le diverse caratteristiche dei nuovi farmaci.

a) *Inibitori del complesso FVIIa/TF*

1. *Tissue factor pathway inhibitor (TFPI):* è un inibitore naturale che modula la fase di inizio della coagulazione inibendo il complesso FVII/TF, attraverso il legame con il FXa. TFPI ricombinante è in corso di valutazione nella sepsi grave, ma i risultati ad oggi non insuffcienti: i risultati degli studi di fase II non trovano conferma negli studi di fase III.
2. *NAP-c2:* è la forma ricombinante di un polipeptide isolato da un nematode (Ancylostoma Caninum), che inibisce il complesso il FVIIa nel complesso FVIIa/TF, attraverso l'inibizione del FX e FXa. Ha un'emivita di circa 50 ore dopo iniezione sottocutanea. Sperimentato nella profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica per artroprotesi di ginocchio alla dose di 3.0mg/kg, a circa 1-12 ore dall'intervento, somministrato ogni due giorni per un massimo di quattro dosi.
3. *FVIIai:* è un inibitore che compete con il FVIIa per il legame con TF. Il FVIIai con o senza aggiunta di eparina non si è dimostrato superiore alla sola eparina nella prevenzione dell'occlusione coronarica in pazienti sottoposti ad angioplastica.
4. *Inibitori del FIXa:* hanno dimostrato di essere efficaci in modelli animali, ma devono ancora essere valutati in studi di fase II.

b) *Inibitori del FXa*

Gli inibitori del FXa possono agire con meccanismo d'azione diretto o indiretto.

Tra gli inibitori indiretti, di cui si conoscono bene le EBPM, i più studiati sono il fondaparinux e l'idraparinux, entrambi analoghi sintetici della sequenza pentasaccaridica coinvolta nella interazione tra eparina e antitrombina.

Inibitori Indiretti

1. *Fondaparinux:* pentasaccaride sintetico ad alta affinità per l'antitrombina. Presenta un ottima biodisponibilità e dopo somministrazione sottocutanea ha un'emivita di circa 17 ore. Viene eliminato per via renale immodificato ed è controindicato nei pazienti affetti da grave insufficienza renale (Clearence della creatinina < 30ml/min). Il fondaparinux non si lega al Fattore Piastrino 4 (PF4) e, pertanto, non dovrebbe causare piastrinopenia. Non è disponibile un antidoto specifico. In caso di emorragie gravi è consigliato l'utilizzo del FVII ricombinante. In Italia ha attualmente l'indicazione, al dosaggio di 2,5mg/ die s.c., per la prevenzione del tromboembolismo venoso in chirurgia ortopedica maggiore (artroprotesi di anca e ginocchio).
2. *Idraparinux:* derivato metilato del fondaparinux. Presenta un'emivita lunga pari a circa 80-130 ore permettendo, per tale caratteristica, la mono-somministrazione sottocutanea settimanale alla dose di 2,5mg s.c/ settimana.

Inibitori Diretti

1. *DX-9065°:* è un derivato argininico non peptidico che lega il FXa. È stato sperimentato in infusione endovenosa, confrontato con placebo, in pazienti affetti da angina instabile.
2. *Razaxaban (DPC 906):* è una molecola attiva per via orale ad oggi valutata nei pazienti sottoposti ad artroprotesi di ginocchio in confronto con enoxaparina. Il dosaggio efficace e sicuro è risultato pari a 25mg x2/ die per os.

c) *Inibitori del FVa e FVIIIa*

La proteina C attivata (APC) modula la generazione di trombina attraverso l'inattivazione del FVa e del FVIIIa. Aumenti di APC possono essere prodotti da infusione di APC ricombinante o da infusione di trombomodulina ricombinante.

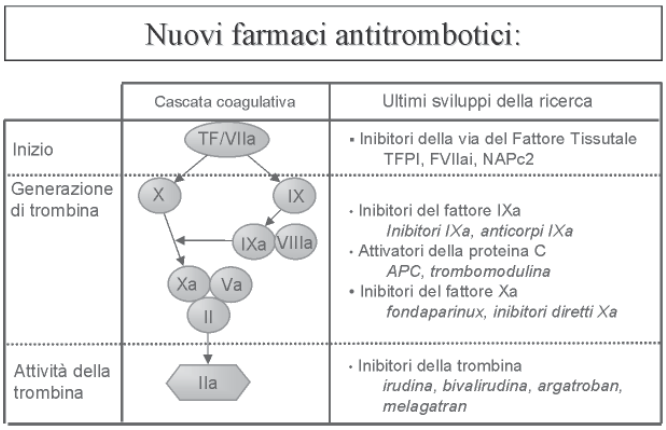
1. *Proteina C attivata ricombinante (drotrecogin alfa),* somministrata in infusione continua per più di 96 ore, èstata sperimentata nella sepsi grave.
2. *Trombomodulina solubile* è un analogo ricombinante del dominio extracellulare della trombomodulina , che lega e induce un cambiamento confromazionale della trombina rendendola un potente attivatore della Proteina C. ha un'emivita di 2-3 giorni.

Sperimentata in studi di fase II nella profilassi del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a chirurgia elettiva di anca.

Inibitori della Formazione di fibrina

Tutte le nuove molecole in sperimentazione sono inibitori diretti della trombina, l'enzima che converte il fibrinogeno in fibrina. Gli inibitori indiretti agiscono catalizzando il sito reattivo dell'antitrombina o del cofattore eparinico II. Gli inibitori diretti legano direttamente la trombina e blocca-

Tabella 3. Blocco selettivo dei nuovi farmaci.



Weitz JI, Hirsh J, *Chest*, 2001

no l'interazione con i substrati. Gli inibitori diretti presentano alcuni vantaggi rispetto alla categoria degli inibitori indiretti. Innanzitutto non si legano alle proteine plasmatiche, determinando una risposta anticoagulante prevedibile. Secondo non legano il PF4 e sono, pertanto, insensibili a piastrine attivate. Ad ultimo inattivano sia la trombina libera che legata alla fibrina.

1. *Irudina:* è un polipeptide estratto dalle ghiandole salivari della Hirudo medicinalis, disponibile come molecola ricombinante (Lepirudina). Ha un'emivita di circa 60 minuti se somministrata per via endovenosa e di circa 120 minuti per via sottocutanea. L'effetto anticoagulante può nessere monitorato con il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) e con il Tempo di Ecarina. È stata valutata in numerose condizioni cliniche quali l'angina instabile, l'angioplastica coronarica ed in associazione a terapia trombolitica nell'infarto del miocardio, ma in Italia trova indicazione solo per il trattamento del tromboembolismo venoso nei casi di piastrinopenia da eparina
2. *Argatroban:* è un inibitore diretto della trombina con emivita breve di 45 minuti. È metabolizzato dal fegato e per questo è da utilizzare con cautela in pazienti affetti da insufficienza epatica. È stato valutato in trial di fase II nei pazienti con angina instabile sottoposti ad angioplastica coronarica, ma non ha dimostrato vantaggi rispetto all'eparina.
3. *Ximelagatran:* rappresenta il profarmaco di melagatran ed è il primo inibitore diretto della trombina attivo per via orale. Ha una completa eliminazione renale, un'emivita di circa 4-5 ore ed una somministrazione bi-giornaliera. Per la sua breve emivita viene somministrato per os due volte al giorno e ad oggi non sono documentate interazioni con farmaci o alimenti. L'effetto anticoagulante è prevedibile e sembrerebbe non necassario un monitoraggio dell'attività anticoagulante. Melagatran rappresenta la molecola attiva ed ha una completa eliminazione renale. È comunque necessario un aggiustamento posologico ed un monitoraggio attento nei pazienti affetti da insufficienza renale (Clearence della creatinina<30ml/min^{-1}). È stato valutato in studi di profilassi in chirurgia ortopedica maggiore, nella terapia della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare e nella prevenzione del cardioembolismo in pazienti affetti da fibrillazione atriale. Tra gli effetti collaterali del trattamento con ximelagatran è emerso che tra il 6 e il 9% dei pazienti trattati a lungo termine (6 settimane - 4 mesi) presenta un incremento della alanina-aminotranferasi (ALT) pari a circa 3 volte i valori normali. Normalmente i valori di ALT rientrano nella norma dopo 6 settimane dalla sospensione del farmaco. Sebbene questo effetto collaterale sembra essere reversibile sono necessarie maggiori informazioni prima di un uso esteso nella pratica clinica. Comunque, nel caso il farmaco sia reso disponibile, sarà necessario un monitoraggio attento e periodico delle transaminasi.
4. *Dabigatran etexilato:* rappresenta il profarmaco di dabigatran, un altro inibitore selettivo della trombina. Presenta una biodisponibilità pari a circa 5%, un'emivita di 17 ore (dopo ripetizione delle somministrazioni), con possibilità di monosomministrazione giornaliera. Gli studi di fase II hanno dimostrato l'efficacia a dosaggi superiori a 150mgx2/ die.

Considerazioni conclusive

Negli ultimi anni, si è assistito alla sperimentazione di nuovi anticoagulanti allo scopo di individuare farmaci più efficaci, sicuri e maneggevoli. Finora il solo Fondaparinux, che possiamo considerare una evoluzione delle eparine a basso peso molecolare, è stato introdotto in commercio con la sola indicazione per la profilassi tromboembolica nella chirurgia ortopedica maggiore. Tuttavia la sua somministrazione sottocutanea ne rende difficile l'utilizzo per trattamenti a lungo termine.

Una nuova generazione di farmaci, inibitori diretti del fattore II e del fattore X (Ximelagatran, etc.) sono attualmente in fase di sviluppo. Questi farmaci sono somministrabili a dosi fisse, anche per os e senza necessità di un costante monitoraggio dell'effetto anticoagulante (come avviene ad esempio per i dicumarolici).

Il monitoraggio di laboratorio, resta necessario nei pazienti con insufficienza renale ed epatica, nei pazienti obesi e nei bambini. È da rilevare che il meccanismo d'azione di questi farmaci richiede il monitoraggio attraverso test specifici come il dosaggio dei livelli di attività anti-fattore Xa oppure il tempo di ecarina. Il Tempo di Protrombina (PT) e il Tempo di Tromboplastina parziale attivato (aPTT), comunemente utilizzati per il monitoraggio dei dicumarolici e dell'eparina, non risultano adeguati al controllo dei livelli di questi nuovi farmaci. Pertanto, se forse potrà avvenire un ridimensionamento del laboratorio sul piano quantitativo (inteso come riduzione del numero degli esami) dall'altro aumenterà l'importanza del laboratorio per la specificità dei test da eseguire.

Si aggiunga che i nuovi farmaci hanno evidenziato un incremento dei possibili effetti collaterali. Ricordiamo ad esempio il caso dello Ximelagatran che, in tutti gli studi in cui è stato utilizzato, ha provocato in almeno 6-9% dei pazienti un incremento significativo delle transaminasi. Quindi accanto a test di coagulazione altamente specifici l'introduzione dei nuovi farmaci comporterà, almeno nelle fasi iniziali del trattamento, la necessità di monitorare attentamente la funzionalità d'organo in particolare epatica e renale. Saranno inoltre da valutare, come inizialmente accennato, i risvolti di tipo gestionale ed economico come la compliance dei pazienti in trattamento a lungo termine, gli effetti collaterali ed indesiderati nei trattamenti prolungati, la corretta indicazione a trattamenti più "semplificati", ma non per questo privi di rischi emorragici, i costi rispetto agli attuali presidi farmacologici.

Bibliografia

- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs. Seventh ACCP Conference on antithrombotic therapy. Chest 2004; 126:265S-86S.
- Weitz JI, Bates M. New anticoagulants. J Thromb Haemost 2005; 3:1843-53.
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of vitamin K antagonists. Chest 2004; 126:304S-33S.
- Hirsh JI, Raschke R. Heparin and Low Molecular Weight Heparin. Seventh ACCP Conference on antithrombotic therapy. Chest 2004; 126:188S-203S.
- Bates SM, Weitz JI. Coagulation assays. Circulation 2005; 112:e53-e60.