Dabigatran: è davvero finita per il warfarin?

Data 18 settembre 2009
Categoria cardiovascolare

Il dabigatran alla dose di 150 mg due volte al dì è risultato più efficace rispetto a warfarin nel ridurre l'incidenza di stroke in pazienti con fibrillazione atriale , ma sono stati più frequenti gli infarti.

Il dabigatran è stato testato a due dosi vs warfarin in un trial in aperto nei cofronti del warfarin in pazienti con fibrillazione atriale (AF) ad elevato rischio di ictus.
Lo studio è stato condotto presso 951 centri in 44 paesi, arruolando 18113 pazienti con FA (età media 71 anni) ed almeno un ulteriore fattore di rischio per ictus.
Il trial è stato condotto in cieco, ma solo per quanto concerne il confronto tra due diverse dosi di dabigatran (110 mg o 150 mg due volte al giorno) e in paerto nei pazienti trattati con warfarin somministrato con un target di INR di 2- 3 con un singolo controllo mensile. La terapia con basse dosi di aspirina (<100 mg/die) o altri antiaggreganti era permessa. L'ASA o equivalenti sono stati assunti da circa un quinto dei pazienti in trattamento con dabigatran e dal 17% di quelli trattati con warfarin. Il follow-up è stato di 2 anni e ben il 99% dei pazienti ha completato 2 anni di follow-up. L'end point primario era l'incidenza di stroke o di tromboembolia.

Lo studio è del tipo di non inferiorità. L'outcome primario è stato del 1.69% per anno nel gruppo warfarin, 1.53% per anno nel gruppo trattato con dabigatran 110 mg (relative risk con dabigatran, 0.91; 95% intervallo di confidenza , da 0.74 a 1.11; P<0.001 per la non inferiorità) e 1.11% per anno nel gruppo trattato con dabigatran 150 mg (relative risk, 0.66; 95% CI, da 0.53 a 0.82; P<0.001 per la superiorità).
I tassi di emorragie maggiori sono stati 3.36% per anno nel gruppo warfarin, 2.71% per anno nel grupppo dabigatran 110 mg (P=0.003) e 3.11% per anno nel gruppo dabigatran 150 mg (P=0.31)..
I tassi di ictus emorragico sono risultati dello 0.38% per anno in gruppo warfarin, 0.12% per anno nel gruppo dabigatran 110 mg (P<0.001) e 0.10% per anno con dabigatran 150 mg (P<0.001).
La mortalità è risultata del 4.13% per anno nel gruppo warfarin, 3.75% per anno con dabigatran 110 mg (P=0.13) e 3.64% per anno con dabigatran 150 mg (P=0.051).

Conclusioni Gli autori concludono che nei pazienti con fibrillazione atriale, il dabigatran somministrato alla dose di 110 mg è risultato associato a tassi di ictus ed embolia sistemica simili a quelli rilevati con il warfarin con un tasso di emorragie gravi inferiore. Il Dabigatran somministrato alla dose di 150 mg è risultato associato con più bassi tassi di ictus ed embolia sistemica rispetto al warfarin, con tassi simili di emorragie maggiori.

Fonte: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Medicine 2009; DOI:10.1056.NEJM0a0905561

Commento di Luca Puccetti

Sembrerebbe che sia arrivato il momento della pensione per il buon, vecchio warfarin. Fino ad ora, nonostante vari tentativi, nessun farmaco aveva dimostrato di poter competere con il vecchio leone. Certo, la terapia con il warfarin cambia tutto, il paziente spesso deve cambiare dieta, è costretto ad effettuare controlli periodici, deve embricare la terapia con eparina in caso di interventi chirurgici. Dunque non sono pochi gli inconvenienti che pone la terapia con warfarin tanto che solo la metà circa dei pazienti potenzialmente candidati al trattamento lo effettua.

Per questo sono stati effettuati molti tentativi per cercare un farmaco che possa soppiantare il warfarin e che soprattutto non necessiti di controlli dello INR.
Il dabigatran etexilato è un profarmaco che in vivo viene rapidamente metabolizzato a dabigatran, la forma attiva ad effetto antitrombinico. L'emività è di circa 12 ore, l' escrezione è renale all 80% circa e dunque la modalità di somministrazione più opportuna è in due dosi quotidiane. Formalmente lo studio recensito era di non inferiorità e dunque sia la dose di 110 mg di dabigatran che quella 150 mg hanno raggiunto l'end point predefinito. Altrettanto formalmente occorre notare che:

- lo studio vs warfarin era in aperto

- la superiorità rispetto al warfarin della dose a 100 mg non è stata raggiunta

- ragionando sui numeri grezzi su circa 6000 pazienti per gruppo ci sono stati 14 ictus in meno nel gruppo 110 mg vs warfarin (171 vs 185)e 63 in meno con la dose 150 mg (122 vs 185)

- la diminuzione è soprattutto da attribuire alla diminuzione degli ictus emorragici (dabigatran 110 mg 14; dabigatran 150 mg 12; warfarin 45)

- la mortalità non è risultata significativamente diversa tra i 3 gruppi sfiorando la significatività in favore del dabigatran 150 mg (3,6% vs 4, 1% RR 0.88 IC 95% 0,77-1 p 0.05)

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 16/11/2026 alle ore 15:5 | Pagina 1 di 2

- un numero maggiore di pazienti trattati con dabigatran 150 mg ha subito un IMA rispetto al gruppo warfarin e tale aumento ha sfiorato la significatività (0,7% vs 0,5% RR 1.38 IC 95% 1-1.91 p 0.048)

- un numero superiore di pazienti trattati con dabigatran ha sospeso lo studio per dispepsia rispetto a quelli trattati con warfarin.

- le emorragie maggiori sono state meno frequenti con dabigatran, ed ancora una volta il vantaggio si è verificato sulle emorragie intracraniche (dabigatran 0.2% vs warfarin 0.7% RR 0.4 95%IC 0.27-0.60 p 0.001), tuttavia le emorragie gastrointestinali sono state più frequenti nel gruppo dabigatran 150 mg vs warfarin 1.5% vs 1% RR 1.5 95% IC 1.19-1.89 p 0.001

Dunque possiamo concludere che il dabigatran rappresenta un'alternativa importante al warfarin. Occorrerà vedere se in taluni gruppi sia vantaggioso ancora il warfarin come ad esempio nei pazienti a rischio di IMA. Inoltre permangono questioni aperte come ad esempio la mancanza di antidoto che può creare problemi in alcune circostanze. Ancora, occorrerà sapere se sarà possibile embricare la terapia con eparina nei casi in cui sia necessario sospendere la terapia con dabigatran, se sia necessario ancora persistere con il warfarin in caso di cardioversione e poi, naturalmente occorrerà valutare anche il costo e valutare approfonditamente la tollerabilità gastroenterica che potrebbe essere importante in alcune categorie di pazienti come ad esempio chi deve assumere antinfiammatori . Infatti la co-somministrazione di PPI può ridurre l'assorbimento del dabigatran anche se non sembra aver inciso dal punto di vista clinicosull'efficacia.

A livello europeo il farmaco è attualmente registrato per la prevenzione del tromboembolismo nei pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva maggiore del ginocchio o dell'anca.

Si consiglia di consultare il sito EMEA per la scheda tecnica:

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/emea-combined-h829it.pdf

e il report del CHMP dell'Emea:

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-en6.pdf