

**SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

**EQUIVALENZE DI CLASSE TERAPEUTICA NELL'AREA DEGLI  
ANTICOAGULANTI ORALI**

A cura di

**Liberato Berrino, Alessandro Mugelli, Bianca Rocca, Elena Tremoli**

Con la collaborazione di:

Dott.ssa Loreta Pia Ciuffreda

Dott. Dario Di Minno

Dott.ssa Fiorella Angelica Valeria Ferraiolo

## 1) FISIOLOGIA DELLA CASCATA COAGULATIVA

L'emostasi è un complesso processo omeostatico che permette di conservare l'equilibrio tra emorragia e trombosi (1).

I meccanismi emostatici comprendono tre sistemi principali: la fase vaso-piastrinica (emostasi primaria), il sistema coagulativo (emostasi secondaria) ed il sistema fibrinolitico (Tabella I).

Questi tre meccanismi sono attivati in parallelo sia nell'emostasi fisiologica che in quella patologica.

Nella fase vaso-piastrinica, caratterizzata dall'attivazione dell'endotelio e dall'adesione / aggregazione piastrinica, oltre alla rapida formazione del "trombo piastrinico", si verifica l'esposizione dei loro fosfolipidi di membrana piastrinici, i quali fungono da superficie di appoggio per le reazioni della fase della coagulazione (emostasi secondaria) (1).

La **cascata coagulativa** (emostasi secondaria, Figura 1) è un sistema molto importante dell'emostasi, che in condizioni normali porta alla formazione del coagulo derivante dalla trasformazione del fibrinogeno in fibrina, mediante azione della trombina. La trombina deriva da un precursore inattivo circolante (la protrombina, fattore II) ed è il fattore attivato terminale di una cascata enzimatica che coinvolge una serie di fattori, che sono trasformati da zimogeni ad enzimi attivi (proteasi seriniche), e di altri cofattori (fattore V e VIII). Importante è anche l'intervento degli ioni calcio e dei fosfolipidi di membrana cellulare.

Il meccanismo della coagulazione in vivo risulta dalla complessa interazione tra via estrinseca, via intrinseca e via comune, nelle quali una serie di meccanismi di feedback portano all'amplificazione del processo coagulativo.

La **via estrinseca** viene iniziata quando il danno endoteliale (lesione vascolare o lesione di una superficie trombogena, i.e. ateroma) espone il sangue al fattore tissutale (TF) prodotto costitutivamente dalle cellule sottoendoteliali. Il TF lega il fattore VIIa, presente nel plasma e, in presenza di ioni calcio, questo complesso (detto attivatore estrinseco del fattore X) consente la produzione di limitate quantità di fattore X e fattore IX attivati. Ciò porta anche alla sintesi di piccole quantità di trombina. È importante sottolineare come, assieme alla comparsa del fattore X attivato (FXa), diventano manifesti gli effetti regolatori-inibitori del *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) che previene l'eccessiva produzione di FXa e trombina (2).

L'innescò della **via intrinseca** avviene in seguito al contatto di alcuni fattori plasmatici con la superficie lesa dell'endotelio vascolare. Alla fase di contatto partecipano il fattore XII, il fattore XI, la precallieina e il chininogeno ad alto peso molecolare. La complessa interazione tra questi

quattro fattori sulla superficie di contatto porta alla trasformazione del FXIIa che a sua volta, converte il fattore XI in FXIa (2).

È anche importante considerare che il FXIIa è in grado di attivare la precalicreina in callicreina e che quest'ultima porta alla formazione di altro FXIIa nell'ambito di un meccanismo di feed-back positivo (3).

Il fattore XIa a sua volta attiva il fattore IX che nella sua forma attivata insieme al fattore VIIIa, al calcio ed al Fattore Piastrinico-3 (PF-3) forma un complesso in grado di attivare il fattore X in Xa.

Via estrinseca ed intrinseca convergono nella **via comune** che finisce con il trasformare la proteina plasmatica protrombina (Fattore II) in trombina (Fattore IIa, FIIa) (4).

Tale fase ha inizio con la generazione di FXa attraverso la via intrinseca e/o estrinseca. Il FXa, in presenza di Fattore V, ioni calcio e di fosfolipidi, catalizza la conversione della protrombina in trombina (FIIa). Il FIIa converte la proteolisi del fibrinogeno in fibrina, clivando dalla molecola del fibrinogeno i fibrinopeptidi A e B. Quello che rimane della molecola del fibrinogeno rappresenta il monomero di fibrina. I monomeri di fibrina polimerizzano spontaneamente e tale processo diviene irreversibile in presenza di Fattore XIII (attivato dalla trombina) che provoca la formazione di legami covalenti tra catene laterali dei monomeri di fibrina (5,6).

I polimeri di fibrina vanno a stabilizzare il trombo e a completare il processo emostatico (5).

Sebbene la schematizzazione della cascata coagulativa in via intrinseca, via estrinseca e via comune sia valida ai fini descrittivi, dal punto di vista fisiopatologico e funzionale il processo coagulativo riconosce 3 fasi (Figura 2):

- 1. Induzione:** quando il TF viene a contatto con il sangue, si lega al FVII e lo attiva in presenza di calcio. Il complesso TF-VIIa-Ca<sup>2+</sup> a sua volta attiva i fattori IX e X. Il fattore Xa porta alla generazione di trombina, ma il TFPI inattiva rapidamente tale processo in modo tale che vengano prodotte solo tracce di FIIa.
- 2. Amplificazione:** Il FIIa prodotto trasforma il FV in FVa ed il FVIII in FVIIIa.
- 3. Propagazione:** Il FIXa, il Fattore Xa, in presenza di FVa e FVIIIa, consentono la produzione di grandi quantità di FIIa che converte il fibrinogeno in fibrina, monomero che polimerizza stabilizzando il trombo.

### *Inibitori fisiologici della coagulazione*

In parallelo ai fenomeni che caratterizzano la fase coagulativa, ci sono una serie di meccanismi di controllo della coagulazione. I principali sono rappresentati dagli inibitori fisiologici della coagulazione: tissue factor pathway inhibitor (TFPI), Antitrombina (AT), Proteina C e Proteina S.

Il TFPI è una serina proteasi inibitoria prodotta principalmente dalle cellule endoteliali della microvascolarizzazione. Inibisce direttamente il fattore Xa ed il complesso fattore VIIa-TF e, quindi, la produzione di trombina (2).

L'Antitrombina è il principale anticoagulante naturale delle proteasi seriniche generate durante l'attivazione del processo coagulativo. Oltre ad inibire FVIIa, FIXa, FXa, FXIa e FXIIa, il suo ruolo specifico è quello di legarsi alla trombina in modo che tale complesso venga rapidamente rimosso dal circolo tramite il sistema reticoloendoteliale (7).

La Proteina C è una glicoproteina Vitamina K-dipendente che ha come cofattore la Proteina S.

Circola nella forma inattiva e la sua attivazione avviene ad opera della trombomodulina (TM), una proteina legata alla membrana endoteliale, che si complessa con la trombina e la inattiva. Il complesso TM-trombina si lega alla proteina C e la attiva. Un'altra proteina legata alla membrana endoteliale, l'*endothelial protein C receptor* (EPCR) potenzia questo processo concentrando la proteina C intorno alla TM. Una volta attivata, la proteina C viene quindi rilasciata nuovamente in circolo, dove esercita degli effetti anticoagulanti (8).

La sua forma attivata è in grado di inattivare i fattori Va e VIIa. In aggiunta, è in grado di stimolare la fibrinolisi diminuendo l'attività degli inibitori endoteliali dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA).

Nell'emostasi interviene un'altra componente antiemostatica, la fibrinolisi, in quanto la sua attivazione determina la dissoluzione del coagulo di fibrina.

Il sistema della Fibrinolisi contribuisce alla trasformazione del plasminogeno in plasmina e, quindi, alla scissione enzimatica del fibrinogeno e della fibrina (9). La plasmina induce caratteristiche modificazioni enzimatiche a carico della molecola del fibrinogeno con la formazione dei prodotti di degradazione del fibrinogeno (PDF, frammenti D ed E) e della fibrina con la formazione del D-dimero. Inoltre, la plasmina determina anche la degradazione di FVa ed FVIIIa.

## 2) I FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K

Nel corso degli ultimi decenni, la terapia anticoagulante orale (TAO) con gli antagonisti della vitamina K (AVK) ha rappresentato il principale presidio terapeutico per la prevenzione e per il trattamento di numerose patologie tromboemboliche, prevalentemente venose. Il warfarin e gli altri AVK esercitano la loro attività anticoagulante tramite l'inibizione della sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (II, VII, IX e X) e numerosi studi ne hanno dimostrato l'efficacia antitrombotica.

### *Epidemiologia*

Grazie alla maggiore accuratezza diagnostica, al progressivo aumento dell'età media della popolazione generale e, di conseguenza, del numero di pazienti con malattie croniche, l'utilizzo della TAO è in continuo aumento.

Viene, infatti, stimato che circa l'1-2% della popolazione generale e circa l'8% della popolazione ultra-ottantenne assuma TAO per diverse patologie (fibrillazione atriale, cardiopatia dilatativa, valvulopatie, malattia tromboembolica venosa, protesi valvolari cardiache) (10,11).

Indipendentemente dall'indicazione, la ridotta finestra terapeutica degli AVK associata alla elevata variabilità intra-ed inter-individuale nella risposta a questi farmaci, fa sì che la TAO necessiti di un periodico monitoraggio di laboratorio e clinico per ridurre il rischio di complicanze da sovra- e sotto-dosaggio di questi farmaci.

### *Meccanismo d'azione degli AVK*

*Farmacodinamica.* Gli AVK inibiscono la sintesi epatica dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. In particolare, la sintesi dei fattori II, VII, IX e X comprende un processo di carbossilazione nel quale la vitamina K in forma ridotta cede il gruppo carbossilico e si ossida. La vitamina K ossidata, per essere utilizzata in un nuovo ciclo di carbossilazione, deve essere riconvertita nella sua forma ridotta dall'enzima vitamina K epossido reduttasi (VKORC). Gli AVK inibiscono tale enzima e, in tal modo, impediscono la ri-conversione della vitamina K ossidata in vitamina K ridotta (12).

È anche importante ricordare che gli AVK inibiscono anche la carbossilazione di alcune proteine anticoagulanti fisiologiche vitamina K-dipendenti (Proteina C e Proteina S), e perciò essi hanno anche una potenziale azione pro-coagulante specie nella fase iniziale della terapia. Sebbene l'effetto

anticoagulante degli AVK sia predominante, un transitorio stato procoagulante può divenire significativo in particolari condizioni come quando la terapia con AVK è iniziata dopo un evento trombotico acuto (associato, di per sé, ad una riduzione dei livelli degli anticoagulanti naturali). Questo effetto può essere anche spiegato dalla maggiore emivita dei fattori della coagulazione (soprattutto del fattore II) rispetto alle proteine anticoagulanti fisiologiche (12-14). Per evitare questo transitorio effetto paradossale in genere la terapia eparinica è associata per qualche giorno alla TAO fintanto che si raggiunge il pieno effetto terapeutico e valori di tempo di protrombina, espressi come *International Normalized Ratio* (INR) nell'intervallo terapeutico indicato.

*Farmacocinetica.* Tra gli AVK, il warfarin è quello maggiormente utilizzato in Nord America e in Europa e pertanto tratteremo solo del warfarin come prototipo degli AVK. In Italia è disponibile anche l'acenocumarolo e, in altri stati europei, anche il fenprocumone.

Il warfarin è una miscela racemica 50:50 di due isomeri attivi (enantiomeri R ed S), altamente solubile in acqua che viene rapidamente assorbita dal tratto gastroenterico e presenta un'elevata biodisponibilità ( $\approx 100\%$ ). Una volta raggiunto il circolo ematico, si lega per  $\approx 99\%$  all'albumina plasmatica e ciò spiega il ridotto volume di distribuzione. Dal momento che solo la frazione libera del farmaco è farmacologicamente attiva, variazioni dell'albuminemia possono modificarne l'attività. La concentrazione plasmatica massima si raggiunge dopo circa 90 minuti dalla somministrazione orale, l'emivita plasmatica è di 36-42 ore, e per l'isomero R può arrivare a 58 ore. Il warfarin (e gli altri AVK) sono metabolizzati a livello epatico ad opera degli enzimi del complesso del citocromo P450 (CYP450) attraverso vie distinte per le due isoforme R ed S. L'enantiomero S, circa 3 volte più potente dell'enantiomero R, è trasformato soprattutto dall'enzima CYP2C9 e in misura minore dall'enzima CYP3A4. L'enantiomero R, invece, è principalmente trasformato dagli enzimi CYP1A2 e CYP3A4 e in misura minore dal citocromo CYP2C19 (8,15,16).

#### *Indicazioni al trattamento anticoagulante orale con AVK*

La TAO è attualmente utilizzata nella terapia e nella prevenzione di patologie tromboemboliche prevalentemente di tipo venoso. È importante ricordare che, mentre l'intensità e la durata della TAO possono variare a seconda delle indicazioni, le modalità di monitoraggio ed il rischio emorragico sono simili in tutti i pazienti.

### *Fibrillazione atriale*

La fibrillazione atriale non valvolare (FANV), data la sua elevata prevalenza nella popolazione generale, ed in particolare nella popolazione anziana, rappresenta una delle più comuni indicazioni alla TAO. Nei pazienti affetti da tale aritmia, gli AVK sono utilizzati per la prevenzione di eventi cardioembolici, tenendo ovviamente conto sia del rischio emorragico che di quello trombotico. Per questo, l'indicazione alla TAO nei pazienti con FA si basa sulla stratificazione del rischio cardioembolico utilizzando il punteggio CHADS<sub>2</sub> e, più recentemente, il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (17) Tale trattamento, riduce significativamente l'incidenza di ictus cardioembolico sia rispetto al placebo [riduzione del rischio relativo: 64% (95% CI: 49-74%)] sia rispetto alla terapia antiaggregante [riduzione del rischio relativo: 37% (95% CI: 23-48%)] (18).

### *Valvuloprotesi cardiache*

La sostituzione delle valvole cardiache con protesi valvolari si associa ad un elevato rischio cardioembolico e, di conseguenza, rappresenta un'importante indicazione alla TAO. L'intensità e la durata della TAO varia a seconda del tipo della valvola cardiaca e della concomitante presenza di altri fattori di rischio per eventi cardio-embolici (FA concomitante, infarto miocardico, ingrandimento atriale sinistro, stato di ipercoagulabilità, ridotta frazione di eiezione) (19, 20).

### *Tromboembolismo venoso*

Il tromboembolismo venoso (TEV) comprende principalmente la trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori e l'embolia polmonare (EP). Manifestazioni meno frequenti in sedi "atipiche" sono la TVP degli arti superiori, le trombosi venose splancniche e le trombosi venose cerebrali.

Mentre l'intensità della TAO non varia a seconda della sede del TEV e dei fattori di rischio concomitanti (INR: tra 2 e 3), la durata viene decisa sulla base di raccomandazioni validate da numerosi studi clinici.

In caso di TVP ed EP associate a un fattore di rischio transitorio (trauma e/o frattura, intervento chirurgico, gravidanza/puerperio, terapia estroprogestinica, malattia medica acuta associata ad allattamento prolungato) la TAO è, di solito, raccomandata per 3 mesi (21).

Una durata della TAO di almeno 3 mesi, con l'indicazione a valutare la prosecuzione della terapia a tempo indeterminato, è indicata in caso di TVP ed EP non associate a fattori di rischio noti (TEV idiopatico) (21).

Invece, in presenza di fattori di rischio persistenti (alcune patologie oncologiche in fase attiva) o permanenti (deficit di antitrombina, proteina C, proteina S o sindrome da anticorpi antifosfolipidi)

la TAO dovrebbe essere continuata a tempo indeterminato (21) o fintanto che la patologia sia attiva (cfr patologie oncologiche).

Le indicazioni sulla durata della TAO nelle trombosi cerebrali e nelle trombosi splancniche sono oggetto di recenti studi e necessitano di essere ulteriormente validate prima di poter rientrare in linee guida condivise (22, 23).

### *Limiti degli AVK*

A fronte della loro provata efficacia, gli AVK presentano importanti limitazioni riconducibili alle loro caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche che ne rendono difficoltoso l'impiego nella pratica clinica sia per il medico prescrittore che per l'aderenza e la preferenza del paziente stesso alla terapia. Limiti importanti sono: il lento inizio d'azione, elevata variabilità interindividuale di risposta basata sul metabolismo del citocromo P450-dipendente, stretta finestra terapeutica, necessità di un monitoraggio routinario del livello di anticoagulazione (INR), numerose interazioni farmacologiche, influenza di stati metabolici (febbre, funzionalità tiroidea) e influenze alimentari con conseguente variabilità anche intra-individuali. Da questi limiti consegue la necessità di frequenti aggiustamenti posologici. Il monitoraggio dell'INR deve mantenersi all'interno del range indicato per il tipo di patologia (INR 2-3 nella FA, INR tra 2.5-3.5 per protesi meccaniche) e per un periodo di tempo nell'intervallo terapeutico (*time in therapeutic range*, TTR) di almeno il 70%. Rilevante ricordare che l'INR riflette anche un aumento del rischio trombotico clinico per valori al di sotto della finestra terapeutica, e un aumento esponenziale del rischio emorragico per valori >4 (11).

Nella pratica clinica, tutto questo si traduce in un sottoutilizzo degli AVK, in una inadeguata coagulazione e in frequenti interruzioni del trattamento da parte dei pazienti più anziani che potrebbero beneficiarne di più.

*Rischio emorragico.* Il limite più grave degli AVK è l'aumento del rischio di sanguinamento, sia minore che maggiore. Globalmente gli episodi emorragici (maggiori e/o minori) presentano un'incidenza di 18-20/100 pazienti-anno, mentre le sole emorragie maggiori hanno un'incidenza di 3.5/100 pazienti-anno. Più in dettaglio, tra le emorragie maggiori, i sanguinamenti intracerebrali e le emorragie fatali avvengono nell'1/100 pazienti-anno (18, 24-26).

Diversi fattori possono influenzare il rischio di sanguinamento durante terapia con AVK, alcuni dei quali legati ad aspetti della terapia stessa (INR target, qualità del monitoraggio), altri legati a comorbidità, terapie concomitanti o a caratteristiche dei pazienti. Nel corso degli anni sono stati



sviluppati diversi modelli in grado di predire il rischio emorragico in pazienti trattati con AVK, uno dei più recenti è l'HAS-BLED, derivato dalla valutazione di oltre 4000 soggetti con FA.

Valutando una serie di variabili (*Hypertension*: 1 punto, *Abnormal renal and liver function*: 1 o 2 punti, *Stroke*: 1 punto, *Bleeding*: 1 punto, *Labile INR*: 1 punto, *Elderly*: 1 punto, *Drugs or alcohol*: 1 o 2 punti) si ottiene uno score finale. Un valore maggiore o uguale a 3 identifica una popolazione di pazienti ad alto (>3%/anno) rischio di emorragia maggiore (27).

Interazioni sull'attività anticoagulante. La farmacodinamica e farmacocinetica degli AVK risentono dell'influenza di numerosi fattori genetici, nutrizionali, farmacologici, fisio-patologici. Le modifiche che ne derivano possono provocare alterazioni significative dell'attività anticoagulante, con aumento del rischio trombotico o emorragico.

*Fattori genetici.* I fattori genetici responsabili di alterazioni dell'attività degli AVK sono rappresentati da polimorfismi (SNPs) dei geni codificanti il principale citocromo coinvolto nel metabolismo degli AVK (CYP2C9) e del gene del complesso della vitamina K ossidoreduktasi (VKORC1) (10). Mutazioni dei geni codificanti i citocromi risultano in una riduzione della clearance degli AVK e, quindi, in un aumento del rischio emorragico. Di conseguenza, i pazienti portatori di tali mutazioni richiedono dosaggi di AVK più bassi. Per quanto concerne il CYP2C9 l'allele wild-type con attività normale è denominato CYP2C9\*1 mentre l'attività metabolica dei principali alleli varianti \*2 e \*3 è ridotta, rispettivamente, del 30 e 90%. Le varianti \*2 e \*3 sono presenti nel 10 e 6% dei soggetti di etnia caucasica, rispettivamente, mentre negli asiatici e africani sono molto più rare (<http://www.pharmgkb.org/>).

Nel gene VKORC1 l'allele wild-type -1639G o -3673G è sostituito dall'allele A; nei pazienti con VKORC1 variante si ha una riduzione della produzione dell'enzima e, pertanto, sono richieste dosi minori di warfarin rispetto alla condizione wild-type. L'allele A è presente nel 37% dei caucasici e nel 14% degli africani (<http://www.pharmgkb.org/>). La genotipizzazione VKORC1 e CYP2C9 non è praticata come valutazione pretrattamento; la sua utilità nei pazienti che assumono farmaci inibitori di CYP2C9 (es, antifungini azolici, amiodarone, statine), che hanno epatopatia o in coloro che mostrano valori anormalmente elevati di INR alle prime dosi di farmaco deve essere provata.

- *Fattori nutrizionali.* Sono note interazioni degli AVK con numerosi alimenti. Come è intuibile il principale micronutriente interferente con gli AVK è la vitamina K. Tale

vitamina è presente in diverse quantità in numerosi alimenti (<http://ods.od.nih.gov/factsheets/cc/coumadin1.pdf>) e significative variazioni dell'apporto dietetico di tale vitamina possono essere riscontrate sia in soggetti sani che malati (diete dimagranti, alimentazione parenterale, antibioticotera, malassorbimento). Tali fluttuazioni devono essere prese in considerazione perché impattano direttamente sull'efficacia anti-trombotica degli AVK.

- *Fattori farmacologici.* Gli AVK interagiscono con numerosi farmaci. Tra i meccanismi di interazione farmacologica uno dei principali è rappresentato dall'effetto di alcuni farmaci sul metabolismo epatico degli AVK. Infatti, mentre alcuni farmaci (metronidazolo, trimetoprim/sulfametossazolo e amiodarone) inibiscono il metabolismo del warfarin, potenziandone l'effetto, altri (barbiturici, la carbamazepina, la rifampicina e l'azatioprina), inducendone il metabolismo epatico, ne riducono l'azione anticoagulante. Altro meccanismo responsabile di interazioni farmacologiche deriva dall'azione di alcuni farmaci sulla sintesi o sulla clearance dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. In dettaglio, i farmaci che inibiscono la conversione della vitamina K da forma ossidata a forma ridotta (cefalosporine di II e III generazione), che inibiscono il complesso VKORC (paracetamolo) e che aumentano il metabolismo dei fattori della coagulazione (tiroxina) determinano un aumento dell'effetto anticoagulante degli AVK. Infine, anche se non dipendente da interazione di tipo farmacodinamico/farmacocinetico, non bisogna dimenticare che l'assunzione concomitante di altri farmaci attivi sull'emostasi (acido acetilsalicilico, anti-infiammatori non steroidei) provoca un aumento del rischio di sanguinamento in corso di terapia con AVK.
- *Condizioni fisio-patologiche.* Tra le condizioni patologiche, le disfunzioni epatiche, la febbre, l'ipertiroidismo, lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale grave sono associate a un'aumentata sensibilità agli AVK e, quindi, ad un aumento del rischio emorragico. Un importante aspetto da ricordare è l'effetto dell'invecchiamento sulla TAO. Con l'avanzare dell'età, si verifica una riduzione delle scorte epatiche di vitamina K e, quindi, della concentrazione plasmatica dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. Ne consegue un aumento della sensibilità agli AVK e, quindi, la necessità di assumerne dosi minori. Al contrario, alcune componenti del fumo di sigaretta sono in grado di indurre alcuni enzimi coinvolti nel metabolismo degli AVK (CYP1A2). Infatti, dopo sospensione del fumo di sigaretta, è stata documentata una riduzione delle dosi di AVK necessarie per ottenere lo stesso grado di azione anticoagulante.

A causa di questi limiti significativi degli AVK, nel corso dell'ultimo decennio, la ricerca farmacologica ha portato allo sviluppo di nuovi farmaci anticoagulanti orali, principalmente inibitori orali della trombina (FIIa) e del FXa, che, come abbiamo visto, sono coinvolti nella via comune finale della cascata coagulativa. I nuovi farmaci anticoagulanti orali sono stati sviluppati con l'obiettivo di fornire un'efficacia superiore o almeno paragonabile a quella degli AVK, di avere però un profilo farmacocinetico prevedibile, una bassa variabilità intra- ed inter-individuale, un ridotto rischio emorragico e un più ampio indice terapeutico, caratteristiche che eliminerebbero la necessità di monitoraggio laboratoristico di routine (18). La necessità di un continuo monitoraggio laboratoristico, in alcune circostanze cliniche quoad vitam, costituisce in tutto il mondo la maggiore causa di ridotta compliance o di rifiuto della terapia con AVK in pazienti con chiara indicazione alla stessa, e pertanto superare questo limite è un obiettivo importante nella efficacia e sicurezza della terapia anticoagulante orale.

### 3) FARMACOLOGIA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: DABIGATRAN, APIXABAN, EDOXABAN, RIVAROXABAN, OTAMIXABAN

#### *Inibitore diretto della trombina (fattore IIa)*

##### **Dabigatran**

Farmacodinamica. Il dabigatran, metabolita attivo del pro-farmaco dabigatran etexilato (Pradaxa ®) [N-2-naphthyl-sulfonyl-glycyl-d-para-amidino-phenyl-alanyl-piperidine (NAPAP)] (Figura 3) (28) è un inibitore non peptidico a basso peso molecolare (723,86 Da come sale mesilato e 627,75 Da come base libera) del FIIa, al cui sito catalitico si lega in modo diretto, competitivo ( $K_i = 4,5$  nM) e reversibile. Poiché la trombina (proteasi della serina) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione di fibrina e, quindi, dei trombi. Dabigatran inibisce la trombina libera e la trombina legata a fibrina e, ad una concentrazione doppia ( $K_i=10$  nM), anche l'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina. Inoltre inibisce l'attivazione mediata dalla trombina dei fattori V, VIII, XI e XIII. Il dabigatran è una molecola idrofila e zwitterionica, che non essendo assorbita dopo somministrazione orale è stata resa più lipofila come dabigatran etexilato. Studi pre-clinici *in vivo* hanno dimostrato l'efficacia antitrombotica e l'attività anticoagulante di dabigatran dopo somministrazione endovenosa e di dabigatran etexilato dopo somministrazione orale in vari modelli animali di trombosi (29). Dabigatran prolunga il tempo di trombina diluito (dTT) e il tempo di coagulazione da ecarina (ECT), in modo concentrazione-dipendente. L'aPTT viene prolungato in maniera che non riflette linearmente la concentrazione di farmaco attivo ed è dipendente dal tipo di tromboplastina utilizzata (30).

Farmacocinetica. Il dabigatran etexilato per uso orale, è un profarmaco. Dopo somministrazione orale è rapidamente assorbito e convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi

plasmatiche ed epatiche (29). La biodisponibilità assoluta di dabigatran etexilato dopo somministrazione orale è pari a circa il 6,5% (31).

Il dabigatran ha azione rapida, un picco di concentrazione plasmatica dopo circa 2 ore dalla somministrazione orale e un'emivita rispettivamente di 8 ore dopo somministrazione di una dose singola e di 12-14 ore dopo somministrazioni ripetute, indipendentemente dalla dose.

Il dabigatran presenta una bassa affinità di legame alle proteine plasmatiche (34–35%) indipendente dalla concentrazione. La scarsa entità del legame con le proteine plasmatiche rende l'effetto anticoagulante più prevedibile e direttamente correlato alla sua concentrazione plasmatica. Infatti, esiste una chiara e lineare correlazione tra la concentrazione plasmatica di dabigatran e l'entità dell'effetto anticoagulante, sulla base dei dati degli studi di fase II. Il volume di distribuzione, pari a 60–70 l, supera il volume dei fluidi corporei totali indicando una moderata distribuzione tissutale. La C<sub>max</sub> e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC), misurate in soggetti sani e anziani, sono proporzionali alla dose e mostrano un calo biesponenziale con un'emivita media terminale di 11 ore (32). Agenti che aumentano il pH gastrico, come gli antiacidi o inibitori della pompa protonica (IPP), possono portare a minore esposizione del dabigatran. Infatti, l'assorbimento di dabigatran richiede un pH acido perché esso è scarsamente solubile ad un pH > 4; pertanto, antiacidi o IPP devono essere somministrati almeno due ore dopo l'assunzione di dabigatran. Ad esempio, la co-somministrazione con pantoprazolo riduce l'AUC di dabigatran del 20% e la C<sub>max</sub> del 30%, mentre la co-somministrazione con ranitidina riduce l'AUC dall' 11 al 35%. Tuttavia, tali riduzioni non sono considerate clinicamente significative e non comportano modifiche dei dosaggi (29).

La co-somministrazione di dabigatran con un pasto ricco di grassi può ritardare in modo significativo il tempo necessario per raggiungere la C<sub>max</sub>, tuttavia, non ha alcun effetto significativo sulla sua biodisponibilità, sull'AUC o sulla concentrazione plasmatica. Infatti, il dabigatran etexilato può essere assunto con o senza cibo (29).

Dabigatran etexilato e dabigatran non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi umani di questo citocromo e, quindi, non sono attese interazioni imputabili a tale sistema. Ciò è stato confermato da studi *in vivo* effettuati su volontari sani, in cui non è stata evidenziata alcuna interazione tra dabigatran e atorvastatina (substrati di CYP3A4 e P-gp) e diclofenac (CYP2C9) (29).

Il pro-farmaco dabigatran etexilato, ma non il dabigatran risulta, invece, substrato del trasportatore d'efflusso glicoproteina P (P-gp). Per questo motivo le eventuali interazioni con potenti induttori (rifampicina, erba di san Giovanni, carbamazepina, fenitoina) o inibitori (amiodarone, verapamil, claritromicina, chinidina, dronedarone e ketoconazolo) delle P-gp riguardano l'assorbimento del pro-farmaco. La co-somministrazione con verapamil, un inibitore della P-gp, determina un aumento variabile sia dell'AUC che della C<sub>max</sub> del dabigatran a seconda della formulazione e della tempistica della somministrazione del verapamil. Tali variazioni risultano meno probabili quando il verapamil è somministrato almeno 2 ore dopo la dose di dabigatran. La co-somministrazione con altri inibitori della P-gp, amiodarone, claritromicina o chinidina determina un modesto incremento dell'AUC, ma non comporta alcuna modifica dei livelli di assorbimento, della C<sub>max</sub>, del T<sub>max</sub> e dell'emivita. E' controindicata, invece, la co-somministrazione con altri inibitori della P-gp come il dronedarone, il ketoconazolo, l'itraconazolo, la ciclosporina ed il tacrolimus. La concomitante somministrazione di potenti induttori della P-gp (rifampicina, erba di San Giovanni, carbamazepina e fenitoina) può ridurre le concentrazioni plasmatiche del dabigatran (33,34). Nel caso della rifampicina la concomitante somministrazione dovrebbe essere evitata. Per prevenire comunque, le variazioni della concentrazione plasmatica di dabigatran nel caso di co-somministrazione con i farmaci potenti induttori o inibitori della P-gp è opportuno somministrare il dabigatran almeno 2 ore prima degli altri farmaci. Si raccomanda cautela per l'uso concomitante con antiaggreganti piastrinici, in quanto questi farmaci comportano un effetto anticoagulante additivo. Inoltre i pazienti devono essere strettamente monitorati per segni e sintomi di sanguinamento (29).

Dabigatran è eliminato principalmente immodificato attraverso le urine e l'escrezione renale rappresenta l'80% della sua clearance totale. Il restante 20% del farmaco è coniugato con acido glucuronico per formare glicuronidi acilici, che sono prevalentemente escreti mediante la bile.

Una ridotta funzionalità renale aumenta l'esposizione al dabigatran e prolunga la sua emivita oltre le 12-17 h. Motivo per il quale, pazienti con insufficienza renale moderata (CrCl 30-50 ml / min) mostrano un aumento dell'AUC, rispetto ai soggetti sani, di 3,2 volte; in pazienti con grave insufficienza renale si ha un incremento di 6,3 volte dell' AUC e un raddoppio dell'emivita (28 h) rispetto ai soggetti sani. Per queste ragioni, si raccomanda una dose totale giornaliera di 150 mg, da somministrare in due dosi da 75 mg, in pazienti che presentano disfunzione renale moderata (CrCl da 30-50 ml/min) e nei soggetti ad elevato rischio di sanguinamento, inclusi pazienti anziani (75-80 anni di età). In pazienti con insufficienza renale grave (CrCl < 30 ml/min), la somministrazione di dabigatran etexilato è controindicata (29,34).

*Dati di sicurezza.* In relazione al meccanismo di azione comune a tutti gli anticoagulanti le reazioni avverse più comuni sono i sanguinamenti. Nel RE-LY, che ha più lungo follow-up, le incidenze di emorragie gravi (*major bleeding*) erano per 110 mg: 2,87%/anno e per 150 mg: 3,32%/anno. Sono stati riportati anche disturbi gastrointestinali (nausea, dispepsia, dolore addominale e diarrea) in parte riconducibili alla presenza di acido tartarico tra gli eccipienti ed alterazioni della funzionalità epatica. Inoltre, lo studio RE-LY ha mostrato un aumento del rischio relativo di infarto del miocardio nei pazienti trattati con dabigatran rispetto al warfarin. Un successivo report con un follow-up esteso dello studio invece mostrava che questo aumento del rischio sembra essere trascurabile (RR 1,29, 95% CI 0,96-1,75, p=0,09 e RR 1,27, 95% CI 0,94-1,71, p=0,12 rispettivamente con la dose più bassa e più alta) (34). Un recente report è stato rilasciato dalla Food and Drug Administration (FDA) in merito al rischio di emorragie gravi associato all'assunzione dei due anticoagulanti, dabigatran etexilato e warfarin, alla luce dei risultati ottenuti dal programma Mini-Sentinel. La FDA esamina la frequenza di sanguinamento gastrointestinale e intracranico, in pazienti in trattamento con dabigatran o warfarin e emerge che pazienti in terapia con warfarin

manifestano un' incidenza di eventi emorragici (emorragie gastrointestinali e intracraniche) da 1,9 a 1,6 volte più alto rispetto al dabigatran etexilato. Questi dati confermano la sicurezza del dabigatran e i notevoli benefici del nuovo anticoagulante orale, utilizzando il regime terapeutico approvato (35).

### ***Inibitori del fattore Xa***

#### **Apixaban**

Farmacodinamica. L'apixaban (Eliquis®) 1- (4-metossi-fenil) - 7 -oxo - 6 - (4- (2-oxopiperidin-1-il) fenil) -4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridino-3-carbossiamide) (Figura 3) è un inibitore diretto, competitivo, reversibile e selettivo del FXa, con una selettività per tale fattore 30,000 volte superiore rispetto alle altre proteasi della cascata coagulativa (trombina, tripsina, proteina C) (36,37). Rispetto al suo predecessore (razaxaban), l'apixaban presenta un miglior profilo farmacocinetico (38).

Le proprietà farmacodinamiche dell'apixaban riflettono il suo meccanismo d'azione. Studi in vitro condotti utilizzando plasma povero di piastrine da volontari sani hanno dimostrato che l'apixaban è un inibitore altamente selettivo del sito attivo del FXa ( $K_i = 0.08 \text{ nM}$ ), con minima affinità ( $K_i \sim 3 \mu\text{M}$ ) nei confronti della trombina, della callicreina plasmatica e della chimotripsina. È stata inoltre riscontrata una blanda affinità nei confronti della tripsina e di altre serin-proteasi note (37).

Come conseguenza dell'inibizione diretta del FXa, l'apixaban interferisce in maniera selettiva e reversibile con la cascata coagulativa, determinando un allungamento dei tempi della coagulazione (INR/PT e aPTT). Tuttavia le modifiche osservate in questi test di coagulazione alle dosi terapeutiche previste sono di lieve entità e soggette ad un alto grado di variabilità. Questi test non sono pertanto raccomandati per valutare gli effetti farmacologici dell'apixaban (39).

L'attività anti-FXa esibisce un rapporto lineare diretto con la concentrazione plasmatica del farmaco, come evidenziato dalla riduzione dell'attività enzimatica del FXa in molteplici test commerciali che mostrano tutti elevata specificità e sensibilità ed anche una buona riproducibilità



usando il farmaco specifico come calibrante (39, 40). È importante sottolineare che l'apixaban non ha effetti diretti sull'aggregazione piastrinica e che la sua azione è indipendente del legame all'antitrombina (41).

Farmacocinetica. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato una buona biodisponibilità orale, con un assorbimento di circa il 50% della dose somministrata (42,43). La biodisponibilità orale non è influenzata dalla contemporanea assunzione di cibo (44), né da pasti ricchi in grassi e/o calorie (45). In aggiunta, date le proprietà fisico-chimiche dell'apixaban, l'assorbimento del farmaco non è influenzato dai farmaci in grado di modificare il pH gastrico (46). Dopo la somministrazione, l'apixaban viene rapidamente assorbito nel tratto distale dell'intestino tenue e nel colon ascendente (43), raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica dopo circa 3 h (41). L'emivita di questo farmaco è 8-15 h (41) e lo *steady state* viene raggiunto intorno al terzo giorno, con modesto accumulo. In circolo, la frazione legata alle proteine plasmatiche è pari all'87% (47) e il volume di distribuzione è pari a 21 litri (41).

L'apixaban viene metabolizzato a livello epatico tramite il sistema del citocromo P450 (principalmente CYP3A4 e CYP3A5) (48). L'escrezione avviene per via renale, via biliare e via intestinale diretta (47-52). L'escrezione renale del farmaco rappresenta il 27% della clearance totale ed avviene attraverso trasporto attivo mediato dalla P-gp e dalla *breast cancer resistance protein* (BCRP) (45).

Data la farmacocinetica dell'apixaban, ne è sconsigliata la contemporanea assunzione con potenti inibitori duali del citocromo CYP3A4 e della P-gp, quali antimicotici (ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo) o antiretrovirali (ritonavir). Analogamente, si sconsiglia la contemporanea assunzione di induttori del citocromo CYP3A4 e della P-gp (rifampicina, fenitoina, carbamazepina, erba di San Giovanni) (43). Questi farmaci potrebbero notevolmente incrementare o ridurre l'esposizione al farmaco.

Particolare attenzione va riservata ai pazienti con stadi avanzati di patologie epatiche e renali ed una riduzione del dosaggio del farmaco è opportuna in presenza di almeno due delle seguenti condizioni: età > 80 anni, peso corporeo < 60 kg e creatinina sierica > 1.5 mg/dl (39).

Dati di sicurezza. Molte delle informazioni sulla sicurezza di apixaban derivano da due studi di fase III sulla prevenzione del VTE in pazienti sottoposti a chirurgia maggiore per artroprotesi di ginocchio (ADVANCE-2) o di anca (ADVANCE-3) (49). In entrambi questi studi, apixaban è stato somministrato alla dose di 2.5 mg due volte al giorno e confrontato con enoxaparina.

Come con altri anticoagulanti, anche durante terapia con apixaban possono verificarsi sanguinamenti, specialmente in presenza di fattori di rischio concomitanti. L'analisi congiunta dei due studi ADVANCE ha consentito di evidenziare che i sanguinamenti maggiori si sono verificati nello 0.7% dei soggetti che ricevevano apixaban e nello 0.8% di coloro che ricevevano enoxaparina (Risk Difference -0.02%, 95% CI -0.4 to 0.4). Risultati analoghi si ottengono analizzando insieme le emorragie maggiori e quelle clinicamente rilevanti (4.4% in coloro che assumevano apixaban vs 4.9% in coloro che assumevano enoxaparina, Risk Difference -0.6%, 95% CI -1.5 to 0.3). In aggiunta, nello studio di fase III ARISTOTLE (50) sulla prevenzione dell'ictus cardioembolico, apixaban 5 mg/bis die ha determinato un numero di sanguinamenti maggiori significativamente inferiore rispetto a warfarin (2.13%/anno vs 3.09%/anno,  $p < 0.001$ ).

Oltre alle manifestazioni emorragiche, si sono riscontrate anche altre reazioni avverse che, sulla base della frequenza, sono state classificate come comuni, non comuni e rare.

## **Edoxaban**

Farmacodinamica. L'edoxaban (DU-176b) (Ethanediamide, *N*1-(5-chloro-2-pyridinyl)-*N*2-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-[(4,5,6,7-tetrahydro-5-methylthiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)carbonyl]amino]cyclohexyl]-, 4-methylbenzenesulfonate ) è una piccola molecola (MW 720.3 Da; (Figura 3) inibitore reversibile e selettivo del FXa, attivo per via orale. DU-176b indica il sale nella sua forma monoidrata (quella che viene somministrata) e DU-176 è la base anidra (la forma che si trova in circolo). Edoxaban inibisce il FXa umano *in vitro* con una costante di inibizione ( $K_i$ ) di

0.561 nmol/L verso il Fattore Xa libero rispetto a 2.98 nmol/L per il FXa legato al complesso protrombinasico. Edoxaban ha una selettività >10 000 volte per il FXa rispetto alla trombina e non presenta attività inibitoria nei confronti delle altre proteasi a serina (plasmina, FVIIa, FIXa, proteina C attivata, tPA, tripsina) (51,52).

Gli studi preclinici hanno documentato che edoxaban provoca una inibizione dose dipendente della produzione di trombina e della formazione del trombo (52).

Farmacocinetica. L'edoxaban è assorbito rapidamente e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica in 1–2 ore con una emivita media di eliminazione terminale ( $t_{1/2}$ ) di 8–10 ore nei soggetti sani e una biodisponibilità del 62% (53,54). Sia negli studi con somministrazioni singole che in quelli con somministrazioni ripetute è stata riscontrata una bassa variabilità nelle concentrazioni plasmatiche intra e tra soggetti e una relazione lineare con la dose somministrata, suggerendo che edoxaban è caratterizzato da un profilo farmacocinetico prevedibile e consistente (53). Dopo la somministrazione di dosi singole comprese tra 10-150 mg, edoxaban viene assorbito rapidamente (tempo al picco 1-2 ore) e le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose somministrata. Il volume apparente di distribuzione durante la fase di eliminazione terminale è generalmente > 300 L a causa del basso legame alle proteine plasmatiche (40-59%) e alla distribuzione nel tessuto extravascolare. Il basso legame alle proteine plasmatiche suggerisce che edoxaban possa essere eliminato da procedure dialitiche (51, 55).

Edoxaban è eliminato attraverso varie vie ed una porzione significativa (35-39%) è eliminata dal rene. Poiché la sua clearance renale è superiore alla velocità di filtrazione glomerulare, si ritiene che nell'eliminazione renale sia coinvolto anche un processo di secrezione attivo (55).

Dopo 10 giorni di somministrazione di edoxaban non si ha praticamente accumulo sistemico. Inoltre, il tempo necessario per raggiungere lo steady-state nelle concentrazioni plasmatiche è consistente con l'emivita dopo singola somministrazione e le concentrazioni di valle raggiungono i livelli massimi già in seconda giornata.

Le concentrazioni plasmatiche nell'intervallo terapeutico di edoxaban sono correlate linearmente con il tempo di protrombina (PT), con il tempo di tromboplastina attivata parziale (aPTT) e con l'attività anti-FXa. Le concentrazioni plasmatiche non sono influenzate dalla assunzione di cibo (56): l'assunzione del farmaco insieme ad un pasto grasso non provoca infatti alcuna variazione clinicamente significativa della sua biodisponibilità.

Edoxaban sembra che sia ossidato nei suoi metaboliti attraverso il citocromo CYP3A4 (29). La eliminazione è approssimativamente per il 50 % attraverso il rene e per il 50% attraverso le feci (55).

Come altri inibitori del FXa edoxaban è substrato del trasportatore P-gp, che è primariamente localizzato nell'intestino e che agisce estrudendo nel lume intestinale i suoi substrati limitandone così l'assorbimento sistemico. Nello studio di fase III ENGAGE AF-TIMI 48 (57) il protocollo prevede la riduzione della dose di edoxaban del 50% nel caso di concomitante somministrazione di inibitori forti della P-gp come verapamil, chinidina, amiodarone.

Altri fattori, come la clearance della creatinina di 30-50mL/min o un peso corporeo < 60 Kg devono essere tenuti in considerazione (55). La somministrazione concomitante di FANS o di clopidogrel può aumentare il rischio di sanguinamento (55).

Dati di sicurezza. Come per tutti i farmaci anticoagulanti, gli eventi avversi più frequenti sono associati all'effetto anticoagulante. Nel complesso gli studi clinici di fase II in pazienti con Fibrillazione Atriale non valvolare hanno indicato che la frequenza di sanguinamenti con edoxaban 30 o 60 mg una volta al giorno è simile o inferiore a quella osservata con warfarin. Lo studio HOKUSAI-VTE recentemente pubblicato (57) ha dimostrato che edoxaban è superiore al warfarin in termini di sicurezza, causando meno sanguinamenti maggiori e meno sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti. Nello studio ENGAGE-AF TIMI 48, l'incidenza di emorragie definite gravi erano 2.75% alla dose di 60 mg/die e di 1.61% alla dose di 30 mg/die. L'incidenza di emorragie gastrointestinali era di 1.51%/anno e 0.82%/anno alle dosi di edoxaban di 60 e 30 mg, rispettivamente. In questo trial non è stata osservata selettiva tossicità epatica (57).

## **Rivaroxaban**

Farmacodinamica. Rivaroxaban (BAY 59-7939; 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl) phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide) è un inibitore orale, diretto, competitivo, selettivo del FXa, sia libero che legato a fibrina, e del complesso protrombinasico (58,59). Il suo meccanismo d'azione è quindi indipendente dal legame con l'antitrombina. È una piccola molecola (MW 436 Da; Figura 3) che lega direttamente ad alta affinità e selettività il sito attivo del FXa come indicato da valori di  $K_i$  nel basso nM ( $0.4 \pm 0.02$  nmol/L), con  $IC_{50}$  di 0.7 nmol/L per FXa, mentre le  $IC_{50}$  per altre proteasi incluse FVIIa, XIa, IIa, IXa, proteina C attivata, plasmina, urokinasi e tripsina sono  $>20000$  nM (59,60). Esercita anche attività inibitoria competitiva del fattore protrombinasico con  $IC_{50}$  di 2.1 nmol/L, simili ai valori per l'attività anti FXa. Inoltre, inibisce il FXa legato al trombo con  $IC_{50}$  di 75 nM. L'aPTT è poco sensibile e specifico per il rivaroxaban, il PT (non l'INR) se determinato usando la Neoplastina ha una buona correlazione con la concentrazione di farmaco libero, mentre altri reattivi hanno sensibilità e specificità inferiore (61). I test cromogenici anti-Xa calibrati con il questo farmaco hanno comunque la correlazione lineare piu' alta e quindi la sensibilità e specificità piu' elevata con le concentrazioni di farmaco plasmatico, riflettendone meglio la farmacodinamica rispetto al PT (40).

Farmacocinetica. Rivaroxaban ha un'elevata biodisponibilità (80-100%) a seguito della somministrazione orale; dosaggi  $\geq 15$  mg presentano a digiuno un assorbimento ridotto che viene ripristinato in seguito ad assunzione associata al cibo, per questo motivo tali dosaggi devono essere ingeriti ai pasti. Ha una rapida insorgenza d'azione, raggiunge la massima concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) 3-4 h dalla somministrazione orale, la sua emivita è di 5-9 h in soggetti sani e di 11-13 h in soggetti anziani allo steady state (62,63). Si lega per il 92-95% alle proteine plasmatiche, un volume di distribuzione di 50 L con una bassa affinità tissutale extravascolare. Non sono descritti fenomeni di accumulo dopo dosi ripetute. Ha una duplice modalità di eliminazione: 2/3 sono metabolizzati dal fegato, 1/3 viene escreto non modificato dal rene sia per filtrazione glomerulare che attraverso trasporto attivo mediato da P-gp e da BCRP (63,64). Nel fegato

rivaroxaban viene indipendentemente biotrasformato dai citocromi CYP3A4, 3A5 e 2J2 e non sono noti metaboliti attivi generati nella biotrasformazione (65,66).

La sua farmacocinetica mostra una bassa variabilità intra- e inter-individuale e non è pertanto necessario un monitoraggio dei livelli di anticoagulazione di routine. Non sono note interazioni maggiori con alimenti o farmaci quali digossina, antiacidi, atorvastatina, inibitori di pompa protonica (PPI). Tuttavia, sostanze con azione inibitoria combinata di CYP3A4, P-gp e BCRP quali molti antifungini azolici sistemici (e.g. ketoconazolo) e gli inibitori di proteasi (HIV), aumentano significativamente le concentrazioni del farmaco e il rischio emorragico, per cui sono controindicati. Il fluconazolo (moderato inibitore del solo CYP3A4), eritromicina e claritromicina sembrano avere un'interazione clinicamente non rilevante (65). La Cmax del farmaco appare aumentata in soggetti gravemente sottopeso (<50 kg), con insufficienza renale grave (CrCl <30 ml/min) e/o molto anziani (>80 anni) (63). Dal punto di vista clinico non è necessario aggiustare la dose in funzione di tali parametri, ad esclusione dei pazienti a rischio di ictus in seguito a fibrillazione atriale con CrCl 30-49 ml/min, i quali devono assumere 15 mg/die in modo da avere la stessa esposizione al farmaco del dosaggio pieno di 20 mg/die (67).

*Dati di sicurezza.* Come tutti i farmaci anticoagulanti, gli eventi avversi più frequenti sono associato al suo meccanismo di azione, ovvero sono le complicanze emorragiche di vario grado, occulte o clinicamente evidenti. Il rischio emorragico è aumentato in pazienti con ipertensione arteriosa non controllata farmacologicamente, o che assumano regolarmente FANS, antiaggreganti piastrinici o con diatesi emorragiche acquisite o congenite. Il rischio emorragico è funzione anche della dose e del tempo di esposizione. Nello studio ROCKET-AF in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e follow up relativamente lungo, l'incidenza di emorragie maggiori o clinicamente rilevanti era del 14.9%/anno paragonabili al braccio standard del warfarin (14.5%/anno HR 1.03; 95% CI, 0.96-1.11; p=0.44). Non sono note a tutt'oggi tossicità organo-specifiche. E' controindicato in gravidanza ed in allattamento, anche sulla base di studi pre-clinici nei roditori.

## Otamixaban

Farmacodinamica. Otamixaban, (FXV673, 2-(R)-(3-carbamimidoylbenzyl)-3-(R)-[4-(1-oxypyridin-4-yl) benzoylamin]-butyric acid methyl ester, hydrochloride salt) (Figura 3), è un inibitore sintetico, selettivo, non-competitivo, diretto del FXa ( $K_i = 0.5 \text{ nM}$ ) per uso IV (1). Ha una affinità per il FXa che è oltre 1000 volte maggiore per il IIa, proteina C attivata, plasmina e t-PA. Lega il FXa sia libero che associato al complesso protrombinasico con affinità nel basso nM ( $IC_{50}$  1.3-2.5 nM, in dipendenza della via di formazione del complesso protrombinasico). Non ha alcun effetto sull'aggregazione piastrinica indotta da qualsiasi agonista (68).

Farmacocinetica. E' un farmaco per uso IV. Si lega per <25% alle proteine plasmatiche, ha una clearance molto veloce in circolo ( $t_{1/2}$  0.5-1.5 h), approssimativamente la concentrazione plasmatica di farmaco si dimezza a 30 min dalla fine dell'infusione (68-70). Ha un volume di distribuzione allo stato stazionario di 42 l, di poco superiore al volume totale di acqua corporea, compatibile con la alta idrosolubilità e con il basso legame alle proteine plasmatiche. Viene escreto non-modificato nelle urine per circa  $\frac{1}{4}$  della dose somministrata, ed il restante 75% è escreto immodificato per via biliare: quest'ultima via di escrezione comporta una biotrasformazione verosimilmente gastrointestinale del composto con formazione minima (circa 2% della concentrazione plasmatica del farmaco attivo) di un metabolita attivo con attività antiXa simile al composto di partenza (69,70). In studi di fase I e II in pazienti con ACS la variabilità di risposta al farmaco era compresa tra 11 e 24% (69,70).

Dati di sicurezza. Gli studi di fase I e II non hanno mostrato profili specifici di tossicità a parte l'effetto anticoagulante ed il rischio emorragico associato. In studi di fase II in ACS, dove dosi scalari di otamixaban venivano confrontate a trattamento standard di eparina non-frazionata + eptifibatide, il rischio emorragico a 7 giorni dall'infusione era circa raddoppiato solo per il dosaggio più elevato di otamixaban testato nello studio (0.175 mg/kg/h) (2.7 vs. 5.4% in standard versus obamixaban, rispettivamente (71).

#### **4) NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NOAC): TRIALS CLINICI E INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

##### ***Trials clinici***

Apixaban (Eliquis®) - La Tabella II riporta i dati dei principali trials registrativi di fase III, citati di seguito, alcuni dei quali hanno già portato all'approvazione dell'apixaban in patologie tromboemboliche.

Sulla base dei trials ADVANCE 1-3 (Tabella II) (72,73) la formulazione da 2,5 mg in duplice somministrazione giornaliera (ogni 12 ore, bid) è stata approvata nella profilassi primaria del tromboembolismo venoso (TEV) sistemico in pazienti adulti sottoposti a chirurgia ortopedica sostitutiva di anca o ginocchio.

La posologia di 5 mg bid è stata approvata sulla base dei trials ARISTOTLE (52) ed AVERROES (74), per la profilassi di ictus e TEV in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) che presentino uno o più fattori aggiuntivi di rischio trombotico tra: precedente ictus ischemico o attacco ischemico transitorio (TIA), età  $\geq 75$  anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica di classe  $\geq 2$  secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA). E' stata anche approvata una formulazione a dosaggio dimezzato (2,5 mg bid) in pazienti con FANV considerati a particolare rischio emorragico in quanto portatori di almeno 2 dei seguenti criteri: età  $\geq 80$ , peso  $\leq 60$  kg, o creatinina sierica  $\geq 1.5$  mg/dl, oppure che abbiano come unico criterio una creatinina clearance (CrCl) tra 15-29 ml/min.

Per quanto riguarda l'impiego di apixaban nel TEV acuto ovvero in trombosi venosa profonda degli arti inferiori (TVP) ed embolia polmonare (EP), lo studio principale di fase III AMPLIFY è stato pubblicato di recente (Tabella II) (75), e pertanto l'apixaban non ha attualmente approvazione per questa patologia. Lo studio AMPLIFY ha mostrato una simile efficacia tra apixaban (10 mg bid in acuto e poi 5 mg bid in mantenimento) e la combinazione standard enoxaparina-warfarin, con una riduzione significativa del rischio emorragico (Tabella II).

L'apixaban è stato anche sperimentato in fase III in 7392 pazienti con sindrome coronarica acuta



(ACS) recente e almeno 2 fattori di rischio aggiuntivi per recidiva ischemica nello studio APPRAISE 2 (76). Apixaban al dosaggio di 5 mg bid veniva randomizzato versus placebo. Questo trial è stato interrotto prematuramente per eccesso di emorragie maggiori nel gruppo apixaban (Tabella II).

Rivaroxaban (Xarelto®) - La Tabella III riporta i dati principali degli studi di fase III, citati di seguito, che hanno portato alla registrazione del rivaroxaban in diverse patologie tromboemboliche. Sulla base dei 4 trials RECORD1-4 (Tabella III) (77-80) la formulazione da 10 mg in singola dose giornaliera è stata approvata nella profilassi primaria del TEV in pazienti adulti sottoposti a chirurgia ortopedica sostitutiva di anca (5 settimane di trattamento) o ginocchio (2 settimane di trattamento).

Sulla base del trial ROCKET-AF che includeva 14.264 pazienti con FANV (81), la formulazione da 20 mg in somministrazione singola giornaliera (od) è stata approvata nella profilassi di ictus e TEV in pazienti con FANV ed almeno un altro fattore di rischio tra: insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, precedente ictus o TIA. La posologia ridotta di 15 mg/die è stata approvata per pazienti con FANV e insufficienza renale moderata-grave (CrCl tra 15 e 49 ml/min).

Il rivaroxaban nelle formulazioni da 15 e 20 mg/die è stato approvato per trattamento e profilassi secondaria di TVP e EP sulla base dei trials EINSTEIN-DVT e -PE (Tabella III) (82,83). La posologia di 15 mg bid dovrebbe essere utilizzata nella fase acuta di trattamento (primi 21 giorni dopo l'episodio acuto), e successivamente le dosi di mantenimento approvate sono di 20 mg od.

L'approvazione più recente del rivaroxaban al dosaggio di 2,5 mg bid è stata data sulla base dello studio ATLAS-ACS2 TIMI 51 (Tabella III) (84) in pazienti con ACS e biomarker di danno cardiaco elevati. In questo caso il rivaroxaban è stato associato ad aspirina con o senza clopidogrel o ticlopidina. Sono controindicate le associazioni con i nuovi antiaggreganti (ticagrelor o prasugrel) in quanto non è noto il profilo emorragico di tali associazioni, presumibilmente elevato in considerazione del rischio aumentato che sia ticagrelor che prasugrel hanno da soli versus

clopidogrel per emorragie maggiori non correlate a procedure invasive.

Edoxaban - L'Edoxaban ha di recente concluso un trial di fase III in 8292 pazienti con TEV acuto dopo trattamento con enoxaparina (Hokusai-VTE trial) (85). I pazienti venivano randomizzati a warfarin standard, edoxaban 60 mg od o 30 mg od in caso di CrCl 30-50 ml/min o peso corporeo < 60 kg. L'edoxaban si è mostrato non-inferiore a warfarin per efficacia (TEV ricorrente sintomatico) con HR 0.89, 95%CI 0.70-1.13 (p<0.001 per non-inferiorità), ed era superiore a warfarin per emorragie maggiori o clinicamente rilevanti (HR 0.81, 95%CI 0.71-0.94, p=0.004 per superiorità), tuttavia non vi era alcuna differenza relativa alle sole emorragie maggiori. Inoltre ha completato lo studio di fase 3 in pazienti con FANV e CHADS<sub>2</sub> score ≥ 2 alle dosi di 30 o 60 mg/die versus standard warfarin con follow-up medio di 2,8 anni (57). L'incidenza di ictus trombotico o TEV sistemico è stata pari a 1.5%/anno nel gruppo warfarin, 1,18%/anno a 60 mg/die e 1,07%/anno a 30 mg/die di edoxaban (p<0.01 per criterio di non-inferiorità). Le emorragie gravi erano di 3,43%/anno, 2,75%/anno e 1,61%/anno rispettivamente nei gruppi warfarin, 60 mg e 30 mg/die edoxaban (p<0.001). Il farmaco è in fase di richiesta di approvazione presso le Autorità regolatorie americane ed europee.

Otamixaban - Questo antiXa per uso IV è stato di recente comparato a eparina non frazionata associata a eptifibatide in 13229 pazienti con ACS e PCI con ipotesi di superiorità al giorno 7 di trattamento (86). Lo studio non ha mostrato differenza tra trattamento standard ed otamixaban, (ARR 0.99, 95% CI 0.85-1.16), mentre le emorragie maggiori e minori erano circa il doppio nel braccio otamixaban versus trattamento standard.

Dabigatran (Pradaxa ®) - La Tabella IV riporta i dati principali degli studi di fase III, citati di seguito, che hanno portato alla registrazione del dabigatran in diverse patologie tromboemboliche.

Sulla base dei trial RE-NOVATE e RE-MODEL (87,88), le formulazioni da 75 e 110 mg sono state approvate nella profilassi primaria TEV in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica di protesizzazione d'anca o ginocchio. La posologia approvata è di 220 mg in singola somministrazione giornaliera, equivalente a 2 capsule da 110 mg. La dose di 150 mg/die (singola somministrazione di 2 capsule da 75 mg) viene indicata nelle seguenti situazioni cliniche: insufficienza renale moderata (CrCl 30-50 ml/min), trattamento concomitante con verapamil, amiodarone o chinidina, età  $\geq 75$  anni.

Lo studio RE-LY (89) ha portato all'approvazione delle formulazioni di 110 e 150 mg nella profilassi primaria di TEV in pazienti con FANV con almeno un altro fattore di rischio trombotico quale: precedente ictus, TIA o TEV, frazione di eiezione ventricolare sinistra  $<40\%$ , insufficienza cardiaca sintomatica di classe  $\geq 2$  secondo NYHA, età  $\geq 75$  anni, o età di 65-74 anni associata a: diabete mellito, arteriopatia coronarica o ipertensione. La posologia approvata è di 150 mg due volte al giorno (bid), un dosaggio ridotto di 110 mg bid è stato approvato in pazienti età  $\geq 80$  anni e in trattamento concomitante con verapamil. La eventuale riduzione di dosaggio giornaliero a 110 mg bid viene inoltre indicata tenendo conto del profilo emorragico e trombotico individuale del paziente specie nelle seguenti situazioni cliniche: insufficienza renale moderata (CrCl 30-50 ml/min), particolare profilo di rischio emorragico o recente esofagite, gastrite, reflusso gastroesofageo. La recente pubblicazione dello studio RELY-ABLE (90), che è la parte di estensione del trial principale RE-LY, con  $> 2$  anni di ulteriore follow-up dopo la chiusura del RE-LY, pur nei limiti degli studi di estensione, ha mostrato in 5851 pazienti un profilo di efficacia simile per 150 mg bid versus 110 mg bid, ma una maggiore incidenza di emorragie maggiori per la dose approvata di 150 mg bid (3.74% e 2.99%/anno in dabigatran 150 e 110 mg, rispettivamente, HR 1.26; 95% CI, 1.04–1.53) (91). Per quanto riguarda la profilassi secondaria di TVP e EP, lo studio di fase III RE-COVER (92) di recente pubblicato (Tabella IV) ha mostrato una non-inferiorità di protezione anti-trombotica del dabigatran (150 mg bid) versus warfarin standard, e una incidenza simile di complicanze emorragiche maggiori. Tutti i pazienti erano sottoposti a eparina a

basso peso molecolare per 10 giorni dopo l'episodio acuto prima della randomizzazione. Data la recente conclusione del RE-COVER, il dabigatran non ha attualmente approvazione per profilassi secondaria di TEV.

Il trial di fase II RE-ALIGN ha di recente testato l'efficacia del dabigatran in pazienti con protesi valvolari meccaniche, versus warfarin standard (93). Lo studio è stato interrotto per eccesso sia di complicanze tromboemboliche che di emorragie nel braccio dabigatran (Tabella IV). Se il risultato negativo di questo trial sia legato a questo farmaco o sia applicabile a tutta la classe dei NOAC, inclusi gli anti-Xa nelle protesi valvolari cardiache meccaniche, rimane al momento non chiaro.

### ***Indicazioni terapeutiche***

Importante è premettere che nessun trial clinico ha finora confrontato in maniera diretta randomizzata il profilo di efficacia e sicurezza dei diversi NOAC approvati o in corso di approvazione, in FANV, TEV acuto, profilassi secondaria di TEV o profilassi ortopedica primaria. Coerentemente, nessuna linea guida di diverse associazioni internazionali (cardiologiche, internistiche, ortopediche) esprime preferenza per un particolare anti-Xa e/o anti-IIa, proprio per: a) mancanza di confronti diretti, b) diversità di criteri di inclusione o caratteristiche cliniche delle popolazioni reclutate in ciascuno studio, anche nell'ambito della stessa patologia; c) diversità dei bracci di controllo (tempi di somministrazione di eparine, TTR per warfarin). Pertanto alcuni tentativi fatti in tal senso (34) non sono supportati da evidenze. Il tentativo di paragonare i diversi NOAC per efficacia e sicurezza viene esplicitamente definito come *'low quality'* da diverse linee guida internazionali (94-97). Alcune linee guida come ad esempio quelle dell'ACCP del 2012, dichiarano esplicitamente che il fatto che venga menzionato un particolare NOAC rispetto a quelli sperimentati o in corso di sperimentazione in fase III non riflette un concetto di superiorità o una preferenza, ma soltanto l'accessibilità sul mercato di un NOAC rispetto ad altri ancora in fase di approvazione/sviluppo al tempo della stesura delle linee guida (97). Quindi in questo caso le raccomandazioni riflettono soltanto il profilo temporale della procedura di approvazione.

Chirurgia sostitutiva ortopedica di anca o ginocchio. Le linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) raccomandano indifferentemente l'uso di vecchi anticoagulanti parenterali (eparine a basso peso molecolare [LMWH], fondaparinux) o orali (AVK) o dei nuovi anti-Xa o anti-IIa (apixaban, rivaroxaban, e dabigatran) per 10-14 giorni (95). Queste linee guida specificano che l'uso e l'esperienza da lungo tempo con LMWH, associato alla scarsità dei dati post-marketing dei recenti NOAC, specie in senso emorragico, sono ancora criteri che favoriscono di fatto nella pratica clinica l'impiego di LMWH.

La *American Association of Orthopedic Surgeons* (AAOS) non raccomanda specificamente o controindica specificamente un particolare trattamento farmacologico di profilassi antitrombotica in questo tipo di chirurgia (96).

Fibrillazione atriale non valvolare. La *European Society of Cardiology* (ESC) esplicita che in assenza di trial clinici che confrontino direttamente i singoli NOAC è inappropriato stabilire mediante confronti indiretti una superiorità di efficacia e/o sicurezza di un farmaco rispetto ad un altro, anche in considerazione della diversità dei pazienti con FANV nei diversi trials (94). Le raccomandazioni della ESC tengono in conto che ognuno dei NOAC ha mostrato di essere almeno non-inferiore (in alcuni casi superiore) rispetto a AVK per efficacia e/o sicurezza. Pertanto ESC raccomanda l'uso dei NOAC versus i tradizionali AVK (94). Tuttavia, data la limitata esperienza post-marketing di questi farmaci viene raccomandata: 1) una stretta aderenza ai criteri specificati nelle indicazioni approvate che riflettono le popolazioni studiate e validate dagli studi registrativi di fase III e 2) una rigorosa farmacovigilanza post-marketing. Le sotto-popolazioni in cui si hanno meno dati anche dai trials registrativi sono i pazienti molto anziani (età  $\geq 80$ ) e quelli con insufficienza renale moderata che, sulla base di considerazioni pratiche (assenza di test di riferimento per il monitoraggio, assenza di antidoti specifici) e farmacocinetiche (ridotta clearance renale), potrebbero beneficiare allo stato attuale delle evidenze di AVK rispetto a NOAC, almeno

finché non saranno disponibili nuovi dati. Altre considerazioni pratiche sull'uso dei NOAC riguardano una possibile diminuita compliance per i NOAC che necessitano di somministrazioni giornaliere multiple in pazienti già pluri-trattati e con co-morbidità importanti, la mancanza al momento attuale di antidoti specifici che si applica a tutti i NOAC e la mancanza di *assay* specifici di routine in caso sia necessario monitorare il livello di anticoagulazione (94,98). Inoltre, tra tutti i NOAC, il dabigatran necessiterebbe maggiormente di un controllo della funzione renale, possibilmente con CrCl misurata annualmente e verifica di alcune interazioni farmacologiche come anche indicato nell'approvazione in commercio (94). Viene inoltre rimarcato che la conoscenza delle emivite di ciascun NOAC è importante nella gestione peri-operatoria dei pazienti, specie in assenza di antidoti specifici e test coagulativi di riferimento standardizzati per il monitoraggio che siano immediatamente disponibili in tutti i laboratori in regime di urgenza, come di recente ribadito anche nelle raccomandazioni dell'International Society of Haemostasis and Thrombosis (ISTH) (99).

Nella FANV, le linee guida dell'ACCP specificano che le raccomandazioni riguardano solo i NOAC già approvati, ma che questo non è un criterio per preferire un NOAC rispetto ad un altro (29). All'epoca dell'ultimo aggiornamento delle linee guida ACCP solo il dabigatran era stato approvato in FANV. Tenendo conto di questa limitazione, viene suggerito il dabigatran 150 mg bid rispetto a AVK (Grado 2B), con delle limitazioni e 'warnings': esclusione di pazienti con insufficienza renale moderata-severa definita come CrCl  $\leq 30$  ml/min, viene rimarcata la problematica della mancanza di antidoti specifici nel considerare il profilo emorragico del singolo paziente e la stretta aderenza dei pazienti alle caratteristiche riportate nelle approvazioni regolatorie, che riflettono le caratteristiche degli studi registrativi di fase III sui quali è pertanto noto il bilancio beneficio/rischio.

Una revisione recente delle linee guida dell'*American Heart Association* (AHA) riporta il dabigatran come una 'utile alternativa', e non preferenziale, al warfarin in pazienti con FA e fattori di rischio aggiuntivi, che non abbiano patologie o sostituzioni valvolari o insufficienza renale grave

(CrCl  $\leq$ 30 mL/min) o epatopatia avanzata con alterazione della coagulazione (100). Non vi è menzione né paragoni con rivaroxaban o apixaban.

Tutte le linee guida della prevenzione dello stroke cardioembolico in FA sono concordi nel non raccomandare nessuno dei NOAC in pazienti con protesi valvolare, in accordo con le disposizioni delle Autorità Regolatorie in Europa o USA, in assenza di studi specifici per molti NOAC. I risultati negativi dello studio di fase II RE-ALIGN (93, Tabella IV) sembrano dimostrare che almeno il dabigatran non sia sufficiente nella prevenzione del TEV delle protesi valvolari meccaniche cardiache. Se questo è un effetto di questo composto o di una intera classe di farmaci (anti IIa) e se questo possa essere esteso agli anti-Xa non è noto.

Tromboembolismo venoso (TVP o EP): trattamento acuto e profilassi secondaria. Nella fase acuta della TVP o EP in pazienti non oncologici, viene raccomandata da ACCP terapia iniziale con: LMWH, eparina non frazionata, fondaparinux o rivaroxaban (101). Per dabigatran non ci sono dati nella fase acuta, infatti lo studio RE-COVER ha incluso pazienti dopo trattamento acuto con LMWH e all'epoca della stesura di queste linee guida lo studio AMPLIFY di apixaban in TVP/EP a partire dall'episodio acuto non era stato ultimato. Nessuno dei NOAC viene raccomandato in pazienti oncologici data la mancanza di trials di fase III in questa popolazione e la scarsità di pazienti oncologici nei trials di fase III registrativi per TVP o EP (101).

Nella profilassi a lungo termine (3-6 mesi) dopo episodio acuto, l'ACCP accorda una 'debole preferenza' (grado 2, livello di evidenza C) per AVK o LMWH rispetto a dabigatran o rivaroxaban. Riguardo questa raccomandazione viene rimarcato che: essa è motivata per lo più dal fatto che la farmacocinetica di AVK non è influenzata dal grado di funzionalità renale, riconoscendo tuttavia il basso livello di evidenza e la scarsa qualità dei dati su cui si basa questa raccomandazione. Viene ribadito che non vi sono al momento dati per preferire un NOAC piuttosto che un altro (100).

## 5) CONCLUSIONI

I nuovi farmaci anticoagulanti orali sono stati sviluppati con l'intento di superare i limiti degli AVK, rappresentati dalla variabilità della risposta a causa delle numerose interazioni con farmaci e alimenti, dalla necessità di un monitoraggio continuo e dal rischio emorragico ulteriormente complicato dall'elevata variabilità di risposta intra- ed inter-individuale (spesso evidenziato come *'time in therapeutic range'*, TTR), dalla aderenza sub-ottimale dei pazienti in relazione alla necessità di controlli continui di INR, spesso *quoad vitam* (102).

I dati finora ottenuti con i nuovi anticoagulanti dimostrano, per le indicazioni cliniche finora approvate, efficacia almeno pari (in alcuni casi superiore) agli AVK e/o LMWH ed un profilo migliore o uguale di sicurezza. I vantaggi della terapia con NOAC sono rappresentati dalla minore variabilità di risposta intra- ed inter-individuale, dal minor profilo di interazioni farmacologiche e dal fatto che non viene richiesto il monitoraggio routinario della coagulazione. Benché accomunati da queste caratteristiche, i NOAC differiscono per alcuni aspetti sia farmacodinamici che farmacocinetici (Tabella V) e ciò consente al clinico di personalizzare il composto secondo le caratteristiche cliniche specifiche del paziente (es. stato di funzionalità renale, co-morbidità, terapie concomitanti). Tuttavia è bene precisare che questa scelta si basa su valutazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche e non su un confronto diretto di efficacia e sicurezza. Come già specificato in precedenza, non ci sono trial clinici di confronto "testa a testa" tra i diversi NOAC e, coerentemente, nessuna linea guida internazionale dà preferenza ad uno dei NOAC in base a criteri di efficacia o sicurezza.

È importante, infine, esporre alcuni limiti emersi durante lo sviluppo clinico e l'esperienza post-marketing dei NOAC.

Innanzitutto la mancanza di un antidoto specifico in caso di sovradosaggio e/o emorragia. Carbone attivo (sommministrabile solo nelle ore immediatamente successive l'assunzione del farmaco), dialisi, emofiltrazione continua, concentrati di complesso protrombinico, complesso protrombinico attivato o FVIIa ricombinante, sono presidi emostatici e non, utilizzati per revertire l'effetto del dabigatran, tuttavia nessuno ha effetto immediato, sicuro e specifico nelle emergenze emorragiche gravi (103). Attualmente è in corso di sviluppo un anticorpo monoclonale umanizzato per neutralizzare l'effetto del dabigatran (104). Apixaban e rivaroxaban non sono dializzabili dato l'elevato legame alle proteine plasmatiche, e presidi aspecifici sperimentati per questi anti-Xa sono carbone attivo, concentrati protrombinici, FVIIa come per dabigatran. Il PRT064445 è un antidoto specifico per tutti gli inibitori del FXa, incluse le eparine e fondaparinux, testato in vitro in sangue umano ed in modelli animali (105). E' una proteina ricombinante simile al FXa nativo, privo però di attività emostatica, in grado di legare i composti anti-Xa diretti o indiretti. Attualmente è in fase II di



sviluppo (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01758432?term=PRT064445&rank=1>). Il PER977, attualmente in fase I di sviluppo, è una piccola molecola idrosolubile che si combina direttamente all'eparina e agli anticoagulanti inibitori diretti sia del Xa che del IIa. In vitro ed in modelli animali ha mostrato un rapido ripristino dei livelli normali di coagulazione in presenza di edoxaban, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, LMWH, fondaparinux, e UFH ed ha breve emivita (106).

In attesa di antidoti specifici non ancora disponibili, la conoscenza del t1/2 dei NOAC, della via di eliminazione insieme a misure generiche aspecifiche emodinamiche e/o pro-coagulanti sono fondamentali per la gestione di molte emorragie. Lo sviluppo di antidoti ed il monitoraggio (vedi di seguito) diventano cruciali solo nelle complicanze a rischio di vita o nelle urgenze chirurgiche per interventi maggiori ad alto rischio di sanguinamento o in sedi critiche che non possano essere ritardati di un tempo compatibile con l'emivita del farmaco.

Altro limite dei NOAC è rappresentato dalla non disponibilità o non-facile accessibilità di test da laboratorio di routine specifici per il monitoraggio dell'effetto anticoagulante, che abbiano una correlazione lineare diretta con la concentrazione del farmaco non solo nel range terapeutico ma anche (e soprattutto) oltre la finestra terapeutica, dove si possono sviluppare le complicanze emorragiche. Il monitoraggio potrebbe essere utile principalmente in pazienti con emorragie attive o ad elevato rischio emorragico o in popolazioni critiche selezionate (età  $\geq$  80aa, problemi maggiori di compliance, funzionalità renale in rapido deterioramento, complicanze trombotiche durante il trattamento). I test tradizionali di aPTT e PT (INR), in grado di guidare la terapia con eparine e AVK, non hanno specificità né relazione lineare con concentrazioni sovra-terapeutiche di anti IIa o Xa, pertanto non aiutano a comprendere l'entità di un eventuale sovradosaggio o di concentrazioni eccedenti l'intervallo terapeutico. Il tempo di trombina diluito (Hemoclot) con calibratori contenenti dabigatran sembra avere una correlazione lineare con la concentrazione del farmaco anche oltre l'intervallo terapeutico (107). Test anti-Xa che impiegano rivaroxaban e apixaban come standard interni sono linearmente correlati con le concentrazioni del farmaco (40,99, 108). Tuttavia questi sono test non ancora routinariamente disponibili in tutti gli ospedali e pertanto ad oggi di accessibilità limitata (40,99).

Inoltre, un limite potrebbe essere rappresentato dal fatto che alcuni NOAC presentano interazioni con altri farmaci e/o cibo anche se in maniera inferiore agli AVK.

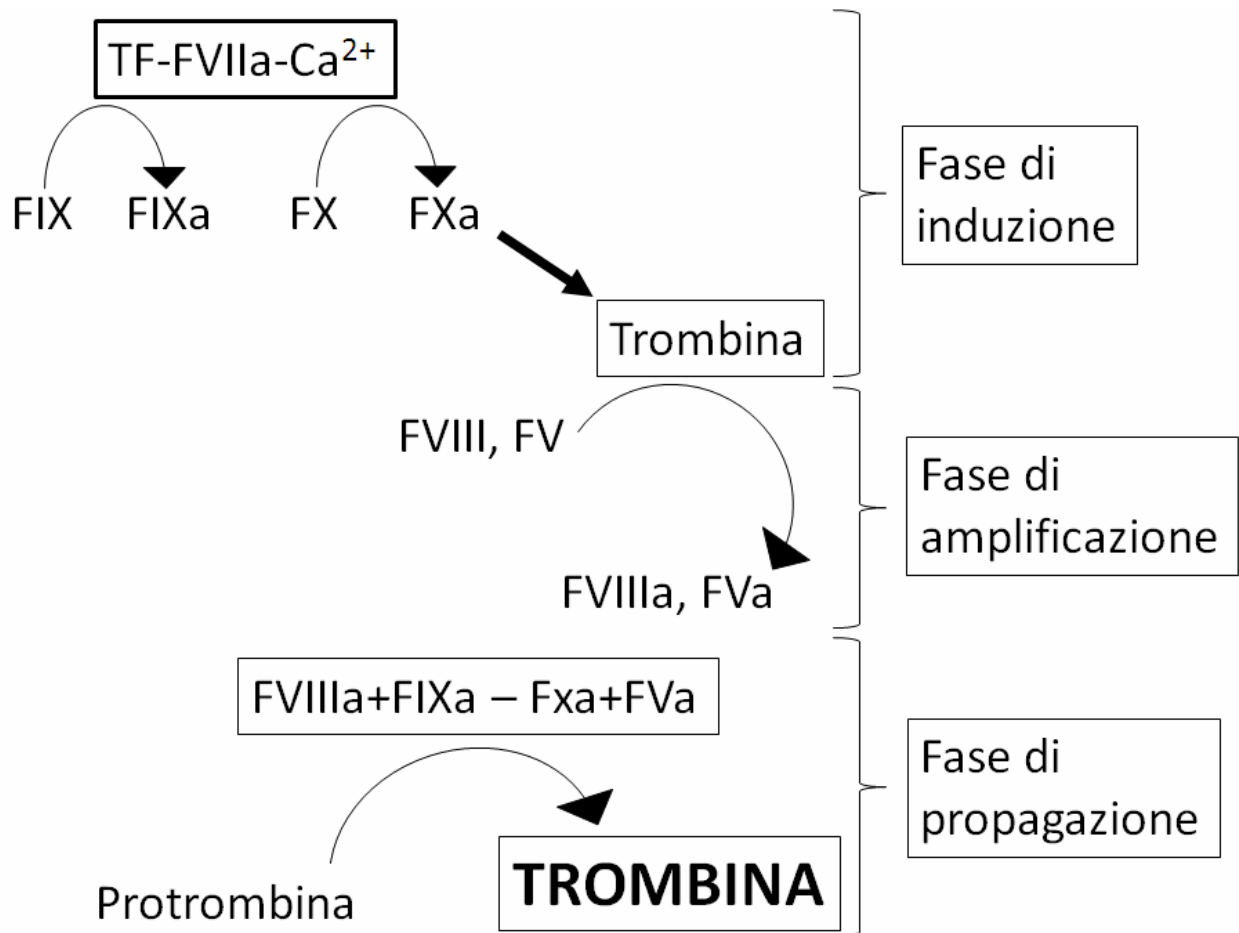
Altro aspetto rilevante nella pratica clinica quotidiana è la necessità per alcuni NOAC di una doppia somministrazione giornaliera, che potrebbe ridurre la compliance terapeutica. E' noto che l'aderenza a qualsiasi tipo di trattamento farmacologico può essere influenzata dal numero di assunzioni giornaliere specie in pazienti anziani o con co-morbidità, anche nell'ambito cardiovascolare (109,110). Inoltre il costo terapia con i NOAC risulta essere superiore agli AVK.

Quest'ultima valutazione necessiterà di analisi del rapporto costo-efficacia che tenga conto non soltanto del diretto costo dei farmaci, ma di tutti gli altri costi indiretti che la terapia con AVK e le sue complicanze richiedono, inclusi i costi di monitoraggio (111-115).

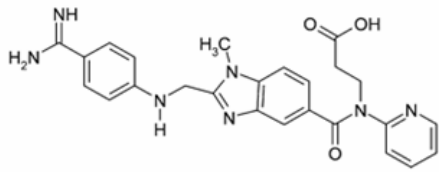
Ulteriori informazioni sono necessarie circa il passaggio tra diversi anticoagulanti, nuovi o vecchi, parenterali e/o orali, la gestione dell'interruzione per procedure invasive (ablazione, cardioversione) o chirurgia e in casi di insufficienza renale. Infine, dato l'uso cronico prolungato in situazioni quali la FANV, la sorveglianza post-marketing sarà fondamentale per la sicurezza a lungo termine e per effetti non evidenziati negli studi di fase III.



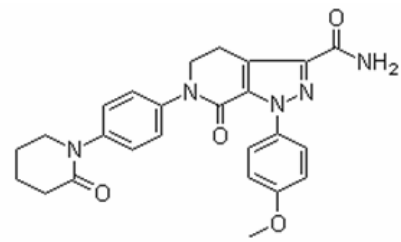
Figura 2. La cascata della coagulazione



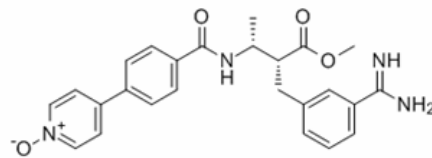
**Figura 3. Formule di struttura dei NOAC**



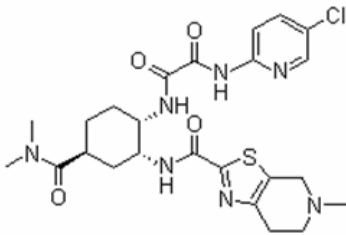
**Dabigatran**



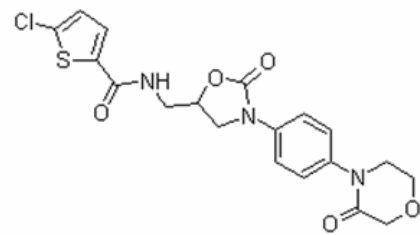
**Apixaban**



**Otamixaban**



**Edoxaban**



**Rivaroxaban**

**Tabella I. Componenti del sistema emocoagulativo**

<b>Cellula/molecola</b>	<b>Funzione</b>
<b>ENDOTELIO</b>	Attività Procoagulante (sintesi Tissue Factor, Fattore V, Fattore di von Willebrand)
	Attività Anticoagulante (sintesi Antitrombina, Proteoglicani, Prot C e Prot S)
	Sistema Fibrinolitico (sintesi t-PA, PAI)
	Regolazione Attivazione Piastrinica (sintesi prostaciclina e PAF)
<b>PIASTRINE</b>	Adesione/Aggregazione piastrinica, Secrezione
<b>COAGULAZIONE</b>	Trombinogenesi
<b>FIBRINOLISI</b>	Plasminogenesi
	Degradazione fibrina

**Tabella II. Trials clinici di fase III per Apixaban**

<i>Trial</i>	<i>Popolazione studiata</i>	<i>Disegno</i>	<i>Trattamenti randomizzati e durata</i>	<i>Endpoint primario di efficacia</i>	<i>Incidenza endpoint efficacia</i>	<i>Endpoint primario di sicurezza</i>	<i>Incidenza endpoint sicurezza</i>	<i>Indicazioni approvate</i>
<b>ADVANCE 1</b> (ref 72)	3195 pazienti candidati a protesi di ginocchio	Randomizzato, doppio cieco, ipotesi di non-inferiorità	-apixaban 2.5 mg bid - enoxaparina 30 mg bid 10-14 giorni di trattamento	TVP sintomatica o asintomatica, EP non-fatale, morte da qualsiasi causa	-apixaban: 9% -enoxaparina: 8.8% RR 1.02; 95%CI, 0.78-1.32;	Emorragia maggiore o rilevante (perdita di Hb $\geq$ 2 g/dL, trasfusione $\geq$ 2 unità, in sito critico, causa di morte)	-apixaban 2.9% -enoxaparina 4.3% p=0.03	2.5 mg bid nella sostituzione elettiva di ginocchio o anca
<b>ADVANCE 2</b> (ref 49)	3057 pazienti candidati a protesi di ginocchio	Randomizzato, doppio cieco, ipotesi di non-inferiorità e superiorità	-apixaban 2.5 mg bid -enoxaparina 40 mg/die 35 giorni trattamento	Come ADVANCE 1	-apixaban: 15% -enoxaparina: 24% RR 0.62; 95%CI, 0.51-0.74; p<0.001 per noninferiorità e superiorità	Come ADVANCE 1	-apixaban 4% -enoxaparina 5% p=0.09	
<b>ADVANCE 3</b> (ref 49)	5407 pazienti candidati a protesi anca	Randomizzato, doppio cieco, ipotesi di non-inferiorità e superiorità	-apixaban 2.5 mg bid -enoxaparina 40 mg/die 35 giorni	Come ADVANCE 2	-apixaban: 1.4% -enoxaparina: 3.9% RR 0.36; 95%CI, 0.22-0.54; p<0.001 per noninferiorità e superiorità	Come ADVANCE 2	-apixaban 4.8% -enoxaparina 5% p=non significativo	
<b>ARISTOTLE</b> (ref 50)	18140 pazienti con FANV e almeno un altro fattore di rischio per ictus* CHADS <sub>2</sub> score medio: 2,1	Randomizzato, doppio cieco, ipotesi di non-inferiorità e superiorità vs. warfarin	-apixaban 5 mg bid (2.5 mg bid per alto rischio emorragico)# - warfarin (INR 2.0-3.0) f.u. 1.8 anni	ictus (ischemico o emorragico) e TEV §§	-apixaban 1.27 %/anno -warfarin 1.6%/anno HR 0.79; 95%CI, 0.66-0.95; p<0.05 non-inferiorità e superiorità	Emorragia con perdita di Hb $\geq$ 2 g/dl, o trasfusione di almeno 2 unità o in siti critici o causa di morte	-apixaban 2.13%/anno -warfarin: 3.09%/anno HR 0.69; 95% CI, 0.60-0.80; p<0.001	5 mg bid per FANV con almeno 1 fattore di rischio aggiuntivo* (2.5 mg bid per alto rischio
	5599 pazienti con FANV +	Randomizzato, doppio cieco,	-apixaban 5 mg bid (2.5 mg per	Come ARISTOTLE	-apixaban: 1.6%/anno	Come ARISTOTLE	-apixaban 1.4%/anno	

<b>AVERROES</b> (ref 74)	un altro fattore di rischio refrattari o non candidati a AVK	ipotesi di superiorità	alto rischio emorragico)# -aspirina 81-324 mg/die f.u. 21 mesi		- aspirina: 3.7% anno HR 0.45; 95%CI, 0.32-0.62; p<0.001		-aspirina 1.13% anno HR 1.13; 95% CI, 0.74-1.75; p=0.57	emorragico#)
<b>AMPLIFY</b> (ref 75)	5395 pazienti con TVP o EP acuta	Randomizzato, doppio cieco, ipotesi di non-inferiorità vs. warfarin	-apixaban 10 mg bid per 7 giorni e poi 5 mg bid 6 mesi -enoxaparina bid+warfarin standard	TEV ricorrente e fatale	-apixaban: 2.3% - warfarin 2.7% RR 0.84; 95%CI, 0.60-1.18; p<0.001 per noninferiorità	Come ARISTOTLE	-apixaban 0.6% -warfarin 1.8% p<0.001	Non ancora approvato per TEV
<b>APPRAISE 2<sup>§</sup></b> (ref 76)	7392 pazienti con ACS e ≥ 2 fattori di rischio recidiva ischemica	Randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, ipotesi di superiorità	-apixaban 5 mg bid -placebo f.u. 8 mesi	Morte cardiovascolare, infarto, ictus ischemico	-apixaban: 7.5% -placebo 7.9% P: non significativo	Emorragie maggiori secondo classificazione TIMI	-apixaban 1.3% -placebo 0.5% p=0.001	Nessuna indicazione approvata in ACS

\* precedente ictus o TIA o TEV; età ≥ 75 anni; ipertensione in trattamento; diabete; insufficienza cardiaca sintomatica NYHA Classe ≥ II.

# ≥ 2 dei seguenti criteri: età ≥ 80 anni, peso corporeo ≤ 60 kg, creatinina sierica ≥ 1.5 mg/dL

§ studio interrotto per eccesso di emorragie gravi nel gruppo apixaban; §§ mortalità per tutte le cause apixaban 3.52% anno, warfarin 3.94% anno, HR 0.89 (95 CI 0.80-0.998 p= 0,047).

Abbreviazioni: ACS: sindrome coronarica acuta; AVK: antagonisti orali della vitamina K; bid: due volte al giorno; CI: intervallo di confidenza; CrCl: creatinina clearance; CHADS<sub>2</sub>: Congestive Heart Failure, Age, Diabetes, prior Stroke or TIA or Thromboembolism; EP: embolia polmonare; f.u. follow-up; FANV fibrillazione atriale non valvolare; HR hazard ratio; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosi venosa profonda; od: una volta al giorno; RRR: riduzione relativa del rischio.



**Tabella III. Trials clinici di fase III per Rivaroxaban**

<i>Trial</i>	<i>Popolazione studiata</i>	<i>Disegno</i>	<i>Trattamenti randomizzati e durata</i>	<i>Endpoint primario di efficacia</i>	<i>Incidenza endpoint di efficacia</i>	<i>Endpoint primario di sicurezza</i>	<i>Incidenza endpoint di sicurezza</i>	<i>Indicazioni approvate</i>
<b>RECORD 1</b> (ref 77)	4541 pazienti candidati a protesi di anca	Randomizzato, doppio cieco, ipotesi di superiorità vs. enoxaparina od	- rivaroxaban 10mg od - enoxaparina 40mg od  f.u. 36±4 giorni	qualsiasi DVT sintomatica o documentata da venografia, EP non-fatale, morte da qualsiasi causa	- rivaroxaban: 1.1% - enoxaparina: 3.7% p<0.001 RRR 70%	Emorragie maggiori: fatali, in sede critica, che richiedono re-intervento, in sede extra-chirurgica con perdita di Hb di ≥2 g/dL o trasfusioni ≥2 unità	- rivaroxaban: 0.3% - enoxaparina: 0.1% p=0.18	10 mg od sostituzione elettiva anca
<b>RECORD 2</b> (ref 78)	2509 pazienti candidati a protesi di anca	Randomizzato, doppio cieco, ipotesi di superiorità vs. enoxaparina od	- rivaroxaban 10mg od per 36±4 giorni - enoxaparina 40mg od per 10-14 giorni	Come RECORD-1	- rivaroxaban: 2% - enoxaparina: 9.3% p<0.001, RRR 79%	Emorragie come in RECORD 1	- rivaroxaban: 0.1% - enoxaparina: 0.1% p=0.178	
<b>RECORD 3</b> (ref 79)	2531 pazienti candidati a protesi di ginocchio	Randomizzato, doppio cieco, ipotesi di superiorità vs. enoxaparina od	- rivaroxaban 10mg/die - enoxaparina 40mg od per 12±2 giorni	Come RECORD 1	- rivaroxaban: 9.6% - enoxaparina: 18.9% p<0.001 RRR 49%	Emorragie come in RECORD 1	- rivaroxaban: 0.6% - enoxaparina: 0.5% p=0.774	
<b>RECORD 4</b> (ref 80)	3148 pazienti candidati a protesi di ginocchio	Randomizzato, doppio cieco, ipotesi di non-inferiorità e superiorità vs. enoxaparina bid	- rivaroxaban 10mg od - enoxaparina 30 mg bid per 13±2 giorni	Come RECORD1	- rivaroxaban: 6.9% - enoxaparina: 10% p=0.012 RRR 31.4%	Emorragie come in RECORD 1	- rivaroxaban: 0.7% - enoxaparina: 0.3% p=0.11	
<b>ROCKET-AF</b> (ref 81)	14264 pazienti con FANV a aumentato rischio di	Randomizzato doppio cieco, ipotesi di non inferiorità vs	- rivaroxaban 20 mg od (15 mg se CrCl 30-49 ml/min)	Composito di ictus (ischemico o emorragico) e TEV sistemico	-rivaroxaban 1.7%/anno -warfarin 2.2%/anno	Composito di emorragie maggiori o clinicamente	-rivaroxaban 14.9%/anno - warfarin 14.5%/anno	20 mg od in FANV a elevato rischio

	ictus* CHADS <sub>2</sub> score medio: 3,4	warfarin	- warfarin (INR 2-3) f.u. 1.94 anni		HR: 0.79; 95% CI, 0.66-0.96; p<0.001 per non- inferiorità.	rilevanti	HR 1.03; 95% CI, 0.96-1.11; p = 0.44	trombotico* 15 mg od se CrCl 30-49 ml/min
<b>ENSTEIN-DVT</b> (ref 82)	3449 Pazienti con TVP acuta, sintomatica, documentata senza EP	Randomizzato open-label, ipotesi di non- inferiorità vs enoxaparina +AVK	- rivaroxaban 15 mg bid per 21 giorni e poi 20 mg od -enoxaparina +AVK standard 3, 6 o 12 mesi	Composito di TVP ricorrente, EP fatale o non- fatale	- rivaroxaban 2.1% --enoxaparina +AVK: 3% HR 0.68 p=0.001 non- inferiorità	Emorragie come in RECORD 1	- rivaroxaban 8.1% - enoxaparina +AVK: 8.1%	15 mg bid e 20 mg/die od nel trattamento acuto e profilassi secondaria di TVP e EP
<b>EINSTEIN-PE</b> (ref 83)	4832 Pazienti con EP sintomatica, acuta con o senza TVP	Randomizzato open-label, ipotesi di non- inferiorità vs enoxaparina +AVK	- rivaroxaban 15 mg bid per 21 giorni e poi 20 mg/die - enoxaparina +AVK standard 3, 6 o 12 mesi	Composito di TVP ricorrente, EP fatale o non- fatale	- rivaroxaban 2.1% - enoxaparina +AVK: 1.8% p=0.003 non- inferiorità	Emorragie come in RECORD 1	- rivaroxaban 10.3% -enoxaparina + AVK: 11.4% p=0.23	
<b>ATLAS-ACS 2-TIMI 51</b> (ref 184)	15526 pazienti con recente ACS e diabete o precedente infarto, in aspirina± clopidogrel	Randomizzato, doppio cieco, ipotesi di superiorità vs placebo	-rivaroxaban 2,5 o 5 mg bid -placebo f.u. 13 mesi	Composito di morte cardiovascolare, infarto o ictus	-rivaroxaban: 2.5mg bid:9.1%° 5 mg bid: 8.8%° -placebo 10.7%, °p<0.05 vs. placebo	Emorragie maggiori secondo classificazione TIMI, non correlate a intervento di bypass	-rivaroxaban: 2.5mg bid 1.8%° 5 mg bid 2.4% ° -placebo 0.6%, °p<0.05 vs. placebo	2,5 mg bid in ACS con biomarker di danno cardiaco elevati

\* precedente ictus o TIA o TEV oppure almeno 2 criteri dei seguenti: età ≥ 75 anni; ipertensione in trattamento; diabete; insufficienza cardiaca o frazione di eiezione ≤35%

Abbreviazioni: ACS: sindrome coronarica acuta; AVK: antagonisti orali della vitamina K; bid: due volte al giorno; CI: intervallo di confidenza; CrCl: creatinina clearance; CHADS<sub>2</sub>: Congestive Hart Failure, Age, Diabetes, prior Stroke or TIA or Thromboembolism; EP: embolia polmonare; f.u. follow-up; FANV fibrillazione atriale non valvolare; HR hazard ratio; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosi venosa profonda; od: una volta al giorno; RRR: riduzione relativa del rischio.

**Tabella IV. Trials clinici di fase III per Dabigatran**

<i>Trial</i>	<i>Popolazione studiata</i>	<i>Disegno</i>	<i>Trattamenti randomizzati e durata</i>	<i>Endpoint primario di efficacia</i>	<i>Incidenza endpoint primario</i>	<i>Endpoint primario di sicurezza</i>	<i>Incidenza endpoint sicurezza</i>	<i>Indicazioni approvate</i>
<b>RE-NOVATE</b> (ref 87)	3418 pazienti candidati a protesi di anca	Randomizzato doppio cieco, ipotesi di non inferiorità vs. enoxaparina	-dabigatran 150 o 220 mg od -enoxaparina 40 mg od f.u. 38-35 giorni	TVP sintomatica o documentata, EP non-fatale, mortalità per qualsiasi causa	-dabigatran: 150 mg: 8.6% 220 mg: 6% -enoxaparina: 6.7% p<0.01 per non-inferiorità	Emorragie maggiori: fatali, in sede critica, che richiedono re-intervento; sede extra-chirurgica e riduzione Hb di ≥2 g/dL o trasfusione ≥2 unità	- dabigatran: 150 mg: 1.3% 200 mg: 2% -enoxaparina 40 mg od: 1.6% p= non significativo	220 mg od in sostituzione di anca
<b>RE-MODEL</b> (ref 88)	2076 pazienti candidati a protesi di ginocchio	Randomizzato doppio cieco, ipotesi di non inferiorità vs. enoxaparina	- dabigatran 150 o 220 mg od -enoxaparina 30 mg bid f.u. 6-10 giorni	Come RE-NOVATE	- dabigatran: 150 mg: 3% 220 mg: 3.4% -enoxaparina: 2.2% p<0.01 non-inferiorità	come RE-NOVATE	- dabigatran 150 mg: 0.6% 200 mg: 0.6% -enoxaparina: 1.4% p<0.01 vs enoxaparina	220 mg od in sostituzione di ginocchio
<b>RE-LY</b> (ref 89)	18113 pazienti con FA non valvolare + fattore di rischio per stroke* CHADS <sub>2</sub> medio 2,1	Randomizzato warfarin in aperto, ipotesi di non-inferiorità vs. warfarin	- dabigatran 110 mg bid o 150 mg bid - warfarin standard f.u. 2 anni	TEV o ictus	- dabigatran 110 mg bid 1.53%/anno 150 mg bid 1.11%/anno -warfarin 1.69%/anno p=0.01 superiorità di 150 bid	Emorragie maggiori: fatali, in sede critica, con riduzione di Hb di ≥2 g/dL o trasfusioni ≥2 unità	- dabigatran 110 mg: 2.71%/anno 150 mg: 3.11%/anno -warfarin: 3.36%/anno p<0.01 per 110 mg vs. warfarin	150 mg bid FANV + ≥ 1 fattore di rischio cardioembolico
<b>RE-COVER</b> (ref 92)	2539 pazienti con TEV acuto dopo 5-10 giorni di eparine	Randomizzato, doppio cieco, ipotesi di non inferiorità vs warfarin	-dabigatran 150 mg bid -warfarin standard f.u. 6 mesi	TEV ricorrente, sintomatico e documentato, morte da TEV	- dabigatran 2.4% -warfarin 2.1% p<0.0001 per non-inferiorità	Come RE-LY	- dabigatran 1.6% -warfarin 1.9% p<0.01 per non-inferiorità	non ancora approvato per TEV in profilassi secondaria

<b>RE-ALIGN</b> (ref 93)	252 pazienti con protesi valvolare meccanica cardiaca	Randomizzato, aperto, dose finding (fase II)	-dabigatran 150, 220 o 300 mg bid - warfarin standard	Identificare la dose che dava una concentrazione plasmatici $\geq$ 50 ng/ml	trombosi valvolare: 3% dabigatran, 0% warfarin Trombosi maggiori: 9% dabigatran 4% warfarin (p=ns)	Come RE-LY	-dabigatran 27% -warfarin 12% HR 2.45 (95%CI 1.23-4.86) p=0.01	Studio interrotto per eccesso di trombosi ed emorragie nel braccio dabigatran
-----------------------------	---	--	--	---	---	------------	---	---

\* precedente ictus o TIA, frazione di eiezione ventricolare sx <40%, insufficienza cardiaca NYHA  $\geq$ 2, età  $\geq$  75 o età 65-74 associati a diabete, ipertensione o arteriopatia coronarica.

Abbreviazioni: ACS: sindrome coronarica acuta; AVK: antagonisti orali della vitamina K; bid: due volte al giorno; CI: intervallo di confidenza; CrCl: creatinina clearance; CHADS<sub>2</sub>: Congestive Hart Failure, Age, Diabetes, prior Stroke or TIA or Thromboembolism; EP: embolia polmonare; f.u. follow-up; FANV fibrillazione atriale non valvolare; HR hazard ratio; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosi venosa profonda; od: una volta al giorno; RRR: riduzione relativa del rischio.

**Tabella V. Parametri farmacodinamici e farmacocinetici dei NOAC**

	<i>warfarin</i>	<i>dabigatran etexilato</i>	<i>rivaroxaban</i>	<i>apixaban</i>	<i>otamixaban</i>	<i>edoxaban</i>
<b>Target farmacologico</b>	VORK (FII, VII, X, IX, proteina C e proteina S)	FIIa libero e associato a fibrina	FXa libero e associato a complesso protrombinasico	FXa libero e associato a complesso protrombinasico	FXa libero e associato a complesso protrombinasico	FXa libero e associato a complesso protrombinasico
<b>Ki</b>	MicroM range	4.5 nM	0.4±0.02 nM	0.08nM	0.5nM	0.561 nM FXa libero 2.98 nM FXa legato
<b>PM (Da)</b>	308	627,75 (base libera)	436	459.5	446	720
<b>Profarmaco</b>	No	Si	No	No	No	No
<b>Biodisponibilità (%)</b>	100	6.5	80-100	50	100 (I.V.)	62
<b>tmax(h)</b>	3-4 giorni (in relazione all'emivita del FII) alla prima somministrazione, 2-8 ore per warfarin	1-3	2-4	3-4	3 minuti	1-2
<b>Vd (L)</b>	10	60-70	50	21	42	>300
<b>Legame alle proteine</b>	99	34-35	92-95	87	<25	40-59
<b>t1/2 (h)</b>	25-60	12-17 >24 ore se CrCl <30 ml/min	5-9 9-13 in pazienti anziani	8-15	0.5-1.5	8-10
<b>Frequenza di somministrazione</b>	Dose singola giornaliera	Dose doppia giornaliera (bid)	Dose singola giornaliera	Dose doppia giornaliera (bid)	Bolo + infusione	Dose singola giornaliera
<b>Eliminazione renale (%)</b>	92	80	34	27	25	35-39
<b>Eliminazione fecale/biliare (%)</b>	8	20 (glucuronizzazione)	66	73	75	65
<b>Biotrasformazione CYP450</b>	S isomer via CYP2C9; R-warfarin principalmente via CYP3A4, ma anche CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 and CYP2C19	No	3A4, 3A5, 2J2	3A4 (principalmente), 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2 (minore contributo).	NR	3A4
<b>P-gp</b>	no	si	si	si	No	si
<b>BCRP</b>	no	no	si	si	No	no
<b>Metaboliti attivi</b>	no	no	no	No	si	n.d.
<b>Accumulo</b>	no	no	no	+-	NR	no
<b>Interazione con i</b>	Ridotto assorbimento	Nessun cambiamento	I pasti facilitano	Nessun cambiamento	na	Nessun cambiamento

<i>pasti</i>	con i pasti	di AUC	assorbimento per dosi ≥15 mg	di AUC		di AUC
<b>Interazioni farmacologiche/alimentari clinicamente significative</b>	Interazioni potenzialmente gravi con: -qualsiasi farmaco interagisce con biosintesi o assorbimento di vit.K endogena o esogena - apporto di vit. K esogena - interazioni 2C19 dipendenti	<u>P-gp mediata:</u> rifampicina, carbamazepina, fenitoina, amiodarone, verapamil, claritromicina, chinidina, dronedarone, ketoconazolo, itraconazolo, ciclosporina, tacrolimus. Nessuna interazione con alimenti	<u>CYP3A4 e P-gp mediata:</u> ketoconazolo, antiretrovirali, claritromicina, itraconazolo, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, erba di st. George Nessuna interazione con alimenti	<u>CYP3A4 e P-gp mediata:</u> ketoconazolo, antiretrovirali, claritromicina, itraconazolo, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, erba di st. George Nessuna interazione con alimenti	NR	<u>CYP3A4 e P-gp mediata:</u> ketoconazolo, antiretrovirali, claritromicina, itraconazolo, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, erba di st. George Nessuna interazione con alimenti
<b>Effetti farmacogenomici</b>	- farmacogenomica di 2C19 e VORK	Finora nessuna evidenza	Finora nessuna evidenza	Finora nessuna evidenza	Finora nessuna evidenza	Finora nessuna evidenza
<b>Relazione con funzionalità renale</b>	si	Controindicato se funzione renale <30ml/min	Riduzione di dose per CrCl 15-29 ml/min (15 mg/die) Riduzione di dose per CrCl 30-49 ml/min solo in FANV; nessuna riduzione in TVP/EP	Ridurre dosaggio per creatinina > 1.5mg/dl se associata a età ≥80aa e/o peso corporeo ≤ 60 kg Riduzione di dose per Cr Cl 15-29 ml/min	NR	Non utilizzato negli studi di fase III se CrCl <30ml/min
<b>Effetto di età</b>	si	Riduzione della dose per età ≥ 80 aa	Profilo rischio/beneficio comparabile tra pazienti anziani e giovani	Ridurre dosaggio in pazienti di età ≥80aa associata a peso corporeo ≤ 60 kg e/o creatinina ≥ 1.5 mg/dl	NR	NR
<b>Effetto di peso corporeo</b>	NA	Nessun effetto apparente su BMI nello studio RE-LY (analisi per sottogruppi)	L'effetto appare non significativamente diverso in pazienti <50kg o >120 kg	Non aggiustare la dose fino a 85kg. Oltre questo peso non sono disponibili dati. Ridurre dose per peso corporeo ≤ 60 kg se associato a ≥80aa e/o creatinina ≥ 1.5 mg/dl	NR	NR
<b>Antidoti specifici</b>	Vitamina K, effetto NON IMMEDIATO	Antidoti specifici in fase I/II di sviluppo	Antidoti specifici in fase I/II di sviluppo	Antidoti specifici in fase I/II di sviluppo	NR	Antidoti specifici in fase I/II di sviluppo

	(12h circa)					
<b>Antidoti generici in caso di emorragie gravi o sovradosaggio documentato</b>	Complessi protrombinici se necessità di effetto immediato	Carbone attivo (entro 2 ore dall'assunzione) Dialisi (rimozione del 62% del farmaco a 2h)	Complessi protrombinici, rFVIIa	Complessi protrombinici,rFVIIa	NR	Complessi protrombinici, rFVIIa, Possibilità di essere in parte dializzato
<b>Necessità di monitoraggio di routine</b>	si	No	No	No	No	No
<b>Gravidanza</b>	No	No	No	No	No	No

Abbreviazioni: NR: non riportato; rFVIIa: fattore VII attivato ricombinante; AUC: area sotto la curva. FANV: fibrillazione striale non valvolare; TVP: trombosi venosa profonda; EP: embolia polmonare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Colman RW, Marder VJ, Clowes AW et al. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, 5th Edition.
2. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992;326:800–6.
3. Mandle RJ, Colman RW, Kaplan AP. Identification of prekallikrein and high-molecular-weight kininogen as a complex in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976; 73: 4179-83.
4. Mann K, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:17–25.
5. Blombäck B. Fibrinogen structure, activation, polymerization and fibrin gel structure. *Thromb Res.* 1994;75:327-8.
6. Schwartz ML, Pizzo SV, Hill RL et al. Human Factor XIII from plasma and platelets. Molecular weights, subunit structures, proteolytic activation, and cross-linking of fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem.* 1973;248:1395-407.
7. Castaldo G, Cerbone AM, Guida A et al. Molecular analysis and genotype-phenotype correlation in patients with antithrombin deficiency from Southern Italy. *Thromb Haemost.* 2012;107:673-80.
8. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003;124 (3 Suppl):26S-32S.
9. Levin EG, Marzec U, Anderson J et al. Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1984;74:1988–1995.
10. Virjo I, Mäkelä K, Aho J et al. Who receives anticoagulant treatment with warfarin and why? A population-based study in Finland. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:237-41.
11. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:509-11.
12. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin k antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Edition. *Chest* 2008;133:160-98.
13. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin k antagonists warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1227-46.
14. Pinede L, Duhaut P, Ninet J. Management of oral anticoagulant in the treatment of venous thromboembolism. *Eur j Intern Med* 2001;12:75-85.
15. Loscalzo J, Schafer AI. 2002. Overview of hemostasis and fibrinolysis. In *New Therapeutic Agents in Thrombosis and Thrombolysis*, ed. A Sasahara, J Loscalzo, pp. 1–9. New York: Marcel Dekker. 2nd ed.
16. Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28[Suppl.]: S9-S11.
17. Focused Update of the ESC Guidelines for the management of Atrial Fibrillation. *Europace* 2012, 14: 1385-1413.
18. Di Minno MN, Russolillo A, Di Minno A et al. Direct anticoagulant drugs to overcome limitations of vitamin K antagonists. A critical appraisal of data in atrial fibrillation patients. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2013;18:9-23.



19. Salem DN, O’Gara PT, Madias C et al. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Edition. *Chest* 2008;133:593S-629.
20. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114:e84-231.
21. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
22. Dentali F, Poli D, Scoditti U et al. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1297-302.
23. Ageno W, Riva N, Schulman S et al. Antithrombotic treatment of splanchnic vein thrombosis: results of an International registry. *Semin Thromb Hemost*. 2013 [in press].
24. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Edition. *Chest* 2008;133:257S-98.
25. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-8.
26. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967-74.
27. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-9.
28. Talati R. Dabigatran: A new orally available anticoagulant for prevention of strokes and thrombosis in patients with atrial fibrillation. *Formulary Journal of Modern Medicine* 2011;46:44-53
29. Cabral KP. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:133-40.
30. Sorbera LA, Bozzo J, Castaner J. Dabigatran/dabigatran etexilate. *Drugs Fut* 2005;30:877–85.
31. 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;45:555– 63.
32. 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;2:1573– 80.

33. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 956–967.
34. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 16:1413–25.
35. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:1272-4.
36. Luetzgen JM, Bozarth TA, Bozarth JM et al. 2006. In vitro evaluation of apixaban, a novel potent, selective and orally bioavailable factor X inhibitor. *Proc. Am. Soc. Hematol. Annu. Meet. Expo.*, 48th, Orlando, Abstr. 4130. Washington, DC: Am. Soc. Hematol.
37. Pinto DJP, Orwat MJ, Koch S et al. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo [3,4c] pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J. Med. Chem.* 2007;50:5339–56.
38. Wong PC, Watson CA, Crain EJC et al. 2006. Effects of the factor Xa inhibitor apixaban on venous thrombosis and hemostasis in rabbits. *Blood* 108:275.
39. Bristol-Myers Squibb Investig. Brochure. 22 May 2006. Apixaban (BMS-562247)
40. Samama MM, Admiral J, Lena Le Flem C, Seghatchian J. 2013 Monitoring plasma levels of factor Xa inhibitors: how, why and when. *Exp Rev.* 6:155-164.
41. Frost C, Yu Z, Moore K. Apixaban, an oral direct Factor Xa inhibitor: multiple-dose safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *J. Thromb. Haemost.* 2007;5(Suppl. 1):P-M-664 (Abstr.).
42. Raghavan N et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74–81.
43. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals (2012) Eliquis (apixaban) product information. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton.
44. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals (2011) Eliquis (apixaban) product information. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Melbourne.
45. Frost C. 2008. Food does not affect the pharmacokinetics of apixaban, an oral factor Xa inhibitor. Presented at 9th World Conf. Clin. Pharmacol. Ther. July 27 –August 1, Quebec City, Can.
46. Carreiro J, Ansell J. Apixaban, an oral direct Factor Xa inhibitor: awaiting the verdict. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 2008; 17:1937–45.
47. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806–817.
48. He K, Luetzgen JM, Zhang D et al. 2006. Preclinical pharmacokinetic and metabolism of apixaban, a potent and selective factor Xa inhibitor. *Proc. Am. Soc. Hematol. Annu. Meet. Expo.*, 48th, Orlando, Abstr. 910. Washington, DC: Am. Soc. Hematol.
49. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:257-64.
50. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.

51. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009 ; 48:1-22
52. Furugohri T, Isobe K, Honda Y et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1542-9.
53. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 743–753.
54. Matsushima N, Lee F, Sato T et al. Absolute bioavailability of edoxaban in healthy subjects. *AAPS J* 2011; 13 (Suppl 2): Abstract T2362.
55. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs*. 2011; 71:1503-26.
56. Mendell J, Tachibana M, ShiM et al. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa Inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 687-94.
57. Giugliano RP et al. Edoxaban versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *New Engl J Med*. 2013 Nov 19. Epub ahead of print.
58. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism, *NEJM* 2013.
59. Perzborn E et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939- an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 514–521.
60. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, Lampe et al. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem*. 2005; 48: 5900-8.
61. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*. 2010;103:815-25.
62. Kubitza D, Becka M, Wensing G et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor-after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61: 873-80.
63. Kreutz R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 27-32.
64. Kubitza D, Becka M, Mueck W et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 703-12.
65. Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; doi: 10.1111/bcp.12075. [Epub ahead of print]
66. Weinz C, Schwarz T, Kubitza D et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in rats, dogs and humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 1056–64.
67. Mueck W, Lensing AW, Agnelli G et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 675-86. Erratum in: *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 136.
68. Chu V, Brown K, Colussi D et al. Pharmacological characterization of a novel factor Xa inhibitor, FXV673 *Thromb Res*. 2001;15:309-24.

69. Paccaly A, Frick A, Ozoux ML et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships for otamixaban, a direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(1):45-51.
70. Hinder M, Frick A, Jordaan P et al. Direct and rapid inhibition of factor Xa by otamixaban: a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation in patients with coronary artery disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:691-702.
71. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2009;374:787-95. Erratum in: *Lancet.* 2009;374:1502.
72. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
73. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363:2487-98.
74. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
75. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013. [Epub ahead of print].
76. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011 ;365:699-708.
77. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765-75.
78. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al. RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:31-9.
79. Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008 ;358:2776-86.
80. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al. RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373:1673-80.
81. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
82. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
83. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97.
84. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9-19.
85. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013. [Epub ahead of print].

86. Steg PG, Mehta SR, Pollack CV Jr et al. Anticoagulation With Otamixaban and Ischemic Events in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: The TAO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013. doi: 10.1001/jama.2013.277165. [Epub ahead of print].
87. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370:949-56.
88. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178-85.
89. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
90. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation*. 2013;128:237–243.
91. Verheugt FWA. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Forever? *Circulation*. 2013;128:200-202.
92. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 ;361:2342-52.
93. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. the **RE-ALIGN** Investigators. **Dabigatran** versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med*. 2013. [Epub ahead of print].
94. Camm et al. 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 2012 ; 33 :2719–2747.
95. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl):e278S–e325S.
96. [http://www.aaos.org/research/guidelines/VTE/VTE\\_guideline.asp](http://www.aaos.org/research/guidelines/VTE/VTE_guideline.asp).
97. You J, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest* 2012; 141(Suppl):e531S–e575S.
98. Heidbuche H, Verhamme P, Alings M et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal* 2013;34: 2094–2106.
99. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan 24.

100. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM et al. Management of Patients With Atrial Fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC Recommendations): A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:1916-1926.
101. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
102. Clark NP. Frequency of monitoring, non-adherence, and other topics dear to an anticoagulation clinic provider. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35:320-4.
103. Knauf F, Chaknos CM, Berns JS et al. Dabigatran and kidney diseases, a bad combination. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:191-202.
104. Schiele F, van Ryn J, Canada K et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121:3554-62.
105. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19:446-51).
106. Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:191-202.
107. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23:138-43.
108. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M et al. Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Can J Cardiol* 2013;29(7 Suppl):S34-44.
109. Schwartz JS, McLaughlin T, Griffis D et al. 2003 Adherence to chronic therapy among patients treated for hypertension, dyslipidemia, or both. *J Am Coll Cardiol* 41:526.
110. Bosworth HB (2006) Medication treatment adherence. In *Patient Treatment Adherence*, 147–194 (Eds Bosworth et al) New York: Routledge.
111. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010;64:956–967.
112. Concept paper AIFA. Disponibile al sito: [http // www.agenziafarmaco.gov.i t // sites/default/file/version\\_2012\\_09\\_24\\_cp\\_noacs\\_1.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/file/version_2012_09_24_cp_noacs_1.pdf).
113. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G et al. Old and new oral anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: a review of the literature. *Thromb Res*. 2012;129:392400.8.
114. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2012;11:1066-81.
115. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573–9.