

EFFICACIA E SICUREZZA DELL'ENOXAPARINA

A cura del Dott. Luigi Iannone

INTRODUZIONE

L'enoxaparina (ENOX) è un frammento di eparina a basso peso molecolare, utilizzata come sale di iodio e preparata mediante depolimerizzazione a partire dall'eparina (nello specifico dal suo estere benzilico). Presenta, se paragonata all'eparina, un aumento del rapporto tra attività contro il fattore Xa e quella contro la trombina attivata (IIa), svolge perciò attività antitrombotica senza interferenza con i test della coagulazione utilizzati nella pratica clinica. L'ENOX è somministrata sottocute ed ha indicazioni nel pre e post operatorio nelle patologie tromboemboliche venose (TEV) e nell'emodialisi (dove viene somministrata direttamente nel circuito arterioso). Questo anticoagulante può causare varie reazioni avverse (ADRs): ecchimosi nel sito di somministrazione, trombocitopenia, aumento delle transaminasi ed aumentato rischio di emorragie minori e maggiori. Non è indicata in presenza di endocarditi, trombocitopenie ed alterazioni dell'omeostasi coagulativa; se co-somministrata con altri farmaci quali antinfiammatori non steroidei (FANS), warfarin e destrano bisogna prestare particolare attenzione alle loro interazioni per il rischio di aumento dell'effetto anticoagulante.¹ L'eparina non frazionata (UFH) è il farmaco utilizzato per il regime anticoagulante standard nei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento ST (STEMI) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI). Il suo utilizzo in questi pazienti si basa sul livello di evidenza C delle linee guida della Società Europea di Cardiologia e dell'*American College of Cardiology*. Tuttavia, questa raccomandazione non è basata sui risultati di studi controllati randomizzati (RCT), ma piuttosto sulle esperienze di pratica clinica². Esistono pochi studi disponibili sull'efficacia e la sicurezza dell'ENOX nei pazienti con STEMI sottoposti a PCI ed il suo utilizzo clinico è stato controverso, solo recentemente sono stati analizzati gli RCT che hanno confrontato ENOX con UFH in popolazioni STEMI sottoposte a PCI mediante una revisione sistematica ed una meta-analisi per evidenziare le differenze di efficacia e di sicurezza³.

La revisione⁴ ha incluso solo studi randomizzati con pazienti STEMI sottoposti a PCI primaria. Il periodo di misurazione per i dati di *follow-up* è stata di 30 o 90 giorni e sono stati esclusi tutti gli studi che non rientravano in questo *range* temporale, studi non RCT, studi che coinvolgevano pazienti con angina pectoris stabile o con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento ST (NON-STEMI) o non trattati con PCI. Gli RCT sono stati ricercati da tre revisori in modo indipendente

utilizzando gli stessi parametri. L'*endpoint* primario è stato definito come decesso del paziente od infarto miocardico, mentre l'*endpoint* secondario è stato definito come complicanza emorragica maggiore. Tutti e quattro gli RCT selezionati per la metanalisi hanno riportato il decesso o l'infarto miocardico e solo tre hanno riportato il sanguinamento maggiore come *endpoint*.⁵⁻⁸ Lo screening iniziale degli studi ha ottenuto un totale di 972 riferimenti dai database consultati (*PubMed, Medline ed EMBASE*) ma la meta-analisi ha incluso solo quattro RCT per l'esclusione degli altri studi a causa di: rilevanza degli *endpoint*, studi ripetuti, trial non randomizzati o senza risultati clinici estraibili. I quattro RCT inclusi nella meta-analisi, tutti considerati a basso rischio di *bias*, sono stati *ExTRACT-TIMI 2007*⁸, *FINESSE 2010*⁷, *ATOLL 2011*⁶ e lo studio di *R Welsh et al. 2015*⁵. Gli RCT comprendevano un totale di 5585 pazienti con STEMI sottoposti a PCI. Sono stati tutti inclusi nell'analisi, divisi in 2334 pazienti in trattamento con ENOX e 3251 pazienti con UFH. L'età media della popolazione era simile in tutti i trial, con un periodo medio di *follow-up* di 30 giorni e di 90 per il trial *FINESSE*. I parametri clinici estraibili, sia per i pazienti in trattamento con ENOX che con UFH, tranne che per il trial *ExTRACT-TIMI*, sono stati: età media, uso di tabacco, ipertensione, precedente infarto del miocardio (IM) e diabete mellito.

ANALISI DEGLI OUTCOMES

Rischio di decesso

Il trattamento con ENOX ha evidenziato una diminuzione del rischio relativo del 27% nel tasso di mortalità rispetto al trattamento con UFH. Dei dati sui decessi estratti dai quattro RCT, non c'era quasi nessuna eterogeneità tra i risultati ($P= 0,51$, $I^2 = 0\%$). Il gruppo con ENOX ha mostrato una minore incidenza di decessi rispetto al gruppo UFH in pazienti trattati con PCI per STEMI (OR: 0,74; IC 95%, 0,56-0,97; $P < 0,05$).

Rischio di infarto del miocardio (IM)

Il trattamento con ENOX durante il periodo di *follow-up* ha mostrato una diminuzione del rischio relativo del 21,3% nel tasso di IM rispetto al trattamento con UFH. I pazienti con STEMI sottoposti a

PCI e trattati con ENOX sono stati associati ad un'incidenza di IM significativamente più bassa rispetto a quelli trattati con UFH (OR: 0,74, IC 95%: 0,60-0,90; $P < 0,01$; $I^2 = 0\%$).

Rischio di sanguinamento maggiore

Il trattamento con ENOX, durante il periodo di *follow-up*, ha mostrato una diminuzione del rischio relativo del 19,2% nel tasso di sanguinamenti maggiori rispetto al trattamento con UFH. Tuttavia, non vi è stata alcuna significatività statistica nel sanguinamento maggiore tra gruppi ENOX e UFH (OR: 0,81, IC 95%: 0,53-1,24; $P = 0,33$; $I^2 = 0\%$). Questa metanalisi pare evidenziare come l'uso di ENOX nei pazienti con STEMI sottoposti a PCI sia correlato ad una diminuzione del tasso di decessi ed IM rispetto al trattamento con UFH e che non aumenti l'incidenza delle tipiche complicanze emorragiche maggiori. ENOX è un'eparina a basso peso molecolare e la sua migliore efficacia rispetto ad UFH è basata sulle sue proprietà farmacologiche quali: una maggiore attività sul fattore Xa, che può ridurre la produzione di trombina ed il non legame con le proteine plasmatiche, quindi una risposta anticoagulante più prevedibile rispetto a UFH. Nella meta-analisi, entrambi i gruppi trattati con ENOX e con UFH, avevano un rischio di IM significativamente più alto rispetto al rischio di decesso e la mortalità del gruppo trattato con ENOX è risultata statisticamente inferiore rispetto al gruppo trattato con UFH ($0,05 > P > 0,01$), così come i tassi di IM per il gruppo trattato con ENOX erano statisticamente inferiori a quelli del gruppo trattato con UFH ($P < 0,01$).

Il tasso di complicanze emorragiche maggiori era basso in entrambi i gruppi e non c'erano differenze statisticamente significative tra i due trattamenti, inoltre un maggiore rischio di IM nei pazienti sottoposti a PCI è correlato a maggiori benefici del trattamento con ENOX rispetto al trattamento con UFH.

Infatti nei pazienti con STEMI sottoposti a PCI, il trattamento con ENOX ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nel ridurre il tasso di decessi rispetto all'UFH ed una differenza statisticamente significativa nella riduzione di IM rispetto a UFH. Alcune precedenti meta-analisi avevano anche dimostrato come l'ENOX sembra essere superiore all'UFH nel ridurre la mortalità ed i sanguinamenti maggiori in pazienti con STEMI ma non utilizzando solo RCT randomizzati e controllati di pazienti trattati con PCI. Vi sono però varie limitazioni che devono essere considerate quando si analizzano i risultati di questa metanalisi: il numero esiguo di RCT, il non utilizzo di dati

statistici a livello dei dati del singolo paziente, ma solo dati statistici degli eventi pubblicati nella conclusione di ogni studio e non sono stati confrontati i metodi specifici per la somministrazione endovenosa o sottocutanea di ENOX.

In conclusione è stato riscontrato che il tasso di decessi ed IM nei pazienti in trattamento con ENOX era significativamente inferiore rispetto al trattamento con UFH nei pazienti con STEMI sottoposti a PCI. Inoltre, sempre in questi pazienti, la riduzione dell'IM durante il trattamento con ENOX è stata più significativa rispetto alla riduzione del tasso di decessi. I risultati di questo studio potrebbero essere d'ausilio nel pianificare le opzioni di trattamento clinico, migliorando la qualità della vita dei pazienti e riducendo i costi medici.

PUNTI CHIAVE

- *L'enoaparina (ENOX) è un frammento di eparina a basso peso molecolare, utilizzata come sale di iodio, preparata mediante depolimerizzazione a partire dall'eparina*
- *Sono disponibili pochi studi sull'efficacia e la sicurezza dell'ENOX nei pazienti con STEMI sottoposti a PCI ed il suo utilizzo clinico è stato controverso*
- *Questa metanalisi pare evidenziare come l'uso di ENOX nei pazienti con STEMI sottoposti a PCI sia correlato ad una diminuzione del tasso di decessi ed IM rispetto al trattamento con UFH e che non aumenti l'incidenza delle tipiche complicanze emorragiche maggiori*
- *Leggere i risultati tenendo conto delle limitazioni quali numero esiguo RTC, non single data patient, nessun confronto tra somministrazioni.*

BIBLIOGRAFIA

1. Bundhun, P. K., Shaik, M. & Yuan, J. Choosing between Enoxaparin and Fondaparinux for the management of patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* **17**, 1–13 (2017).
2. Navarese, E. P. *et al.* Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* **9**, 1902–1915 (2011).
3. Murphy, S. A. *et al.* Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: A meta-analysis. *Eur. Heart J.* **28**, 2077–2086 (2007).
4. Hai-long, W., Xiao-hua, P., Medicine, Y. J.-O. & 2018, undefined. The efficacy and safety of enoxaparin: a meta-analysis. *Degruyter.Com* 359–365 (2018).
5. Welsh, R. *et al.* Adequacy of Anticoagulation With Enoxaparin or Unfractionated Heparin: the Canada Primary Pci Anticoagulant Stream Sub-Study. *Can. J. Cardiol.* **31**, S88–S89 (2015).
6. Montalescot, G. *et al.* Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: The international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* **378**, 693–703 (2011).
7. Montalescot, G. *et al.* Enoxaparin in Primary and Facilitated Percutaneous Coronary Intervention. A Formal Prospective Nonrandomized Substudy of the FINESSE Trial (Facilitated INTERvention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). *JACC Cardiovasc. Interv.* **3**, 203–212 (2010).
8. Gibson, C. M. *et al.* Percutaneous Coronary Intervention in Patients Receiving Enoxaparin or Unfractionated Heparin After Fibrinolytic Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **49**, 2238–2246 (2007).