Ritiro definitivo dello ximelagatran a livello mondiale

Data 16 febbraio 2006
Categoria cardiovascolare

Ximelagatran inibitore diretto della trombina proposto come alternativa al warfarin è stato definitivamente ritirato a livello mondiale per tossicità epatica.

La ditta produttrice Astra Zeneca ha annunciato il ritiro a livello mondiale di ximelagatran, inibitore diretto della trombina che rappresentava la speranza di una alternativa al warfarin. Il motivo del ritiro è la comparsa di una severa epatotossicità in un uomo, che prendeva parte ad un trial, avvenuta dopo 35 giorni di assunzione del farmaco. Ximelagratan è attualmente commercializzato in Germania, Portogallo, Svezia, Finlandia, Norvegia, Islanda, Austria, Danimarca, Francia, Svizzera, Argentina e Brasile e si calcola che siano circa 400 i pazienti in trattamento e circa 600 quelli che assumono il farmaco nell'ambito di qualche trial clinico. La ditta produttrice ha in cantiere una molecola simile, sigla AZD0837, che si spera non sia gravata dai problemi che hanno caratterizzato ximelagratan.

Fonte: Medscape - Reuters Health

Commento di Luca Puccetti e Renato Rossi

La registrazione di Ximelagratan era stata rifiutata nel 2004 dalla FDA proprio per preoccupazioni circa la sicurezza a livello epatico. Infatti problemi di tossicità erano emersi già negli studi clinici che avevano mostrato, nel complesso, un'efficacia non superiore rispetto al warfarin. I vantaggi di ximelagatran erano principalmente quelli di non dover effettuare una sorveglianza dell'INR, come è necessario per il warfarin, attività anticoagulante rapida e minori interferenze farmacologiche. 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 alcuni studi ximelagatran, si è dimostrato più efficace dell'eparina a basso peso molecolare nella prevenzione del tromboembolismo venoso dopo artroprotesi (1). Associato all'asa si è dimostrato superiore al solo asa nelle sindromi coronariche acute (2). Un primo studio in pazienti con fibrillazione atriale (SPORTIF III - 3) 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 era verificato 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 stati simili nei due gruppi, quelli minori erano stati più frequenti nel gruppo warfarin. Lo studio SPORTIF V (4) è praticamente identico allo SPORTIV III, 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, ma ximelagatran aveva mostrato alcuni problemi di sicurezza a livello epatico. Nello studio THRIVE (Thrombin Inhibitor in Venous Thromboembolism (5) l'aumento delle transaminasi si verificò nel 9,6% del gruppo ximelagatran vs 2% nel gruppo controllo. Nello studio SPORTIF V l'aumento delle transaminasi si verificò nel 6% dei pazienti del gruppo ximelagatran ed un paziente sviluppò una necrosi epatica. Destava inoltre qualche preoccupazione anche l'aumento degli eventi coronarici rispetto alla terapia standard evidenziatosi proprio nello studio THRIVE.

Bibliografia
1. Lancet 2002; 360: 1441-47
2. Lancet 2003; 362: 789-97
3. Lancet 2003; 362: 1691-1698
4. JAMA 2005; 293:690-698
5. JAMA 2005;293:681-689