
7. NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

EFFICACIA

Ursula Kirchmayer, Silvia Narduzzi, Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma1, SSR Lazio

Alessandra Bettioli, Alfredo Vannacci, Università di Firenze

Ersilia Lucenteforte, Marco Tuccori, Università di Pisa

Rosa Gini, Giuseppe Roberto, Agenzia regionale di sanità della Toscana

DOMANDA

L'efficacia dei nuovi anticoagulanti orali è maggiore, minore o comparabile a quella degli antagonisti della vitamina K in prevenzione dell'ictus ischemico, dell'infarto del miocardio e della mortalità, nei pazienti affetti da fibrillazione atriale?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La fibrillazione atriale è la più comune forma di aritmia cardiaca, con una prevalenza in Europa, Australia e Stati Uniti stimata tra l'1% e il 4% [1]. La fibrillazione atriale è associata ad un rischio di ictus 5 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale. Inoltre, gli ictus associati alla fibrillazione atriale tendono ad esser più frequentemente disabilitanti, recidivanti o fatali [2-4]. In questo contesto, la prevenzione degli eventi tromboembolici è uno dei pilastri del trattamento della fibrillazione atriale [5].

Per molti anni gli antagonisti della vitamina K (AVK), e in particolare il warfarin, sono stati gli unici anticoagulanti orali disponibili per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. Una meta-analisi condotta su 29 studi clinici randomizzati ha mostrato che il warfarin riduce il rischio di ictus del 64% rispetto al trattamento con placebo o al non trattamento, e in misura significativamente maggiore rispetto alla terapia con farmaci antiaggreganti piastrinici [6]. Tuttavia, la difficoltà nel mantenere il target di anticoagulazione, la necessità di un regolare monitoraggio del tempo di protrombina, e le numerose interazioni farmaco-farmaco e farmaco-cibo che possono verificarsi nel corso della terapia, possono compromettere sia la compliance che l'efficacia antitrombotica degli AVK, specialmente nei soggetti anziani [7].

I nuovi anticoagulanti orali (NAO) sono farmaci entrati in commercio con il vantaggio di non necessitare di un costante monitoraggio dei parametri della coagulazione e di non presentare interazioni con altri farmaci o con alimenti, permettendo in linea teorica una più efficace profilassi antitrombotica anche in popolazioni fragili. I dati provenienti dai quattro studi clinici autorizzativi RE-LY [8], ROCKET-AF [9], ARISTOTLE [10], e ENGAGE AF-TIMI [11-12] per dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban hanno dimostrato la non inferiorità dei NAO rispetto al warfarin nella riduzione del

rischio di ictus ed embolismo sistemico. Sebbene questi trial non fossero stati disegnati per dimostrare la maggior efficacia dei NAO, una volta combinati in due meta-analisi, i dati hanno mostrato una maggior efficacia dei NAO rispetto al warfarin nel ridurre il rischio di mortalità totale e vascolare, di ictus sia ischemico che emorragico nonché di tromboembolia periferica, sia in prevenzione primaria che secondaria [13-15].

I risultati provenienti dagli studi clinici potrebbero non essere confermati da studi condotti nella reale pratica clinica, nella quale spesso i pazienti sono affetti da più patologie in contemporanea e l'aderenza al trattamento può non essere ottimale. Le evidenze ad oggi disponibili, provenienti da studi osservazionali "real-world" sul profilo di efficacia dei NAO vs AVK sono tra loro inconsistenti [16-36]. Una recente meta-analisi condotta su 28 studi osservazionali ha confermato la superiorità di dabigatran, rivaroxaban, e apixaban rispetto alla terapia con AVK nella prevenzione del rischio di emorragie intracraniche, mentre le due classi di farmaci mostravano un'efficacia comparabile in termini di riduzione del rischio di ictus ischemico, e di ictus ischemico o embolismo sistemico [37].

Alla luce di queste evidenze e della notevole differenza in termini di costi a carico del Sistema sanitario nazionale (SSN) della terapia con NAO rispetto a quella con AVK, risulta di primaria importanza rivalutare l'efficacia dei NAO rispetto agli AVK, in un contesto di reale pratica clinica.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo sintetizzato i risultati cui è giunto un recentissimo studio di efficacia comparativa condotto nel Lazio [38]. Lo studio fa parte di un progetto finanziato su bando 2014 di farmacovigilanza dell'Agenzia italiana del farmaco, di cui è capofila la Regione Lazio, ma a cui partecipa anche la Toscana.

In questo studio sono stati analizzati i database amministrativi delle prestazioni sanitarie rimborsate dall'SSN nella sola Regione Lazio. Nel periodo compreso tra il 1 Luglio 2013 e il 31 Dicembre 2015, 19.201 persone affette da fibrillazione atriale non valvolare iniziavano un trattamento con farmaci anticoagulanti orali; nessuno di questi soggetti presentava controindicazioni all'uso dei NAO. In particolare, il 58,5% dei soggetti iniziava la terapia con AVK, mentre il 41,5% iniziava la terapia con NAO.

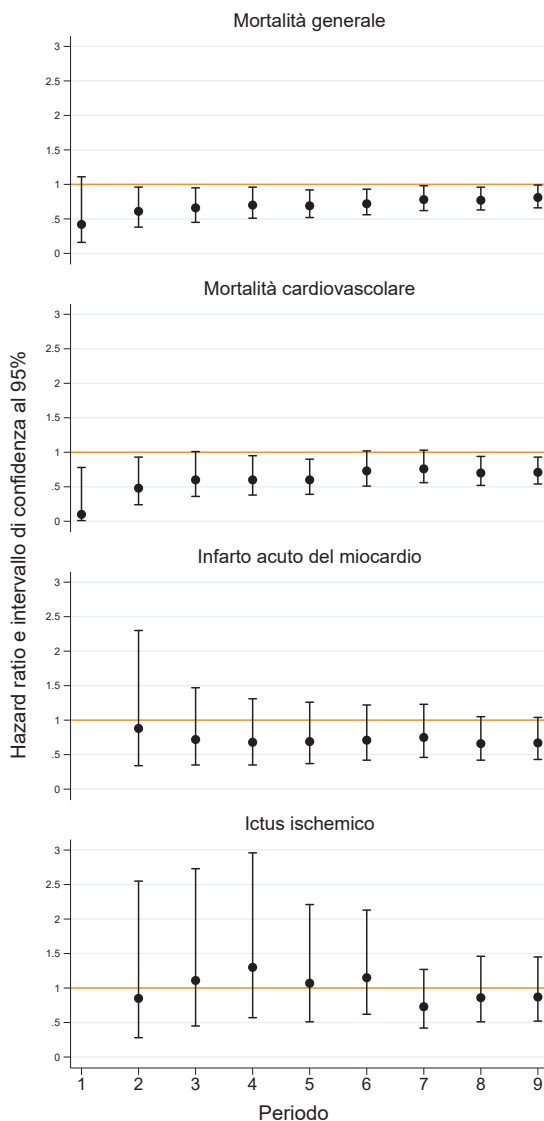
A ciascun soggetto trattato con AVK è stato appaiato un soggetto trattato con NAO, sulla base del *propensity score* calcolato per ciascun soggetto; i soggetti per i quali non era possibile effettuare questo appaiamento sono stati esclusi. In questo modo, le due coorti di pazienti - ciascuna comprendente 5.374 soggetti - risultavano bilanciate in termini di caratteristiche demografiche e comorbidità.

Al fine di comparare l'efficacia dei due diversi trattamenti, è stato stimato il rischio di mortalità totale e cardiovascolare, di infarto del miocardio, e di ictus ischemico,

nei soggetti che iniziavano una terapia con NAO rispetto a quelli che iniziavano un trattamento con AVK. I suddetti rischi sono stati stimati in 9 finestre temporali, corrispondenti ai trimestri compresi tra il 1 Luglio 2013 e il 31 Dicembre 2015.

Figura 1

Andamento della stima del rischio (hazard ratio e intervallo di confidenza al 95%) di mortalità totale e cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus ischemico, nei nuovi utilizzatori di NAO vs AVK. Immagine tratta da Mayer et al. [38]



Come riportato nella **Figura 1**, i pazienti trattati con NAO presentavano un rischio di mortalità per qualsiasi causa minore del 19% rispetto ai pazienti trattati con AVK (hazard ratio 0.81; intervallo di confidenza al 95% 0.66-0.99) e del 29% se si considera la mortalità cardiovascolare (0.71; 0.54-0.93).

Il rischio di infarto del miocardio è risultato inferiore negli utilizzatori di NAO rispetto agli utilizzatori di AVK, anche se la riduzione non era statisticamente significativa (nell'ultimo periodo di osservazione, l'hazard ratio era di 0.67).

Questo studio è stato recentemente pubblicato sulla rivista *Journal of the American Heart Association* [38].

Un'analisi preliminare dei dati toscani, limitata al rischio di mortalità, ha evidenziato stime sovrapponibili ai risultati del Lazio.

RISPOSTA

Da un recente studio osservazionale su dati italiani, nei pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, la terapia con NAO è risultata più efficace della terapia con AVK nel diminuire la mortalità per qualsiasi causa e la mortalità cardiovascolare. Inoltre, si è osservata una tendenza alla riduzione dell'infarto del miocardio, anche se non statisticamente significativa.

Referenze

1. Zulkify H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2018 Mar 1. doi: 10.1111/ijcp.13070.
2. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid in decision-making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126:860–865
3. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e531S–e575S.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J.* 2011;32:1172]. *Eur Heart J.* 2010;31:2369–2429.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members; 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society; *Circulation.* 2014 Dec 2;130(23):2071–104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040. Epub 2014 Mar 28.

6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–867.
7. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006;37:1075–1080.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010;363:1877]. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J.* 2010;160(4):635–41.43.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–2104.
13. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012 Aug 1;110(3):453–60.
14. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K and Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 3298–3304.
15. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P; Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.; *Int J Stroke.* 2017 Aug;12(6):589-596. doi: 10.1177/1747493017700663. Epub 2017 Mar 15.
16. Chan YH, Yen KC, See LC, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks of dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke.* 2016;47:441–449.
17. Korenstra J, Wijtvliet EP, Veeger NJ, et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in 'real-world' patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2016; 18:1319–1327.
18. Avgil-Tsodik M, Jackevicius CA, Essebag V, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2016;115: 152–160.
19. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, et al. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol.* 2015;2:e150–e159.

20. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157–164.
21. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175:18–24.
22. Ho CW, Ho MH, Chan PH, et al. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage with aspirin, dabigatran, and warfarin: impact of quality of anticoagulation control. *Stroke*. 2015;46:23–30.
23. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4.
24. Maura G, Blotiere PO, Bouillon K, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation*. 2015;132:1252–1260.
25. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;114: 1277–1289.
26. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, et al. Sex differences in dabigatran use, safety, and effectiveness in a population-based cohort of patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:593–599.
27. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015;114:1290–1298.
28. Yap LB, Eng DT, Sivalingam L, et al. A comparison of dabigatran with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in an Asian population. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22:792–797.
29. Alonso A, Bengtson LG, MacLehose RF, et al. Intracranial hemorrhage mortality in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin. *Stroke*. 2014;45: 2286–2291.
30. Aslan O, Yaylali YT, Yildirim S, et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation: multicenter experience in Turkey. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22:147–152.
31. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1317–1325.
32. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med*. 2014;127:329– 336. e4.
33. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: a nationwide cohort study. *Am J Med*. 2014;127:1172–1178. e5.

34. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nation- wide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2264–2273. Sorensen R, Gislason G, Torp- Pedersen C, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open*. 2013;3.
35. Ho JC, Chang AM, Yan BP, et al. Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention with atrial fibrillation: experience in Hong Kong. *Clin Cardiol*. 2012;35: E40–E45.
36. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol*. 2016;3: e12–e21.
37. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2494–2503. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017549. Epub 2017 Jul 17.
38. Mayer F, Kirchmayer U, Coletta P, Agabiti N, Belleudi V, Cappai G, Di Martino M, Schneeweiss S, Davoli M, Paterno E. Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists: Pilot Implementation of a Near-Real-Time Monitoring Program in Italy. *J Am Heart Assoc*. 2018 Mar 10;7(6). pii: e008034. doi: 10.1161/JAHA.117.008034.