Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare
Direttore Prof. Massimo Volpe
Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma Sapienza
Anno Accademico 2013-2014

Dr. Simone Burocchi

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Progetto Formazione Avanzata in Cardiologia nel Web 2014
Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

Direttore: Prof. Massimo Volpe
E-mail: massimo.volpe@uniroma1.it

Coordinatore: Dr. Giuliano Tocci
E-mail: giuliano.tocci@uniroma1.it

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

RE-ALIGN: The Randomized, phase II study to Evaluate the sAfety and pharmacokinetics of oraL dabIGatran etexilate in patient after valve replacemeNt

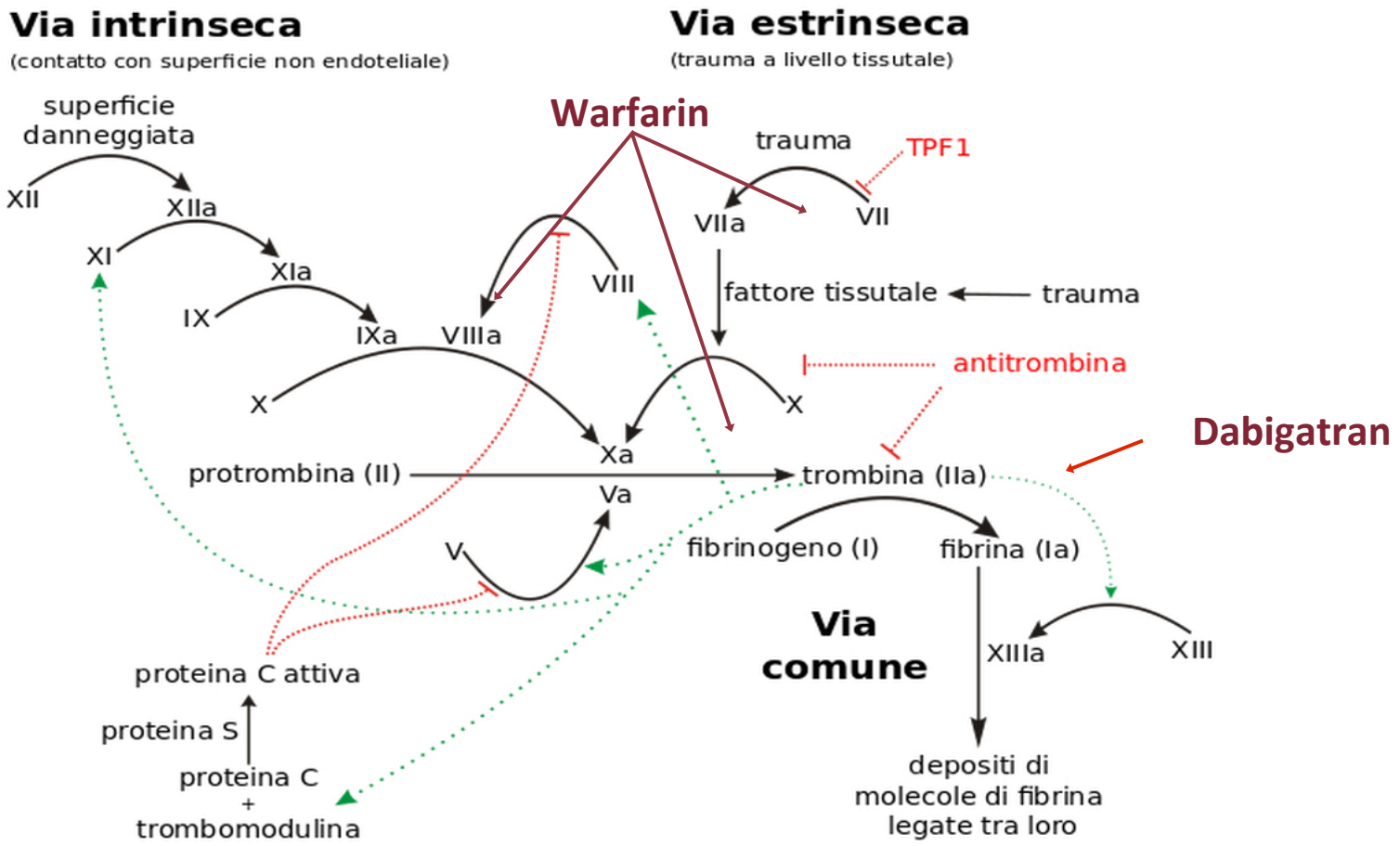
ORIGINAL ARTICLE

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves

John W. Eikelboom, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Martina Brueckmann, M.D., Christopher B. Granger, M.D., Arie P. Kappetein, M.D., Ph.D., Michael J. Mack, M.D., Jon Blatchford, C.Stat., Kevin Devenny, B.Sc., Jeffrey Friedman, M.D., Kelly Guiver, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Yasser Khder, M.D., Maximilian T. Lobmeyer, Ph.D., Hugo Maas, Ph.D., Jens-Uwe Voigt, M.D., Maarten L. Simoons, M.D., and Frans Van de Werf, M.D., Ph.D., for the RE-ALIGN Investigators*

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CASCATA EMOCOAGULATIVA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

BACKGROUND (1/2)

- Studi di fase 1 negli animali da esperimento hanno mostrato l'efficacia del dabigatran nel prevenire la trombosi di protesi valvolari meccaniche.

- Non si dispone ad oggi di dati sul rischio di eventi embolici ed emorragici a lungo termine con l'uso di antagonisti della vitamina K nelle moderne valvole bileaflet, ma solo sui modelli più vecchi.

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

BACKGROUND (2/2)

- Nonostante il monitoraggio dell'INR, in meno del 65% della durata del trattamento, i pazienti mantengono il range terapeutico.

- L'uso di antagonisti della vitamina K impone restrizioni dietetiche e farmacologiche.

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

OBIETTIVI

- Studio clinico randomizzato 2:1, multicentrico (39 Centri in 10 paesi), di fase 2, open-label, per valutare la sicurezza e l'efficacia del dabigatran per la prevenzione di complicanze tromboemboliche in 252 pazienti portatori di protesi valvolari meccaniche BILEAFLET AORTICHE E/O MITRALICHE.

- La durata del follow-up è stata di 12 settimane.

- Al termine dello studio, il paziente poteva scegliere se tornare agli antagonisti della vitamina K o proseguire con Dabigatran in un'estensione del trial (RE-ALIGN EX).

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CRITERI DI INCLUSIONE

1. Pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni.

2. Impianto di protesi valvolare meccanica aortica, mitralica (o entrambe), entro 7 giorni dal momento della randomizzazione (gruppo A) o gia' impiantate da **almeno** 3 mesi (gruppo B).

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CRITERI DI ESCLUSIONE

1. Sostituzione radice aortica e/o aorta ascendente con protesi
2. Sostituzione valvolare con protesi biologica, impianto di valvola meccanica della tricuspide o della polmonare.
3. Anomalie congenite cardiache complesse
4. Sindrome coronarica acuta nel mese precedente alla randomizzazione
5. Ipertensione non controllata
6. Recente intervento chirurgico in emergenza o intervento chirurgico pianificato entro un mese dalla randomizzazione
7. Storia di stroke emorragico, rischio elevato di sanguinamento, epatite virale attiva o epatopatia con valori di ast e alt persistentemente elevati almeno 3 volte superiori la norma, neoplasie
8. Insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 40 ml/min

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

OBIETTIVI

OBIETTIVO PRIMARIO:

- Determinazione dei livelli plasmatici efficaci e sicuri di Dabigatran;

OBIETTIVI SECONDARI:

- Incidenza di trombosi di valvola;
- Incidenza di stroke/TIA;
- Incidenza di embolie sistemiche;
- Incidenza di trombosi venosa profonda; infarto miocardico; morte; sanguinamenti maggiori.

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Posologia del Dabigatran

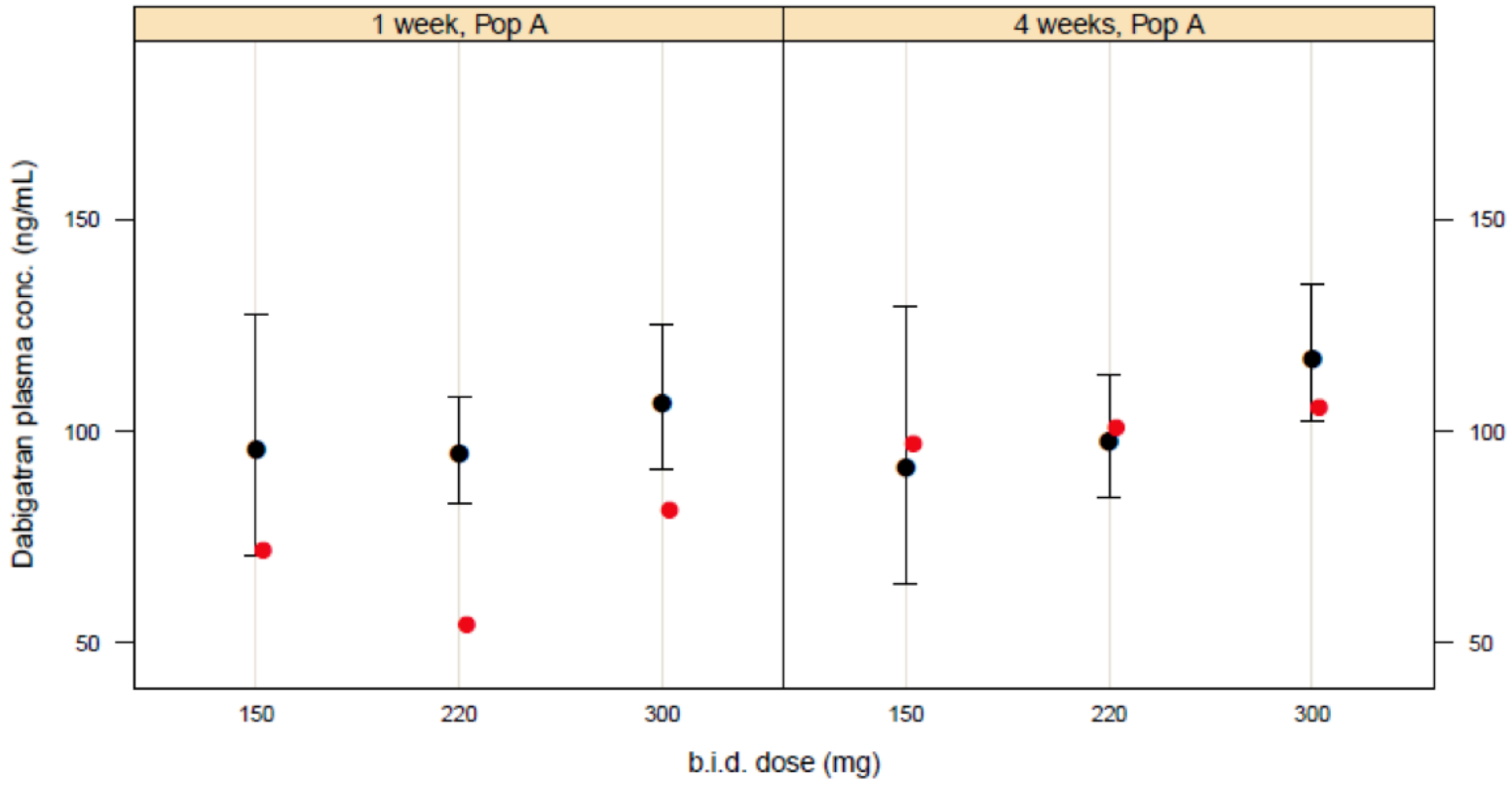
- I pazienti del gruppo A iniziavano il Dabigatran a partire dalla 3a giornata post-operatoria, in embricazione con l'eparina non frazionata o a basso peso molecolare

- I pazienti del gruppo B attendevano la diminuzione dell'INR a meno di 2,5, quindi iniziavano il trattamento secondo il segunte schema:
  - Dabigatran 150 mg 2 volte/die se clearance < 70 ml/min;
  - Dabigatran 220 mg 2 volte/die se clearance 70-109 ml/min;
  - Dabigatran 300 mg 2 volte/die se clearance > 110 ml/min

Concentrazione plasmatica target→ 50 ng/ml

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

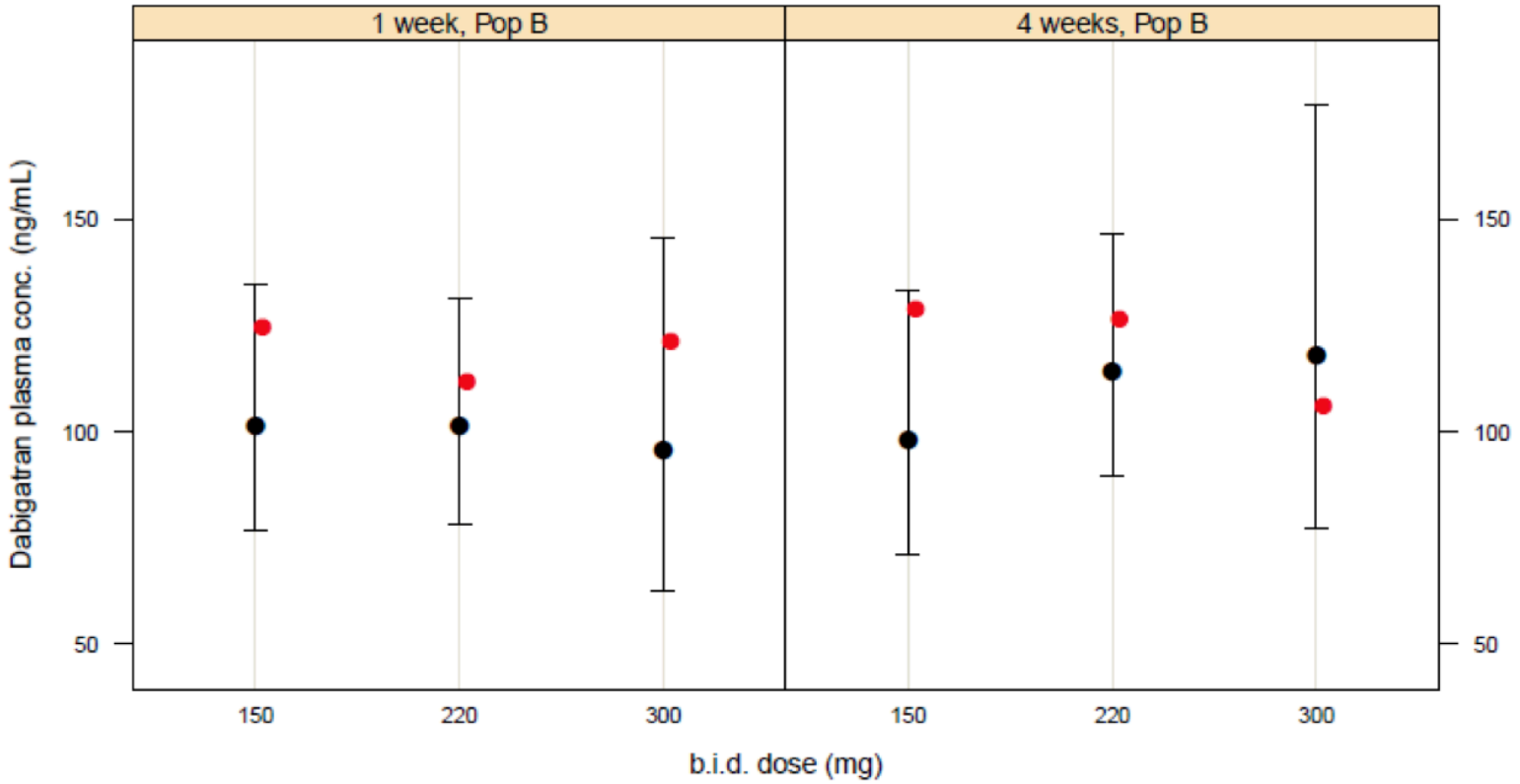
Concentrazione plasmatica Dabigatran Gruppo A



Legenda: pallino rosso, concentrazioni realmente osservate; pallino nero, concentrazioni predette

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Concentrazione plasmatica Dabigatran Gruppo B



Legenda: pallino rosso, concentrazioni realmente osservate; pallino nero, concentrazioni predette

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

INTERRUZIONE DELLO STUDIO

- Lo studio clinico si sarebbe dovuto concludere in data 28 Novembre 2012 (tutti i pazienti, in entrambi i gruppi, avrebbero dovuto riprendere l'assunzione di un antagonista della vitamina K).

- Lo studio è stato interrotto prematuramente in data 11 Ottobre 2012 in seguito a all'eccesso di sanguinamenti e di eventi tromboembolici registrati nel gruppo A.

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

RISULTATI (1)

Caratteristica	Dabigatran (n = 168)	Warfarin (n = 84)
Gruppo A (n = 199) Gruppo B (n = 53)	133 (79%) 35 (21%)	66 (79%) 18 (21%)
Sesso	Maschi: 107 (64%) Femmine: 61 (36%)	Maschi: 56 (67%); Femmine: 28 (33%)
Età	Media: 56 ± 9,4 < 50 anni: 34 (20%)	Media: 55,7 ± 10,4 < 50 anni: 20 (24%)
Filtrato Glomerulare (ml/min)	107,8 ± 39,9	106,4 ± 34,4
Tipo di Valvola	Aortica: 113 (67%) Mitrale: 49 (29%) Aortica + Mitrale: 6 (4%)	Aortica: 59 (70%) Mitrale: 22 (26%) Aortica + Mitrale: 3 (4%)
Rischio Tromboembolico basale	Basso: 51 (30%) Intermedio + Elevato: 117 (70%)	Basso: 23 (27%) Intermedio + Elevato: 61 (73%)
Pazienti affetti da CAD	39 (23%)	24 (29%)
Pazienti Ipertesi	101 (60%)	53 (63%)
EuroSCORE logistico medio	2,3 ± 1,9	2,3 ± 1,8

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

RISULTATI (2)

Dose Dabigatran	Gruppo A (n = 127)		Gruppo B (n = 35)	
	Pazienti che hanno richiesto incremento dose o interruzione	Percentuale di tempo con livelli ematici ≥ 50 ng/ml	Pazienti che hanno richiesto incremento dose o interruzione	Percentuale di tempo con livelli ematici ≥ 50 ng/ml
Tutti i dosaggi	47/127 (37%)	84%	5/35 (14%)	96%
150 mg bid	4/11 (36%)	99%	2/13 (15%)	98%
220 mg bid	32/71 (45%)	84%	1/16 (6%)	100%
300 mg bid	11/45 (24%)	79%	2/6 (33%)	83%

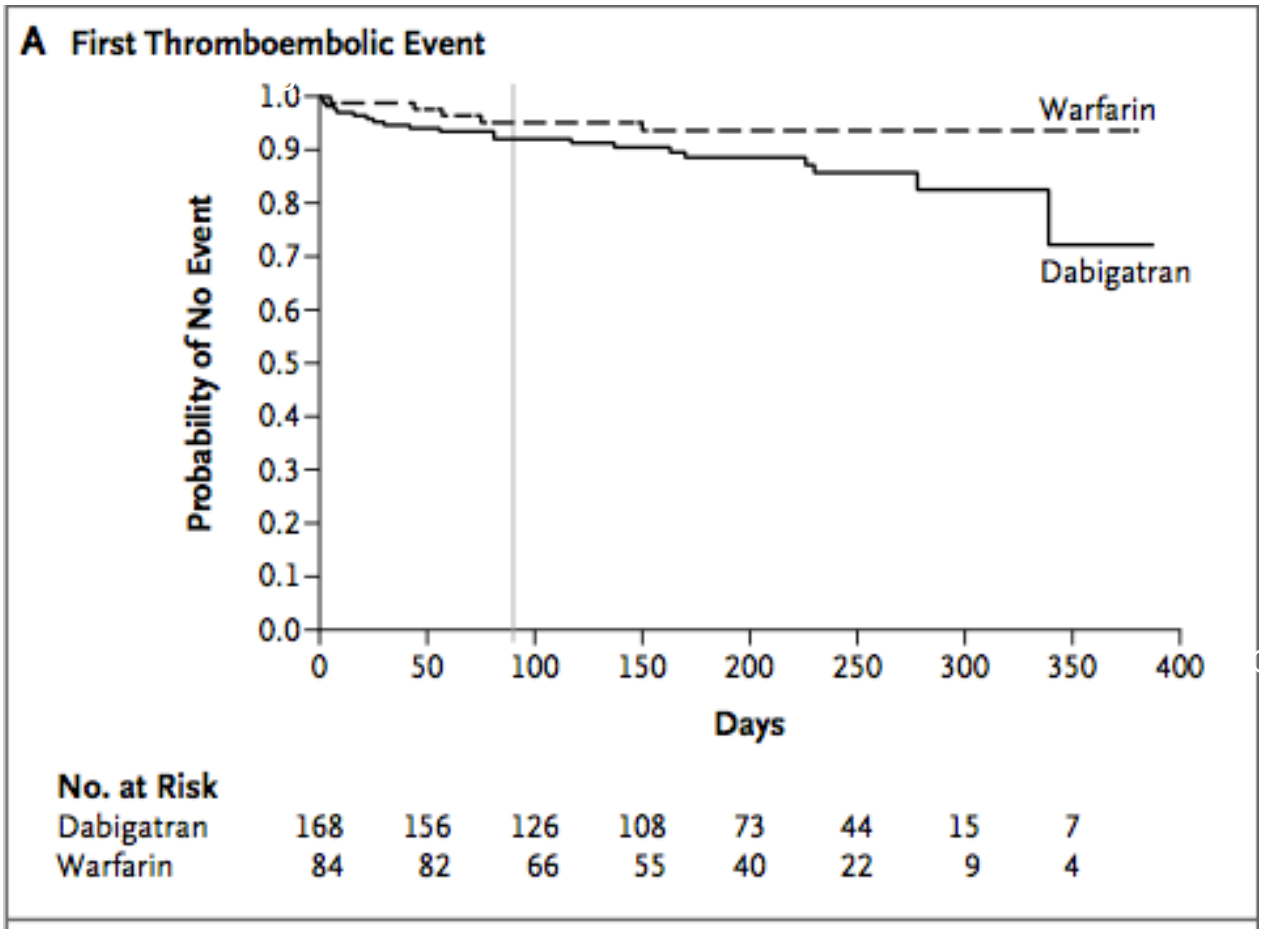
SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

OUTCOMES

Outcome	Gruppo A		Gruppo B		Tutti i pazienti		P-value
	Dabigatran (n = 133)	Warfarin (n = 66)	Dabigatran (n = 35)	Warfarin (n = 18)	Dabigatran (n = 168)	Warfarin (n = 84)	
Morte	1 (1%)	2 (3%)	0	0	1 (1%)	2 (2%)	0,26
Stroke	9 (7%)	0	0	0	9 (5%)	0	-
TIA	2 (2%)	2 (3%)	1 (3%)	0	3 (2%)	2 (2%)	0,75
Embolie Sistemiche	0	0	0	0	0	0	-
Infarto Miocardico	1 (1%)	0	2 (6%)	0	3 (2%)	0	-
Morte + Stroke + IMA + Embolie sistemiche	11 (8%)	2 (3%)	2 (6%)	0	13 (8%)	2 (2%)	0,11
Morte + Stroke + TIA + IMA + Embolie sistemiche	12 (9%)	4 (6%)	3 (9%)	0	15 (9%)	4 (5%)	0,24
Trombosi di valvola	2 (2%)	0	3 (9%)	0	5 (3%)	0	-
Sanguinamenti Maggiori	7 (5%)	2 (3%)	0	0	7 (4%)	2 (2%)	0,48

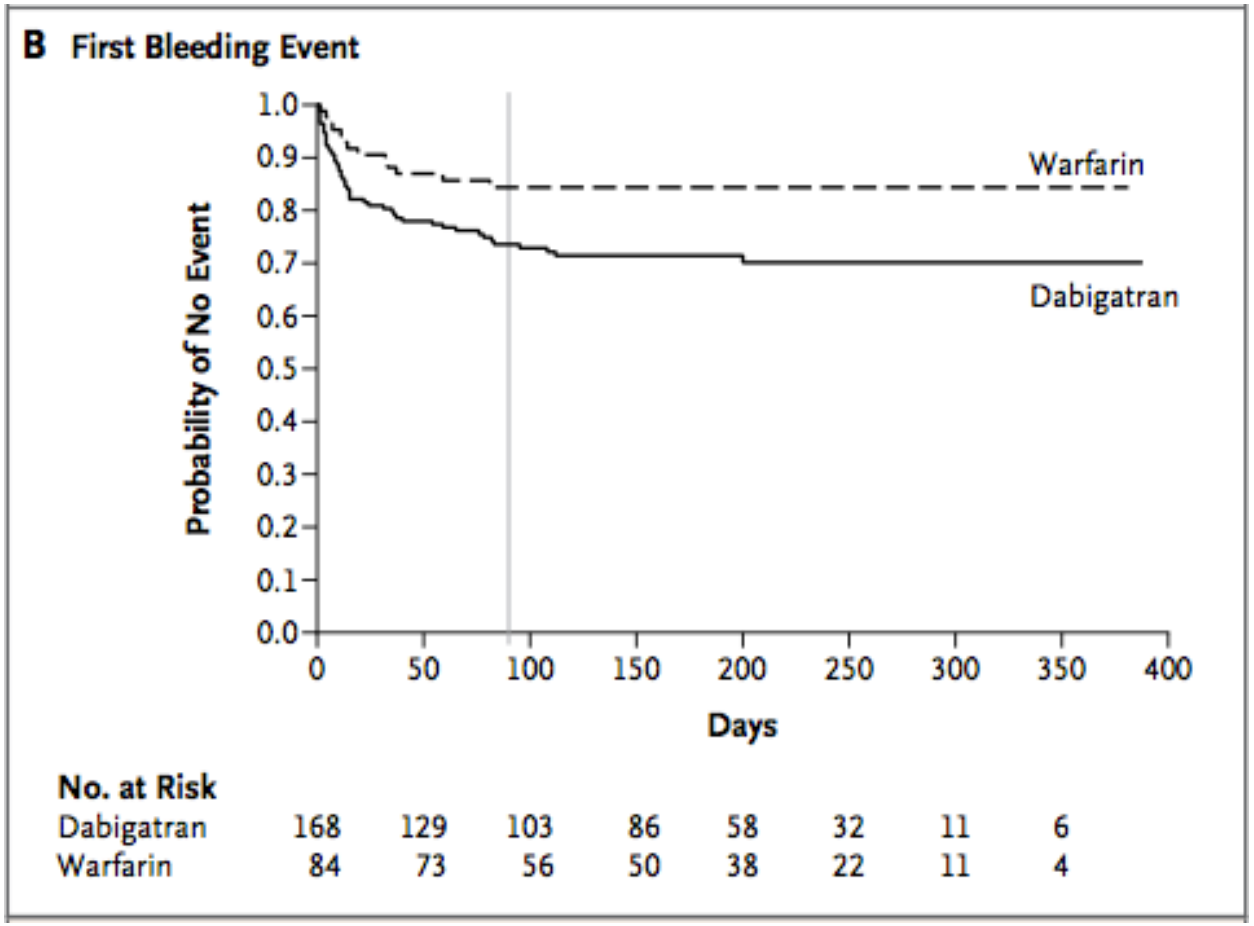
SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

OUTCOMES (2): Tempo libero da eventi trombotici



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

OUTCOMES (2): Tempo libero da eventi emorragici



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CONCLUSIONI

- Dabigatran non è appropriato, come alternativa al Warfarin, per la prevenzione di eventi tromboembolici dopo l'impianto di protesi valvolare meccanica.

- Verosimilmente, i meccanismi di formazione del trombo nelle protesi valvolari sono diversi rispetto ai meccanismi di formazione dello stesso nella FA.

Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare
Direttore Prof. Massimo Volpe
Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma Sapienza
Anno Accademico 2013-2014

Dr. Simone Burocchi

Grazie per la Vostra Attenzione!

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Progetto Formazione Avanzata in Cardiologia nel Web 2014
Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

Direttore: Prof. Massimo Volpe
E-mail: massimo.volpe@uniroma1.it

Coordinatore: Dr. Giuliano Tocci
E-mail: giuliano.tocci@uniroma1.it