Dabigatran per il tromboembolismo venoso

Data 10 dicembre 2009
Categoria cardiovascolare

Nello studio RE-COVER dabigatran si è dimostrato efficace come il warfarin per il trattamento del tromboembolismo venoso acuto, con un profilo di sicurezza simil

In questo studio randomizzato in doppio cieco, di non inferiorità, sono stati arruolati 2.539 pazienti con tromboembolismo venoso acuto, trattati inizialmente per 9-11 giorni con un anticoagulante per via parenterale. In seguito i partecipanti sono stati trattati con dabigatran
alla dose di 150 mgx2/die (n= 1274) oppure warfarin con target INR tra 2 e 3 (n= 1265).
L'endpoint primario era l'incidenza a sei mesi di tromboembolismo venoso sintomatico e i decessi specifici correlati. Endpoints di sicurezza comprendevano i sanguinamenti, le sindromi coronariche acute, altri eventi avversi e i test di funzionalitàepatica.
L'endpoint primario si verificò in 30 pazienti del gruppo dabigatran (2,4%) e in 27 del gruppo warfarin (2,1%). L'hazard ratio del dabigatran risultava essere 1,10 (0,65 - 1,84) con p < 0,001 per il margine prespecificato di non inferiorità.
Sanguinamenti maggiori si verificano in 20 pazienti (1,6%) del gruppo dabigatran e in 24 del gruppo warfarin (1,9%): HR 0,82; 0,45-1,48. Considerando tutti i sanguinamenti, questi si verificarono in 205 pazienti del gruppo dabigatran (16,1%) e in 277 del gruppo warfarin (21,9%): HR 0,71; 0,59-0,85.
Non si registrarono differenze tra i due gruppi per quanto riguarda i decessi, le sindromi coronariche acute e le alterazioni dei tests epatici. Eventi avversi che portarono ad interruzione del trattamento si ebbero nel 9,0% del gruppo dabigatran e nel 6,5% del gruppo warfarin (p = 0,05).
Gli autori concludono che il dabigatran, per il trattamento del tromboembolismo venoso acuto, è efficace come il warfarin ed ha un profilo di sicurezza simile, con il vantaggio di poter essere usato a dosi fisse, senza necessità di monitoraggio laboratoristico.

Fonte:

Schulman S et al. for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2009 Dec 10; 361: 2342-2352

Commento di Renato Rossi

Dabigatran è un inibitore diretto della trombina che ha il vantaggio, rispetto all'eparina, di poter essere somministrato per via orale e, rispetto al warfarin, di non richiedere il monitoraggio laboratoristico.
Per il momento il farmaco è stato autorizzato per la prevenzione primaria del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca e del ginocchio.
In due studi è stata paragonato ad enoxaparina 40 mg s.c./die e si è dimostrato non inferiore.
Nel primo studio si trattava di pazienti sottoposti ad artroprotesi d'anca , nel secondo di pazienti operati di artroprotesi di ginocchio .
In un terzo studio dabigatran si è rivelato meno efficace dell'enoxaparina nella prevenzione del tromboemebolismo venoso in pazienti operati di artroprotesi di ginocchio. Tuttavia in quest'ultimo trial l'enoxaparina veniva usata a 30 mg sc x 2/die, secondo lo schema usato negli USA ma non in Europa.
In un quarto studio di non inferiorità dabigatran (alla dose di 110 mgx2/die e di 150 mgx2/die) è stato confrontato al warfarin per lo prevenzione dello stroke in oltre 18.000 pazienti con fibrillazione atriale. L'endpoint primario (stroke e tromboembolismo) non differiva tra i due farmaci per la dose di dabigatran di 110 mg x2/die (RR dabigatran versus warfarin 0,91; 0,74-1,11). Per la dose di 150 mgx2/die il rischio relativo era a favore di dabigatran (RR 0,66; 0,53-0,82). Le emorragie maggiori furono del 3,36% per anno nel gruppo warfarin, del 3,11% nel gruppo dabigatran 150 mgx2 (differenza non significativa) e del 2,71% nel gruppo a 110 mgx2 (differneza significativa rispetto al warfarin: p = 0,003). La mortalità è risultata simile nei tre gruppi, anche se si sfiorava la significatività a favore di dabigatran 150 mg versus warfarin (RR 0,88; 0,77-1,00; p = 0,05). Da notare che in quest'ultimo studio si è registrato un maggior numero di infarti nel gruppo dabigatran 150 mg rispetto al warfarin, al limite della significatività statistica (RR 1,38; 1,00-1,91; p = 0,048). Inoltre un maggior numero di pazientiha sospeso lo studio rispetto al warfarin per la comparsa di disturbi digestivi. Le emorragie sono state meno frequenti nel gruppo dabigatran, soprattutto per una minor incicenza di emorragie intracraniche (RR 0,4; 0,27-0,60), anche se le emorragie intestinali sono state più frequenti con l'inibitore diretto della trombina a 150 mg: RR 1,5; 1,19-1,89.
Arriva ora lo studio RE-COVER, recensito in questa pillola, che ha confrontato dabigatran con warfarin in pazienti con tromboembolismo venoso acuto. Il confronto è finito sostanzialmente alla pari per quanto riguarda le recidive di TEV e i decessi, mentre vi è stata una minor incidenza di emorragie totali nel gruppo dabigatran. Però le emorragie gravi non differivano tra i due gruppi.
Come concludere provvisoriamente? Come si può osservare leggendo i risultati degli studi disponibili esistono, per il nuovo farmaco, luci ed ombre. Sicuramete il dabigatran si presenta come un farmaco promettente sia per il

tromboembolismo venoso (prevenzione primaria e secondararia) sia per la prevenzione dello stroke nella fibrillazione atriale. Ha il grande vantaggio, rispetto al warfarin, di poter essere somministrato a dosi fisse e non richiede, pertanto, il monitoraggio laboratoristico. Tuttavia saranno necessari altri RCT che ne valutino appieno le dosi ottimali, l'efficacia in confronto al warfarin ed alle eparine a basso peso molecolare oltre che a fondaparinux, la sicurezza nel lungo termine.

Referenze

1. Eriksson BI et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2007; 370:949-955.
2. Eriksson BI et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL, randomized trial. J Thromb Haemost 2007; 5:2178-2185
3. The RE-MOBILIZE Writing Commette. Oral thrombin inhibitor dabigatarn etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J Arthroplasty 2009; 24: 1-9.
4. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4771