Ximelagatran: troppo presto per pensionare warfarin

Data 09 febbraio 2005
Categoria cardiovascolare

Ximelagatran è un inibitore diretto della trombina che in futuro potrebbe essere usato in alternativa al warfarin nella fibrillazione atriale non valvolare e nella trombosi venosa profonda. Tuttavia non è ancora il momento di mandare in pensione il warfarin per la necessità di ulteriori verifiche sulla sicurezza del ximelagratan.

In un primo studio , denominato THRIVE (Thrombin Inhibitor in Venous Thromboembolism) sono stati arruolati 2489 pazienti affetti da trombosi venosa profonda, randomizzati al trattamento standard (enoxaparina seguita da warfarin con target INR tra 2 e 3) oppure ximelagatran 36 mg due volte al giorno. Dopo un follow-up di 6 mesi il rischio di recidiva di TVP fu del 2,1% nel gruppo ximelagatran e del 2% nel gruppo di controllo; il rischio di emorragie gravi fu rispettivamente dell'1,3% e del 2,2% mentre quello di morte di 2,3% vs 3,4%. Per contro l'aumento delle transaminasi si verificò nel 9,6% del gruppo ximelagatran vs 2% nel gruppo controllo. Anche gli eventi coronarici furono più frequenti nel gruppo ximelagatran (0,8% vs 0,08%). Gli autori concludono che ximelagatran è equivalente al trattamento standard nella TVP. L'aumento degli indici epatici richiede però un monitoraggio frequente della terapia mentre la possibilità che ximelagatran sia gravato da una maggior percentuale di eventi coronarici richiede ulteriori studi.
Nel secondo studio detto SPORTIF V (Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation) sono stati reclutati 3922 pazienti con fibrillazione atriale cronica e almeno un altro fattore di rischio per stroke, randomizzati a warfarin (target INR tra 2 e 3) oppure a ximelagatran 36 mg due volte al giorno. Dopo un follow-up di 20 mesi vennero valutati la frequenza di stroke e di eventi embolici, che fu simile nei due gruppi (1,6% per ximelagatran e 1,2% per warfarin). Anche la mortalità totale e la percentuale di emorragie gravi fu simile tra i due trattamenti mentre emorragie minori furono meno frequenti con ximelagatran. Un aumento delle transaminasi si verificò nel 6% dei pazienti del gruppo ximelagatran. In questo gruppo un paziente sviluppò una necrosi epatica e un altro morì per un'emorragia gastrointestinale.

Fonte:
1) JAMA. 2005 Feb 9;293:681-689.
2) JAMA. 2005 Feb 9; 293:690-698.

Commento di Renato Rossi
Ximelagatran, a differenza del warfarin, ha un effetto antitrombotico immediato ed è completamente eliminato dai reni in 12 ore. Inoltre può essere somministrato in dosi fisse senza necessità di monitoraggio coagulativo. In studi precedenti ximelagatran, si è dimostrato più efficace dell'eparina a basso peso molecolare nella prevenzione del tromboembolismo venoso dopo artroprotesi (Lancet 2002; 360: 1441-47). Inoltre associato all'asa si è dimostrato superiore all'asa da solo nelle sindromi coronariche acute (Lancet 2003; 362: 789-97). Il primo studio in pazienti con fibrillazione atriale (SPORTIF III Lancet 2003; 362: 1691-1698) aveva randomizzato 3410 pazienti con fibrillazione atriale non valvolare a ximelagatran (36 mg bid) o warfarin (taget INR tra 2 e 3). L'end-point esaminato (stroke ed embolismo sistemico) si verificò nel 2.3% del gruppo ximelagatran e nel 3.3% del gruppo warfarin (differenza non significativa). Lo studio era in aperto ed è durato, in media, 17.4 mesi. Gli episodi di sanguinamento maggiori erano simili nei due gruppi, quelli minori sono stati più frequenti nel gruppo warfarin. Lo studio SPORTIF V era già stato reso pubblico all'American Heart Association Scientific Sessions di Orlando nel novembre 2003. Praticamente è identico al precedente ma è in doppio cieco. Sommati insieme i risultati dei due studi nella fibrillazione atriale mostrano che ximelagatran e warfarin si equivalgono: la percenuale di stroke o embolismo sistemico è stata del 2.5% con entrambi i farmaci. Dovremo sostituire il warfarin con questo nuovo farmaco? In realtà ximelagatran mostra alcuni problemi di sicurezza a livello epatico e per ora non sappiamo se si tratti di un effetto di poca importanza. Desta inoltre qualche preoccupazione l'aumento degli eventi coronarici rispetto alla terapia standard evidenziato dallo studio THRIVE. Giova ricordare che nel settembre 2004 un panel di esperti della FDA ha espresso dubbi circa l'efficacia e la sicurezza di ximelagatran soprattutto per l'uso a lungo termine per i possibili effetti tossici a livello epatico (Medscape Medical News, 2004 sept 13. al sito internet: www.medscape.com). Sarà opportuno attendere i risultati di ulteriori studi prima di mandare in pensione il glorioso warfarin.

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 24/11/2026 alle ore 6:16 | Pagina 1 di 1