

Fibrillazione atriale in paziente a elevato rischio trombotico: quale terapia?

Gabriele Dell'Era

Cardiologia 1, AOU Maggiore della Carità, Novara

Introduzione

Lo studio RE-LY costituisce una pietra miliare nello sviluppo clinico di dabigatran. Lo studio, randomizzato, ha confrontato, per un periodo complessivo di 2 anni, l'efficacia di warfarin e due dosi di dabigatran (150 e 110 mg) in più di 18.000 pazienti con fibrillazione atriale (FA) pregressa a rischio di ictus, dimostrando la non inferiorità rispetto a warfarin di entrambe le dosi di dabigatran in termini di incidenza di ictus o embolismo sistemico (endpoint primario).

Nello specifico, nel braccio di pazienti in trattamento con dabigatran 150 mg si è avuta una riduzione statisticamente significativa di ictus ed embolia sistemica, sanguinamenti intracranici e pericolosi per la vita rispetto al braccio dei pazienti in trattamento con warfarin; simili i tassi di emorragia maggiore.

Nel braccio di pazienti in trattamento con dabigatran 110 mg è risultato un tasso simile di ictus ed embolia sistemica rispetto al braccio di pazienti in trattamento con warfarin, e una riduzione significativa dei sanguinamenti maggiori, pericolosi per la vita e intracranici [1].

I pazienti che hanno completato lo studio RE-LY nei due bracci di trattamento con dabigatran hanno avuto accesso allo studio RELY-ABLE, che ha permesso di valutare il rischio cumulativo dopo un periodo mediano di trattamento di 4,6 anni fino a un massimo di 6,7 anni (follow-up RE-LY+RELY-ABLE). I risultati dello studio RELY-ABLE hanno dimostrato che i tassi annualizzati di tutti gli endpoint sono rimasti costanti senza problemi aggiuntivi in termini di sicurezza del trattamento nel lungo periodo [2].

I risultati di efficacia del trattamento con dabigatran sono stati confermati in varie tipologie di pazienti da numerose sotto-analisi della popolazione dello studio RE-LY (per es. sotto-analisi basate sui punteggi CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc, pazienti naïve o no al trattamento con antagonisti della vitamina K, tipo di FA, presenza di comorbidità quali diabete, ipertensione, anemia, ictus pregresso, condizioni diverse di funzionalità renale ecc.). I risultati di queste sotto-analisi supportano l'utilizzo di dabigatran in un'ampia varietà di situazioni cliniche, caratterizzate da diversi gradi di rischio trombotico

Indirizzo per la corrispondenza:

Gabriele Dell'Era

e-mail: gdellera@gmail.com

Accettato: 20/07/18 – Pubblicato online: 24/10/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

ed emorragico, così come dalla presenza di diverse comorbilità [1]

Situazione clinica iniziale

Paziente di 79 anni, affetto da circa 20 anni da ipertrofia cardiaca post-ipertensiva (FE 40%, classe funzionale conservata, asintomatica), vasculopatia carotidea e periferica.

A 75 anni il paziente era sottoposto a terapia con anticoagulante orale (dicumarolico) per insorgenza di FA recidivante, quindi cronicizzata.

Nel 2010 subiva un intervento neurochirurgico per ematoma subdurale spontaneo. Dimesso in terapia eparinica a basso peso molecolare (LMWH) a dosaggio terapeutico, dopo un mese andava incontro a recidiva e subiva un nuovo intervento. Dopo la dimissione si riavviava la terapia con LMWH, che veniva proseguita per 3 anni, con sostanziale asintomaticità fino allo sviluppo di piastrinopenia (valori oscillanti tra 50.000 e 60.000 piastrine), a seguito della quale LMWH era sostituita con fondaparinux (2,5 mg/die) con ripristino della conta piastrinica.

Approccio terapeutico

Dopo valutazione collegiale con il neurochirurgo, il rischio trombotico del paziente veniva ritenuto più elevato rispetto a quello emorragico: si decideva quindi di prescrivere un anticoagulante orale, strategia preferita alla chiusura dell'auricola. La chiusura dell'auricola, per quanto attraente, richiede infatti un periodo di doppia anti-aggregazione piastrinica, associata a un elevato rischio emorragico, seguito da anti-aggregazione semplice associata a un rischio di emorragia intracranica non inferiore rispetto ai nuovi anticoagulanti orali (NOAC) [3]. Considerando l'età del paziente, l'elevato rischio emorragico e la presenza di insufficienza renale cronica (IRC) moderata (clearance oscillante tra 40 e 50 ml/min), si optava per dabigatran al dosaggio

di 110 mg × 2/die, proseguito per 3 anni in assenza di eventi emorragici.

Nel 2016, in seguito ad alcuni episodi di pre-sincope e alla comparsa di segni di iniziale scompenso in un quadro di difficile controllo della frequenza (fasi bradi-aritmiche spiccate e fasi tachiaritmiche in risposta alla riduzione della terapia bradicardizzante), il paziente era sottoposto ad ablazione della giunzione AV e impianto di pacemaker CRT, con ottimale controllo della frequenza ventricolare e preservazione della qualità di vita.

A gennaio 2017, in seguito alla lieve riacutizzazione dello scompenso in occasione di un episodio bronchitico, si somministrava un diuretico per os. La terapia in atto da allora comprende: furosemide 100 mg, spironolattone 37 mg, dabigatran 110 mg × 2/die, bisoprololo 2,5 mg, irbesartan 150 mg, tamsulosina 0,4 mg.

Discussione

Il caso presentato rappresenta un esempio di utilizzo di dabigatran a lungo termine, dettato da ragioni di sicurezza in un paziente a elevato rischio emorragico: come dimostrato dal trial RE-LY, dabigatran 110 mg/die assicura la stessa prevenzione degli eventi cerebrali ottenibile con warfarin (**Figura 1**) ma con una minore incidenza di sanguinamenti (**Tabella 1**) [1].

Nel caso del paziente descritto, a elevato rischio sia trombotico sia emorragico, la scelta di dabigatran si è rivelata vincente anche nel lungo periodo. Come dimostrato infatti dal trial RELY-ABLE, il profilo di efficacia e sicurezza di dabigatran si mantiene sostanzialmente invariato anche a lungo termine, garantendo un'adeguata protezione dalla recidiva di eventi ischemici (**Figura 2**) e dallo sviluppo di eventi emorragici (**Figura 3**), più marcata rispettivamente con il dosaggio di 150 e 110 mg [2].

Per quanto riguarda le possibili precauzioni richieste dalla presenza di IRC di grado moderato, una sotto-analisi dello studio RE-LY ha confermato l'efficacia e la sicurezza di entrambe le dosi

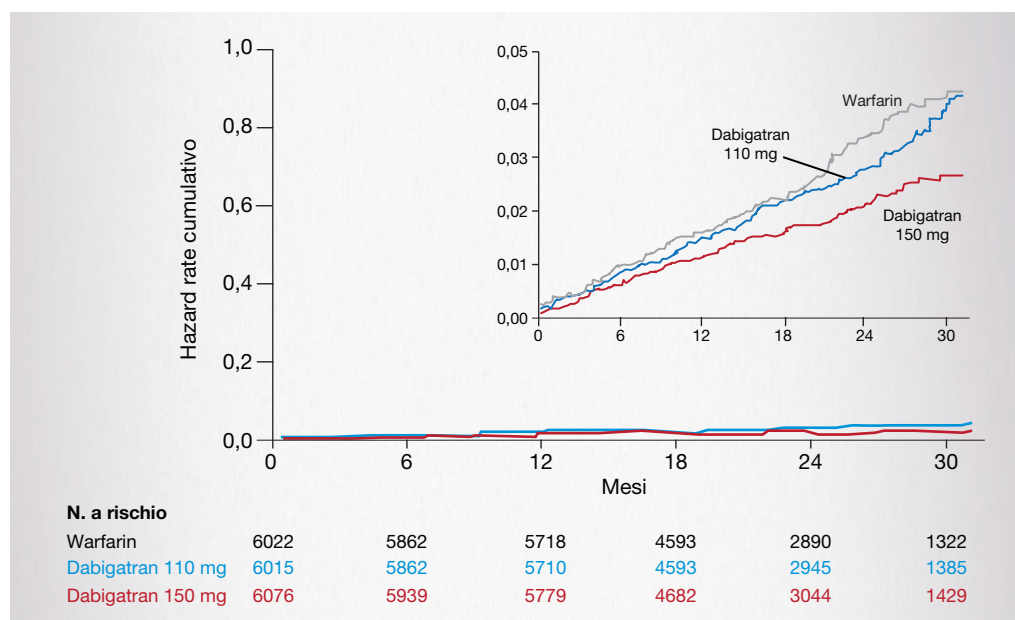


Figura 1. Rischio cumulativo di ictus o embolismo sistemico (endpoint primario) in base al gruppo di trattamento con dabigatran o warfarin (modificata da [1]).

Tabella 1. Endpoint di sicurezza in base al trattamento con dabigatran o warfarin (modificata da [1]). IC, intervallo di confidenza

Evento	Dabigatran 110 mg		Dabigatran 150 mg		Warfarin		Dabigatran 110 mg vs warfarin		Dabigatran 150 mg vs warfarin	
	N. paz.	%/anno	N. paz.	%/anno	N. paz.	%/anno	Rischio relativo (IC95%)	P	Rischio relativo (IC95%)	P
Sanguinamento maggiore pericoloso per la vita	322	2,71	375	3,11	397	3,36	0,80 (0,69-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,31
non pericoloso per la vita	145	1,22	175	1,45	212	1,80	0,68 (0,55-0,83)	<0,001	0,81 (0,66-0,99)	0,04
gastrointestinale†	198	1,66	226	1,88	208	1,76	0,94 (0,78-1,15)	0,56	1,07 (0,9-1,29)	0,47
Sanguinamento minore	133	1,12	182	1,51	120	1,02	1,10 (0,86-1,41)	0,43	1,50 (1,19-1,89)	<0,001
Sanguinamento maggiore o minore	1566	13,16	1787	14,84	1931	16,37	0,79 (0,74-0,84)	<0,001	0,91 (0,85-0,97)	0,005
Sanguinamento intracranico	1740	14,62	1977	16,42	2142	18,15	0,78 (0,74-0,83)	<0,001	0,91 (0,86-0,97)	0,002
Sanguinamento extracranico	27	0,23	36	0,30	87	0,74	0,31 (0,20-0,47)	<0,001	0,40 (0,27-0,60)	<0,001
Beneficio clinico netto‡	299	2,51	342	2,84	315	2,67	0,94 (0,80-1,10)	0,45	1,07 (0,92-1,25)	0,38
	844	7,09	832	6,91	901	7,64	0,92 (0,84-1,02)	0,10	0,91 (0,82-1,00)	0,04

†Il sanguinamento gastrointestinale poteva essere pericoloso o non pericoloso per la vita. ‡Il beneficio clinico netto si riferiva a: ictus, embolismo sistemico, embolia polmonare, infarto miocardico, morte o sanguinamento maggiore.

di dabigatran anche nei pazienti con diversi gradi di compromissione della funzionalità renale (**Figura 4**) [1].

Conclusioni

Il positivo profilo di efficacia e sicurezza di dabi-

gatan 110 mg × 2/die, emerso dagli studi clinici, si è confermato nel caso clinico del paziente descritto, in cui l'utilizzo di dabigatran al dosaggio inferiore ha consentito di proteggere il paziente dal rischio trombotico, senza comportare un aumento del rischio emorragico di per sé elevato, e senza ripercussioni sulla funzionalità renale già moderatamente compromessa.

Figura 2. Rischio cumulativo di ictus o embolismo sistemico nei pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con dabigatran 110 o 150 mg (modificata da [2]). bid, 2 volte al giorno; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza

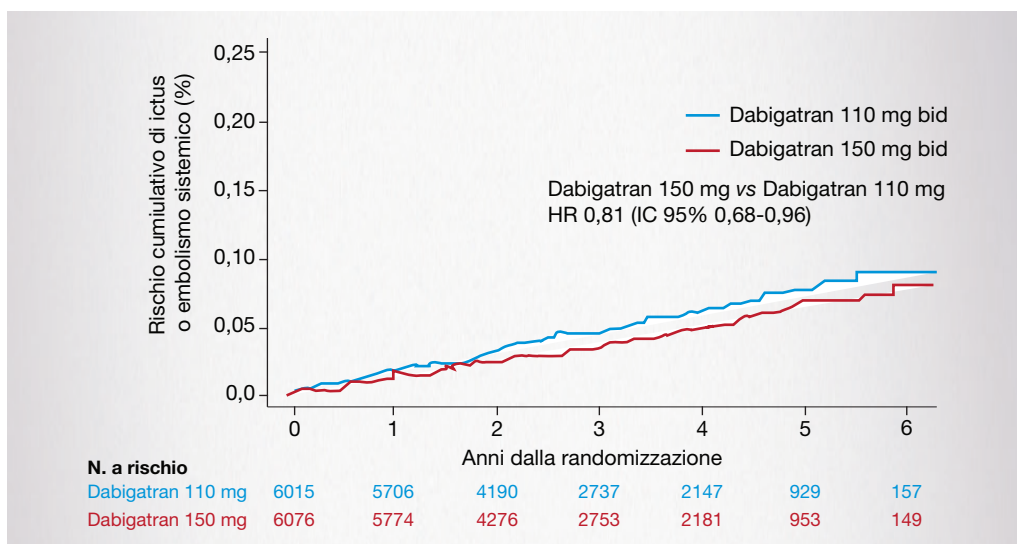


Figura 3. Rischio cumulativo di sanguinamenti maggiori nei pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con dabigatran 110 o 150 mg (modificata da [2]). bid, 2 volte al giorno; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza

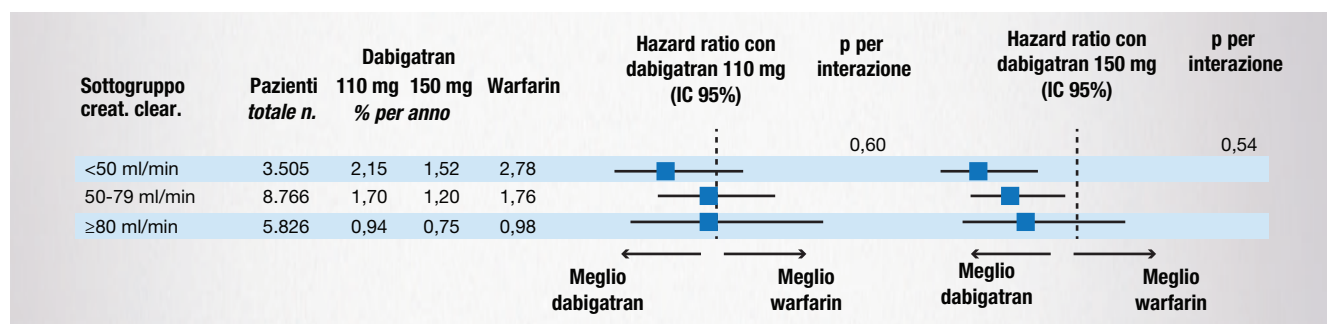
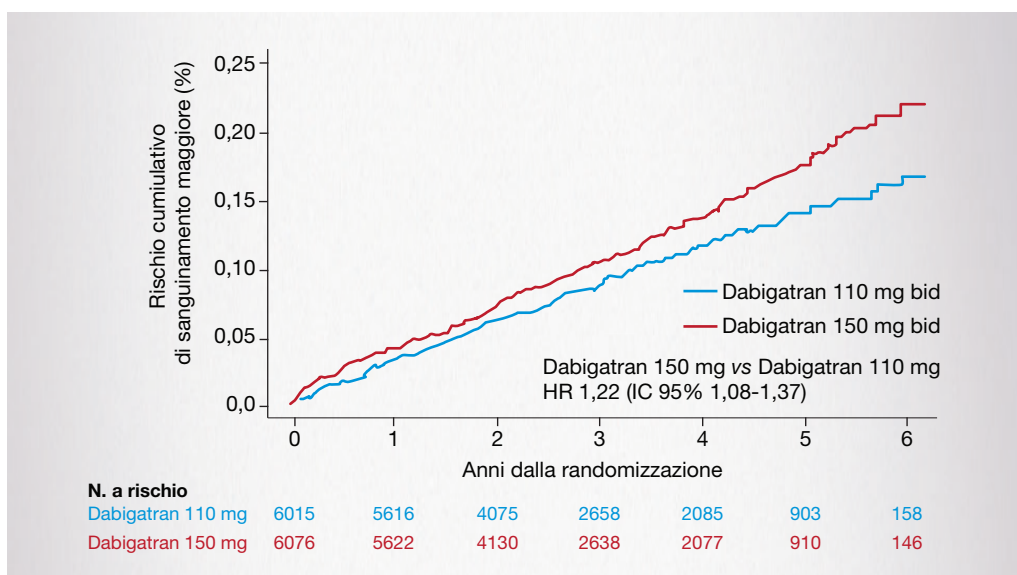


Figura 4. Sotto-analisi dei risultati dello studio RE-LY in base al grado di compromissione della funzionalità renale (modificata da [1]). creat.clear., creatinina clearance; IC, intervallo di confidenza

Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Boehringer Ingelheim.

Il dott. G. Dell'Era dichiara di non avere conflitti di interesse in relazione all'articolo pubblicato.

Bibliografia

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
2. Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J et al. Long-term evaluation of dabigatran 150 vs. 110 mg twice a day in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18:973-8.
3. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke.* 2012 Dec;43(12):3291-7.