

Una nuova era per i pazienti con Fibrillazione Atriale? Il **DABIGATRAN**

Fibrillazione Atriale e terapia anticoagulante

La Fibrillazione Atriale (FA) è l'aritmia di maggiore riscontro nella pratica clinica,¹ nell'Unione Europea ne sono affetti oltre 4 milioni di persone.² Nelle ultime due decadi si è riscontrato un aumento del 66% delle ospedalizzazioni per FA, probabilmente a causa dell'invecchiamento della popolazione e dei progressi nella gestione e nel trattamento delle sindromi coronariche acute (SCA), che hanno determinato un aumento della prevalenza delle patologie croniche.²⁻³ Nella popolazione generale la prevalenza della FA è stimata tra lo 0,4% e l'1% e aumenta con l'età, arrivando all'8% nei pazienti con più di 80 anni.⁴ L'incidenza della FA aumenta dello 0,1% l'anno fino ai 40 anni, del 2% l'anno nell'uomo sopra gli 80 anni e dell'1,5% l'anno nella donna sopra gli 80 anni.⁵

La FA può determinare la comparsa di un trombo

in atrio sinistro o in auricola sinistra che può, a sua volta, causare embolie arteriose (specie alle arterie cerebrali) in caso di ripristino del ritmo sinusale. Per ridurre il rischio tromboembolico, i pazienti con FA fanno uso di una terapia anticoagulante.

L'anticoagulante ideale dovrebbe possedere i seguenti requisiti:

- alta efficacia nel prevenire fenomeni tromboembolici;
- inibizione di piastrine e fattori della coagulazione;
- basso rischio di sanguinamento;
- somministrazione orale con una buona cinetica;
- minima interazione con altri farmaci;
- assenza di necessità di monitorare la risposta coagulativa e di aggiustare la dose in conseguenza.

Le attuali linee guida raccomandano una terapia anticoagulante a lungo termine per tutti i pazienti affetti da FA che presentino un fattore di rischio maggiore (quali stroke precedente, attacco ischemico transitorio, embolia, stenosi mitralica, valvola protesica) o più di un fattore di rischio minore (quali età maggiore a 75 anni, ipertensione, insufficienza cardiaca, frazione di eiezione < 35%, diabete mellito). I pazienti senza alcun fattore di rischio dovrebbero comunque praticare una terapia antiaggregante, considerando il rapporto rischio/beneficio e stroke/emorragia.¹

RIASSUNTO

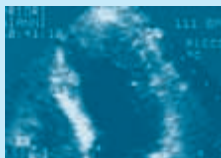
Le attuali Linee Guida pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) propongono il dabigatran etexilato quale valida alternativa agli antagonisti della vitamina K (AVK) per la prevenzione dello stroke e dell'embolia sistemica nei pazienti con Fibrillazione Atriale (FA). Il dabigatran potrebbe sostituire gli AVK? Le premesse sono incoraggianti ma vi sono ancora dei motivi di perplessità.

Parole chiave: Fibrillazione Atriale, stroke, embolia sistemica, dabigatran, farmaci anticoagulanti.

SUMMARY

The current guidelines published from European Society of Cardiology (ESC) suggest dabigatran etexilate like a valid alternative of vitamin K antagonists (VKA) for prevention of stroke and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation (AF). Can dabigatran replace VKA? The premises are encouraging but there are some perplexities.

Key words: atrial fibrillation, stroke, thromboembolic events, dabigatran, anticoagulant drugs.



Antagonisti della vitamina K

Gli antagonisti della vitamina K (AVK) sono utilizzati come anticoagulanti da oltre 50 anni. Warfarin e acenocumarolo sono gli AVK maggiormente utilizzati nella pratica clinica. Questi farmaci mostrano una riduzione del rischio di stroke nei pazienti con FA, ma necessitano del monitoraggio della risposta coagulativa mediante la valutazione dell'international normalized ratio (INR) che deve essere mantenuto tra 2,0 e 3,0, con conseguente aggiustamento della dose di somministrazione. Gli AVK possono avere delle interazioni con alimenti ricchi di vitamina K e mostrano importanti effetti collaterali avversi di natura emorragica.⁶

Eparina

L'eparina non frazionata (UFH) è utilizzata dagli anni Trenta per la prevenzione della trombosi. L'eparina a basso peso molecolare (EBPM) deriva dalla depolimerizzazione dell'eparina e ha gradualmente sostituito l'eparina non frazionata. L'UFH viene somministrata per via parenterale e richiede uno stretto monitoraggio del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT). Il sanguinamento e la trombocitopenia sono i suoi maggiori effetti collaterali avversi. Ha un ottimo vantaggio rispetto all'eparina frazionata: la possibilità di essere antagonizzata, in condizioni di emergenza, con il solfato di protamina. Ogni tipo di EBPM ha un proprio peso molecolare che ne determina l'attività anticoagulante, la durata d'azione e la clearance renale. L'EBPM ha un minore rischio emorragico rispetto all'UFH, ma manca di un antidoto e deve essere dosata in base alla funzionalità renale.

Inibitori del fattore Xa

La fondaparina è un inibitore indiretto del fattore Xa e, diversamente dall'eparina, non interagisce con la trombina. Il sanguinamento è, anche in questo caso, il maggiore effetto avverso.

Agenti antiaggreganti

Tra loro annoveriamo aspirina e clopidogrel. Tuttavia nella prevenzione dello stroke gli anticoagulanti orali si sono mostrati di efficacia superiore.⁷

Dabigatran etexilato

Dabigatran è un inibitore della trombina diretto, potente, competitivo e reversibile. Impedisce la formazione del trombo, bloccando la conversione del fibrinogeno in fibrina durante la cascata coagulativa. Inoltre, inibisce la trombina libera, l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina e la trombina legata alla fibrina. Prolunga l'aPTT che, pertanto, è opportuno monitorare per identificare un'eventuale eccessiva azione anticoagulante.

Dabigatran viene somministrato per via orale, ha un profilo farmacocinetico che mostra un rapido incremento nel plasma, con una concentrazione massima (C_{max}) attesa tra 0,5 e 2,0 ore dalla somministrazione. Dopo la C_{max} , la concentrazione plasmatica di dabigatran mostra un declino biesponenziale, con un'emivita di 12-14 ore.⁸ Viene eliminato con le urine alla velocità di 100 ml/min.

Gli studi in vivo e in vitro mostrano che non c'è alcuna interazione con i principali isoenzimi del citocromo P450,⁹ difatti non è stata descritta alcuna interazione con farmaci, quali atorvastatina, digossina, diclofenac.

Dabigatran etexilato nella prevenzione dello stroke e nel trattamento della Fibrillazione Atriale

È stato messo appunto uno score (CHADS₂ score) che permette di determinare la stratificazione del rischio di stroke cardioembolico.¹⁰ Tale score tiene in considerazione:

- l'insufficienza cardiaca congestizia (1 punto);

- l'ipertensione (1 punto);
- l'età compresa tra 65 e 74 anni (1 punto);
- l'età superiore ai 75 anni (2 punti);
- il diabete (1 punto);
- i precedenti attacchi ischemici transitori o stroke (2 punti).

Pazienti con CHADS₂ pari a 0 sono considerati a basso rischio di stroke, pazienti con CHADS₂ di 1-2 sono considerati a rischio intermedio di stroke, pazienti con CHADS₂ pari o superiore a 3 sono considerati ad alto rischio di stroke.¹⁰ Il recente studio RE-LY comparando dabigatran e warfarin ha mostrato come dabigatran 150 mg o 110 mg bis in die (b.i.d.) riesca a prevenire stroke, eventi tromboembolici e sanguinamenti in modo statisticamente significativo rispetto a warfarin.¹¹

Questo trial comprende 18.113 pazienti con FA e con concomitante rischio di stroke.

I criteri di inclusione nello studio sono stati:

- storia di precedente TIA, stroke, embolia sistemica;
- frazione di eiezione < 40%;
- età > 75 anni;
- età > 65 anni in associazione a diabete mellito o ipertensione o malattia coronarica.

L'incidenza di stroke ed eventi embolici è stata dell'1,69 % l'anno nei pazienti del gruppo warfarin, dell'1,53% l'anno nei pazienti del gruppo ricevente 110 mg di dabigatran e dell'1,11% l'anno nel gruppo di pazienti riceventi 150 mg di dabigatran (P < 0,001).

Il rischio emorragico è stato del 3,36% l'anno nel gruppo di pazienti riceventi warfarin, del 2,71% l'anno nel gruppo dei pazienti riceventi 110 mg di dabigatran (P = 0,003) e del 3,11% l'anno nel gruppo dei pazienti riceventi dabigatran 150 mg (P = 0,31).

Il rischio di stroke emorragico è stato dello 0,38% l'anno nel gruppo di pazienti con warfarin, dello 0,12% l'anno nel gruppo con dabigatran 110 mg (P < 0,001) e dello 0,10% l'anno nel gruppo di pazienti ricevente dabigatran 150 mg (P < 0,001). Non c'è nessun reale vantaggio in termini

di mortalità, che è stata del 4,13% l'anno nei pazienti del gruppo warfarin, del 3,75% l'anno nei pazienti del gruppo dabigatran 110 mg (P = 0,13) e del 3,64% l'anno nei pazienti del gruppo dabigatran 150 mg (P = 0,051).

Dabigatran 110 mg b.i.d. è associato a un rischio di stroke e di embolia sistemica simile a quello di warfarin, ma mostra minore effetto emorragico. Dabigatran 150 mg b.i.d. è associato a un minore rischio di stroke e di embolia sistemica rispetto a warfarin ma a un simile rischio emorragico. Tuttavia, è opportuno fare notare che il rischio annuale di infarto miocardico (IM) è stato dello 0,72% per il gruppo dabigatran 110 mg e 0,74% per il gruppo con dabigatran 150 mg rispetto allo 0,53% per il gruppo warfarin. Questo dimostra che warfarin ha un maggiore effetto nella riduzione dell'IM. La dispnea è stata inoltre più frequente nel gruppo di pazienti riceventi dabigatran (11,8% e 11,3% rispettivamente nel gruppo dabigatran 110 mg e nel gruppo dabigatran 150 mg) rispetto a warfarin (5.8%).¹²

Conclusioni

Warfarin e acenocumarolo sono indubbiamente i farmaci più utilizzati nella prevenzione dell'FA. Ci domandiamo: dabigatran potrebbe sostituirli? Non ancora! Poiché sebbene si sia mostrato come un farmaco competitivo grazie al suo minore rischio emorragico e alla sua maggiore prevenzione di stroke ed eventi tromboembolici, tuttavia presenta costi elevati, assenza di un antidoto in caso di sovradosaggio e soprattutto maggiore rischio di sviluppo di IM.

Bibliografia

1. Fuster V, Ryd'en LE, Cannom DS, et al.: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in collaboration with the European Heart Rhythm

- Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-e354.
2. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphiol N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666-672.
 3. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: Implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-716.
 4. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-241.
 5. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995;98:476-484.
 6. Eikelboom JW, Weitz JI. A replacement for warfarin: the search continues. *Circulation* 2007;116:131-133.
 7. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al.: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): A randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
 8. Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:52-60.
 9. Wiene W, Stassen JM, Priepe H, Ries UJ, Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2007;98:155-162.
 10. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
 11. 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;361:1139-1151.
 12. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med* 2009;361:1200-1202.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Centro di Diagnostica Cardiovascolare
del Dott. Dato Achille Giuseppe & C. s.a.s.
Via Libertà, 98
95047 Paternò (CT)
Tel. e Fax: +39095841188