

IDARUCIZUMAB NUOVO ANTIDOTO PER IL DABIGATRAN

A cura della Dott.ssa Maria Giulia Alcaro

Il dabigatran è un farmaco appartenente alla classe dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) usato principalmente nella prevenzione dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale e per la prevenzione e il trattamento del tromboembolismo venoso. Dabigatran è l'unico tra i nuovi NAO che agisce inibendo direttamente la trombina. *Il trattamento anticoagulante orale riduce l'incidenza di ictus o di embolia sistemica di circa il 60% nei pazienti con fibrillazione atriale, e l'incidenza di recidiva del tromboembolismo venoso (TEV) in circa il 90% dei pazienti* [1,2]. Tuttavia di notevole impatto clinico è il rischio di emorragie, per quanto non frequenti. **Dal 31 marzo 2016 in Italia è entrato in commercio il primo antidoto del dabigatran l'idarucizumab.** L'idarucizumab è un frammento di anticorpo umanizzato sviluppato per invertire in modo rapido e specifico l'effetto anticoagulante del dabigatran. Strutturalmente simile alla trombina, l'idarucizumab lega il dabigatran, sia in forma libera che in forma legata con un'affinità 350 volte più alta di quella tra il dabigatran e la trombina [1]. L'interazione tra idarucizumab e dabigatran è mediata da interazioni idrofobiche, legami idrogeno ed un ponte salino, permettendo un'elevata affinità di legame ed una costante di dissociazione K_d 2.1 ± 0.6 pM [1]. Il complesso idarucizumab-dabigatran è caratterizzato da una associazione rapida e da una dissociazione estremamente lenta che lo rendono un complesso molto stabile [1, 2].

Nonostante le somiglianze strutturali con la trombina, *l'idarucizumab non si lega ai substrati della stessa come il fattore V, VIII, XIII o fibrinogeno e non presenta attività simile ad essa* [3]. **L'idarucizumab presenta un'emivita di 47 minuti, viene somministrato mediante infusione endovenosa di cinque minuti, e svolge la sua azione complessando il dabigatran e neutralizzando il suo effetto anticoagulante.** L'idarucizumab determina **un'inversione immediata e completa dell'attività anticoagulante del dabigatran** come si evince dalla normalizzazione dei tempi di coagulazione dopo infusione, incluso il tempo di trombina sul plasma diluito dTT), il tempo di ecarina coagulativo (ECT), il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) ed il tempo di trombina (TT) [3]. Successivamente viene degradato nei tubuli renali prossimali e viene eliminato entro 4 ore dalla somministrazione in pazienti con normale funzionalità renale. *In seguito alla somministrazione, mediante infusione, di una dose ≥ 1 gr di idarucizumab, si può riscontrare un aumento transitorio della proteinuria durante le prime 4 ore di eliminazione* [3].

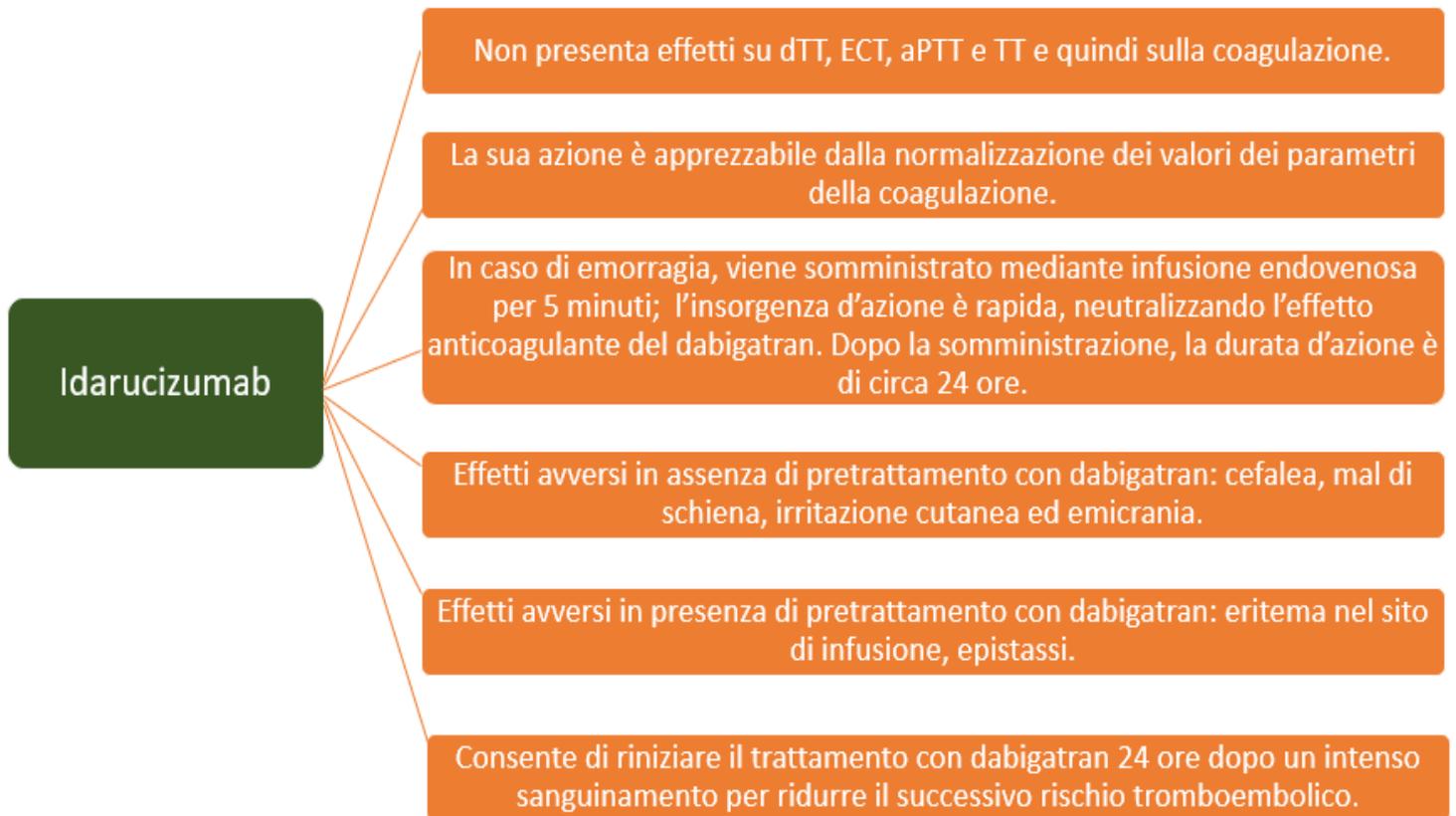
EFFICACIA E SICUREZZA

Il primo studio volto a valutare i parametri farmacocinetici e farmacodinamici di idarucizumab ha coinvolto volontari sani di età compresa tra 18 e 45 anni, tali soggetti sono stati divisi in 13 gruppi ed hanno ricevuto dosi diverse di idarucizumab. Alla fine dello studio le analisi dei campioni di sangue svolte dopo 72 ore dall'ultima infusione di idarucizumab hanno portato alla conclusione che quest'ultimo non presenta effetti su dTT, ECT, aPTT e TT. Pertanto gli autori hanno concluso che **la somministrazione di idarucizumab non ha alcun effetto sui parametri della coagulazione in soggetti sani**. Inoltre sono state osservate reazioni avverse di lieve entità e quelle più comuni sono state **cefalea, irritazione cutanea, mal di schiena, nasofaringite** [3].

In un secondo studio, sempre gli stessi autori hanno valutato gli effetti dell'idarucizumab in pazienti pretrattati con dabigatran due volte al giorno alla dose di 220 mg per tre giorni e al quarto giorno una sola dose di 220 mg. Gli autori analizzando i risultati hanno concluso che l'efficacia dell'idarucizumab è apprezzabile dalla normalizzazione dei valori dei parametri della coagulazione. Inoltre sono stati osservati gli effetti avversi quali **eritema nel sito di infusione, epistassi correlati al trattamento con idarucizumab mentre ematuria ed epistassi sono stati osservati con la sola somministrazione del dabigatran** [3].

Un successivo studio ha arruolato soggetti sani, soggetti con lieve insufficienza renale e soggetti con moderata insufficienza renale, i quali sono stati pretrattati con una dose di dabigatran di 150 o 220 mg due volte al giorno per 4 giorni e successivamente hanno ricevuto l'idarucizumab alla dose di 1, 2 o 5 gr o due dosi di 2.5 g. Età, sesso e funzione renale non hanno avuto alcun effetto sull'efficacia dell'idarucizumab. Tuttavia, **l'insufficienza renale ha determinato un prolungamento dell'emivita di idarucizumab** [3]. Infine un ultimo studio ha analizzato il **ripristino dell'effetto anticoagulante del dabigatran 24 ore dopo il trattamento con l'idarucizumab**. Gli autori hanno concluso che idarucizumab fornisce un'opzione per la rapida inversione della terapia anticoagulante indotta da dabigatran e consente di ripristinare il trattamento con dabigatran 24 ore dopo un intervento chirurgico o dopo un episodio di emorragia di entità moderata per ridurre il successivo rischio tromboembolico [3].

Lo studio **RE-VERSE AD™** [4] ha incluso pazienti trattati con dabigatran, che hanno avuto un sanguinamento non controllato o che ha messo a rischio la vita del paziente (Gruppo A, n=298, 60%), o che hanno avuto necessità di un intervento chirurgico urgente/procedura d'emergenza (Gruppo B, n=196, 40%). **L'inattivazione del dabigatran è risultata evidente subito dopo la somministrazione di idarucizumab e si è mantenuta per 24 ore nella grande maggioranza dei pazienti, indipendentemente da età, sesso, funzionalità renale e concentrazione di dabigatran al basale**.



Bibliografia

1. Giustozzi, M., Verso, M., Agnelli G., Becattini C. J. Reversal of dabigatran-associated bleeding using idarucizumab: review of the current evidence. *Thromb Thrombolysis*, 2017,44,527-535.
2. Reilly, P.A., Van Ryn, J., Grottke, O. Glund, S., Stangier, J. Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: mode of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics, and safety and efficacy in phase 1 subjects. *American Journal of Emergency Medicine*,2014,34,26-32.
3. Gottlieb, M. Khishfe, B. Idarucizumab for the Reversal of Dabigatran. *Annals of Emergency Medicine*,2017, 69,554-558.
4. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377:431-441.