

## Nuovi anticoagulanti orali: evidenze disponibili su efficacia e sicurezza

### Premesse

I pazienti con fibrillazione atriale (FA) presentano un aumentato rischio di stroke. Gli antagonisti della vitamina K sono i farmaci capaci di indurre una riduzione, anche di 2/3, del rischio di stroke. Accanto al vantaggio dell'efficacia e della somministrazione per via orale, questi farmaci presentano però l'inconveniente sia di una stretta finestra terapeutica sia di molteplici interazioni farmacologiche e alimentari sia di insorgenza di gravi casi di emorragia<sup>1</sup>.

Uno studio effettuato dai ricercatori dell'Università di Toronto su una popolazione di 125.195 pazienti, trattati con warfarin, durante un periodo di tempo prestabilito, ha permesso di calcolare un tasso di sanguinamento maggiore (definito come qualunque accesso in ospedale dovuto all'emorragia) pari a 3,8% anno-per-



sona<sup>2</sup>. Tale percentuale, nei pazienti al di sotto dei 75 anni, scende al 2,9% anno/persona e sale al 4,6% nei pazienti over 75. L'emorragia gastrointestinale con il 62% dei casi rappresenta in questo studio la principale causa di ricovero ospedaliero<sup>2</sup>.

Sembra quindi naturale che nel corso degli anni si siano cercati nuovi anticoagulanti orali alternativi al warfarin e che recentemente siano state introdotte in commercio 3 nuove molecole: dabigatran etexilato (inibitore diretto della trombina), rivaroxaban e apixaban (inibitori del fattore Xa).

Importanti studi sperimentali di fase III (ARISTOTLE, ROCKET-AF e RE-LY) hanno dimostrato la non inferiorità, in termini di efficacia, sia nei casi di stroke sia nei casi di embolia sistemica da parte dei nuovi anticoagulanti orali rispetto al warfarin.

### I risultati dei trial clinici

ARISTOTLE (apixaban versus warfarin) è un trial randomizzato in doppio cieco, il cui obiettivo è stato quello di determinare se l'apixaban fosse non inferiore al warfarin nella riduzione dello stroke sia di tipo ischemico sia emorragico nonché nella riduzione dell'embolia sistemica in pazienti affetti da FA e con un fattore di rischio addizionale per lo stroke. I risultati hanno dimostrato una riduzione dello stroke e dell'embolia sistemica del 21%, una riduzione dei sanguinamenti maggiori del 31% ed infine una riduzione della mortalità dell'11%<sup>3</sup>.

ROCKET-AF (rivaroxaban versus warfarin) è un trial multicentrico, randomizzato in doppio cieco, il cui obiettivo è stato quello di stabilire, in pazienti con precedenti episodi di TIA o stroke ischemico, se l'efficacia e la sicurezza del rivaroxaban, in confronto con il warfarin, fossero superiori a quanto osservato nei pazienti senza casi precedenti di stroke o TIA, facenti parte della popolazione dello studio.

Questo trial ha dimostrato la non inferiorità del rivaroxaban rispetto al warfarin nella prevenzione dei casi di stroke o embolie sistemiche in pazienti con FA non valvolare, che erano a rischio di tromboembolismo. Il rivaroxaban, dai risultati ottenuti, sembrerebbe essere una valida alternativa al trattamento con warfarin nella prevenzione di stroke ricorrente così come nello stroke iniziale, in quanto diminuisce la frequenza dei casi di emorragia intracranica e sanguinamento fatale<sup>4</sup>.

RE-LY (dabigatran versus warfarin) è un trial randomizzato che ha messo a confronto 2 dosi standard di dabigatran (110 o 150 mg BID) con il warfarin per stabilire la non inferiorità del primo rispetto al secondo, nella prevenzione degli eventi tromboembolici in pazienti affetti da FA non valvolare. Alla dose di 110 mg BID il dabigatran ha presentato simile efficacia rispetto al warfarin nella prevenzione dello stroke e dell'embolia sistemica, ma un minor tasso di sanguinamenti maggiori. Alla dose di 150 mg BID

invece dabigatran è stato associato ad un minor numero di eventi di stroke ed embolia sistemica rispetto al warfarin ma simile frequenza di sanguinamenti maggiori<sup>5</sup>.

*Nonostante i vari studi clinici proclamino la non inferiorità dei nuovi anticoagulanti orali rispetto al warfarin, rimane in sospeso la questione su quale dei nuovi farmaci sia più efficace e sicuro.*

### Analisi di confronto indiretto tra i nuovi anticoagulanti orali

Recentemente su BMJ<sup>6</sup> è stata pubblicata un'analisi di confronto indiretto basata sui risultati complessivi dei trial clinici sopra descritti. Obiettivo primario è stato quello di confrontare efficacia e sicurezza di apixaban, dabigatran etexilato (per entrambe le dosi) e rivaroxaban, così come di rivaroxaban e dabigatran etexilato (per entrambe le dosi), ponendo particolare attenzione alla popolazione studiata nella prevenzione secondaria (pazienti con precedenti episodi di ictus). Obiettivo secondario è stato invece quello di effettuare la stessa analisi di confronto indiretto nella coorte di prevenzione primaria.

Il dabigatran (150 mg BID) è stato associato ad una significativa riduzione della mortalità vascolare. Per tutti gli altri confronti non sono state osservate differenze. Inoltre non sono state osservate differenze apparenti negli eventi cardiaci tra pazienti con o senza episodi precedenti di infarto del miocardio, e i benefici complessivi in termini di riduzione di eventi di stroke e di

sanguinamenti maggiori hanno di gran lunga superato le piccole differenze assolute nei casi di infarto del miocardio a seguito del trattamento con dabigatran. Il sanguinamento maggiore e il sanguinamento intracranico erano meno comuni con il trattamento con dabigatran (110 mg BID) rispetto al trattamento con rivaroxaban. Quando il rivaroxaban è stato confrontato con il dabigatran (110 mg BID), quest'ultimo ha mostrato una minore efficacia nella prevenzione di stroke invalidante/fatale ed è stato associato con un minor numero di casi di infarti del miocardio. Non è stata osservata alcuna sostanziale differenza in termini di sicurezza ed efficacia tra dabigatran (150 mg BID) e il rivaroxaban. Nonostante i limiti di uno studio basato su un confronto indiretto, non sono state trovate differenze statisticamente significative tra i 3 anticoagulanti orali<sup>6</sup>.

### I dati di farmacovigilanza post-marketing

Sebbene i risultati dei trial clinici di confronto con warfarin siano promettenti e a favore di una maggiore sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali, bisogna comunque considerare che questi ultimi sono stati commercializzati da breve tempo e che ci sono pertanto poche informazioni provenienti dal mondo 'reale'.

Ovviamente quando si impiegano questi farmaci, bisogna porre particolare attenzione a soggetti affetti da insufficienza renale cronica o acuta, all'età e al peso del paziente, alla presenza di condizioni cliniche e/o di comorbidità che predispongono al san-

## Migliorare la sicurezza della chemioterapia

Il contributo di un percorso di farmacovigilanza in oncoematologia

A cura di  
Giuliana Muti  
Mauro Venegoni

Il Pensiero Scientifico Editore



## Migliorare la sicurezza della chemioterapia

Il contributo di un percorso di farmacovigilanza in oncoematologia

di **Giuliana Muti e Mauro Venegoni**

La gravità della patologia iatrogena e una migliore conoscenza dei profili di sicurezza dei farmaci, soprattutto dei chemioterapici utilizzati nei trattamenti oncoematologici, sono aspetti importanti, a volte sottovalutati, della farmacovigilanza.

Coinvolgere i clinici nella valutazione e nella riflessione sugli effetti indesiderati da farmaci è pertanto l'obiettivo che si è posto il Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Lombardia avviando il progetto FarmaRel, in sinergia con reti di medici già organizzate e con la Rete Ematologica Lombarda.

Il volume presenta alcuni contributi teorici e numerosi casi clinici raccolti nel corso della realizzazione del progetto: un materiale interessante e ricco di spunti, certamente strategico per migliorare appropriatezza ed efficacia delle cure.

Numero verde 800-259620

[www.pensiero.it](http://www.pensiero.it)

guinamento (per esempio, l'uso concomitante di farmaci come FANS, acido acetilsalicilico, etv., che possono incrementare il loro potenziale di anticoagulazione).

In questi ultimi anni si è susseguita, da parte delle Agenzie Regolatorie, una serie di "black box warning" (segnalazioni di pericolo). Durante il trattamento con apixaban o rivaroxaban sono stati segnalati casi di eventi trombotici alla sospensione del trattamento e/o durante switch a warfarin in pazienti portatori di FA. Nei trattati con rivaroxaban sono stati inoltre osservati casi di ematomi in sede spinale ed epidurale durante procedure di tipo anestesiológico (anestesia epidurale, puntura lombare).

Nel gennaio 2013 l'AIFA<sup>7</sup> ha pubblicato una Nota informativa importante, concordata con l'EMA, sull'uso controindicato di dabigatran in pazienti portatori di protesi valvolari cardiache che richiedono trattamento anticoagulante. Nei pazienti dell'immediato post-operatorio i sanguinamenti maggiori si sono manifestati soprattutto come versamenti pericardici emorragici.

Nel settembre 2013<sup>8</sup> è stata pubblicata un'altra nota informativa dalle sopra citate autorità regolatorie sulla necessità di prestare particolare attenzione ai fattori di rischio di sanguinamento eventualmente presenti nel paziente prima di iniziare il trattamento con uno dei nuovi anticoagulanti orali.

Sempre nel mese di settembre 2013 è stato pubblicato un lavoro sul *New England Journal of Medicine*<sup>9</sup>, nel quale si confermava il trend negativo di dabigatran versus warfarin nei pazienti fibrillanti portatori di valvole meccaniche cardiache.

### Limiti delle nuove terapie anticoagulanti

L'utilizzo di anticoagulanti orali è caratterizzato da alcuni limiti importanti. Non esistono al momento antidoti specifici disponibili per contrastare gli eventi avversi imputabili all'uso di dabigatran, rivaroxaban ed apixaban, sebbene durante gli studi pre-clinici siano stati utilizzati gli anticorpi monoclonali ricombinanti<sup>10</sup>. Farmaci ad attività procoagulante non specifica, quali il concentrato di complesso protrombinico attivato e non attivato (PCC) e il fattore VIIa ricombinante, sono stati utilizzati per la gestione dei casi di sanguinamento maggiore<sup>11</sup>. Inoltre questi farmaci sono controindicati in pazienti affetti da grave insufficienza renale definita come clearance della creatinina (CrCl) calcolata con la formula di Cockcroft-Gault <30 ml/min nei trial RE-LY e ROCKET AF e <25 ml/min nel trial ARISTOTLE<sup>12</sup>. Tali farmaci inoltre, pur non modificando i comuni parametri emocoagulativi di laboratorio, producono comunque uno stato di anticoagulazione.

### Conclusioni

Alla luce di tutte queste informazioni, i nuovi anticoagulanti orali rappresentano un importante progresso nella gestione del delicato equilibrio tromboembolico/emorragico dei pazienti affetti

da FA cronica. Presentano un indice terapeutico maggiore rispetto al warfarin e allo stesso tempo sono caratterizzati da una maggiore maneggevolezza nella gestione clinico-terapeutica.

In particolare l'apixaban, nel modello prospettico (Markov decision-analysis) presentato sulla rivista *Stroke*<sup>13</sup>, sembra possedere il miglior profilo cost-effectiveness per QALY (Quality-Adjusted Life-Years). QALY è un'unità di misura che combina insieme durata e qualità della vita. Ulteriori e più ampi studi saranno comunque necessari per confermare il profilo favorevole cost-effectiveness dei tre nuovi anticoagulanti orali utilizzando, nella pratica clinica, scale valutative (score) per definire meglio il delicato bilanciamento tra rischio trombo-embolico da una parte (CHADS<sub>2</sub> stroke risk score) ed emorragico dall'altro (HAS-BLED hemorrhage risk score). In particolare tale valutazione è importante in specifici sottogruppi di pazienti (anziani over 80, fragili, affetti da IRC, o con particolare rischio emorragico), al fine di ottimizzare la scelta terapeutica per singolo paziente.

### Valeria Pizzimenti e Antonio Santangelo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università degli Studi di Messina

### BIBLIOGRAFIA

- Gage BF, Eby C, Milligan PE, Banet GA et al: Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thromb Haemost* 2004; 91: 87-94.
- Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM et al: Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2012; 185(2): E121-127.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365: 981-992.
- Graeme J, Patel MR, Stevens SR et al: Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet* 2012; 11: 315-322.
- Stefan H, Oldgren J, Yang S et al: Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012; 125: 669-676.
- Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T et al: Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012; 345: e7097.
- [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/\\_pradaxa\\_ii-44\\_dhpc\\_portale\\_aifa.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/_pradaxa_ii-44_dhpc_portale_aifa.pdf)
- [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii\\_aifa\\_implementation\\_IT.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_aifa_implementation_IT.pdf)
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *NEJM* 2013; 369: 1206-1214.
- van Ryn J, Litzenburger T, Waterman A et al: Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antibody selective to dabigatran in in vitro and in vivo models *JAm Coll Cardiol* 2011; 57 (14s1): E1130.
- Ghanny S, Warkentin TE, Crowther MA: Reversing anticoagulant therapy. *Cur Drug Discov Technol* 2012; 9: 143-149.
- Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1): 31-41.
- Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE Jr, Malone DC: Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 2013; 44: 1676-1681.