

SAFETY DELLA BIVALIRUDINA

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

INTRODUZIONE

Ad oggi, il trattamento farmacologico antiaggregante/anticoagulante rappresenta un valido adiuvante per ridurre il rischio di complicanze trombotiche in pazienti adulti con sindrome coronarica acuta (angina instabile/infarto senza innalzamento ST) e in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI) (1). Inevitabilmente tali farmaci, espongono il paziente al rischio di sanguinamenti, pertanto, da tempo si tenta di esplorare nuove strade alla ricerca del regime antitrombotico ideale, che abbia come obiettivo il raggiungimento di un giusto equilibrio tra l'effetto anticoagulante e il rischio di emorragie potenzialmente mortali.

BIVALIRUDINA

La bivalirudina è un inibitore diretto e reversibile della trombina (1). Il legame bivalirudina-trombina è reversibile poiché la trombina scinde lentamente il legame Arg3-Pro4 della bivalirudina, fino alla ripresa dell'attività del suo sito attivo (1). Nella fase iniziale la bivalirudina funge da inibitore non-competitivo della trombina, per poi trasformarsi in un inibitore competitivo, consentendo a molecole di trombina inizialmente inibite di interagire con altri substrati della coagulazione. Studi in vitro, hanno inoltre dimostrato la capacità della bivalirudina di inibire sia la trombina solubile (libera) sia quella legata al coagulo. La bivalirudina prolunga il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di trombina (TT) e il tempo di protrombina (PT) in modo concentrazione dipendente (2).

EFFICACIA E SICUREZZA CLINICA

Dati preclinici di sicurezza non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo quali genotossicità, tossicità per somministrazioni ripetute, o tossicità riproduttiva (3). Durante la fase pre-clinica, gli effetti tossici osservati in modelli animali sottoposti ad esposizioni ripetute o continue (da 1 giorno a 4 settimane fino a livelli di esposizione 10 volte la concentrazione plasmatica all'equilibrio nel contesto clinico) sono stati rilevati solo a concentrazioni eccessive del farmaco, tuttavia tali effetti sono andati incontro a risoluzione spontanea (3). Negli studi clinici è stato dimostrato che la bivalirudina è in grado di svolgere un'adeguata funzione anticoagulante durante le procedure di PCI. Il primo trial su larga scala condotto su pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), sottoposti a PCI, che ha valutato l'efficacia

della bivalirudina è stato l'**HORIZONS-AMI** (4;5). Tale studio prospettico, randomizzato e in aperto ha arruolato 3602 pazienti con esordio dei sintomi di infarto acuto <12h. L'obiettivo dello studio era quello di confrontare, l'efficacia della bivalirudina (bolo iniziale di 60 U/Kg), rispetto all'eparina non frazionata (UFH) co-somministrata con un inibitore GPIIb/IIIa). Il confronto prevedeva un doppio endpoint primario a 30 giorni: il primo, il sanguinamento maggiore, che comprendeva la comparsa di una serie di manifestazioni emorragiche; il secondo, gli eventi clinici avversi, come la comparsa di sanguinamenti e/o di eventi cardiovascolari acuti gravi (morte, reinfarto, ictus) (4). Con tale studio si è cercato di dimostrare che la somministrazione di bivalirudina, in pazienti con STEMI < 12 h trattati con PCI, può essere equivalente o addirittura superiore all'associazione UFH ed inibitore GPIIb/IIIa nel ridurre le emorragie maggiori e nel determinare un miglior beneficio clinico netto. I risultati del trial hanno mostrato come l'utilizzo della sola bivalirudina riduca del 24% gli eventi avversi e del 40% l'incidenza dei sanguinamenti significativi. L'incidenza degli eventi cardiovascolari a un mese non era differente tra i due trattamenti, mentre si osservava una significativa riduzione degli eventi emorragici nei pazienti trattati con la sola bivalirudina (4;5;6).

Tabella 1. Risultati dello studio HORIZONS a 30 giorni

Endpoint	Bivalirudina (%)	Eparina non frazionata + inibitore GPIIb/IIIa	Rischio relativo (95% CI)	Valore p*
	N=1.80	N=1.802		
Composito 30 giorni				
MACE*	5.4	5.5	0.98 [0.75, 1.29]	0.8901
Sanguinamento maggiore	5.1	8.8	0.58 [0.45, 0.74]	<0.0001
Componenti ischemiche				
Morte dovuta a tutte le cause	2.1	3.1	0.66 [0.44, 1.0]	0.0465
Reinfarto	1.9	1.8	1.06 [0.66, 1.72]	0.8003
Rivascolarizzazione vaso target in caso di ischemia	2.5	1.9	1.29 [0.83, 1.99]	0.2561
Ictus	0.8	0.7	1.17 [0.54, 2.52]	0.6917

*MACE (Major Adverse Cardiac/Ischemic Events)

Il trial **ACUITY**, uno studio prospettico, randomizzato e in aperto ha arruolato 13819 pazienti con sindrome coronarica acuta a profilo di rischio medio-alto (7). In tale trial sono stati definiti 3 endpoint primari a 30 giorni: 1) endpoint composito di efficacia (valutata come incidenza di morte o infarto miocardico); 2) endpoint di sicurezza (misurata come incidenza di eventi emorragici maggiori); 3) endpoint clinico netto (definito come la somma degli eventi ischemici e dei sanguinamenti maggiori). I pazienti venivano assegnati casualmente a tre possibili bracci di trattamento che prevedevano nello specifico: un gruppo trattato con eparina (frazionata o non frazionata) associata ad un inibitore della GPIIb/IIIa, un secondo gruppo trattato con bivalirudina e inibitore della GPIIb/IIIa e un ultimo gruppo sottoposto alla sola bivalirudina. Nel secondo e terzo braccio la dose di bivalirudina raccomandata era un bolo iniziale endovenoso di 0.1 mg/kg seguito da un'infusione endovenosa continua di 0.25 mg/kg durante l'angiografia. Nel primo braccio dello studio ACUITY, è stata somministrata eparina non frazionata (UFH) o enoxaparina in accordo con le relative linee guida per il trattamento di sindrome coronarica acuta (SCA) in pazienti con infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI). L'analisi dei risultati nei pazienti trattati con la sola bivalirudina ha evidenziato un numero di complicanze ischemiche solo lievemente superiori e non statisticamente significativo rispetto a quello dei soggetti trattati con eparina, mentre è risultata superiore al trattamento di riferimento per quanto riguarda l'incidenza di emorragie maggiori (riduzione del 47%) e l'outcome clinico netto (migliorato del 14%) (7;8).

Tabella 2. Studio ACUITY. Differenze di rischio al giorno 30 e 1 anno per l'endpoint composito ischemico ed i suoi componenti per la popolazione ITT (intention-to-treat) complessiva

POPOLAZIONE (ITT) COMPLESSIVA					
	Braccio A UFH/enox+inibitore GPIIb/IIIa (N=2.842)%	Braccio B Bivalirudina+ inibitore GPIIb/IIIa (N=2.924) %	B-A Diff. Rischio (95% IC)	Braccio C Bivalirudina monoterapia (N=2.911)%	C-A Diff. Rischio (95% IC)
GIORNO 30					
Composito ischemico	7.3	7.7	0.48 (-0.60, 1.55)	7.8	0.55 (-0.53, 1.63)
Morte	1.3	1.5	0.17 (-0.31, 0.66)	1.6	0.26 (-0.23, 0.75)
Infarto miocardico	4.9	5.0	0.04 (-0.84, 0.93)	5.4	0.45 (-0.46, 1.35)
Rivascolarizzazione non pianificata	2.3	2.7	0,39 (-0.24, 1.03)	2.4	-0.10 (-0.51, 0.72)

1 ANNO					
Composito ischemico	15.3	15.9	0.65 (-0.83, 2.13)	16.0	0.71 (-0.77, 2.19)
Morte	3.9	3.8	0.04 (-0.83, 0.74)	3.7	-0.18 (-0.96, 0.60)
Infarto miocardico	6.8	7.0	0.19 (-0.84, 1.23)	7.6	0.83 (-0.22, 1.89)
Rivascolarizzazione non pianificata	8.1	8.8	0.78 (-0.36, 1.92)	8.4	0.37 (-0.75, 1.50)

Nello studio randomizzato, in doppio cieco, **REPLACE-2**, condotto su 6010 pazienti. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere bivalirudina per via endovenosa (bolo 0,75 mg/kg più 1,75 mg/kg/ora per la durata della PCI), con inibizione provvisoria di Gp IIb/IIIa (n = 2999) o eparina (65-U/kg -bolo) con inibizione programmata di Gp IIb/IIIa (abciximab o eptifibatide) (n = 3011). Entrambi i gruppi hanno ricevuto aspirina e una tienopiridina per almeno 30 giorni dopo la PCI (9). L'efficacia veniva valutata sulla base di un endpoint primario composito (valutato come incidenza di morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione urgente), mentre la sicurezza è stata valutata misurando l'incidenza di eventi emorragici maggiori. Dopo 30 giorni, la bivalirudina si è dimostrata non inferiore all'eparina nell'endpoint primario (9.2% vs 10%). L'incidenza di morte è stata 0.2% contro 0.4% con eparina a 30 giorni e 7.4% contro 8.2% dopo 6 mesi. Nessuna differenza è risultata significativa (9).

Tabella 3. Risultati dello studio Replace-2. Endpoint a 30 giorni; popolazione Intention-to-treat (ITT) e Per-protocol (PP)

ENDPOINT	INTENTION-TO-TREAT		PER-PROTOCOL	
	Bivalirudina (N=2.994) %	Eparina + inibitore GPIIb/IIIa (N=3.008)%	Bivalirudina	Eparina+ inibitore GPIIb/IIIa (N=2.882) %
Endpoint quadruplo	9.2	10.0	9.2	10.0
Endpoint triplo*	7.6	7.1	7.8	7.1
Componenti				
Morte	0.2	0.4	0.2	0.4
Infarto miocardico	7.0	6.2	7.1	6.4
Sanguinamento maggiore#	2.4	4.1	2.2	4.0
Rivascolarizzazione urgente	1.2	1.4	1.2	1.3

*con l'esclusione della componente: sanguinamento maggiore; #basato su criteri non coincidenti con i criteri TIMI

Lo studio pilota **CACHET**, 268 pazienti sono stati randomizzati in tre fasi sequenziali al trattamento con bivalirudina (con o senza abciximab) o a eparina (LMWHs) più abciximab. Dallo studio sono stati esclusi pazienti con esordio dei sintomi di infarto acuto <12h. Dopo 7 giorni dall'intervento di PCI, non sono emerse differenze significative nell'incidenza della principale misura di esito (incidenza di morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione e sanguinamento maggiore) (10).

Il **PROTECT-TIM 30**, un trial randomizzato, condotto su 857 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST, ha confrontato il trattamento con bivalirudina verso eptifibatide associato a UFH o a enoxaparina a basse dosi (11). Tra i pazienti valutabili angiograficamente (n=754), la bivalirudina si è dimostrata superiore nel raggiungimento dell'endpoint composito dopo 48 ore dall'intervento di PCI (8.8% vs 6.6%, P= 0.246), mentre l'eptifibatide ha migliorato la perfusione miocardica (57.9% vs 50.9%, P= 0.048) e ha ridotto la durata dell'ischemia post-PCI in misura maggiore (36min vs 169min, P= 0.013). Nel gruppo trattato con eptifibatide e UFH, sono stati riscontrati episodio emorragici minori (2.5% vs 0.4% P= 0.027) e episodi emorragia che hanno richiesto trasfusione (4.4% vs 0.4%, P<0.001). Lo studio **EUROMAX** ha confrontato l'efficacia di bivalirudina versus UFH più GPI IIb/IIIa opzionale in fase pre-ospedaliera nei pazienti trasportati per PCI primaria (12). L'incidenza dell'endpoint primario, composito di morte e sanguinamenti maggiori, è risultato significativamente inferiore nel gruppo bivalirudina (5.15 vs 8.5%, P= 0.001) grazie alla riduzione dei sanguinamenti maggiori, non essendovi stata differenza di mortalità nei due gruppi (2.9% vs 3.1%) o reinfarto (1.7% vs 0.9%). Tuttavia, lo studio ha però indicato un incremento del rischio di trombosi acuta dello stent a 30 giorni nel gruppo trattato con bivalirudina (1.1% vs 0.2%, P=0.007), nonostante l'utilizzo di prasugrel e ticagrelor in circa la metà dei pazienti. Nel più recente studio **MATRIX**, trial randomizzato, multicentrico, di superiorità, condotto nei pazienti con sindrome coronarica acuta con o senza sopraslivellamento del tratto ST, in procinto di essere sottoposti ad angiografia e angioplastica coronarica, è stato confrontato bivalirudina con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o eparina con o senza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Non si è evidenziato un vantaggio dell'una o dell'altra strategia in termini di eventi ischemici cardiovascolari (10.3% vs 10.9% P=0.44), né di beneficio clinico netto (11.2 vs 12.4% P= 0.12) (13). All'interno del braccio trattato con bivalirudina è stata inoltre eseguita un'ulteriore randomizzazione per confrontare la sospensione del farmaco al termine della procedura rispetto al proseguimento dell'infusione per altre 4-6h. Anche in questo caso non si è dimostrata una differenza significativa con l'infusione prolungata della bivalirudina nel ridurre il rischio di eventi ischemici, inclusa la trombosi di stent (11.0% vs 11.9% P=0.34).

Tabella 4. Le reazioni avverse segnalate dagli studi clinici HORIZONS, ACUITY, REPLACE-2 e dalla fase post-marketing ^(4;5;8;9)

Classificazioni per sistemi e organi	Molto comune ≥ 1/10	Comune da ≥1/100 a < 1/10	Non comune da ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Molto raro <1/10.000
Patologie del sistema emolinfopoietico		Riduzione di emoglobina	Trombocitopenia, anemia		
Disturbi del sistema immunitario			Iipersensibilità (reazioni anafilattiche e shock)		
Patologie del sistema nervoso			Cefalea	Emorragia intracranica	
Patologie cardiache				Tamponamento cardiaco, emorragia pericardica, infarto, bradicardia	
Patologie vascolari	Emorragia minore	Emorragia maggiore	Ematoma, ipotensione	Trombosi (anche da stent coronarico) pseudoaneurisma vascolare	Sindrome compartimentale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Ecchimosi		Eruzione cutanea, orticaria	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Epistassi, emorragia faringea	Emorragia polmonare, dispnea	
Patologie gastrointestinali			Emorragia (gastrointestinale, retroperitoneale, gengivale), nausea	Emorragia peritoneale, ematoma retroperitoneale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Emorragie nella sede di accesso, ematoma nella sede di iniezione		Reazione e/o dolore nel sito di iniezione	

CONCLUSIONE

Sulla base dei dati disponibili non è quindi possibile indicare un trattamento nettamente superiore rispetto agli altri, da applicarsi rigidamente a tutti i pazienti, ma esistono più alternative da considerare anche in base alle caratteristiche del paziente. La bivalirudina pur non possedendo un profilo beneficio/rischio migliore rispetto a terapie già consolidate, potrebbe essere considerata trattamento opzionale in pazienti sottoposti a PCI con un aumentato rischio di sanguinamento. La bivalirudina può inoltre rappresentare un'opzione terapeutica razionale e sicura nei pazienti con trombocitopenia (HIT) o trombocitopenia con sindrome trombotica (HITTS) indotte da eparina (11).

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi F., Cuomo V., et al.; *Farmacologia: Principi di base e applicazioni terapeutiche* III edizione 2016
2. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J. Clin Invest.* 1990
3. Zavyalova E, Samoilenkova N. Et al. The Evaluation of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Anti-thrombin DNA Aptamer RA-36. *Front Pharmacy.* 2017
4. Stone GW, Witzenbichler B, et al.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008
5. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al.; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;
6. Parodi G, Antonucci D, Nikolsky E, et al.; Impact of bivalirudin therapy in high-risk patients with acute myocardial infarction: 1-year results from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010.
7. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al, on behalf of the ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16.
8. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW; Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007; **369**: 907-919;
9. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al.; REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;
10. Lincoff AM et al. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am Heart J* 2002;
11. Gibson CM et al. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECT-TIMI-30 trial. *Am J Coll Cardiol* 2006; .
12. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, Ten Berg J, Van Grunsven P, Eggink GJ, Nibbe L, Zeymer U, Campo dell' Orto M, Nef H, Steinmetz J, Soulat L, Huber K, Deliargyris EN, Bernstein D, Schuette D, Prats J, Clayton T, Pocock S, Hamon M, Goldstein P; EUROMAX Investigators. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013; 369: 2207-2217.
13. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbühler M, Gagnor A, Calabrò P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Andò G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella G, Varbella F, Tresoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van 't Hof A, Boccuzzi G, Omerovic E, Sabaté M, Heg D, Jüni P, Vranckx P; MATRIX Investigators. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;