
UTILIZZO DI IDARUCIZUMAB

Niccolò Lombardi, Giada Crescioli, Alessandra Bettiol, Alfredo Vannacci, Università di Firenze

Valentina Brilli, Guido Mannaioni, Stefano Fumagalli, Università di Firenze e Azienda ospedaliero-universitaria di Careggi

Rosa Gini, ARS Toscana

Giampiero Mazzaglia, Università di Milano-Bicocca

DOMANDA

Quanto di frequente gli utilizzatori toscani di dabigatran hanno fatto ricorso all'idarucizumab, il suo antidoto? Per quali ragioni vi hanno fatto ricorso? E quali sono stati gli esiti di questi pazienti?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il dabigatran rappresenta il capostipite dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) approvati nel corso degli ultimi anni come alternativa più sicura rispetto agli storici antagonisti della vitamina K, come il warfarin. Questo farmaco è autorizzato per la prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale (FA) non valvolare e con uno o più fattori di rischio, per la prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio, per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) nonché per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto [1]. L'incidenza di emorragia intracranica correlata all'utilizzo di dabigatran è stata significativamente inferiore (riduzione del 60% circa) rispetto a quella in corso di warfarin, indipendentemente dal dosaggio del farmaco e dall'età dei pazienti. Differentemente, i sanguinamenti del tratto gastrointestinale hanno presentato un rischio dose-dipendente [2].

Nonostante la bassa frequenza, possono verificarsi sanguinamenti maggiori o non controllati che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti o perfino fatali. Pertanto, sussiste un bisogno terapeutico importante poiché, nell'eventualità delle suddette complicanze emorragiche, l'evoluzione del quadro clinico può essere difficile da controllare a causa della sua instabilità.

L'idarucizumab è un antidoto specifico per il dabigatran. È un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato (Fab - *fragments antigen-binding*) che si lega con altissima affinità al dabigatran, circa 300 volte più potente dell'affinità di legame del dabigatran per la trombina. Il complesso idarucizumab-dabigatran è caratterizzato da un'associazione rapida e da una dissociazione molto lenta che lo rendono un complesso molto stabile. L'idarucizumab si lega in maniera potente e specifica al dabigatran e ai

suoi metaboliti e ne neutralizza l'effetto anticoagulante. Nel 2015 l'idarucizumab è stato approvato in Europa per trattare pazienti adulti esposti al dabigatran quando è richiesta una rapida interruzione del suo effetto anticoagulante, in particolare: (1) in caso si renda necessaria una procedura o un intervento chirurgico urgente, e/o (2) avvenga un sanguinamento incontrollato o potenzialmente fatale. La somministrazione di idarucizumab è limitata esclusivamente all'ambiente ospedaliero. La sua dose raccomandata è di 5 g, costituiti dalla somministrazione di due fiale da 2,5 g/50 ml ciascuna. La somministrazione di una seconda dose di 5 g di idarucizumab può essere presa in considerazione in presenza di recidiva di sanguinamento clinicamente rilevante, o se la ricomparsa del sanguinamento dovesse essere potenzialmente pericolosa per la vita, o se i pazienti dovessero avere necessità di un secondo intervento chirurgico di emergenza/una seconda procedura d'urgenza. L'idarucizumab è soggetto a un controllo supplementare di sicurezza a livello Europeo in virtù del suo potenziale effetto trombo-embolico.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo estratto dal database integrato dell'ARS Toscana tutte le somministrazioni di idarucizumab e tutte le erogazioni di dabigatran dal 2015 al 2018. Abbiamo attribuito a ogni erogazione di dabigatran la durata corrispondente al numero di *defined daily doses* (DDD, una misura standard di dosaggio dei farmaci definita dall'Organizzazione mondiale della sanità). Abbiamo calcolato l'incidenza d'uso dell'idarucizumab dividendo il numero di somministrazioni per gli anni-persona esposti al dabigatran. L'incidenza osservata tra il 2015 e i 2018 è stata di 4,2 casi per 1.000 anni-persona (**Tabella 1**). Essa è cresciuta dal 3,5 del 2016 al 6,1 del 2018, con un aumento non statisticamente significativo. Com'è facile osservare dai risultati riportati in **Tabella 1**, emerge anche una relazione lineare positiva tra esposizione al dabigatran e utilizzo dell'idarucizumab.

Tabella 1
Tasso di incidenza di somministrazioni di idarucizumab per 1.000 anni-persona - Anni 2015-2018

Anno	Casi	Anni-persona	IR
2015	0	4.340	0,0 (0,0;0,8)
2016	21	5.944	3,5 (2,2;5,4)
2017	35	7.397	4,7 (3,3;6,6)
2018	56	9.140	6,1 (4,6;8,0)
Totale	112		4,2 (3,4;5,0)

Per studiare le caratteristiche degli utilizzatori dell'idarucizumab abbiamo incluso anche le somministrazioni avvenute nel primo semestre del 2019. Poiché il farmaco è

somministrato durante un accesso al pronto soccorso, oppure durante un ricovero, al momento dell'invio la farmacia ospedaliera registra la data e il reparto di destinazione, ma non l'identificativo del paziente. Per caratterizzare i pazienti esposti abbiamo pertanto individuato, per ciascuna somministrazione di idarucizumab, quali pazienti trattati con il dabigatran erano ricoverati in un dato reparto oppure avevano avuto un accesso al pronto soccorso nel periodo corrispondente alla somministrazione di idarucizumab.

Complessivamente sono state identificate 120 somministrazioni e, di queste, 103 (86%) sono state associate ad almeno un paziente. Dopo un controllo manuale delle cause di accesso al pronto soccorso o di ricovero, abbiamo associato a 50 (41,6%) somministrazioni altrettanti accessi. Gli accessi sono riferiti a 47 soggetti; tre soggetti avevano avuto, infatti, due somministrazioni consecutive. In **Tabella 2** sono descritte le caratteristiche di tali soggetti e la proporzione di decessi avvenuti entro 30 giorni dal ricorso all'idarucizumab.

L'utilizzo d'idarucizumab ha un trend età-correlato, raggiungendo il suo massimo in soggetti di età 80+ anni. Questo risultato può essere spiegato dalla più alta incidenza [4] e prevalenza [5] di fibrillazione atriale in età avanzata, cui segue la maggior prescrizione di dabigatran. Sui 47 soggetti identificati, 17 (36,1%) hanno utilizzato l'idarucizumab per un intervento chirurgico d'urgenza, mentre il restante 63,9% ha utilizzato l'antidoto per sanguinamento incontrollato (inclusa l'emorragia intracranica e il sanguinamento gastrointestinale). Complessivamente, la percentuale di soggetti deceduti a 30 giorni è stimata al 17%, con differenze non significative legate all'indicazione d'uso.

Tabella 2

Caratteristiche e mortalità a 30 giorni di un campione di pazienti che hanno fatto ricorso all'idarucizumab tra il 2016 e il giugno del 2019

		Indicazione		Totale [N=47]
		Intervento chirurgico d'urgenza [N=17]	Sanguinamento incontrollato [N=30]	
N		17	30	47
Femmine		8 (47,1)	13 (43,3)	21 (44,7)
Età media		81,5	80,9	81,1
Classe di età	60-69	1 (5,9)	4 (13,3)	5 (10,6)
	70-79	2 (11,8)	8 (26,7)	10 (21,3)
	80+	14 (82,4)	18 (60,0)	32 (68,1)
Anno	2016	4 (23,5)	3 (10,0)	7 (14,9)
	2017	3 (17,6)	11 (36,7)	14 (29,8)
	2018	10 (58,8)	14 (46,7)	24 (51,1)
	2019		2 (6,7)	2 (4,3)
Tipo di accesso	Pronto soccorso	8 (47,1)	14 (46,7)	22 (46,8)
	Ricovero	9 (52,9)	16 (53,3)	25 (53,2)
Decesso entro 30 giorni		4 (23,5)	4 (13,3)	8 (17,0)

Questi dati preliminari non permettono di trarre alcuna inferenza tra i risultati d'esito e il profilo beneficio-rischio *real-world* dell'idarucizumab. Tuttavia, la capacità di tracciare questo antidoto a prescrizione essenzialmente intra-ospedaliera, permette di iniziare un percorso di monitoraggio sul pattern prescrittivo e sul profilo di rischio potenzialmente associato a eventi trombo-embolici.

RISPOSTA

Tra il 2015 e il 2018, nel database della Regione Toscana sono state registrate 112 somministrazioni di idarucizumab, corrispondenti a un incidenza d'uso di 4,2 casi per 1.000 anni-persona di esposizione a dabigatran. Una successiva analisi ha permesso di individuare 47 pazienti trattati con idarucizumab e caratterizzare tali pazienti. In particolare, come atteso, si è osservato un uso in pazienti molto vecchi e con una lieve prevalenza nei maschi. Nel campione di 47 pazienti che è stato possibile identificare tra il 2015 e il 2019, 17 (36,1%) hanno utilizzato l'idarucizumab per un intervento chirurgico d'urgenza, mentre gli altri 30 (63,9%) hanno utilizzato l'antidoto per sanguinamento incontrollato. In questo campione, otto soggetti (17%) sono deceduti entro trenta giorni. Questi dati preliminari non permettono di trarre alcuna inferenza tra i risultati d'esito e il profilo beneficio-rischio *real-world* dell'idarucizumab. Tuttavia, la capacità di tracciare questo antidoto a prescrizione essenzialmente intra-ospedaliera, permette di iniziare un percorso di monitoraggio sul pattern prescrittivo e sul profilo di rischio potenzialmente associato a eventi trombo-embolici.

Riferimenti bibliografici

1. European Medicines Agency. Document Number: EMEA/H/C/000829 (Last updated: 16 July 2019). Available at URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
3. European Medicines Agency. Document Number: EMA/CHMP/623992/2015. EMA fast-tracks antidote to anticoagulant Pradaxa. Press release, 25 September 2015. Available at URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-fast-tracks-antidote-anticoagulant-pradaxa_en.pdf
4. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5).
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.