Novità nel trattamento del tromboembolismo venoso

Data 04 agosto 2013
Categoria cardiovascolare

Nuovi studi aggiornano i trattamenti disponibili per il tromboembolismo venoso.

Come si è ricordato in una pillola precedente la terapia usuale del tromboembolismo venoso (TEV) prevede l'uso in acuto di una eparina a basso peso molecolare, subito embricata con il warfarin fino al raggiungimento dell'INR ottimale. La terapia a lungo termine per la profilassi delle recidive si basa sempre sul warfarin.

La disponibilità di nuovi anticoagulanti orali (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) aumenterà, però, le scelte terapeutiche a disposizioni del medico perchè ci sono vari studi che suggeriscono l'efficacia di questi farmaci nel TEV.

Abbiamo già recensito lo studio AMPLIFY in cui l'apixaban è stato testato nel TEV acuto.

In uno studio precedente, denominato AMPLIFY-EXT , 2.486 pazienti che avevano avuto un TEV e avevano completato i canonici 6-12 mesi di terapia anticoagulante (warfarin, enoxaparina o apixaban), sono stati randomizzati, per ulteriori 12 mesi, ad apixaban (2,5 oppure 5 mg/die) oppure a placebo.
Un TEV sintomatico o fatale si è verificato nel 1,7% dei casi dei due gruppi apixaban e nel 8,8% dei casi del gruppo placebo. Non si sono registrate differenze significative tra i gruppi per le emorragie maggiori.

Il dabigatran è stato testato in due studi, il RE-SONATE e il RE-MEDY .

Nel primo sono stati reclutati 1353 pazienti con TEV che avevano completato la terapia anticoagulante per 6-18 mesi. I partecipanti sono stati randomizzati a dabigatran oppure placebo per circa 6 mesi.
Un TEV fatale o sintomatico si verificò rispettivamente nello 0,4% e nel 5,6%. Le emorragie clinicamente significative furono più frequenti nel gruppo dabigatran (5,3% verus 1,8%) ma non si evidenziarono differenze per quanto riguarda le emorragiemaggiori.

Nello studio RE-MEDY, di non inferiorità, furono, invece, reclutati circa 2900 pazienti ad alto rischio di recidiva. Dopo un trattamento iniziale in media di 7 mesi, furono randomizzati a ricevere dabigatran oppure warfarin per circa 16 mesi. Un TEV sintomatico o fatale si verificò nel 1,8% del gruppo dabigatran e nel 1,3% del gruppo warfarin. Grazie a questo risultato si è potuto concludere che il dabigatran è non inferiore al warfarin. Le emorragie maggiori furono 0,9% nel gruppo dabigatran e 1,8% nel gruppo warfarin (differenza non significativa), mentre quelle clinicamente significative furono meno frequenti nel gruppo dabigatran (5,6% versus 10,2%).

Il rivaroxaban è stato testato nello studio EINSTEIN in cui furono arruolati 3445 pazienti con una trombosi venosa prossimale sintomatica, randomizzati a rivaroxaban o enoxaparina e warfarin per 3-12 mesi. Una recidiva di TEV si verificò nel 2,1% del gruppo rivaroxaban e nel 3% del gruppo controllo. Non si notarono differenze per le emorragie maggiori.
Sempre nell'EINSTEIN sono stati reclutati 1197 pazienti che avevano avuto un TEV e che, dopo i classici 6-12 mesi di anticoagulante, sono stati randomizzati a rivaroxoban o placebo per altri 6-12 mesi. Una recidiva di TEV si verificò nel 1,3% del gruppo rivaroxaban e nel 7,1% del gruppo placebo.

Per finire ricordiamo che esiste un'altra opzione per il trattamento del TEV. Si tratta di una vecchia conoscenza dei medici: l'ASA.

Nello studio WARFASA poco più di 400 pazienti con TEV idiopatico, dopo 6-18 mesi di terapia con warfarin, sono stati randomizzati ad ASA (100 mg/die) oppure placebo per 2 anni. Una recidiva di TEV si verificò nel 6,6% del gruppo ASA e nel 11,2% del gruppo placebo, con una percentuale di emorragie simile.

Nello studio ASPIRE sono stati reclutati 822 apzienti che, dopo aver effettuato i soliti 3-12 mesi con il warfarin, sono stati trattati con ASA o placebo per 3 anni. Una recidiva di TEV si verificò nel 4,8% del gruppo ASA e nel 6,5% del gruppo placebo. Mortalità ed emorragie maggiori furono simili in entrambi i gruppi.

Infine in uno studio recente l'ASA si è dimostrato efficace come l'eparina a basso peso molecolare per la prevenzione del TEV in pazienti sottoposti ad artroprotesi dell'anca .

Studi futuri di confronto potranno meglio definire quali siano le opzioni preferibili sia per la terapia che per la profilassi primaria e secondaria del TEV.

Per il momento quali sono le conclusioni, necessariamente provvisorie, che derivano da tutti questi lavori?

La prima è che i nuovi anticoagulanti orali sembrano efficaci almeno quanto la terapia standard (eparina a basso peso molecolare e warfarin), essendo gravati, probabilmente, da un rischio emorragico inferiore.

La seconda conclusione che ci sembra di poter trarre (peraltro non sorpendente) è che, soprattutto nei casi che si ritiene a maggior rischio di recidiva, vale la pena di protrarre la profilassi delle recidive per almeno altri 6-12 mesi rispetto alla durata classica di 3-12 mesi.

E probabile che in fra qualche anno i nuovi anticoagulanti orali giocheranno un ruolo importante anche nel trattamento del TEV grazie alla loro maggior facilità d'uso (dosi fisse, non necessità di monitoraggio periodico dei parametri coagulativi). Essi diventeranno particolarmente attraenti quando il loro costo diminuirà, a meno che non emergano sgradite sorprese nella sorveglianza post marketing.

Infine l'ASA: potrebbe essere una scelta ragionevole nei casi in cui si ritiene necessaria una profilassi secondaria prolungata ma nello steso tempo il paziente sia a rischio emorragico elevato con gli anticoagulanti.

RenatoRossi

Bibliografia

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5855

2. Agnelli G et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism.
N Engl J Med 2013 Feb 21;368:699

3. Schulman S et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013 Feb 21; 368:709.

4. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010 Dec 23;363:2499-2510.

5. Becattini C et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med 2012 May 24; 366:1959-1967.

6. Brughton TA et al for the ASPIRE Investigators. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2012; 367:1979-1987.

7. Anderson DR et al. Aspirin Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip Arthroplasty: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2013;158:800-806.