Rischio di infarto miocardico e inibitori diretti della trombina

Data 01 dicembre 2013
Categoria cardiovascolare

Il dabigatran è stato associato ad un rischio di infarto miocardico (IM) più elevato rispetto al warfarin. Non è noto se il rischio aumentato di IM sia da attribuire unicamente al dabigatran, sia un evento avverso comune ad altri inibitori diretti della trombina (DTI) somministrati per via orale, o sia un effetto protettivo del warfarin nei confronti dell'IM.

Per valutare questo problema, gli autori del presente lavoro, ricercando sistematicamente su MEDLINE, hanno realizzato una metanalisi di trials clinici randomizzati che paragonavano i DTI orali con warfarin per qualsiasi indicazione con end point IM dopo la randomizzazione. E' stata, inoltre, realizzata una seconda metanalisi sulla prevenzione dello stroke da fibrillazione atriale con anticoagulanti alternativi rispetto a warfarin con end point IM dopo la randomizzazione. Sono stati identificati 11 trials (39.357 pazienti) che avevano paragonato warfarin ai DTI (dabigatran, ximelagatran, e AZD0837).

Risultati:

In questi trials, i pazienti trattati con DTI orali avevano maggiore probabilità di sperimentare un IM rispetto alla controparte trattata con warfarin (285 di 23.333 vs 133 di 16.024, odds ratio 1.35, 95% intervallo di confidenza da 1.10 a 1.66, p = 0.005). Nell'analisi secondaria, sono stati identificati 8 studi (69.615 pazienti) che paragonavano il warfarin con gli anticoagulanti alternativi compresi gli inibitori del fattore Xa, i DTI, l'aspirina e il clopidogrel. Non vi era vantaggio significativo nel tasso di IM con l'uso di warfarin vs gli altri farmaci di paragone (odds ratio 1.06, 95% IC da 0.85 a 1.34, p = 0.59).

Limitazioni ammesse dagli autori:

1. Questa è una metanalisi che ha soprattutto lo scopo di generare un'ipotesi su trials nei quali l'IM non era un end point primario.
2. Lo studio è stato limitato dal numero di studi inclusi: nel paragone tra inibitori della trombina e warfarin, vi erano solo 11 studi analizzati. Sebbene il trial RE-LY avesse un peso relativo del 62%, l'analisi di influenza ha svelato che il risultato della metanalisi era significativo anche senza i dati dello studio RE-LY.
3. Si avevano informazioni limitate circa gli eventi IM in trials singoli screenati che includevano il tempo dell'evento. Nel trial Exanta Used to Lessen Thrombosis (EXULT), I dati di IM non erano stati divulgati in pubblicazioni originali, ma erano stati estratti da un report della Food and Drug Administration. Il trial Dabigatran With or Without Concomitant Aspirin compared with Warfarin alone in patients with nonvalvular Atrial Fibrillation (PETRO), non incluso in questa analisi, ha riportato 7 casi di angina, dei quali 2 erano stati classificati come sindrome coronarica acuta nei bracci con varie dosi di dabigatran paragonati a nessun evento ischemico nel braccio warfarin.
4. La definizione di IM, angina, o sindrome coronarica acuta non era stata prespecificata nel disegno del trial.

Gli autori concludono che i loro dati suggeriscono che i DTI orali sono associati ad aumentato rischio di IM. Questo aumentato rischio sembra essere un effetto di classe di questi farmaci, non un fenomeno specifico del dagabitran o un effetto protettivo del warfarin. Questi risultati supportano la necessità di una maggiore sorveglianza post marketing dei DTI orali e di altri nuovi farmaci anticoagulanti.
Sono imperativi studi futuri su ciascuna classe di antitrombotici per chiarire in maniera inequivocabile, e dati disaggregati su tutti i tipi eventi avversi trombo embolici compreso l'IM a tutte la fasi di sviluppo.

Fonte:

Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors. Artang R. Am J Cardiology 2013 Sep 25. pii: S0002-9149(13)01709-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.027.

Riferimenti:

http://www.pillole.org/public/aspnuke/pdf.asp?print=news&pID=4816
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5186

Commento di Patrizia Iaccarino

All'assenza di antidoto sembra aggiungersi, con ulteriori dati, la conferma di un'aumentata incidenza di IMA in pazienti trattati con DTI, il che impone al medico una maggiore attenzione soprattutto ai pazienti a rischio di reinfarto o con comorbidità per CAD. Ancora una volta è da sottolineare l'importanza della sorveglianza post marketing, nella quale il medico di medicina generale può ritenersi attore principale, e della segnalazione di eventi avversi.