
3. FARMACI PER IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

POSOLOGIA DEI NAO E ADERENZA AL TRATTAMENTO

Claudia Bartolini, Giuseppe Roberto, Rosa Gini, ARS Toscana

Lisa Smits, Eline Houben, Fernie Penning-van Beest, Ron Herings, PHARMO Institute, Utrecht, Paesi Bassi

Tania Schink, Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology – BIPS, Germania

DOMANDA

Esiste una differenza in termini di aderenza e persistenza tra gli utilizzatori di NAO con regime posologico 1 volta al giorno (QD) vs 2 volte al giorno (BID)? Esistono delle modalità di switch da QD a BID vs switch da BID a QD?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Una delle più grandi sfide nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) è rappresentata dall'aderenza e la persistenza alla terapia finalizzata a garantire l'efficacia e la sicurezza del trattamento [1]. Un elevato livello di aderenza alla terapia con i nuovi anticoagulanti orali (NAO) è fondamentale per ridurre il rischio di ictus ischemico ed embolia sistemica nei pazienti con FA, a causa del rapido declino dell'attività anticoagulante nel caso in cui una dose venga saltata (il cosiddetto effetto *rebound*) [2]. Diversamente dagli antagonisti della vitamina K (AVK), l'utilizzo dei NAO non richiede il monitoraggio periodico della coagulazione. Tuttavia, ciò può influenzare l'aderenza e la persistenza al trattamento con NAO rispetto agli AVK nella pratica clinica [3].

I NAO sono disponibili in formulazioni che richiedono una o due somministrazioni giornaliere: edoxaban e rivaroxaban devono essere assunti 1 volta al giorno (QD) nei pazienti con FA, mentre apixaban e dabigatran 2 volte al giorno (BID). Alcuni studi hanno suggerito l'esistenza di un'associazione tra il regime posologico (QD vs BID) e l'aderenza al trattamento [4].

Questo studio ha avuto l'obiettivo di confrontare l'aderenza, la persistenza e le modalità di switch negli utilizzatori di NAO QD vs BID per il trattamento della FA.

Questo studio è stato finanziato dalla Daiichi Sankyo ed è stato eseguito nel rispetto del codice di condotta di ENCePP. Il protocollo dello studio è pubblicato sullo EU PAS Register ed è liberamente accessibile¹.

1 Protocollo numero EUPAS28224 - <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=30421>

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per questo studio sono state utilizzate tre banche dati: quella olandese del PHARMO Database Network (PHARMO), la banca dati dell'Agenzia regionale di sanità della Toscana (ARS) e quella tedesca del German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD), gestito dai ricercatori del Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology. Di seguito sono presentati i risultati preliminari ottenuti nello studio sui dati dell'ARS.

È stato eseguito uno studio di coorte retrospettivo tra gli utilizzatori di NAO per il trattamento di FA.

La popolazione di origine da cui è stata selezionata la coorte includeva tutti i pazienti che avevano ricevuto un NAO a partire dalla data dell'opinione positiva del Committee for Human Medicinal Products (CHMP) della European Medicines Agency (EMA) riguardo l'indicazione nella FA di ciascun farmaco (**Tabella 1**) fino alla fine della disponibilità dei dati (31 dicembre 2018). Durante questo periodo la data della prima dispensazione/prescrizione di un NAO è stata considerata come data indice e lo specifico NAO come farmaco indice. Il regime posologico indice corrispondeva alla posologia del farmaco indice.

Tabella 1
NAO inclusi nello studio

NAO	Opinione positiva del CHMP per la FA	Posologia	ATC*
Dabigatran ^[14]	14 aprile 2011	BID	B01AE07
Rivaroxaban ^[15]	22 settembre 2011	QD	B01AF01, B01AX06
Apixaban ^[16]	20 settembre 2012	BID	B01AF02
Edoxaban ^[17]	23 aprile 2015	QD	B01AF03

*Classificazione anatomica terapeutica chimica.

La popolazione di studio è stata ristretta ai pazienti maggiorenni alla data indice e con ≥ 1 anno di look-back nella banca dati necessario alla selezione dei nuovi utilizzatori eleggibili (nessuna dispensazione di NAO durante l'anno precedente la data indice, nessuna dispensazione multipla di diversi NAO alla data indice, e nessuna dispensazione di AVK alla data indice). Inoltre, i pazienti dovevano avere ≥ 1 anno di follow-up successivo alla data indice e almeno una diagnosi di FA (codici ICD9CM 427.31 or 427.32) in qualsiasi momento prima della data indice o fino a 30 giorni dopo la data indice.

Il periodo di esposizione è stato definito come l'intervallo tra la data indice e l'ultima dispensazione di un NAO con la stessa posologia. Tra i pazienti con >1 dispensazione nel periodo di esposizione, l'aderenza al trattamento è stata definita sulla base della proporzione dei giorni coperti da terapia (PDC – Proportion of days covered) durante il periodo di esposizione. È stato descritto il numero di dispensazioni per paziente osservate durante il periodo di esposizione. La PDC è stata calcolata dividendo il numero totale di giorni di terapia con la posologia indice durante il periodo di esposizione per la durata in giorni del periodo di esposizione. I valori di PDC variavano in un intervallo compreso tra 0 e 1, dove ad un valore più elevato corrispondeva una più alta aderenza. Sono stati riportati la media e la deviazione standard (SD) e mediana con intervallo interquartile (IQR) della PDC, insieme alla proporzione di pazienti aderenti, questi ultimi definiti come coloro con una PDC $\geq 0,8$.

La persistenza al trattamento è stata definita come il tempo trascorso dalla data indice all'interruzione del trattamento e calcolata sulla base degli episodi di trattamento con NAO. La terapia con un NAO è stata considerata interrotta se l'intervallo tra la fine della durata di una dispensazione e la successiva era superiore alla metà della durata dell'ultima dispensazione e non inferiore a 7 giorni. Il tasso di persistenza è stato misurato a 3, 6, 9, 12 mesi dopo la data indice e alla fine del follow-up.

Per la misurazione sia dell'aderenza sia della persistenza, è stato consentito lo switch tra NAO diversi ma con stessa posologia. In altre parole, i pazienti che passavano ad esempio da rivaroxaban a edoxaban sono stati considerati ancora persistenti e aderenti al trattamento QD. Il periodo di esposizione e gli episodi di trattamento terminavano con l'utilizzo di un NAO con posologia differente rispetto a quella del farmaco indice.

Tra i pazienti che passavano da un farmaco con posologia QD a BID, o viceversa, la PDC è stata misurata durante il periodo di esposizione precedente e successivo al primo episodio di switch osservato.

Le modalità con cui avveniva lo switch sono state descritte dal giorno successivo alla data indice fino alla fine del follow-up sulla base degli episodi di trattamento con NAO osservati. Queste sono state definite come switch da una posologia ad un'altra (ad es. da QD a BID o viceversa) o come passaggio da un NAO ad un altro con la stessa posologia, indicati qui come cluster BID/QD. Le modalità di switch sono state stabilite in riferimento al farmaco indice. In caso di switch multiplo, sia da una posologia ad un'altra sia all'interno dello stesso cluster BID/QD, è stato considerato soltanto il primo switch osservato. Inoltre, è stato considerato anche lo specifico NAO verso cui avveniva lo switch.

In totale sono stati inclusi nella popolazione di studio 32.260 pazienti. Di questi, 13.017 (40%) hanno utilizzato un NAO con posologia QD e 19.243 (60%) hanno utilizzato un BID. Nello specifico, 3.139 (9,7%) hanno iniziato con l'edoxaban, l'ultimo NAO commercializzato; gli altri utilizzatori sono risultati ugualmente distribuiti tra rivaroxaban (30%, n=9.878), dabigatran (30,79%, n=903) and apixaban (28,9%, n=9.340).

Le caratteristiche di base degli utilizzatori di NAO alla data indice sono riportate in **Tabella 2**. La distribuzione di sesso ed età era la stessa sia per gli utilizzatori di QD sia di BID. Il 40% degli utilizzatori di QD e il 23% degli utilizzatori di BID sono entrati nello studio nel 2017 (la fine del periodo di osservazione era il 31 dicembre 2018). Il tempo mediano di osservazione disponibile nella banca dati è stato 2,1-2,8 anni. Il rivaroxaban (il primo NAO commercializzato tra quelli nel gruppo QD) è stato quello più frequentemente utilizzato alla data indice (76%) tra gli utilizzatori nel gruppo QD. L'edoxaban è stato utilizzato dal 24% dei pazienti nel gruppo QD. Tra gli utilizzatori nel gruppo BID, l'apixaban e il dabigatran sono usati con la stessa frequenza. La percentuale di pazienti in trattamento con un AVK prima della data indice è stata inferiore al 50% in entrambi i gruppi, e quasi il 90% di tutti gli utilizzatori utilizzava anche farmaci antiipertensivi. La distribuzione dei pazienti in politerapia è stata la stessa per QD e BID. L'utilizzo di NAO è stato osservato a partire dalla data di ammissione alla rimborsabilità di ciascun farmaco.

Le modalità di utilizzo dei NAO durante il follow-up sono riportate in **Tabella 3**. Durante il periodo di esposizione, l'82% degli utilizzatori di QD e l'86% degli utilizzatori di BID hanno avuto ≥ 10 dispensazioni di NAO. Gli utilizzatori nel gruppo QD hanno avuto un numero di dispensazioni leggermente inferiore rispetto ai pazienti nel gruppo BID.

Dopo 3 mesi di follow-up, il 45% degli utilizzatori di QD ed il 43% dei pazienti nel gruppo BID ancora utilizzavano la posologia iniziale. Dopo 12 mesi, i pazienti che non avevano ancora cambiato posologia sono stati rispettivamente il 13% ed il 14%. L'88% degli utilizzatori di QD sono risultati essere aderenti durante tutto il periodo di esposizione (89% dopo 12 mesi). I pazienti aderenti al trattamento sono stati una percentuale lievemente inferiore, ma statisticamente significativa, tra gli utilizzatori di BID (86% durante il periodo di osservazione, l'88% dopo 12 mesi) ($p < 0,05$). Il tasso di persistenza è stato inferiore al 30% dopo 6 mesi, tuttavia, dato che l'aderenza a 12 mesi è stata particolarmente elevata, probabilmente la persistenza è una misura meno appropriata, poiché l'interruzione è temporanea.

Tabella 2**Caratteristiche degli utilizzatori di Nuovi anticoagulanti orali (NAO) alla data indice**

	QD	BID
	N = 13017	N = 19243
	n (%)	n (%)
Sesso		
Maschi	6553 (50)	9632 (50)
Femmine	6464 (50)	9611 (50)
Età (anni)		
18-50	203 (2)	212 (1)
51-64	1136 (9)	1433 (7)
65-74	3159 (24)	4867 (25)
≥75	8519 (65)	12731 (66)
Media ± SD	77 ± 10	77 ± 9
Mediana (IQR)	78 (71-84)	78 (72-84)
Anno della data indice		
2011	0 (0)	0 (0)
2012	0 (0)	0 (0)
2013	371 (3)	2041 (11)
2014	1909 (15)	3352 (17)
2015	2456 (19)	4206 (22)
2016	3073 (24)	5162 (27)
2017	5204 (40)	4478 (23)
Tempo di osservazione disponibile nella banca dati (anni)		
1-<2	5609 (43)	5257 (27)
2-<3	3188 (24)	5356 (28)
≥3	4220 (32)	8630 (45)
Mean ± SD	2,5 ± 1,2	3,0 ± 1,3
Median (IQR)	2,2 (1,6-3,4)	2,8 (1,9-3,9)
Farmaco indice		
Edoxaban, QD	3139 (24)	NA
Rivaroxaban, QD	9878 (76)	NA
Apixaban, BID	NA	9340 (49)
Dabigatran, BID	NA	9903 (51)
Trattamento precedente con AVK*	5417 (42)	8700 (45)
Farmacoterapie concomitanti[†]		
Ipolipemizzanti	4331 (33)	6584 (34)
Antiipertensivi	11485 (88)	17241 (90)
Ipoglicemizzanti	2061 (16)	3169 (16)
Antiarritmici	3524 (27)	5487 (29)
Politerapia^{†,††}		
0-5	5629 (43)	8165 (42)
6-7	2825 (22)	4209 (22)
≥8	4563 (35)	6869 (36)

*Misurati durante l'anno precedente la data indice; [†]misurati durante 3 mesi precedenti al data indice; ^{††}numero farmacoterapie concomitanti raggruppate per sottogruppi terapeutici farmacologici (terzo livello ATC) escluso farmaci antitrombotici (ATC B01A).

Tabella 3**Aderenza e persistenza tra gli utilizzatori di NAO, stratificati per posologia del farmaco indice**

	QD N = 13,017	BID N = 19,243	p value QD vs BID
Numero di dispensazione per paziente*, n (%)			<,0001
1	484 (4)	647 (3)	
2-5	976 (7)	1,263 (7)	
6-9	855 (7)	880 (5)	
≥10	10,702 (82)	16,453 (86)	
Persistenza, n (%)			
A 3 mesi	5,836 (45)	8,242 (43)	0,0004
A 6 mesi	3,428 (26)	4,990 (26)	0,4184
A 9 mesi	2,390 (18)	3,648 (19)	0,1775
A12 mesi	1,752 (13)	2,736 (14)	0,0533
Al termine del follow-up	460 (4)	487 (3)	<,0001
Pazienti per cui è stato possibile misurare la PDC, n (%)**	12,533 (96)	18,596 (97)	
Periodo di esposizione (mesi)**			
Media ± SD	25 ± 15	29 ± 17	<,0001
Mediana (IQR)	21 (14-35)	28 (17-41)	
PDC durante il periodo di esposizione**			
Media ± SD	0.94 ± 0.15	0.93 ± 0.14	<,0001
Mediana (IQR)	1.00 (0.95-1.00)	1.00 (0.93-1.00)	
n (%) aderenti (PDC ≥0,8)	11,421 (88)	16,566 (86)	<,0001
PDC durante 12 mesi si follow-up**			
Media ± SD	0.95 ± 0.13	0.95 ± 0.12	0,0088
Mediana (IQR)	1.00 (0.98-1.00)	1.00 (0.97-1.00)	
n (%) aderenti (PDC ≥0,8)	11,610 (89)	16,971 (88)	0,0001

*Misurata durante il periodo di esposizione; **Misurata tra i pazienti con >1 dispensazione nel periodo di esposizione.

Le modalità con cui è avvenuto lo switch sono riportate in **Tabella 4**. Per la maggior parte dei pazienti (90% circa) non è stato osservato alcuno switch durante il follow-up. Il 5% degli utilizzatori di QD ed il 6% degli utilizzatori di BID sono passati da una posologia ad un'altra. Tra questi, gli utilizzatori di dabigatran sono passati prevalentemente al rivaroxaban. Gli utilizzatori di apixaban hanno effettuato con la stessa frequenza uno switch verso l'edoxaban o verso il rivaroxaban. Gli utilizzatori di rivaroxaban sono passati prevalentemente all'apixaban; i pazienti che utilizzavano l'edoxaban hanno effettuato con la stessa frequenza uno switch verso l'apixaban o verso il dabigatran. Lo switch da un NAO ad un altro all'interno della stessa classe posologica ha riguardato soltanto pochi pazienti (<0,5%).

Tabella 4**Tipo di switch tra utilizzatori di NAO dopo la data indice, stratificati per posologia del farmaco indice**

	ARS (IT)		p value QD vs. BID
	QD	BID	
	N = 13017 n (%)	N = 19243 n (%)	
Switch posologico	694 (5)	1155 (6)	0,0110
Switch all'interno dello stesso BID/QD cluster [†]	12 (<0,5)	43 (<0,5)	0,0005
Nessun switch	12323 (95)	18088 (94)	0,0110

[†]Gli switch all'interno dello stesso BID/QD cluster sono stati valutati rispetto al cluster di appartenenza del farmaco indice.**Tabella 5****Modalità di switch tra utilizzatori di NAO dopo la data indice**

Farmaco indice	ARS (IT)			
	Edoxaban, QD		Rivaroxaban, QD	
	N	n (%)	n (%)	n (%)
Edoxaban, QD	3139	-	2 (<0,5)	63 (2)
Rivaroxaban, QD	9878	10 (<0,5)	-	398 (4)
Apixaban, BID	9340	139 (1)	145 (2)	-
Dabigatran, BID	9903	297 (3)	574 (6)	34 (<0,5)

Nota: le celle evidenziate in grigio scuro e grigio chiaro corrispondono rispettivamente agli switch all'interno dello stesso cluster BID/QD e da un regime posologico ad un altro.

RISPOSTA

L'aderenza ai NAO durante un anno dall'inizio del trattamento è stata molto elevata nella popolazione di studio, indipendentemente dalla posologia del NAO utilizzato. La persistenza al trattamento è stata bassa, l'alta aderenza implica che l'interruzione è stata generalmente temporanea, quindi la persistenza è in questo caso una misura parzialmente fuorviante. Lo switch durante i primi 12 mesi di trattamento è stato molto raro, indipendentemente dalla posologia.

Riferimenti bibliografici

1. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thrombosis and haemostasis* 2017; 117(2): 209-18.
2. Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE, et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *International journal of cardiology* 2016; 215: 11-3.
3. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European journal of clinical pharmacology* 2016; 72(3): 329-38.
4. Laliberté F, Bookhart BK, Nelson WW, et al. Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. *The patient* 2013; 6(3): 213-24.
5. Herings R, Pedersen L. Pharmacy-based Medical Record Linkage Systems. In: Strom B, Kimmel S, Hennessy S, eds. *Pharmacoepidemiology*. 5 ed: John Wiley & Sons, Ltd.; 2012: 270-86.
6. van Herk-Sukel MP, van de Poll-Franse LV, Lemmens VE, et al. New opportunities for drug outcomes research in cancer patients: the linkage of the Eindhoven Cancer Registry and the PHARMO Record Linkage System. *Eur J Cancer* 2010; 46(2): 395-404.
7. WHO Anatomical Therapeutic Chemical Classification System [www.whocc.no/atc_ddd_index].
8. International Classification of Primary Care [<https://www.nhg.org/themas/artikelen/icpc>].
9. Czwikla J, Jobski K, Schink T. The impact of the lookback period and definition of confirmatory events on the identification of incident cancer cases in administrative data. *BMC medical research methodology* 2017; 17(1): 122.
10. Ohlmeier C, Langner I, Garbe E, Riedel O. Validating mortality in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) against a mortality registry. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016; 25(7): 778-84.
11. Ohlmeier C, Langner I, Hillebrand K, et al. Mortality in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) compared to national data in Germany: results from a validation study. *BMC public health* 2015; 15: 570.
12. Jobski K, Behr S, Garbe E. Drug interactions with phenprocoumon and the risk of serious haemorrhage: a nested case-control study in a large population-based German database. *European journal of clinical pharmacology* 2011; 67(9): 941-51.
13. Jobski K, Enders D, Amann U, et al. Use of rivaroxaban in Germany: a database drug utilization study of a drug started in hospital. *European journal of clinical pharmacology* 2014; 70(8): 975-81.
14. CHMP. Summary of positive opinion (post authorisation) on Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). 2011.

15. CHMP. Summary of positive opinion (post authorisation) on Xarelto (rivaroxaban). 2011.
16. CHMP. Summary of positive opinion (post authorisation) on Eliquis (apixaban). 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002148/WC500132869.pdf.
17. CHMP. Summary of positive opinion (initial authorisation) on Lixiana (edoxaban). 2015.