- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:27:46

Lo studio RE-LY

Giuseppe Di Pasquale[1], Giulia Magnani[2], Diego Ardissino[2]

[1]U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna, [2]U.O. di Cardiologia, Dipartimento Cardiopolmonare, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedale Maggiore", Parma

(G Ital Cardiol 2010; 11 (4): 263-268)

Background. Il warfarin riduce il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale ma di contro aumenta il rischio di emorragie e la terapia è difficile da attuare. Il dabigatran è un nuovo inibitore diretto orale della trombina.

Metodi. In questo studio di non inferiorità, 18 113 pazienti con fibrillazione atriale e rischio di ictus sono stati randomizzati in cieco a dabigatran al dosaggio di 110 o 150 mg 2 volte al giorno o a warfarin a dosi aggiustate somministrato in aperto. Il follow-up medio è stato di 2.0 anni. L'endpoint primario era costituito dall'incidenza di ictus ed embolia sistemica.

Risultati. L'incidenza dell'endpoint primario è stata dell'1.69%/anno nel gruppo warfarin contro l'1.53%/anno nel gruppo dabigatran 110 mg (rischio relativo con dabigatran 0.91; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.74-1.11; p <0.0.001 per non inferiorità) e l'1.11%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg (rischio relativo 0.66; IC 95% 0.53-0.82; p <0.001 per superiorità). L'incidenza di emorragie maggiori è stata del 3.36%/anno nel gruppo warfarin contro il 2.71%/anno nel gruppo dabigatran 110 mg (p = 0.003) e il 3.11%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg (p = 0.31). L'incidenza di ictus emorragico è stata dello 0.38%/anno nel gruppo warfarin contro lo 0.12%/anno nel gruppo dabigatran 110 mg (p <0.001) e lo 0.10%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg (p <0.001). L'incidenza di mortalità è stata del 4.13%/anno nel gruppo warfarin contro il 3.75%/anno nel gruppo dabigatran 110 mg (p = 0.13) e il 3.64%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg (p = 0.051).

Conclusioni. Nei pazienti con fibrillazione atriale, il dabigatran somministrato alla dose di 110 mg è risultato associato ad una incidenza di ictus ed embolia sistemica simile a quella riscontrata nei pazienti del gruppo warfarin, a fronte di una minore incidenza di emorragie maggiori. Il dabigatran al dosaggio di 150 mg rispetto al warfarin è risultato associato ad una minore incidenza di ictus ed embolia sistemica a parità di incidenza di emorragie maggiori. [N Engl J Med 2009; 361: 1139-51]

© 2010 AIM Publishing Srl

Il Dr. Giuseppe Di Pasquale è stato coordinatore italiano dello studio RE-LY e per questo incarico ha ricevuto un onorario da parte di Boehringer Ingelheim.

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Di Pasquale

U.O. di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Largo B. Nigrisoli, 2
40133 Bologna
E-mail:
giuseppe.dipasquale@ausl.bo.it

Dr. Diego Ardissino

U.O. di Cardiologia
Dipartimento Cardiopolmonare
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedale Maggiore"
Via Gramsci, 14
43100 Parma
E-mail:
dardissino@ao.pr.it

Il punto di vista di Giuseppe Di Pasquale

La terapia anticoagulante orale (TAO) con warfarin costituisce il *gold standard* per la prevenzione dell'ictus e delle tromboembolie sistemiche nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) e la sua elevata efficacia è ampiamente dimostrata da molteplici trial clinici randomizzati e metanalisi[1,2]. Numerose sono tuttavia le limitazioni della TAO che la rendono una terapia difficile da attuare sia per il medico che per il paziente: lentezza nell'inizio e termine dell'effetto, ampia variabilità dose-risposta, farmacodinamica età-dipendente, interazioni multiple con altri farmaci e con gli alimenti, variabilità delle dosi giornaliere del warfarin, ampie fluttuazioni dell'*international normalized ratio* (INR). In sintesi, la regolazione del dosaggio del warfarin è complessa e non è facile mantenere il paziente nello stretto range di INR 2.0-3.0 raccomandato dalle linee guida.

Nella pratica clinica questo si riflette in un ampio sottoutilizzo della TAO ed in un significativo numero di interruzioni del trattamento. Meno del 50% dei pazienti con indicazioni alla TAO sono effettivamente trattati e nei soggetti anziani il sottoutilizzo della TAO è ancora maggiore; molti pazienti inoltre interrompono il trattamento, soprattutto entro 3 mesi dal suo inizio. Infine, la qualità dell'anticoagulazione è inadeguata in molti pazienti: un'analisi di metaregressione di studi recenti ha dimostrato che il tempo trascorso nel range terapeutico (*time in therapeutic range*, TTR) corrispondente a valori di INR 2.0-3.0, è mediamente del 64%[3]. Ampie variazioni dell'INR sono state riportate in due trial clinici recenti della TAO nella FA; sebbene il TTR medio fosse 65%, un terzo dei pazienti aveva un TTR <60%[4]. Uno studio recente condotto nel Galles ha riportato che il 51% dei pazienti con FA sottoposti a TAO per oltre il 50% del tempo del trattamento ha valori di INR oltre il range terapeutico[5].

Al di fuori del contesto dei trial clinici e degli studi osservazionali, nel mondo reale, il TTR è verosimilmente ancora più basso e report provenienti da database amministrativi hanno riportato anche valori di TTR del 29%[6,7].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:27:46

In considerazione delle numerose limitazioni della TAO, la ricerca clinica negli ultimi 15 anni si è indirizzata alla valutazione di strategie terapeutiche alternative al warfarin a dosi aggiustate in funzione dell'INR[8]. Una serie numerosa di trial ha confrontato con il warfarin a dosi aggiustate regimi terapeutici alternativi di più agevole somministrazione. Tutti gli studi finora eseguiti avevano avuto un risultato negativo per netta inferiorità del nuovo regime terapeutico (aspirina[1]; mini-dosi fisse di warfarin ± aspirina testata negli studi SPAF III[9], AFASAK II[10] e MIWAF[11]; associazione clopidogrel + aspirina testata nello studio ACTIVE W[12]), eccesso di emorragie (pentasaccaride idraparinux somministrato sottocute una volta alla settimana nello studio AMADEUS[13]), oppure per epatotossicità nonostante la dimostrazione di una non inferiorità rispetto al warfarin (studi SPORTIF III[14] e SPORTIF V[15] con ximelagatran) (Tabella 1).

Infine, anche la strategia del controllo del ritmo, mediante cardioversione e profilassi antiaritmica della FA, ha dimostrato di non garantire una protezione tromboembolica sufficiente qualora non sia accompagnata dalla TAO, come evidenziato dallo studio AFFIRM[16] e da una metanalisi di tutti i trial randomizzati di confronto tra controllo della frequenza e controllo del ritmo[17].

Lo studio RE-LY[18] costituisce la prima dimostrazione di un'alternativa efficace e sicura e di più agevole somministrazione rispetto al warfarin (Figura 1). Il trial ha dimostrato che nei pazienti trattati con il nuovo inibitore diretto orale della trombina dabigatran etexilato alla dose di 150 mg x 2 l'incidenza annuale di ictus ed embolie sistemiche è stata significativamente inferiore del 34% rispetto al warfarin, con una incidenza simile di emorragie maggiori. Nei pazienti trattati con dabigatran al dosaggio di 110 mg x 2, l'incidenza annuale di ictus ed embolie sistemiche è stata simile a quella riscontrata con il warfarin, ma con un'incidenza significativamente più bassa di emorragie maggiori, in particolare con una riduzione del 74% del rischio di ictus emorragico.

Un dato assolutamente importante è la sovrapponibilità dei risultati del confronto del dabigatran con il warfarin nei pazienti *warfarin-naïve* ed in quelli *warfarin-experienced* che erano rappresentati in percentuale simile all'interno del braccio dei pazienti randomizzati alla TAO.

Per la prima volta, a distanza di oltre 50 anni dall'introduzione del warfarin, viene dimostrata l'efficacia e la sicurezza di un nuovo anticoagulante orale nel più ampio trial clinico randomizzato finora condotto in pazienti con FA. I risultati del RE-LY hanno ampiamente superato le più rosee aspettative che erano quelle di dimostrare una non inferiorità del dabigatran nei confronti del warfarin e l'assenza di epatotossicità che nel 2004 aveva portato alla bocciatura dello ximelagatran da parte della Food and Drug Administration ed al suo successivo ritiro dalla commercializzazione.

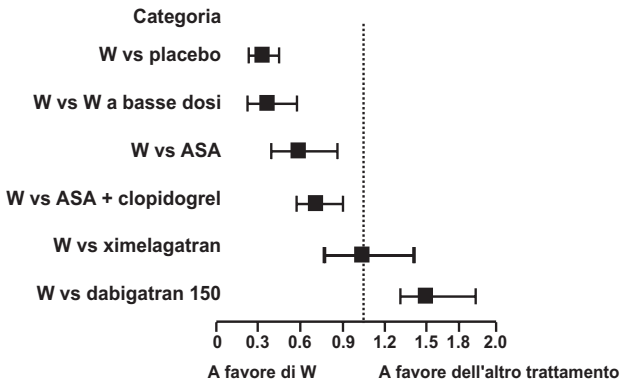

Figura 1. *Efficacia relativa delle terapie antitrombotiche per la prevenzione dell'ictus e delle embolie sistemiche nei trial clinici randomizzati condotti in pazienti con fibrillazione atriale.*
ASA = aspirina; W = warfarin.
Da Camm, modificata, presentazione al congresso 2009 della Società Europea di Cardiologia.

I ricercatori del RE-LY, compresi quelli dei Centri italiani che ho avuto il privilegio di coordinare insieme a Maria Grazia Franzosi, per 2.5 anni hanno atteso con ansia i periodici report del Data Safety Monitoring Board che autorizzavano il proseguimento dello studio e tranquillizzavano riguardo all'esito dei dosaggi centralizzati delle transaminasi, frequentemente richiesti dal protocollo. Il boato che si è sollevato in aula domenica 30 agosto 2009 nel mezzo della presentazione dei risultati del RE-LY al congresso della Società Europea di Cardiologia a Barcellona testimoniava che finalmente era stata dimostrata l'efficacia di una vera innovazione terapeutica nella profilassi antitrombotica della FA.

Non sono molti i trial destinati a determinare un impatto significativo sulla pratica clinica quotidiana. Il RE-LY è si-

Tabella 1. Delusioni nella ricerca di strategie terapeutiche alternative al warfarin a dosi aggiustate (W) nella profilassi tromboembolica della fibrillazione atriale.

Studio	Disegno dello studio	Risultati
8 trial con aspirina[1a]	Aspirina 75-325 mg vs W	Superiorità di W del 38%
SPAF III[9], 1996	W a basse dosi + aspirina vs W	Superiorità di W[b]
AFASAK II[10], 1998	W a basse dosi, W a basse dosi + aspirina vs W	Superiorità di W[b]
MIWAF[11], 1998	W a basse dosi vs W	Superiorità di W[b]
SPORTIF III[14], 2003	Ximelagatran vs W (in aperto)	Non inferiorità di ximelagatran, ma epatotossicità
SPORTIF V[15], 2005	Ximelagatran vs W (in doppio cieco)	Non inferiorità di ximelagatran, ma epatotossicità
ACTIVE W[12], 2006	Clopidogrel + aspirina vs W	Superiorità di W[b]
AMADEUS[13], 2008	Idraparinux vs W	Non inferiorità di idraparinux, ma eccesso di emorragie[b]

[a]metanalisi di 8 trial di confronto aspirina vs warfarin a dosi aggiustate (AFASAK I, 1989; AFASAK II, 1998; Chinese ATAFS, 2006; EAFT, 1993; PATAF, 1999; SPAF II, 1994; Vemmos et al., 2006; WASPO, 2007); [b]interruzione prematura del trial per un'incidenza più elevata di ictus o emorragie con la nuova strategia terapeutica confrontata con warfarin a dosi aggiustate.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:27:46

curamente tra questi. Nel momento in cui, auspicabilmente presto, il dabigatran sarà registrato e disponibile in Italia per l'indicazione della profilassi tromboembolica nella FA, i vantaggi saranno enormi per i medici, il Servizio Sanitario Nazionale e soprattutto i pazienti che già oggi, dopo aver appreso dai media i risultati del RE-LY, ci chiedono di poter essere affrancati dalla schiavitù della TAO. Qualcuno sommessamente paventa anche il timore di uno scenario apocalittico di chiusura dei Centri di sorveglianza della TAO che oggi svolgono un ruolo importante nella gestione dei pazienti anticoagulati.

Il maggior costo del dabigatran rispetto al warfarin non dovrebbe costituire un problema, dal momento che nei costi complessivi dei trattamenti devono essere considerati non solo il costo del farmaco ma anche quelli connessi al monitoraggio della TAO ed alla gestione degli eventi tromboembolici o emorragici, inferiori con il dabigatran rispetto al warfarin. Sono comunque in corso analisi economiche di costo-efficacia specifiche per le diverse realtà nazionali rappresentate nello studio RE-LY.

Prima di accettare che i risultati di un trial vadano a modificare profondamente la pratica clinica, è tuttavia necessario analizzare criticamente anche i possibili punti deboli di un trial. Anche per il RE-LY possono essere evidenziati alcuni punti deboli: il disegno in aperto del trial, la qualità non ottimale del trattamento nel braccio TAO, l'incidenza di interruzione del dabigatran superiore rispetto al warfarin. Non penso tuttavia che queste possibili obiezioni scalfiscano la robustezza e la credibilità dei risultati del RE-LY.

Il RE-LY prevedeva un doppio cieco solo per i due dosaggi del dabigatran mentre la somministrazione del warfarin era in aperto, ma con l'aggiudicazione degli eventi in cieco da parte di un Event Committee che era all'oscuro del tipo di trattamento assegnato. Ma anche la maggioranza dei trial che hanno inequivocabilmente dimostrato la superiorità del warfarin rispetto al placebo erano in aperto (solo il CAFA[19] e lo SPINAF[20] erano in doppio cieco). Inoltre ricordiamoci che i risultati degli studi SPORTIF III[14] in aperto e SPORTIF V[15] in doppio cieco sono andati nella stessa direzione, dimostrando entrambi una non inferiorità dello ximelagatran nei confronti del warfarin.

La qualità del controllo della TAO, con la quale è stato confrontato il dabigatran, non era sicuramente ottimale, dal momento che il TTR era 64%. Tuttavia questo valore è del tutto sovrapponibile a quello riportato in altri studi. È possibile che nei pazienti seguiti presso i Centri di sorveglianza della TAO il TTR possa essere lievemente migliore, ma non certamente nella popolazione complessiva dei pazienti in TAO nel mondo reale. Inoltre il dabigatran ha dimostrato la stessa efficacia nei pazienti *warfarin-naïve* (TTR medio 61%) ed in quelli *warfarin-experienced* (TTR medio 67%). È evidente che i benefici della TAO sono anche in relazione alla qualità del controllo dell'INR, come dimostrato da un'analisi *post-hoc* dello studio ACTIVE W[21], ma realisticamente una soglia *target* del TTR compresa tra il 60% ed il 65% è quella comunemente accettata.

L'incidenza di maggiore interruzione della terapia con dabigatran rispetto al warfarin è stata determinata da disturbi gastrointestinali, in particolare dalla dispepsia che sembra essere in relazione alla formulazione della compressa di dabigatran. Per favorire l'assorbimento di dabigatran è necessario un basso pH e per questo motivo le capsule contengono piccoli *pellet* ripieni di acido tartarico, che potrebbe spiegare l'aumentata incidenza di sintomi dispeptici. È possibile che una nuova formulazione della compressa possa in futuro attenuare in parte questo problema. È inoltre verosimile che al di fuori del contesto di un trial clinico l'incidenza di interruzione della TAO si realizzi in misura significativamente maggiore rispetto a quella osservata nel RE-LY. A tale riguardo, in una *inception cohort* di pazienti anziani con FA Hylek et al.[22] hanno osservato un'incidenza di interruzione della TAO nel primo anno dall'inizio del trattamento nel 26% dei pazienti di età ≥80 anni, nonostante questi fossero seguiti presso un Centro di sorveglianza della TAO.

In conclusione, la solidità dei dati forniti dal RE-LY è assolutamente affidabile per adottare il dabigatran nella pratica clinica non appena il farmaco sarà disponibile, senza necessità di attendere ulteriori conferme di efficacia e sicurezza.

Entro un paio d'anni saranno inoltre disponibili i risultati di altri trial che stanno testando, sempre con l'obiettivo della non inferiorità rispetto alla TAO, altri farmaci anticoagulanti orali, in particolare gli inibitori del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Se auspicabilmente anche questi nuovi studi andranno nella stessa direzione del RE-LY, il definitivo superamento della TAO per la profilassi tromboembolica della FA sarà ancora più a portata di mano.

E allora proviamo ad immaginare i futuri scenari che entro 1 anno si apriranno nell'arena clinica:

1. pazienti con FA di recente riscontro con indicazioni all'anticoagulazione *(warfarin-naïve)*. Penso che in questa categoria di pazienti non si pongano problemi decisionali e che l'anticoagulante di scelta sarà sicuramente il dabigatran. La decisone riguarderà il dosaggio di dabigatran, una scelta da attuare sulla base del profilo di rischio tromboembolico ed emorragico del singolo paziente e soprattutto sulla base di ulteriori elementi che verranno presto resi disponibili attraverso una sottoanalisi specifica in corso dello studio RE-LY;
2. pazienti con FA già in TAO in presenza di specifiche problematiche. Esiste un numero significativo di pazienti in TAO nei quali la qualità del trattamento non è soddisfacente, caratterizzata da ampie fluttuazioni dell'INR, oppure si sono verificati ripetuti eventi emorragici, o ancora esistono difficoltà logistiche per la gestione della terapia. Un tipico esempio è costituito dai pazienti che non sono in grado di recarsi periodicamente ad eseguire i controlli emocoagulativi, per i quali in molte regioni esistono programmi di assistenza domiciliare a gestione infermieristica. Nella nostra provincia di Bologna le gestioni domiciliari della TAO sono circa 2000, costituendo il 15% dei 13 000 pazienti inseriti in un progetto di gestione organizzata della TAO (Network BONTAO). Lo *switch* di questi pazienti dalla TAO al dabigatran comporterebbe un recupero di risorse utilizzabili per altre iniziative, come ad esempio la gestione dello scompenso cardiaco con coinvolgimento infermieristico;
3. pazienti con FA già in TAO in assenza di specifiche problematiche. Può essere ragionevole ipotizzare che nei pazienti con un controllo della TAO affidabile e ben organizzato non ci siano motivi per uno *switch* immediato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:27:46

al dabigatran. Tuttavia non si può non tenere conto delle preferenze del paziente al quale dovrebbero essere correttamente prospettati i vantaggi e gli svantaggi delle due opzioni terapeutiche TAO e dabigatran. Lo studio RE-LY tra i numerosi sottoprogetti ne prevedeva uno sulla qualità della vita; allorché i risultati saranno disponibili avremo un ulteriore aspetto del quale tenere conto nelle scelte terapeutiche;

4. pazienti non eleggibili per la TAO a causa di un elevato profilo di rischio emorragico. Anche se la terapia con dabigatran al dosaggio più basso di 110 mg x 2 si associa ad un'incidenza di emorragie maggiori significativamente più bassa rispetto al warfarin, probabilmente molti di questi pazienti non idonei per la TAO non saranno candidati neppure per il dabigatran che è a tutti gli effetti un anticoagulante.

In conclusione, dopo tante delusioni abbiamo finalmente un'alternativa efficace e sicura alla TAO (e forse più efficace e più sicura) per la profilassi delle tromboembolie nei pazienti con FA. L'impatto in termini di salute pubblica è enorme perché potrà essere offerta una protezione dalla minaccia dell'ictus ad una quota significativa di pazienti con FA che oggi non ricevono la TAO prevalentemente per problemi logistici o di *compliance* inaffidabile. L'auspicabile ampliamento delle indicazioni all'anticoagulazione dovrà comunque accompagnarsi ad un'attenta sorveglianza dei pazienti trattati con il dabigatran. La prescrizione e la conduzione di una terapia anticoagulante, sia essa con warfarin o dabigatran, deve implicare una precisa assunzione di responsabilità da parte del "prescrittore" cardiologo, internista, geriatra, neurologo o medico di medicina generale. La mancanza di necessità di un monitoraggio dei parametri emocoagulativi con il nuovo anticoagulante non significa che il paziente in terapia con dabigatran non debba essere accuratamente sorvegliato da chi è responsabile della prescrizione (di solito lo specialista) e da chi periodicamente la rinnova (medico di medicina generale), analogamente a quanto dovrebbe essere attuato per i pazienti coronarici in doppia antiaggregazione piastrinica.

Bibliografia

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857-67.
2. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2006; 118: 321-33.
3. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systemic review and metaregression. Chest 2006; 129: 1155-66.
4. White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. Arch Intern Med 2007; 167: 239-45.
5. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. Thromb Res 2009; 124: 37-41.
6. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. Arch Intern Med 2000; 160: 967-73.
7. Sarawate C, Sikirica MV, Willey VJ, Bullano MF, Hauch O. Monitoring anticoagulation in atrial fibrillation. J Thromb Thrombolysis 2006; 21: 191-8.
8. Di Pasquale G, Casella G. Antithrombotic strategies for atrial fibrillation: on the threshold of changes? Yes. J Thromb Haemost 2005; 3: 428-32.
9. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet 1996; 348: 633-8.
10. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. Arch Intern Med 1998; 158: 1513-21.
11. Pengo V, Zasso A, Barbero F, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. Am J Cardiol 1998; 82: 433-7.
12. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al, for the ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903-12.
13. Bousser MG, Bouthier J, Buller HR, et al, for the AMADEUS Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2008; 371: 315-21.
14. Olsson SB, for the Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 1691-8.
15. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al, for the SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005; 293: 690-8.
16. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al, for the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825-33.
17. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Arch Intern Med 2005; 165: 258-62.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al, for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51.
19. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 349-55.
20. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 1406-12.
21. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. for the ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. Circulation 2008; 118: 2029-37.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:27:46

22. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007; 115: 2689-96.

Il punto di vista di Giulia Magnani e Diego Ardissino

Avevamo promesso a noi stessi ed ai nostri pazienti che avremmo festeggiato il "pensionamento" della terapia anticoagulante orale con warfarin: troppo imprevedibile negli effetti, troppo difficile da monitorare, troppo rischiosa. Ora che l'occasione è giunta, con la presentazione dei risultati dello studio RE-LY[1], abbiamo realizzato che ci manca la voglia di celebrare. Non siamo entusiasti, perché non vediamo entusiasmo da parte di chi ha disegnato lo studio. Lo studio RE-LY è un trial di fase III, disegnato per dimostrare la non inferiorità del dabigatran etexilato, un inibitore diretto della trombina, rispetto al warfarin, nel prevenire l'ictus e il tromboembolismo sistemico nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare ed almeno un fattore di rischio per ictus. Due diversi dosaggi di dabigatran (110 e 150 mg) somministrati 2 volte al giorno, assegnati in cieco, erano confrontati con warfarin somministrato in aperto. Dopo i controversi risultati dello SPORTIF III[2] e dello SPORTIF V[3], c'era bisogno di un altro studio di fase III con warfarin somministrato in aperto? Quale può essere stata, se non la mancanza di entusiasmo, la ragione per cui, ricercatori estremamente accorti, si sono avventurati in un'esperienza metodologicamente scorretta, avendo la possibilità, con un minimo di dispendio energetico addizionale, di farne un'altra metodologicamente corretta? Lo studio SPORTIF III è stato condotto in Europa ed in Australasia in aperto, mentre lo studio SPORTIF V è stato condotto negli Stati Uniti ed in Canada in doppio cieco. Entrambi gli studi mettevano a confronto warfarin con un inibitore diretto della trombina, lo ximelagatran, nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Nel primo studio in aperto l'analisi dei dati per intenzione di trattamento ha mostrato una superiorità dello ximelagatran nei confronti del warfarin, con una incidenza di ictus ed embolie sistemiche dell'1.6%/anno per lo ximelagatran e del 2.3%/anno per il warfarin. Anche sotto il versante della sicurezza, lo studio in aperto ha mostrato una superiorità dello ximelagatran, con una percentuale di emorragie maggiori e minori del 25.5%/anno, contro il 29.5%/anno per il warfarin. Lo studio SPORTIF V, condotto invece in doppio cieco, non ha rilevato nessuna superiorità dello ximelagatran, confermando la non inferiorità dell'inibitore diretto della trombina, con una percentuale di ictus ed embolie sistemiche dell'1.6%/anno per lo ximelagatran e dell'1.2%/anno per il warfarin. Non vi sono dubbi interpretativi: la comunità cardiologica aspettava così ansiosamente un rimpiazzo della terapia anticoagulante che era disposta, se pur involontariamente, a segnalare con maggiore propensione eventi negativi al warfarin, pur di raggiungere presto l'agognata meta di un nuovo farmaco sostitutivo del presente, ritenuto ormai obsoleto. Né possono i ricercatori che hanno disegnato lo studio RE-LY attenuare l'impatto negativo del disegno in aperto, citando che questo tipo di disegno ha comunque permesso di evidenziare l'inatteso, modesto incremento dell'incidenza di infarto miocardico, nei pazienti trattati con dabigatran. Il *bias* di attribuzione, infatti, si applica solo agli outcome attesi, non è possibile un *overeporting* degli outcome inattesi. L'unico sistema per eliminare l'errore metodologico di una non corretta attribuzione degli eventi resta quello di disegnare gli studi in doppio cieco. L'assegnazione del warfarin in aperto rappresenta quindi uno dei principali limiti metodologici dello studio RE-LY, che purtroppo introduce un *bias* nella segnalazione degli eventi, per una tendenza anche non voluta da parte dei pazienti e soprattutto da parte dei medici, a favorire il farmaco in sperimentazione come il programma SPORTIF insegna (Figura 1).

Due risultati dello studio rendono particolarmente incerto il ruolo sostitutivo del dabigatran nei confronti del warfarin: l'aumentata incidenza di infarto miocardico e di emorragie gastrointestinali. La percentuale di infarto miocardico è stata maggiore in entrambi i gruppi randomizzati a dabigatran (0.72%/anno con dabigatran 110 mg e 0.74%/anno con dabigatran 150 mg) rispetto ai pazienti in terapia con warfarin (0.53%/anno). In studi precedenti anche lo ximelagatran, inibitore diretto della trombina come il dabigatran, era associato ad un incremento del rischio di infarto rispetto al warfarin, in pazienti con trombosi venosa profonda od in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di artroprotesi. Del resto il warfarin si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di infarto miocardico sia nello

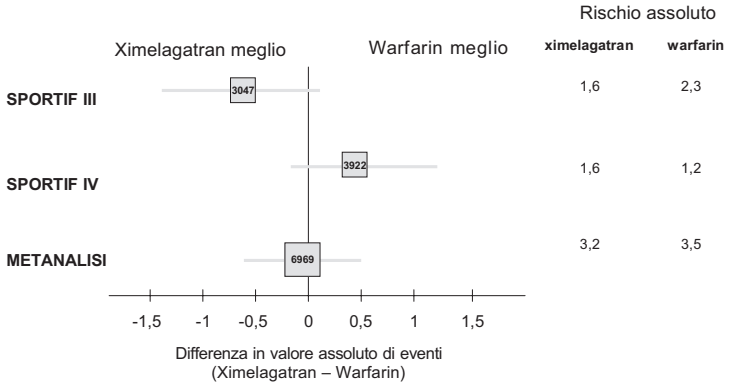

Figura 1. *Programma SPORTIF: analisi primaria secondo il principio dell'intenzione per trattamento.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:27:46

studio WARIS[4] che nello studio WARIS II[5]. Nei pazienti trattati con dabigatran sono state documentate, inoltre, un maggior numero di complicanze gastrointestinali rispetto alla terapia con warfarin: i pazienti che assumevano la dose da 150 mg di dabigatran hanno infatti presentato un numero maggiore di emorragie gastrointestinali; un'importante percentuale di pazienti ha lamentato sintomi dispeptici, in alcuni casi anche molto gravi, che hanno richiesto una sospensione del farmaco a 2 anni nel 20.7% dei pazienti trattati con dabigatran 110 mg, nel 21.2% dei pazienti randomizzati a dabigatran 150 mg e nel 16.6% dei pazienti in trattamento con warfarin. Il dabigatran per essere assorbito necessita di un pH basso, per questo motivo le capsule contengono un *core* di acido tartarico, che può spiegare l'aumentata acidità gastrica ed il conseguente aumento delle emorragie gastrointestinali e dei sintomi dispeptici. Proprio la dispepsia potrebbe motivare l'elevata percentuale dei pazienti che hanno abbandonato lo studio nel secondo anno di follow-up. Il farmaco dabigatran, inoltre, non è privo di interazioni con altri farmaci, come ad esempio gli inibitori della glicoproteina P, quali il verapamil, l'amiodarone ed i macrolidi che qualora cosomministrati possono aumentare l'esposizione sistemica al dabigatran incrementando il rischio emorragico; al contrario gli induttori come la rifampicina e l'iperico ne riducono l'efficacia. Il dabigatran ha una biodisponibilità del 6.5%, l'80% del farmaco somministrato viene escreto al livello renale, con un tempo di emivita che va dalle 12 alle 17h. Per non accumulare farmaco è necessario avere almeno una discreta funzionalità renale, tanto è vero che dallo studio sono stati esclusi i pazienti con una severa compromissione della *clearance* della creatinina, ovvero <30 ml/min. La fibrillazione atriale ha una prevalenza crescente col crescere dell'età, la funzione renale invece decresce col crescere dell'età; come si potrà conciliare queste due opposte tendenze? A parte una severa insufficienza renale, come ci si dovrà comportare con chi invece presenta una *clearance* della creatinina *borderline*? Dovrà essere trattato con cautela e monitorato seriatamente per non generare accumulo di farmaco ed incrementare il rischio emorragico?

Sembra quindi troppo precoce considerare il dabigatran un sostituto *tout court* del warfarin, sebbene i risultati positivi ottenuti con lo studio RE-LY, soprattutto in un'ottica di rischio-beneficio, rappresentino certamente un importantissimo contributo allo sviluppo del trattamento anticoagulante orale e pongano le basi per un radicale cambiamento del trattamento della fibrillazione atriale.

È arrivata l'ora di mettere la bottiglia in fresco, forse non ancora per stapparla.

Bibliografia

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al, for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51.
2. Olsson SB, for the Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 1691-8.
3. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al, for the SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005; 293: 690-8.
4. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1990; 323: 147-52.
5. Iorio A, Guercini F, Ferrante F, Nenci GG. Safety and efficacy of ximelagatran: meta-analysis of the controlled randomized trials for the prophylaxis or treatment of venous thromboembolism. Curr Pharm Des 2005; 11: 3893-918.