**La duplice terapia con dabigatran etexilato, associato ad un solo antiaggregante, ha dimostrato una ridotta incidenza di sanguinamenti maggiori rispetto alla triplice terapia con warfarin, associato ad una doppia terapia antiaggregante, nei pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare sottoposti ad inserimento di stent**

* *Dabigatran in associazione con un solo antiaggregante, non aspirina, ha dimostrato nello studio RE-DUAL PCI una notevole riduzione dell'incidenza di complicanze emorragiche rispetto a warfarin associato a due antiaggreganti;*
* *Entrambi i dosaggi di dabigatran etexilato studiati nello studio RE-DUAL PCI ™ sono gli stessi dosaggi già approvati per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare;*
* *I dati sono stati presentati durante la sessione “late breaking science in PCI” del congresso ESC1, dedicata ai nuovi studi in questo ambito clinico, e contestualmente pubblicati sul New England Journal of Medicine2*

**Ingelheim, Germania, 27 agosto 2017** – Lo Studio clinico RE-DUAL PCI™ ha valutato l’effetto anticoagulante di dabigatran etexilato *in associazione con un solo antiaggregante,* senza l’utilizzo di aspirina, in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare dopo una angioplastica coronarica con inserimento di stent.

La duplice terapia con dabigatran etexilato, rispetto alla triplice terapia con warfarin, ha dimostrato una incidenza significativamente più bassa sia di sanguinamenti maggiori sia dei minori clinicamente rilevanti.1,2

Il rischio relativo di sanguinamento, l'endpoint primario di sicurezza, rispetto a warfarin in triplice terapia, è stato inferiore del 48% con dabigatran etexilato 110 mg e del 28% con dabigatran etexilato 150 mg, ciascun dosaggio utilizzato in associazione ad un solo antiaggregante senza aspirina, con un dato sovrapponibile per incidenza degli eventi tromboembolici complessivi.

Entrambe le dosi di dabigatran etexilato utilizzate nello studio RE-DUAL PCI sono le stesse approvate dalle autorità regolatorie in Europa per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

Circa il 20-30% dei pazienti affetti da fibrillazione atriale, in trattamento con un anticoagulante orale per ridurre il rischio di ictus, presentano patologie coronariche concomitanti che possono richiedere un’angioplastica con l’inserimento di stent per migliorare il flusso del sangue al cuore. I pazienti in trattamento con una combinazione di terapie antiaggreganti associate al warfarin, “triplice terapia”, sono esposti ad un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori.4-7

RE-DUAL PCI ™ ha sperimentato una strategia alternativa di trattamento: la “duplice terapia”, ossia dabigatran etexilato associato ad un solo antiaggregante, senza aspirina.

"Per gli specialisti che trattano pazienti con fibrillazione atriale, che hanno subito un intervento coronarico percutaneo con l’inserimento di stent, è fondamentale creare un equilibrio tra la necessaria efficacia del trattamento ed il rischio di sanguinamento del paziente" - ha dichiarato il professor Christopher Cannon, cardiologo del Brigham and Women’s Hospital, *Lead investigator* di RE-DUAL PCI™ ed *executive director* dei *Cardiometabolic Trials* all’Istituto Baim per la Ricerca Clinica - "La letteratura sino ad oggi non ci ha offerto molti dati sugli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K in questo ambito clinico. I risultati di RE-DUAL PCI™ sono rilevanti per i medici che trattano questi pazienti che hanno bisogno di un trattamento antitrombotico sicuro ed efficace".

I risultati sono stati: 1,2

• Incidenza dell'endpoint primario:

• 15,4% per la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg *vs* 26,9% per la triplice terapia con warfarin, che si traduce in una riduzione del rischio relativo del 48%;

• 20,2% per la duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg *vs* 25,7% per la triplice terapia con warfarin, che si traduce in una riduzione del rischio relativo del 28%.

• Nello studio RE-DUAL PCI gli *outcome* clinici di sicurezza sono stati analizzati singolarmente secondo le definizioni di sanguinamento maggiore sia ISTH\* sia TIMI\*\*. Entrambi i gruppi di pazienti trattati con dabigatran etexilato in duplice terapia hanno mostrato più bassi livelli di sanguinamenti maggiori, valutati con entrambe le definizioni, e totali.

\*ISTH - *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

\*\*TIMI - *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

• Principale endpoint secondario (composito per morte, infarto miocardico, ictus, embolia sistemica e rivascolarizzazione non pianificata):

• Sono stati osservati tassi di eventi simili: 13,7% per i due gruppi di duplice terapia con dabigatran etexilato, e 13,4% per la triplice terapia con warfarin.

"I risultati che abbiamo osservato nello Studio RE-DUAL PCI ™ sono un’ulteriore importante evidenza dei benefici che dabigatran etexilato offre ai pazienti con fibrillazione atriale e ai loro medici.

Questo è emerso anche per altre situazioni, che possono accadere ai pazienti in trattamento anticoagulante orale, come la necessità di una ablazione transcatetere (studio RE-CIRCUIT), le situazioni di emergenza urgenza (studio RE-VERSE AD) e in piena consistenza con i dati di sicurezza dal mondo reale*.* Tutti insieme, questi dati dipingono un quadro davvero convincente sul profilo di sicurezza ed efficacia di dabigatran etexilato " - ha commentato il professor Jörg Kreuzer, *Vice President* *Medicine* dell’area terapeutica cardiovascolare di Boehringer Ingelheim." 1,2,8-18

**RE-DUAL PCI ™**

RE-DUAL PCI ™ confronta la duplice terapia con dabigatran etexilato, associato ad una singola terapia antiaggregante (non aspirina), con la triplice terapia costituita da warfarin e due antiaggreganti, tra cui aspirina, in pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare dopo una procedura di angioplastica (PCI) con inserimento di stent.1,2,19

RE-DUAL PCI ™ ha randomizzato 2.725 pazienti adulti sottoposti a PCI con inserimento di stent, elettiva o a seguito di un evento coronarico acuto, in 414 centri di oltre 41 Paesi nel mondo, con una durata di 30 mesi.1

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di confrontare un regime di duplice terapia antitrombotica con 110 mg o 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno, più clopidogrel o ticagrelor, rispetto a una triplice terapia antitrombotica con warfarin più clopidogrel o ticagrelor, più aspirina ad un dosaggio uguale o inferiore a 100 mg una volta al giorno. 1,2,19

L'endpoint principale di sicurezza è la non inferiorità nel tempo intercorso fino al primo evento di sanguinamento maggiore, come definito dalla Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH), o evento di sanguinamento non maggiore clinicamente significativo.

L'endpoint composito, relativo agli eventi correlati con il tromboembolismo, testato per non inferiorità, è il tempo intercorso fino al decesso, al primo evento trombotico (infarto miocardico, ictus o embolia sistemica) e rivascolarizzazione non pianificata.1,2,19

**Angioplastica Coronarica (PCI)**

L’angioplastica coronarica è una procedura in cui vengono utilizzati stent per eliminare un’ostruzione nelle arterie del cuore, in pazienti con malattia coronarica.20 Questo intervento è condotto per ripristinare o migliorare il flusso di sangue al muscolo cardiaco.3,20 In Europa circa due milioni di pazienti, con fibrillazione atriale e concomitante malattia coronarica, sono candidati a questa procedura3.

I pazienti affetti da fibrillazione atriale che subiscono una PCI con inserimento di stent sono a maggior rischio di gravi complicazioni causate da coaguli di sangue, come ictus, embolia sistemica, attacchi cardiaci, trombi sugli stent e potenzialmente anche la morte.21,22 La terapia antitrombotica è necessaria per diminuire il rischio di formazione di trombi con le relative conseguenze.

Questi pazienti necessitano di antiaggreganti per ridurre il rischio di trombosi da stent e infarto miocardico e un trattamento anticoagulante per diminuire il rischio di ictus. Studiare l’associazione della duplice terapia antiaggregante alla terapia anticoagulante, fino ad ora, è stata una sfida importante, per l’aumentato rischio emorragico correlato. Raccogliere questa sfida è il cuore della ricerca in quest’area.

**Dabigatran etexilato**

L’esperienza clinica con dabigatran etexilato supera i 7,9 milioni di anni/paziente per tutte le indicazioni per cui il farmaco è stato approvato nel mondo. Dabigatran è sul mercato da oltre 8 anni ed è approvato in più di 100 Paesi.23

Le indicazioni per cui dabigatran è attualmente approvato sono le seguenti:24,25

* Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA); età ≥ 75 anni; insufficienza cardiaca (Classe NYHA ≥ II); diabete mellito; ipertensione;
* Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell’anca o del ginocchio;
* Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell’embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.

Dabigatran, che è un inibitore diretto della trombina (IDT), è stato il primo farmaco di una nuova generazione di anticoagulanti orali ad azione diretta ad essere ampiamente approvato e disponibile sul mercato, per rispondere a un forte bisogno insoddisfatto di terapie per la prevenzione e il trattamento delle malattie tromboemboliche acute e croniche.26,28 Gli inibitori diretti della trombina ottengono potenti effetti antitrombotici, bloccando in maniera specifica l’attività della trombina, l’enzima centrale nel processo di formazione del trombo.28 A differenza degli antagonisti della vitamina K, che hanno un effetto variabile e che bloccano diversi fattori della coagulazione, dabigatran realizza un’anticoagulazione efficace, prevedibile e riproducibile con basso potenziale di interazione con altri farmaci e nessuna interazione con il cibo, senza richiedere il monitoraggio regolare della coagulazione, né aggiustamenti di dosaggio. 26,28

Dabigatran etexilato è l’unico nuovo anticoagulante orale per cui esista un farmaco approvato che ne inattivi in maniera specifica l’effetto. Questo farmaco è idarucizumab, approvato nell’Unione Europea e negli Stati Uniti per l’impiego in pazienti adulti trattati con dabigatran etexilato, che necessitano di una rapida inattivazione del suo effetto anticoagulante prima di interventi chirurgici d’urgenza o emergenza, o in caso di sanguinamento incontrollato che possa mettere a rischio la vita del paziente.29,30

**Boehringer Ingelheim**

Farmaci innovativi per l’uomo e gli animali: per questo è conosciuta, da oltre 130 anni Boehringer Ingelheim, azienda fortemente guidata dalla ricerca. Boehringer Ingelheim, di proprietà familiare, è tra le 20 aziende leader nel settore a livello mondiale. Ogni giorno, circa 50.000 collaboratori creano valore attraverso l’innovazione nelle tre aree di business: farmaci per uso umano, settore veterinario e nella produzione biofarmaceutica conto terzi.

Nel 2016, i ricavi delle vendite del gruppo Boehringer Ingelheim ammontavano a circa 15,9 miliardi di euro. L’azienda ha investito più di tre miliardi di euro, pari al 19,6% dell’intero fatturato, in Ricerca e nello Sviluppo.

La responsabilità sociale è un elemento innato per Boehringer Ingelheim. A questo proposito, l’azienda è impegnata nel sociale, con progetti come l’iniziativa “Making More Health”. Inoltre, il gruppo Boehringer Ingelheim promuove attivamente il tema della Diversity in azienda, traendo beneficio dalle esperienze e dalle differenti competenze di ciascun collaboratore. La tutela e la sostenibilità ambientale sono al centro di ogni attività aziendale.

Per maggiori informazioni visitate il sito [www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com).

**Per ulteriori informazioni:**

Marina Guffanti

Comunicazione

**Boehringer Ingelheim Italia SpA**

Telefono: 02 5355453

Cell: 348 3995284

Mail: marina.guffanti@boehringer-ingelheim.com

Maria Luisa Paleari

**Value Relations Srl**

Telefono: 02 20424941

Cell: 331 6718518

Mail: ml.paleari@vrelations.it

**Bibliografia**

1. Cannon CP. et al. RE-DUAL PCI: Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Atrial Fibrillation, ESC Congress, Barcelona, 2017, Abstract 1920.
2. Cannon CP. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. New Engl J Med. 2017; DOI: [10.1056/NEJMoa1708454]<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1708454> Last accessed August 2017.
3. Lip G. et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). European Heart Journal. 2010;31:1311–18.
4. Coppens M. and Eikelboom JW. Antithrombotic Therapy After Coronary Artery Stenting in Patients With Atrial Fibrillation Circ Cardiovasc Interv. 2012;5:454–5.
5. Nikolsky E. et al. Outcomes of patients treated with triple antithrombotic therapy after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] trial). Am J Cardiol. 2012;109:831–838.
6. Andrade JG. et al. Risk of bleeding on triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention/ stenting: a systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol. 2013; 29:204–212.
7. Verheugt FW. Triple antithrombotic therapy after coronary stenting in the elderly with atrial fibrillation: necessary or too hazardous? AmHeart J. 2012;163:531–534.
8. Calkins H. et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. NEJM. 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1701005.
9. Pollack, C.V. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. NEJM. 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1707278. www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1707278 Last accessed August 2017.
10. Graham DJ et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated With Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation. Circulation 2015;131:157–64.
11. Graham DJ et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. JAMA Intern Med 2016;176:1662–71.
12. Chan Y-H et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks of Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Stroke 2016;47:441–9.
13. Larsen TB et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2016;353:i3189.
14. Lip GYH et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. Thromb Haemost 2016;116(5):975–986.
15. Al-Khalili F et al. The safety and persistence of non-vitamin-Kantagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients treated in a well structured atrial fibrillation clinic. Curr Med Res Opin 2016;32:779–85.
16. Deitelzweig S et al. An early evaluation of bleeding-related hospital readmissions among hospitalized patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. Curr Med Res Opin 2016;32:573–82.
17. Hernandez I et al. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D. DataAm J Cardiovasc Drugs 2016;doi:10.1007/s40256-016-0189-9.
18. Gorst-Rasmussen A et al. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016;25:1236–44.
19. Cannon CP. et al. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etexilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. Clin Cardiol. 2016;39(10):555-64. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.22572/full>. Last accessed August 2017.
20. Mayo Clinic. Coronary angioplasty and stents. http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/angioplasty/basics/definition/prc-20014401. Last accessed August 2017.
21. Faxon DP. et al. Consensus Document: Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. Thromb Haemost. 2011;106:571–84.
22. Chan W. et al. Impact of Periprocedural Atrial Fibrillation on Short-Term Clinical Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention. American Journal of Cardiology. 2012; 109(4):471-77.
23. Boehringer Ingelheim Data on File.
24. Pradaxa® US Prescribing Information, 2015.
25. Pradaxa® European Summary of Product Characteristics, 2016.
26. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet. 2008;47(5):285–95.
27. Di Nisio M. et al. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med.2005;353:1028–40.
28. Stangier J. et al. Pharmacokinetic Profile of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in Healthy Volunteers and Patients Undergoing Total Hip Replacement. J Clin Pharmacol. 2005;45:555–63.
29. Praxbind® European Summary of Product Characteristics, 2016.
30. Praxbind® US Prescribing Information, 2015.