



Una nuova strategia terapeutica per il trattamento del tromboembolismo venoso: lo studio "EINSTEIN"

Picchi C., Barone M., Beltrametti C., Piovella F.

*U.O. Angiologia I - Malattie Tromboemboliche, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia*

INTRODUZIONE

La malattia tromboembolica venosa comprende due manifestazioni cliniche: la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare.

Nel 90% dei casi si formano trombi nel sistema venoso periferico degli arti inferiori; nei restanti casi originano nei vasi addominali e degli arti superiori.

La diagnosi di trombosi venosa profonda, in assenza di segni e sintomi patognomonici, si basa sull'ecodoppler venoso degli arti inferiori.

L'embolia polmonare rappresenta la conseguenza della migrazione di trombi dal sistema venoso periferico al circolo polmonare con ostruzione parziale o totale di uno o più rami delle arterie polmonari. I trombi prossimali sintomatici si associano a embolia oligo- o a-sintomatica nel 50-80% dei casi [1].

L'embolia polmonare viene diagnosticata attraverso scintigrafia polmonare perfusoria e angioTc polmonare.

La terapia comunemente adottata per il trattamento dell'evento tromboembolico è basata su un trattamento iniziale di almeno 5-7 giorni con eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare o Fondaparinux, embricato con anticoagulante orale (antagonista della vitamina K) fino al raggiungimento di valori terapeutici di protrombine mia, espressa come indice di normalizzazione internazionale (INR), per proseguire quindi con il solo trattamento anticoagulante orale [2].

Negli ultimi anni sono state numerose le ricerche cliniche finalizzate a migliorare l'efficacia della terapia anticoagulante e la qualità di vita del paziente sottoposto a tale trattamento.

L'anticoagulante *ideale* dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: essere assunto per via orale con una dose fissa; possedere un inizio e termine di azione rapidi; avere una risposta prevedibile; non dovrebbe richiedere il monitoraggio di routine dei parametri della coagulazione; non dovrebbe interagire con altri farmaci né con la dieta; non dovrebbe dare trombocitopenia né accumularsi in caso di insufficienza renale [3].

I farmaci attualmente disponibili e già in commercio soddisfano solo alcuni di questi criteri [4].

Sono in fase di studio nuovi farmaci, somministrabili sia oralmente che per via parenterale, che agiscono a diversi livelli della cascata coagulativa.

In particolare esistono nuovi anticoagulanti che agiscono, inibendolo, sul Fattore Xa, punto di incontro della via estrinseca ed intrinseca della cascata coagulativa, catalizzatore della formazione di trombina, a sua volta responsabile della genesi del coagulo di fibrina.

Gli anticoagulanti anti Fattore Xa si distinguono in non selettivi e selettivi [5].

I farmaci non selettivi sono l'eparina non frazionata e l'eparina a basso peso molecolare.

L'eparina non frazionata utilizza come cofattore l'antitrombina e quindi è un inibitore indiretto. Alle normali concentrazioni terapeutiche infatti si lega ad essa aumentando la sua affinità per la trombina, bloccandone in modo irreversibile il sito catalitico.

Il complesso eparina non frazionata/antitrombina inibisce inoltre, sebbene con minor efficienza, altri fattori della coagulazione tra cui il Fattore Xa.

Anche l'eparina a basso peso molecolare esplica la sua azione anticoagulante attraverso l'attivazione dell'antitrombina, ma, a differenza dell'eparina a basso peso molecolare, il complesso eparina a basso peso molecolare/antitrombina inattiva principalmente il Fattore Xa.

Gli inibitori selettivi sono diretti o indiretti a seconda che il loro effetto sia mediato dall'antitrombina o agiscano direttamente sul Fattore Xa.

Il Fondaparinux e l'Idraparinux, parenterali, sono inibitori selettivi indiretti perché necessitano dell'antitrombina per inibire il Fattore Xa [6].

Il Rivaroxaban è il primo inibitore diretto specifico e reversibile del Fattore Xa [7].

Esso inibisce il Fattore Xa sia libero che incorporato nel trombo di fibrina e l'attività delle protrombinasi; inibisce indirettamente quindi anche la formazione di trombina, agendo in modo specifico a monte di questa nella cascata coagulativa; non risulta inoltre avere effetti diretti sull'aggregazione piastrinica, né sulla protrombina o sull'antitrombina; in vitro è risultato un anticoagulante efficace.

La farmacocinetica del Rivaroxaban risulta dose-dipendente e lineare fino a ad una dose del farmaco pari a 10 mg. È un anticoagulante che viene rapidamente assorbito dopo assunzione orale, sia sottoforma di soluzione

(C_{max} approssivamente dopo 30 minuti), che sottoforma di compressa (C_{max} dopo 2-4 ore); viene assunto in monosomministrazione e possiede emivita breve di 5-13 ore. Dopo una singola dose di 30 mg la formazione di trombina è ancora significativamente ridotta a 24 ore; possiede una biodisponibilità dell'80%, viene eliminato soprattutto per via epatica e solo per un terzo è escreto dal rene.

Il Rivaroxaban è oggetto di numerosi studi clinici completati o ancora in corso per la prevenzione e il trattamento di eventi tromboembolici.

Con gli studi clinici "RECORD", studi di fase III, è stata valutata e dimostrata l'efficacia del Rivaroxaban rispetto al trattamento tradizionale con Enoxaparina nella profilassi delle complicanze tromboemboliche, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica maggiore [8].

Lo studio "MAGELLAN", di fase III, ha analizzato l'efficacia del Rivaroxaban per la prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti internistici sottoposti a periodi prolungati di allettamento.

Con lo studio "ATLAS", studio di fase II, si è valutata la sicurezza di tale inibitore del Fattore Xa nella prevenzione secondaria della sindrome coronarica acuta [9].

È tuttora in corso lo studio "ROCKET", di fase III, in cui il Rivaroxaban è confrontato con il trattamento tradizionale con warfarin per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale di origine non valvolare [10].

MATERIALI E METODI

Lo studio "EINSTEIN" è uno studio clinico di fase III, randomizzato, in aperto e di non inferiorità.

I pazienti con diagnosi confermata di trombosi venosa profonda acuta sintomatica senza embolia polmonare sintomatica, rientrano nel gruppo “EINSTEIN DVT” (deep venous thrombosis); i pazienti con diagnosi confermata di embolia polmonare con o senza trombosi venosa profonda sintomatica appartengono al gruppo “EINSTEIN PE” (pulmonary embolism). Entrambi i gruppi sono trattati con la medesima strategia terapeutica e integrati quindi in un singolo protocollo.

Lo studio è iniziato nel 2007, con il coinvolgimento di circa 300 centri mondiali in più di 30 paesi nel mondo.

È previsto un reclutamento di 2900 pazienti per ciascun gruppo “EINSTEIN DVT” e “EINSTEIN PE”.

OBIETTIVI

L’obiettivo dello studio “EINSTEIN DVT” è quello di valutare se il Rivaroxaban sia egualmente efficace e sicuro di enoxaparina/antagonista della vitamina K nel trattamento della trombosi venosa profonda acuta sintomatica, senza embolia polmonare, e nella prevenzione della recidiva di fenomeni tromboembolici.

Nello studio “EINSTEIN PE” si valuta se il Rivaroxaban sia egualmente efficace e sicuro di enoxaparina/antagonista della vitamina K nel trattamento dei pazienti con embolia polmonare acuta sintomatica, con o senza trombosi venosa profonda sintomatica, e nella prevenzione della recidiva di fenomeni tromboembolici.

CRITERI DI INCLUSIONE

I pazienti includibili nel gruppo “EINSTEIN DVT”, devono presentare una diagnosi confermata di trombosi venosa profonda senza embolia polmonare sintomatica.

I pazienti con diagnosi confermata di embolia polmonare acuta sintomatica con o senza trombosi venosa profonda sintomatica possono essere inclusi nel gruppo “EINSTEIN PE”.

CRITERI DI ESCLUSIONE

- pazienti sottoposti a trombectomia, posizionamento di filtro cavale o trattati con un agente fibrinolitico per il trattamento dell’evento trombo embolico;
- pazienti che presentano indicazioni differenti rispetto al tromboembolismo venoso per l’utilizzo di antagonista della vitamina K
- pazienti sottoposti a trattamento di durata superiore a 36 ore precedenti la randomizzazione con dosaggi *terapeutici* di eparina a basso peso molecolare/fondaparinux o con più di una singola dose di antagonista della vitamina K;
- clearance della creatinina < 30 ml/min;
- valori di ALAT tre volte il limite superiore dei valori di normalità;
- endocardite batterica;
- valori pressori >180/110 mmHg;
- test di gravidanza negativo;
- donne in fase di allattamento;
- aspettanza di vita < tre mesi;

- sanguinamento in atto o alto rischio di sanguinamento che controindica il trattamento con enoxaparina o warfarin;
- qualsiasi altra controindicazione all'utilizzo di warfarin, acenocumarolo e enoxaparina.

DISEGNO DELLO STUDIO

Una volta valutati i pazienti vengono randomizzati a un periodo di trattamento predefinito di tre, sei e dodici mesi, a discrezione del medico ricercatore.

Il medico tiene conto dei fattori di rischio che hanno determinato l'evento tromboembolico e valuta inoltre il rischio di sanguinamento che il paziente possiede prima di intraprendere la terapia anticoagulante.

Vengono usualmente randomizzati a un periodo di trattamento di tre mesi i pazienti che presentano tromboembolia secondaria a fattori di rischio temporanei, quali trauma o intervento chirurgico verificatisi a breve distanza dall'evento tromboembolico, i pazienti sottoposti a periodi di immobilizzazione prolungata, donne in terapia estroprogestinica e nel periodo puerperale.

Vengono randomizzati a un periodo di sei o dodici mesi coloro i quali presentano tromboembolia di natura idiopatica [11] o pazienti che presentano fattori di rischio per tromboembolismo venoso permanenti, come cancro in fase attiva [12], pregresso episodio di embolia polmonare e/o trombosi venosa profonda [13], note e già indagate condizioni di trombofilia, ad esempio deficit di antitrombina, di proteina C o S, mutazione del gene codificante il fattore V o il fattore II o presenza di anticorpi antifosfolipidi.

L'inizio del periodo di trattamento dello studio coincide con la data di randomizzazione e termina a distanza di tre, sei o dodici mesi.

Il paziente viene periodicamente sottoposto a visite di controllo e prelievi ematici programmati (monitoraggio della funzionalità epatica e pancreatica) inizialmente a distanza di quindici giorni dalla randomizzazione e poi ogni mese fino al termine del trattamento predefinito.

Al termine dei tre, sei o dodici mesi di terapia si sospende la terapia anticoagulante orale (tranne nei casi in cui sia necessaria la prosecuzione); segue quindi un periodo di follow up di trenta giorni, durante i quali il paziente non assume terapia anticoagulante orale e al termine del quale si reca in ambulatorio per l'ultima visita e prelievo ematico previsto.

TRATTAMENTO

I gruppi "EINSTEIN DVT" e "EINSTEIN PE" prevedono lo stesso trattamento. È consentita la somministrazione di enoxaparina/Fondaparinux fino a un massimo di 36 ore prima della randomizzazione e può esser stata somministrata solo una singola dose di antagonista della vitamina K nel periodo di prerandomizzazione.

Mediante randomizzazione i pazienti appartenenti a entrambi i gruppi di studio vengono inclusi nel braccio Rivaroxaban o nel braccio del farmaco comparatore.

I pazienti inseriti nel braccio del farmaco in studio assumono una compressa di Rivaroxaban 15 mg per due volte al giorno per un totale di tre settimane, cui segue l'assunzione di Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno a completare i tre, sei o dodici mesi. Le compresse del farmaco in studio vengono assunte a stomaco pieno.

La prima compressa di Rivaroxaban deve essere assunta il prima possibile dopo la randomizzazione.

Se è stato sottoposto a trattamento anticoagulante prima dell'inclusione, il paziente può essere randomizzato sei-dodici ore dopo l'ultima iniezione di eparina a basso peso molecolare a regime terapeutico di due iniezioni al giorno o dodici-ventiquattro ore dopo l'ultima iniezione di eparina a basso peso molecolare a regime terapeutico di una iniezione al giorno o dodici/ventiquattro ore dopo l'ultima iniezione di Fondaparinux.

I pazienti randomizzati a braccio comparatore vengono trattati con enoxaparina 1,0 mg/100 U.I. pro Kg, una iniezione sottocute al giorno ogni dodici ore per almeno cinque giorni. In questo periodo di cinque giorni può essere compresa la fase di prerandomizzazione, se il paziente è stato trattato con enoxaparina a regime terapeutico.

L'antagonista della vitamina K, warfarin o acenocumarolo, deve essere iniziato il prima possibile e comunque non dopo 48 ore dalla randomizzazione.

L'embricazione enoxaparina/antagonista della vitamina K continua fino al raggiungimento di valori terapeutici di INR compresi tra 2 e 3 in due misurazioni consecutive a distanza di 24 ore l'una dall'altra. Una volta raggiunto il target terapeutico di INR, l'enoxaparina viene sospesa e il paziente continua con la sola terapia anticoagulante orale, monitorando routinariamente il dosaggio di antagonista della vitamina K a seconda dei valori di INR (target 2,5 e range tra 2,0 e 3,0).

L'INR può essere inizialmente monitorato ogni 2 o 3 giorni; una volta raggiunti valori stabili, viene effettuato almeno un controllo al mese.

CONCLUSIONI

La situazione attuale in Italia conta 14 centri attivi che arruolano pazienti.

Sono stati randomizzati un totale di 254 pazienti: 50 appartenenti al gruppo “EINSTEIN PE” e 204 nel gruppo “EINSTEIN DVT”.

Il centro di Pavia ha reclutato ad oggi il maggior numero di pazienti italiani. Risultano infatti inclusi nel protocollo EINSTEIN presso il nostro centro 43 pazienti, di cui 10 appartenenti al gruppo “EINSTEIN PE” e 33 al gruppo “EINSTEIN DVT”.

Lo studio, iniziato nel febbraio 2007 terminerà a febbraio 2010, quando avverrà l’ultima visita dell’ultimo paziente incluso.

Il reclutamento terminerà a settembre 2009.

RIASSUNTO

Il comune trattamento del tromboembolismo venoso da anni si basa sull’utilizzo di warfarin ed eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare o fondaparinux, anticoagulanti che comportano diversi disagi nel loro utilizzo.

Negli ultimi decenni sono stati numerosi gli studi clinici volti a migliorare l’efficacia della terapia anticoagulante e la qualità di vita del paziente sottoposto a tale trattamento.

I nuovi anticoagulanti utilizzano come bersaglio specifici fattori (singoli fattori) della cascata coagulativa.

Il Rivaroxaban è un anticoagulante orale inibitore diretto specifico e reversibile del fattore X attivato. Il Rivaroxaban è studiato in numerosi studi clinici, alcuni dei quali tuttora in corso.

Lo studio "EINSTEIN", studio di fase III, randomizzato, in aperto e di non inferiorità valuta se il Rivaroxaban sia egualmente efficace del trattamento tradizionale nel trattamento del tromboembolismo venoso e nella prevenzione di recidiva di fenomeni tromboembolici.

Nello protocollo "EINSTEIN" rientrano due gruppi di pazienti "EINSTEIN DVT", con diagnosi confermata di trombosi venosa acuta sintomatica senza embolia polmonare sintomatica e "EINSTEIN PE", con diagnosi confermata di embolia polmonare con o senza trombosi venosa profonda. Entrambi i gruppi sono trattati con la medesima strategia terapeutica, in termini di dosaggio e durata.

I pazienti randomizzati a Rivaroxaban vengono trattati con una dose iniziale di Rivaroxaban 15 mg due volte al giorno per tre settimane, cui segue l'assunzione di Rivaroxaban 20 mg una volta al giorno a completare tre, sei o dodici mesi di terapia.

I pazienti randomizzati a braccio comparatore vengono trattati con enoxaparina 1,0 mg/100 U.I. pro Kg una iniezione sottocute ogni 12 ore, embricato con antagonista della vitamina K fino al raggiungimento di un target di INR di 2,5, per proseguire poi con il solo anticoagulante orale.

Lo studio, iniziato nel 2007, coinvolge 300 centri mondiali. In Italia sono 14 i centri attivi. Lo studio "EINSTEIN" terminerà a febbraio 2010.

SUMMARY

The traditional treatment of thromboembolic disease is based on warfarin and unfractionated heparin or low molecular weight heparin or fondaparinux, which have many difficulties in their usage.

In recent years there were a number of clinical trials that aimed at improving anticoagulant therapy and patient's quality of life.

New anticoagulants are directed on specific targets (single factors) of the coagulation cascade.

Rivaroxaban is an oral, direct, specific and reversible factor Xa-inhibitor.

Rivaroxaban is presently studied in many clinical trials, some of which are still ongoing.

"EINSTEIN" is a phase III, randomized, open-label, non inferiority study which evaluates whether Rivaroxaban is at least as effective as traditional therapy in the treatment of patients with thromboembolic disease and for secondary prevention of recurrent venous thromboembolic events.

In the "EINSTEIN" protocol two groups of patients are integrated: "EINSTEIN DVT", which includes patients with confirmed acute symptomatic deep venous thrombosis (DVT) without symptomatic pulmonary embolism (PE) and "EINSTEIN PE", which includes patients with confirmed acute symptomatic PE with or without symptomatic DVT. The two groups are submitted to the same therapeutic strategy, in terms of dosages and duration.

Patients randomized to receive Rivaroxaban are treated with an initial dosage of Rivaroxaban 15 mg twice daily for three weeks, and subsequently with Rivaroxaban 20 mg once daily to complete three, six or twelve months of treatment.

This treatment is compared with the traditional treatment including enoxaparin 1.0 mg/100 U.I/Kg twice daily, followed by vitamin K antagonist adjusted to target International Normalized Ratio (INR) of 2.5.

The “EINSTEIN” study started on 2007 and involves 300 sites worldwide.

Italy participates with 14 active sites.

The “EINSTEIN” study will be completed in February 2010.

BIBLIOGRAFIA

1. Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound with pure anti-factor Xa activity: a phase II evaluation. The Rembrandt Investigators. *Circulation* 2000;102(22):2726-2731
2. Buller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease; the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126 (Suppl 3):401S-428S
3. Turpie AG. The top 4 advances in antithrombotic care in last year. *Thromb Res* 2008;123(Suppl 1):S2-6
4. Hirsh J, Dalen Je, Deykin D et al. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1992;102(Suppl 4):312S-326S
5. The Matisse Investigators. Subcutaneous Fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2003;349(18):1695-1702
6. Buller HR, Davidson BL, Decosous H et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;104(11):867-873
7. Haas S. New anticoagulants- towards the development of an “ideal” anticoagulant. *Vasa* 2009;38(1):13-29
8. Eriksson Bi, Borris Lc, Friedman Rj et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775
9. Martí-Fabregas J, Mateo J. Old and new anticoagulant agents for the prevention and treatment of patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl 1):111-119
10. Usman MH, Notaro LA, Patel H et al. New developments in anticoagulation for atrial fibrillation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10(5):388-397

11. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340(12):901-907
12. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patient with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484-3488
13. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG et al Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345(3):165-169