

Le nuove frontiere dell'anticoagulazione: milvexian per la prevenzione del TEV

E' noto come il principale problema di tutte le terapie anticoagulanti, a fronte di una comprovata efficacia, sia il rischio emorragico. L'introduzione nella pratica clinica degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) ha sicuramente ridotto le emorragie maggiori, in particolar modo endocraniche, connesse alla terapia; tuttavia, il rischio di sanguinamento, anche con questi farmaci, non è azzerato, soprattutto a carico del tratto gastrointestinale. Da qui la necessità di sviluppare nuovi farmaci che idealmente siano in grado di superare gli attuali limiti delle terapie in uso. Negli ultimi anni, osservazioni su modelli animali e umani hanno dimostrato con sempre maggiore evidenza come l'inibizione del fattore XI della coagulazione possa essere una buona strategia per prevenire o trattare la trombosi, senza deprimere eccessivamente il processo emostatico, riducendo così il rischio emorragico. Infatti, i pazienti con deficit congenito del fattore XI sono a minor rischio di tromboembolismo venoso (TEV) rispetto a pazienti con normali livelli di fattore XI, ma raramente sviluppano emorragie spontanee, a differenza di quanto si osserva nell'emofilia A o B.

Tra tutte le molecole in studio, grande interesse stanno rivestendo gli oligonucleotidi antisense che riducono la sintesi di fattore XI, gli anticorpi monoclonali anti fattore XI, il cui meccanismo d'azione consiste nel legame con il fattore XI che viene bloccato nella conformazione dello zimogeno (precursore inattivo), e reso, quindi, incapace di attivare la cascata coagulativa attraverso la via intrinseca e, infine alcune piccole molecole inibenti l'attività del fattore XI. Recentemente, sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine* i risultati di uno studio di fase II (1) in cui milvexian, una piccola molecola inibente il fattore XI, somministrato per via orale, è stato confrontato con lo standard of care, rappresentato da enoxaparina, per la prevenzione del TEV nella chirurgia protesica di ginocchio.

Il trial, multicentrico, prospettico, randomizzato, ha coinvolto 1242 pazienti di età > 50 anni sottoposti ad intervento di artroplastica monolaterale di ginocchio, in condizioni cliniche stabili e candidabili alla profilassi anticoagulante. I principali criteri di esclusione sono stati rappresentati da una creatinina clearance < 30 ml/min, una storia di pregresso TEV, insufficienza epatica, ed impossibilità ad eseguire la venografia. I pazienti idonei sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con enoxaparina (40 mg una volta al giorno) oppure uno dei sette regimi terapeutici di milvexian (25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg due volte al giorno oppure 25 mg, 50 mg e 200 mg una volta al giorno). La profilassi anticoagulante è stata iniziata da 12 a 24 ore dopo l'intervento chirurgico ed è stata proseguita per un tempo variabile da 10 a 14 giorni. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dall'incidenza di TEV, definito come un composito di trombosi venosa profonda sintomatica, trombosi venosa profonda asintomatica ma confermata con la venografia, embolia polmonare non fatale o morte per tutte le cause. Il principale outcome di sicurezza è stato rappresentato da un composito di emorragie maggiori, emorragie non maggiori ma clinicamente rilevanti ed emorragie minimali. In tutti i pazienti arruolati sono stati inoltre eseguiti i dosaggi dell'APTT e del PT prima e dopo l'intervento.

Dai risultati emerge come le principali caratteristiche cliniche siano state simili tra i diversi gruppi. Nei pazienti che hanno assunto la terapia con milvexian per due volte al giorno l'incidenza di TEV è stata complessivamente del 12% (63 di 518 pazienti): 21% (27 di 129) nei soggetti trattati con 25 mg/bid, 11% (14 di 124) nei soggetti trattati con 50 mg/bid, 9% (12 di 134) nei soggetti trattati con 100 mg /bid e 8% (10 di 131) nei soggetti trattati con 200 mg/bid. Nei pazienti che hanno ricevuto una singola dose giornaliera di milvexian, un episodio di TEV si è sviluppato in 7 di 28 soggetti (25%) trattati con 25 mg/die, in 30 di 127 soggetti (24%) trattati con 50 mg/die ed in 8 di 123 soggetti (7%) trattati con 200 mg/die. Nel gruppo enoxaparina l'incidenza di TEV è stata del 21% (54 su 252 pazienti). Tutti i regimi terapeutici di milvexian hanno soddisfatto il criterio di non inferiorità e addirittura i dosaggi superiori o uguali a 100 mg al giorno si sono rivelati superiori in termini di efficacia nel confronto con enoxaparina. Questi risultati hanno inoltre evidenziato un'efficacia dose-dipendente del farmaco. Per quanto riguarda la sicurezza, invece, l'incidenza di sanguinamenti è stata simile, intorno al 4%, con entrambi i tipi di anticoagulanti, così come il tasso complessivo di eventi avversi. Dal punto di vista del laboratorio, i ricercatori hanno inoltre potuto constatare come milvexian incrementi l'APTT in modo dose-dipendente senza che questo comporti tuttavia un aumentato rischio di sanguinamento; il PT non viene invece alterato dal farmaco.

In conclusione, milvexian ha dimostrato di avere un profilo di efficacia e sicurezza equiparabile (se non addirittura superiore) a quello di enoxaparina per la prevenzione del TEV nella chirurgia protesica di ginocchio.

Dopo ben 4 studi di fase II sulla chirurgia protesica di ginocchio con farmaci anti-XI siamo quindi pronti a ricevere dati più interessanti e di maggior impatto clinico nell'ambito della medicina cardiovascolare con lo studio in corso Axiomatic SSP (2) il cui scopo sarà determinare se l'aggiunta di milvexian all'aspirina e al clopidogrel sia più efficace della terapia standard nella prevenzione secondaria dell'ictus non cardioembolico. I risultati del trial sono attesi fra circa un anno.

Bibliografia

1. Weitz JI, Strony J, Ageno W, et al. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. NEJM 2021; 385:2161-2172.
2. A Study on BMS-986177 for the Prevention of a Stroke in Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel after acute ischemic stroke or TIA (AXIOMATIC-SSP).<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03766581>.