

RIVAROXABAN PER LA  
PREVENZIONE DELL'ICTUS  
IN PAZIENTI CON  
FIBRILLAZIONE ATRIALE:  
RISULTATI DI UNA  
VALUTAZIONE DI HTA

AUTHORS' AFFILIATIONS

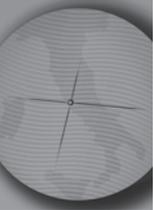
**Walter Ricciardi, Flavia Kheiraoui, Chiara de Waure, Andrea Poscia, Gianluigi Quaranta, Francesco Di Nardo, Chiara Cadeddu, Roberto Falvo, Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano, Silvio Capizzi, Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero, Agostino Mancuso, Maria Luisa Di Pietro**  
Per il Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie,  
Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Giuseppe La Torre**

Per il Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

**Raffaele Landolfi**

Per il Dipartimento di Scienze Mediche, Policlinico Agostino Gemelli, Roma

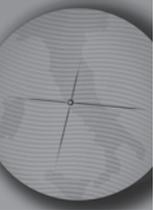


QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 7

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

# Indice

	<b>INTRODUZIONE</b>	
	<b>INTRODUZIONE AL REPORT HTA DI RIVAROXABAN</b> <i>Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi</i> .....	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>CAPITOLO 1</b> <b>VALUTAZIONE DEL BURDEN OF DISEASE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE E DELL'ICTUS IN ITALIA E NEL MONDO</b> <i>Chiara de Waure, Andrea Poscia, Gianluigi Quaranta, Francesco Di Nardo, Chiara Cadeddu, Walter Ricciardi</i> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>CAPITOLO 2</b> <b>DEFINIZIONE DELLO SCENARIO CLINICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE: DESCRIZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI ATTUALI RELATIVE ALLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE E DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DEI DIVERSI TRATTAMENTI</b> <i>Chiara Cadeddu, Francesco Di Nardo, Roberto Falvo, Gianluigi Quaranta, Chiara de Waure, Andrea Poscia, Walter Ricciardi</i> .....	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>CAPITOLO 3</b> <b>RIVAROXABAN: ASPETTI BIOTECNOLOGICI (FARMACODINAMICA/FARMACOCINETICA), DI EFFICACIA E SICUREZZA</b> <i>Raffaele Landolfi</i> .....	<b>49</b>
<b>4</b>	<b>CAPITOLO 4</b> <b>VALUTAZIONE ECONOMICA RIVAROXABAN</b> <i>Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano</i> .....	<b>59</b>
<b>5</b>	<b>CAPITOLO 5</b> <b>LA GESTIONE DELLA TAO CON I NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI ORALI: UNA NUOVA FRONTIERA</b> <i>Silvio Capizzi, Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero, Chiara Cadeddu, Flavia Kheiraoui, Agostino Mancuso, Chiara De Waure, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi</i> .....	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>CAPITOLO 6</b> <b>HTA DI XARELTO (RIVAROXABAN): CONSIDERAZIONI ETICHE</b> <i>Maria Luisa Di Pietro</i> .....	<b>105</b>
<b>7</b>	<b>CAPITOLO 7</b> <b>ELEMENTI CHIAVE PER I DECISORI</b> <i>Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi</i> .....	<b>112</b>



**APPENDICE A**

**IMPATTO SUL BUDGET - ANALISI REGIONALE**

*Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano* ..... **116**

**APPENDICE B**

**CONFRONTI INDIRECTI**

*Valter Torri, Michela Cinquini* ..... **120**

# Introduzione al Report HTA di Rivaroxaban

Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi

Negli ultimi anni lo sviluppo di tecnologie innovative è diventato un elemento di fondamentale importanza per i sistemi sanitari dei Paesi europei.

Nuove tecnologie come farmaci, dispositivi, strumenti diagnostici, procedure chirurgiche, hanno apportato benefici rilevanti per i pazienti, consentendo un miglioramento anche in termini di efficacia, efficienza e qualità di trattamento; è proprio a supporto di un adeguato meccanismo decisionale, anche per le nuove tecnologie, che si è sviluppato l'Health Technology Assessment (HTA).

L'HTA nasce come strumento di valutazione multidisciplinare, per dare una risposta operativa al divario tra le risorse limitate di cui il sistema sanitario dispone, la crescente domanda di salute e l'innovazione tecnologica. La sua valutazione multidisciplinare e multi professionale prende in considerazione gli aspetti medici, economici, organizzativi, etici e sociali dell'introduzione, implementazione o dismissione di una nuova tecnologia, analizzando tutti gli aspetti che possono essere influenzati dalla tecnologia in studio, ma anche tutti quelli che possono influenzarne l'impiego e i relativi risultati [1-3].

La definizione del valore di un farmaco consente un migliore utilizzo delle risorse disponibili e una consapevole programmazione degli interventi necessari al suo management [4,5].

I decisori hanno infatti bisogno di conoscere le potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi dell'utilizzo delle diverse tecnologie sanitarie, al fine di poter valutare il beneficio derivante dal loro utilizzo.

L'HTA rappresenta un processo sistematico, rigoroso e riproducibile di valutazione, accessibile e validato, in grado di fare da "ponte" tra il mondo scientifico e quello politico-decisionale [6,7].

## OBIETTIVO DEL PROGETTO DI HTA

L'obiettivo di questo progetto è stato quello di realizzare una valutazione HTA per documentare il valore di rivaroxaban (Xarelto), inibitore diretto che agisce in maniera specifica e selettiva su sito attivo del fattore X, approvato dall'EMA per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) che presentano uno o più fattori di rischio: insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio.

## METODOLOGIA

Il Report è stato realizzato dal Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Istituto di Sanità Pubblica dell'Università Cattolica di Roma. La valutazione del farmaco è stata sviluppata prendendo in considerazione i seguenti aspetti:

- valutazione del burden of disease della Fibrillazione Atriale e dell'Ictus in Italia e nel Mondo;
- definizione dello scenario clinico-terapeutico-assistenziale: descrizione delle raccomandazioni attuali relative alla gestione del paziente con fibrillazione atriale e dell'efficacia e della sicurezza dei diversi trattamenti;
- aspetti biotecnologici (farmacodinamica/farmacocinetica) e di efficacia e sicurezza di rivaroxaban;
- valutazione economica;
- la gestione della TAO con i nuovi farmaci anticoagulanti orali;
- HTA di Xarelto (Rivaroxaban): valutazione etica.

### Bibliografia

- [1] Jonsson E, Banta HD. Management of health technologies: an international view. *BMJ* 1999;319:1293
- [2] Busse R, Orvain J, Velasco M et al. Best practice in undertaking and reporting health technology assessment. *Int J Technol Assess Healthcare* 2002;18(2): 361-422. Disponibile online da: [http://www.inahta.org/upload/HTA\\_resources/AboutHTA\\_Best\\_Practice\\_in\\_Undertaking\\_and\\_Reporting\\_HTAs.pdf](http://www.inahta.org/upload/HTA_resources/AboutHTA_Best_Practice_in_Undertaking_and_Reporting_HTAs.pdf). [Ultimo accesso: luglio 2013]
- [3] Battista RN. Towards a paradigm for technology assessment. In: Peckham M, Smith R, Eds. *The scientific basis of health services*. London: BMJ Publishing Group, 1996
- [4] La Torre G, Kheiraoui F, Ricciardi W. Introduzione all'Health Technology Assessment (HTA) del ranibizumab. *IJPH* 2009;6(2):(Suppl.3):S1-S2.
- [5] Ricciardi W, Patarnello F. Descrizione dell'HTA ed inquadramento della metodologia utilizzata. *IJPH* 2009;6(1):(Suppl.1):S1-S3.
- [6] Battista RN, Hodge Mj. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. *CMAJ* 1999;160:1464-7.
- [7] Banta D, Battista R, Gelband H, Jonsson E. *Health care technology and its assessment in eight countries*. Washington, DC: United States Congress, 1995.



# Valutazione del burden of disease della Fibrillazione Atriale e dell'Ictus in Italia e nel Mondo

Chiara de Waure, Andrea Poscia, Gianluigi Quaranta, Francesco Di Nardo, Chiara Cadeddu, Walter Ricciardi

## 1. INQUADRAMENTO DELLA PROBLEMATICCA

La Fibrillazione Atriale, generalmente indicata con l'acronimo "FA", è un'aritmia cardiaca sopraventricolare caratterizzata dalla perdita, da parte degli atri, di ogni attività elettrica organizzata. Si tratta, di fatto, della più comune tra le aritmie cardiache. Da un punto di vista elettrofisiologico, la FA è caratterizzata dall'assenza di una depolarizzazione coordinata del miocardio atriale, dovuta alla presenza di onde di depolarizzazione multiple e migranti che attraversano in maniera caotica la superficie degli atri. Ne consegue la scomparsa del ritmo sinusale che viene, pertanto, sostituito da un'attività elettrica cardiaca anomala che causa movimenti vermicolari, emodinamicamente inefficaci, delle pareti atriali. Alla FA possono far seguito tre importanti conseguenze [1]:

- l'inefficace contrazione dell'atrio, con conseguente perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare;
- l'irregolare stimolazione del nodo atrio-ventricolare, con conseguente risposta ventricolare rapida ed irregolare;
- la possibile formazione di trombi in atrio, con conseguente possibilità di embolizzazione.

### 1.1 Classificazione della FA

Dal punto di vista della classificazione clinica, la FA può essere definita [1]:

- **parossistica**, se l'interruzione spontanea dell'aritmia avviene entro sette giorni (generalmente 24-48 ore);
- **persistente**, se l'aritmia non si interrompe spontaneamente ma soltanto con interventi terapeutici;
- **permanente o cronica**, se il ritmo sinusale non è ripristinabile o si è rinunciato a tentare di ripristinarlo;

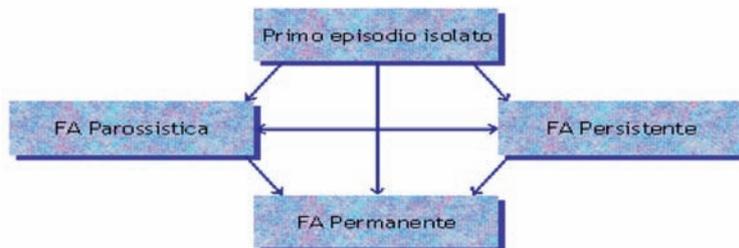
- **recidivante**: sia la FA parossistica che la FA persistente possono ripetersi dopo la risoluzione (spontanea o farmacologica) del primo episodio. In questo caso, sono dette, appunto, recidivanti.

In passato si tendeva a distinguere tra FA parossistica e FA cronica. Secondo le più recenti Linee Guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC) [2] è necessario distinguere innanzitutto un primo episodio isolato di FA, indicare se la regressione è stata spontanea o indotta, stabilire se il paziente è sintomatico o meno - tenendo presente che può esserci incertezza nel definire la durata dell'episodio stesso - e identificare l'eventuale presenza di episodi misconosciuti in passato. Quando nello stesso paziente si siano accertati due o più episodi, la FA viene considerata ricorrente. In questi casi, qualora vi sia il ripristino spontaneo del ritmo sinusale e gli episodi siano di durata inferiore o uguale a sette giorni, la FA ricorrente viene designata come parossistica; nel caso in cui, invece, gli episodi abbiano durata superiore a sette giorni e/o il ripristino del ritmo sinusale abbia richiesto un trattamento di cardioversione farmacologica o elettrica, la FA ricorrente viene designata come persistente. Nei casi in cui, infine, la cardioversione elettrica non sia stata tentata o sia risultata inefficace si parla di FA permanente.

Questa classificazione prende in considerazione tutti gli episodi di FA di durata superiore a trenta secondi e nei quali non sia riconoscibile una causa reversibile. I casi secondari a condizioni precipitanti, quali infarto del miocardio, chirurgia cardiaca, miocardite, ipertiroidismo e malattia polmonare acuta, vengono considerati separatamente: in questi pazienti il trattamento della patologia di base, associato al trattamento dell'episodio di FA, di solito determina la risoluzione dell'aritmia.

FIGURA 1

POSSIBILI EVOLUZIONI DI UN PRIMO EPISODIO ISOLATO DI FA [3]



Nella figura 1 sono schematizzate le possibili evoluzioni del primo episodio di FA [3].

### 1.2 Eziologia

La FA può essere idiopatica (senza evidente cardiopatia o cause scatenanti), ma può essere anche provocata da una serie di patologie o alterazioni organiche, sia cardiache che non cardiache, che possono dar luogo a trigger aritmici.

Tra tutte le cause di FA ricordiamo [1]:

- lo scompenso cardiaco;
- le valvulopatie reumatiche e non reumatiche;
- la malattia coronarica;
- la cardiopatia ipertensiva;
- le miocardiopatie primitive (dilatativa, ipertrofica, restrittiva);
- le miocarditi;
- le pericarditi;
- le cardiopatie congenite;
- le neoformazioni cardiache (a carico dell'endocardio, del pericardio e del miocardio);
- le procedure interventistiche e la chirurgia cardiovascolare;
- la malattia del nodo del seno;
- la tachicardia atriale;
- la tachicardia giunzionale;
- il flutter atriale;
- la sindrome da pre-eccitazione ventricolare;
- l'iper e l'ipo-tiroidismo;
- le tossicosi acute da alcol, droghe e farmaci;
- le malattie sistemiche del tessuto connettivo;
- le malattie infiltrative del miocardio (amiloidosi, sarcoidosi, emosiderosi);
- la chemio e la radioterapia;
- le sepsi;
- le malattie infettive e le parassitosi con interessamento cardiaco;
- l'abnorme stimolazione neurovegetativa;

- le patologie esofago-gastro-duodenali e le patologie della colecisti e delle vie biliari.

La frequenza dei diversi disturbi nei pazienti con FA, con particolare riferimento alle patologie cardiovascolari, sarà oggetto di discussione nel capitolo. Tuttavia, in tale sede, ricordiamo come, storicamente, una delle cause più comuni di FA sia stata la valvulopatia reumatica che, nello studio francese ALFA (Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire) è stata registrata nel 15,2% dei casi totali di FA [4]. Una percentuale analoga (16,2%) è stata osservata nello studio italiano di Scavini et al. [5]. Poiché la FA non valvolare costituisce l'oggetto precipuo di questo report e, tuttavia, molti dei lavori descritti nel capitolo non effettuano una distinzione tra questa e la FA valvolare, nella stima del numero di casi prevalenti e incidenti, ove necessario e ai fini di una maggiore conservatività, si terrà in considerazione che l'84-85% dei casi di FA sia di tipo non valvolare e quindi eleggibile al trattamento con anticoagulanti.

### 1.3 Manifestazioni Cliniche

La FA può essere sintomatica ma, in alcuni casi, può essere anche del tutto asintomatica.

I sintomi variano con la frequenza ventricolare, con il sottostante stato funzionale, con la durata della FA e con la percezione individuale del paziente.

Il disturbo del ritmo può avere come prima manifestazione una complicanza embolica o l'esacerbazione di un'insufficienza cardiaca sottostante.

I sintomi principali che il paziente avverte sono palpitazioni, dolore toracico, dispnea, affaticamento. L'aumentato rilascio di peptide natriuretico atriale può essere associato a poliuria.

TABELLA 1

INDICE CHADS <sub>2</sub> E TASSO DI ICTUS (TRATTA DA [15])		
PUNTEGGIO CHADS <sub>2</sub>	PAZIENTI (N = 1.733)	TASSO AGGIUSTATO DI STROKE (%/ANNO) CON IC 95%
0	120	1,9 (1,2-3,0)
1	463	2,8 (2,0-3,8)
2	523	4,0 (3,1-5,1)
3	337	5,9 (4,6-7,3)
4	220	8,5 (6,3-11,1)
5	65	12,5 (8,2-17,5)
6	5	18,2 (10,5-27,4)

La FA può portare a cardiomiopatia tachicardia-indotta, specialmente in pazienti che non si accorgono di essere affetti.

La sincope è un evento raro, ma grave, che di solito indica un'eccessiva diminuzione della risposta ventricolare, l'associazione di stenosi valvolare aortica o di una cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, un accidente cerebrovascolare o la presenza di una via di conduzione atrio-ventricolare anomala.

La complicanza più temuta e, al tempo stesso, più devastante della FA è, tuttavia, l'ictus. La presenza di FA rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'ictus, quantificato in un aumento di circa cinque volte rispetto alla popolazione generale non affetta da FA [6].

La FA è responsabile fino a un quarto di tutti i casi di ictus [7]; bisogna, inoltre, sottolineare che i pazienti già affetti da FA e colpiti da ictus presentano una maggiore gravità, una più alta mortalità, una maggiore durata di degenza e un aumento della disabilità [8-10]. Le evidenze a supporto di quanto detto verranno declinate successivamente nel capitolo.

La FA è anche un significativo fattore di rischio per la ri-occorrenza dell'ictus [11].

Entrando nel dettaglio delle due differenti tipologie di ictus (ischemico e emorragico), si deve precisare che la FA è associata a un aumentato rischio di ictus ischemico, rendendosi responsabile di una quota di ictus crescente con l'aumentare dell'età [12]. La FA è, quindi, considerata il più importante fattore di rischio per ictus tromboembolico. Nella FA, infatti, la funzione contrattile meccanica degli atri è compromessa: ne consegue un ristagno di sangue e, pertanto, un'aumentata probabilità di formazione di un trombo localizzato che può embolizzare [13].

L'ESC, nell'ultima edizione delle Linee

Guida per la gestione del paziente con FA [14], raccomanda il punteggio "CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc" per valutare il rischio di ictus ischemico nei pazienti con FA. Tale score consente una migliore identificazione, rispetto al punteggio "CHADS<sub>2</sub>", dei pazienti "veramente a basso rischio" nei quali la terapia antitrombotica non è indicata. Il CHADS<sub>2</sub> prende in considerazione lo scompenso cardiaco congestizio (Congestive Heart Failure), l'ipertensione arteriosa (Hypertension), l'età (Age > 75), il diabete mellito (Diabetes Mellitus) e l'eventuale presenza di un pregresso ictus (Prior Stroke or Transient Ischemic Attack) assegnando due punti per una storia di ictus o di attacco ischemico transitorio (TIA) e un punto per ognuna delle altre condizioni (scompenso cardiaco, ipertensione, età, diabete).

Nella tabella 1, tratta dalla precedente edizione delle Linee Guida in questione [15], è possibile valutare l'associazione tra l'indice CHADS<sub>2</sub> e il rischio di ictus per anno. Il tasso di ictus aggiustato deriva da un'analisi multivariata assumendo che nessun soggetto fosse in trattamento con aspirina; questi tassi di ictus sono basati su dati provenienti da una coorte di pazienti affetti da FA ed ospedalizzati, comprendenti tuttavia un ridotto numero di pazienti aventi un CHADS<sub>2</sub> di cinque e sei.

Nella tabella 2 è riportato il tasso aggiustato di ictus, per anno, in base al punteggio dell'indice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Quest'ultimo viene calcolato in modo simile all'indice CHADS<sub>2</sub> ma adottando alcune modifiche, di seguito elencate:

- la condizione di scompenso cardiaco viene estesa, in maniera più integrale, come "scompenso cardiaco/disfunzione del ventricolo sinistro" (punteggio assegnato: uno);
- in caso di ipertensione, si continua ad attribuire un punto;

TABELLA 2

INDICE CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc E TASSO DI ICTUS (TRATTA DA [15])		
PUNTEGGIO CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc	PAZIENTI (N = 7.329)	TASSO AGGIUSTATO DI STROKE (%/ANNO)
0	1	0
1	422	1,3
2	1.230	2,2
3	1.730	3,2
4	1.718	4,0
5	1.159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

- ai pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni si attribuisce un punto; tuttavia, in caso di età superiore o uguale ai 75 anni, tale punteggio viene raddoppiato;
- viene mantenuta l'attribuzione di due punti nel caso di pregresso ictus o TIA;
- in caso di malattia vascolare (precedente infarto del miocardio, malattia delle arterie periferiche, placche aortiche) si aggiunge un ulteriore punto;
- per il genere femminile si aggiunge un ultimo punto.

Il punteggio dell'indice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc può, quindi, variare da un minimo di zero a un massimo di nove, in relazione agli ulteriori parametri inseriti per il suo calcolo.

## 2. DATI EPIDEMIOLOGICI E BURDEN OF DISEASE DELLA FA E DELL'ICTUS NEL MONDO E IN EUROPA

### 2.1 La FA: incidenza e prevalenza, trend temporali e burden of disease

La FA costituisce un problema dal rilevante carico epidemiologico in tutto il mondo essendo la più diffusa forma di aritmia cardiaca su scala internazionale. Il Framingham study ha stimato, nella popolazione con età uguale o superiore ai 40 anni, una probabilità pari al 26% (IC95% 24-27%) e al 23% (IC95% 21-24%) di sviluppare FA nel corso dell'intera vita rispettivamente negli uomini e nelle donne [16].

La prevalenza della condizione in esame

è ampiamente età-dipendente: dallo 0,1% in persone di età inferiore ai 55 anni si passa, infatti, al 3,8% negli ultrasessantenni e al 10% nelle persone oltre gli 80 anni [17].

In uno studio di coorte retrospettivo condotto attraverso la consultazione dei dati dei pazienti ultra-sessantacinquenni beneficiari dell'assistenza Medicare, il tasso di incidenza annuale della FA è risultato pari a 27,3-28,3 per 1.000 anni persona senza particolari trend nel corso del periodo in studio (1993-2007) [18]. I tassi di incidenza sono risultati tuttavia più elevati negli individui di genere maschile e bianchi [18].

Andandoci a soffermare sul quadro europeo, ritroviamo diverse evidenze provenienti dall'Olanda, dal Regno Unito, dalla Francia, dalla Spagna, dall'Islanda e dalla Svezia.

Il Rotterdam study [19], uno studio prospettico di popolazione condotto in Olanda sugli individui di età superiore o uguale a 55 anni, ha indagato la prevalenza al baseline della FA in 6.808 soggetti restituendo un dato del 5,5%, con un forte gradiente età-dipendente (da 0,7% nei soggetti di 55-59 anni fino a 17,8% negli ultraottantacinquenni). L'incidenza della patologia, studiata in una coorte di 6.432 individui seguiti per un tempo medio di 6,9 anni, è risultata pari a 9,9 per 1.000 anni persona, con differenze legate all'età (da 1,1 per 1.000 anni persona nei soggetti tra 55 e 59 anni a 20,7 per 1.000 anni persona nei soggetti ultraottantenni). In tabella 3, si riportano i dati di incidenza, stratificati per fasce di età, riportati dal Framingham e dal Rotterdam study, messi a confronto nello studio di Heeringa et al. [19]. Il rischio cumulativo di sviluppo della

TABELLA 3

TASSI DI INCIDENZA DI FA PER 1.000 ANNI PERSONA (TRATTA DA [19])		
	FRAMINGHAM STUDY	ROTTERDAM STUDY
<b>UOMINI</b>		
55-64	3,1	2,2
65-74	~9	9,9
75-84	~18	21,9
≥85	38	25,4
<b>DONNE</b>		
55-64	1,9	1,6
65-74	~5	7,7
75-84	~15	15,4
≥85	31,4	16,2

condizione in esame è stato stimato del 23,8% negli uomini e del 22,2% nelle donne, a conferma dei dati internazionali [19].

Nel Regno Unito un campione di 3.960 individui con età uguale o superiore a 45 anni, estratti in maniera random dalla popolazione generale, è stato studiato attraverso un accertamento elettrocardiografico restituendo una prevalenza di FA del 2%, con valori superiori negli uomini rispetto alle donne (2,4% vs 1,6%) e un trend crescente con l'età (da 0,2% nella fascia di età 45-54 anni a 8,0% nei soggetti di età uguale o superiore a 75 anni) [20]. La prevalenza della FA è risultata inoltre superiore nei soggetti con diagnosi di scompenso cardiaco (22,4%), infarto del miocardio (5,7%), angina (5,3%), diabete (4,7%) e ipertensione (3,9%) [20].

In Francia, uno studio di popolazione condotto su 98.961 uomini e 55.109 donne di età superiore ai 30 anni, seguiti periodicamente presso il Centre d'Investigations Préventives et Cliniques, ha dimostrato un trend crescente con l'età della prevalenza di FA con un dato di 0,05% tra gli uomini e 0,01% tra le donne prima dei 50 anni e rispettivamente del 6,5% e 5,2% oltre gli 80 anni [21].

L'aumento della prevalenza associato all'età si constata anche restringendo l'attenzione alla popolazione adulta/anziana: uno studio condotto in Spagna su soggetti di età superiore o uguale a 60 anni ha dimostrato, infatti, una prevalenza complessiva di FA dell'8,5% (IC95%

7,9-9,2%), ma pari a 4,2% negli individui con età compresa tra 60 e 64 anni e al 16,5% negli ultraottantacinquenni [22].

Lo studio francese di Guize et al. [21], già citato in precedenza, ha indagato anche i fattori di rischio per FA, stratificandoli per genere. In tabella 4 se ne riporta una sintesi.

Una storia di precedente malattia cardiovascolare sembrerebbe esporre a un maggior rischio di FA [22,23]. Anche l'obesità sembrerebbe essere associata alla FA come dimostrato da una metanalisi che ha messo in luce un incremento del rischio del 49% (IC95% 36-64%) combinando i dati di cinque studi longitudinali di popolazione [24].

Un altro fattore di rischio di cui è necessario commentare il ruolo è il fumo. In uno studio longitudinale, condotto sui pazienti arruolati nell'Atherosclerosis Risk in Communities study, l'incidenza di FA è stata messa in associazione con lo status di fumatore. Dopo un follow-up medio di 13,1 anni, l'Hazard Ratio (HR) aggiustato per FA è risultato pari a 1,32 (IC95% 1,10-1,57) negli ex fumatori e a 2,05 (IC95% 1,71-2,47) nei fumatori correnti rispetto ai non fumatori [25].

Per quanto attiene all'evoluzione temporale della problematica, uno studio condotto in Islanda ha dimostrato un incremento significativo della prevalenza standardizzata per età sia negli uomini che nelle donne con un incremento annuo rispettivo dell'1,8% (IC95% 1,3-2,3%) e del 2,3% (IC95% 1,7-2,9%) nel periodo 1998-2008 [26]. Il tasso di incidenza standardizzato

TABELLA 4

FATTORI DI RISCHIO PER FA: ODDS RATIO (IC95%) AGGIUSTATI PER ETÀ (TRATTA DA [21])		
	UOMINI	DONNE
Cardiomiopatia	3,2 (2,3-4,5)	4,9 (2,5-9,5)
Ipertensione	1,4 (1,1-1,9)	2,2 (1,2-3,9)
Sovrappeso	2,2 (1,4-3,2)	2,3 (1,0-5,1)
Insufficienza respiratoria	-	4,9 (2,4-10)
Diabete	1,7 (1,1-2,5)	-
Consumo di alcol	1,7 (1,2-2,4)	-

TABELLA 5

IMPATTO ECONOMICO DELLA FA IN OLANDA (DATI AGGIORNATI AL 2009) (TRATTA DA [27])			
FASCIA DI ETÀ	PREVALENZA	NUMERO PAZIENTI AL 2009	COSTI TOTALI (MILIONI)
55-59	0,7%	7.558	€17,6
60-64	1,7%	17.644	€41,1
65-69	4%	29.790	€69,4
70-74	6%	35.876	€83,5
75-79	9%	43.308	€100,8
80-84	13,5%	45.404	€105,7
85-89	17,8%	34.309	€79,9
90-94	17,8%	11.812	€27,5
95+	17,8%	3.051	€7,1

per età è incrementato in maniera statisticamente significativa nelle donne ma non negli uomini con un valore rispettivamente pari a 0,9% per anno (IC95% 0,1-1,8%) e a 0,1% (IC95% -0,6-0,9%). In accordo a tali risultati gli Autori hanno stimato che si possa passare da una prevalenza di FA del 2% (rilevata nell'anno 2008) a una del 3,5% o del 4,3% nel 2050, nell'ipotesi che i tassi di incidenza e mortalità rimangano stabili (primo caso) o, rispettivamente, aumentino e diminuiscano (secondo caso) [26].

Alcuni dati rilevanti riguardano infine il burden economico della FA. Uno studio condotto in Olanda ha stimato i costi della FA al 2009, rapportandoli ai circa 250.000 casi prevalenti stimati secondo i dati epidemiologici correnti. I costi complessivi della FA sono risultati pari a €583 milioni, di cui la maggior parte (70%) imputabile alle ospedalizzazioni. Per quanto attiene alla spesa farmaceutica, i costi totali sono stati stimati in €17 milioni [27]. In tabella 5 si riportano i dati di costo stratificati

per fasce di età: da essa si può evincere come la quota parte maggiore sia imputabile ai soggetti nella fascia di età 70-89 anni.

Lo stesso approccio "prevalence-based" è stato utilizzato anche in uno studio svedese per fare una stima dei costi diretti, sanitari e non sanitari, e dei costi indiretti della FA e delle sue complicanze. Partendo da una stima di 100.557 casi di FA registrati in diagnosi principale o secondaria a livello ospedaliero o ambulatoriale nel 2007 (corrispondenti a una prevalenza totale dell'1,1%), la stima dei costi totali è risultata di €708 milioni, di cui il 54% attribuibile alle complicanze, il 18% alle ospedalizzazioni e il 12% ai costi indiretti [28]. La stima dei costi associati alle complicanze (ictus e scompenso cardiaco) è stata calcolata in maniera indiretta, applicando i dati di letteratura per il calcolo della proporzione di ricoveri attribuibili alla FA.

Secondo uno studio francese del 2004 [29], ogni paziente affetto da FA costerebbe circa €3.000 euro/anno, prevalentemente per i ricoveri

TABELLA 6

RISCHI RELATIVI AGGIUSTATI DI ICTUS IN FUNZIONE DELLA PRESENZA DI PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE SOTTOSTANTE (TRATTA DA [6]); *RISULTATO NON STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO; ^INCREMENTO SIGNIFICATIVO CON L'ETÀ				
	FASCE DI ETÀ			
	50-59	60-69	70-79	80-89
<b>Ipertensione</b>				
Rischio relativo di ictus	3,5	3,2	2,5	1,7*
Rischio attribuibile percentuale	48,8%	53,2%	48,6%	33,4%
<b>Patologie cardiovascolari</b>				
Rischio relativo di ictus	2,9	2,0	1,7	0,7*
Rischio attribuibile percentuale	11,1%	12,4%	12,6%	0%
<b>Insufficienza cardiaca</b>				
Rischio relativo di ictus	3,9	2,4	2,2	1,7*
Rischio attribuibile percentuale	2,3%	3,1%	5,6%	6%
<b>Fibrillazione atriale</b>				
Rischio relativo di ictus	4,0	2,6	3,3	4,5
Rischio attribuibile percentuale <sup>^</sup>	1,5%	2,8%	9,9%	23,5%

ospedalieri (52%), ma anche per farmaci (23%), visite specialistiche (9%) e indagini strumentali (8%).

Accanto ai costi non va dimenticato che la FA sembrerebbe essere associata a un aumento del rischio di decesso per tutte le cause indipendentemente da altre variabili (età, presenza di cardiopatia o ipertrofia ventricolare, capacità vitale, livelli di pressione, di colesterolo e di glicemia, consumo di alcol, esposizione al fumo e body mass index); l'HR di decesso è infatti risultato pari a 1,5 (IC95% 1,0-2,0) negli uomini e 1,8 (IC95% 1,0-3,3) nelle donne [20]. L'HR per decesso da causa cardiovascolare è risultato invece pari a 2,2 (IC95% 1,2-3,1) negli uomini e a 3,4 (IC95% 1,5-7,7) nelle donne [21].

Anche nel Framingham study, Benjamin et al. hanno studiato la mortalità dei soggetti di età compresa tra 55 e 94 anni che hanno sviluppato FA ex novo dimostrando un rischio significativamente superiore di decesso con un Odds Ratio (OR) aggiustato per età, stato ipertensivo, esposizione al fumo, diabete, ipertrofia ventricolare, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, presenza di difetti valvolari e stroke e/o TIA, di 1,5 (IC95% 1,2-1,8) negli uomini e 1,9 (IC95% 1,5-2,2) nelle donne [30].

## 2.2 L'ictus associato a FA: incidenza e prevalenza, trend temporali e burden of disease

Come emerso da quanto già riportato nella precedente sezione, gran parte dei costi della FA risultano attribuibili alle complicanze, tra

cui la più temuta è l'ictus.

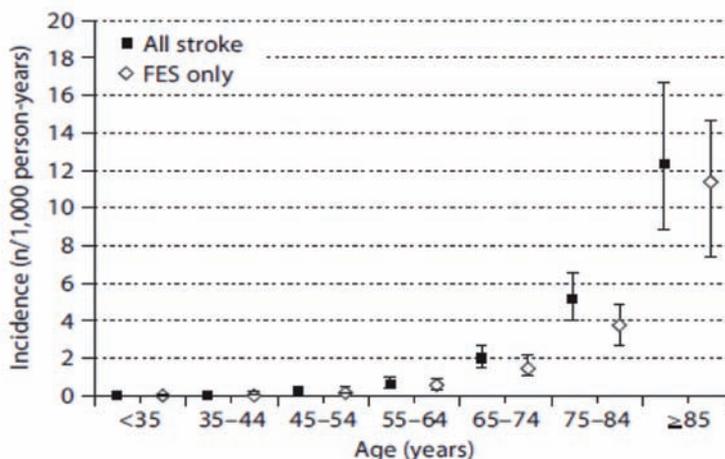
Le evidenze internazionali dimostrano chiaramente come la FA sia un fattore di rischio rilevante per l'ictus: un'analisi condotta nel contesto del Framingham study ha permesso di attribuire il 14,7% dei casi di ictus, osservati in un periodo di 20 anni, alla FA cronica non valvolare. Anche per tale fenomeno si dimostra un trend età-dipendente, con il 6,7% dei casi attribuibili alla FA nella fascia di età 50-59 e il 36,2% nel gruppo di età compresa tra 80 e 89 anni [12].

Un successivo studio condotto nella medesima coorte di pazienti, su un totale di 5.070 soggetti privi di qualsiasi patologia cardiovascolare al baseline e osservati per un periodo di 34 anni [6], ha dimostrato un incremento significativo del rischio di ictus nei soggetti con FA di origine non valvolare rispetto a coloro senza FA. Degno di nota è l'aumento significativo del rischio di ictus che è stato registrato nei soli soggetti affetti da FA, ma non da altre condizioni cardiovascolari, nella fascia di età 80-89 anni; inoltre lo studio ha messo in evidenza un incremento del rischio di ictus attribuibile alla FA crescente con l'età (tabella 6).

L'associazione tra FA e ictus è stata oggetto di studi realizzati anche in Giappone. In particolare, uno studio prospettico di popolazione condotto su 10.929 individui ha messo in luce un'incidenza di ictus, in presenza di FA, pari a 14,9 per 1.000 anni persona negli uomini e di 39,2 per 1.000 anni persona nelle donne [31]. L'HR per ictus è risultato pari a 4,11 (IC95% 2,28-7,41) nell'intero campione in studio e uguale a 2,12 (IC95% 0,77-5,84) e 10,6 (IC95% 5,01-22,4) rispettivamente

FIGURA 2

TASSI DI INCIDENZA PER 1.000 ANNI PERSONA STRATIFICATI PER CLASSI DI ETÀ.  
FES: FIRST EVER STROKE (TRATTA DA [33])



negli uomini e nelle donne [31].

In Europa, uno studio svedese di coorte condotto nei soggetti ultrasettantacinquenni ha rilasciato un tasso di incidenza pari a 52,2 per 1.000 anni persona nei soggetti con FA a confronto di 30,6 per 1.000 anni persona in coloro non interessati dalla patologia, a dimostrazione della presenza di un rischio quasi raddoppiato di ictus nei soggetti con FA (HR 1,8, IC95% 1,0-3,4) [32]. Uno studio prospettico di popolazione condotto in Irlanda ha permesso di valutare incidenza e caratteristiche degli accidenti cerebrovascolari seguendo una coorte di 294.592 individui [33]. Complessivamente 568 casi di ictus sono stati registrati nel corso di un anno di cui il 31,2% associati a FA. In figura 2 si riportano i tassi di incidenza grezzi di ictus per 1.000 anni persona nella popolazione con FA; questi ultimi hanno mostrato un rischio quasi doppio di sviluppare ictus.

La frequenza di soggetti affetti da FA aumenta contestualmente alla severità dell'ictus: si passa, infatti, dal 29,7% dei soggetti con FA tra coloro con un punteggio di severità misurato sulla National Institute of Health Stroke Scale di 0-4, al 38,1% in coloro con punteggio di 5-9, al 43,8% in presenza di uno score di 10-14 e, infine, al 53,3% in caso di score superiore o uguale a 15 [33].

Andando a focalizzare l'attenzione sui pazienti ultraottantenni, che sono coloro maggiormente interessati dalla FA, va considerato che in tale popolazione la presentazione clinica dell'ictus è più severa e implica outcome peggiori in termini sia di

mortalità che di disabilità [34].

The Grodno Stroke Study, uno studio longitudinale population-based condotto su 311.134 residenti della città di Grodno, ha registrato, nel corso del triennio 2001-2003, un numero complessivo di 2.069 casi di ictus con un tasso di ospedalizzazione pari all'89,7%. Complessivamente, la prevalenza di ipertensione nei soggetti con un nuovo episodio di ictus è risultata pari all'87,5%; il 25,6% dei casi sono risultati fumatori, il 23,1% presentava FA, il 19,1% un precedente infarto del miocardio, il 14,7% diabete e il 22,1% ipercolesterolemia [35].

L'ictus associato a FA sembra essere caratterizzato da una più alta mortalità come dimostrato dallo studio Program of Research Informing Stroke Management [36], condotto su un totale di 26.960 casi di ictus ischemico. La mortalità a 30 giorni è risultata, infatti, significativamente superiore nei soggetti con FA e pari al 19,4% rispetto all'11,5% nei pazienti senza FA ( $p < 0,0001$ ). Stessi risultati sono stati registrati a 90 giorni (27,7% vs. 15,8%,  $p < 0,0001$ ) e a 1 anno (38,5% vs. 22,6%,  $p < 0,0001$ ). Tali differenze sono rimaste statisticamente significative anche dopo aver aggiustato per età e comorbidità. L'età è risultata, tuttavia, un importante modificatore d'effetto con un Rischio Relativo (RR) di decesso a 30 giorni pari a 3,16 (IC95% 1,92-5,25) tra coloro con età inferiore a 50 anni, a 1,71 (IC95% 1,32-2,22) tra 50 e 64 anni, a 1,39 (IC95% 1,16-1,66) tra 65 e 74 anni, a 1,29 (IC95% 1,17-1,43) tra 75 e 84 anni e a 1,23 (IC95% 1,13-1,33) negli ultraottantacinquenni

[36]. Anche con riferimento alla durata di degenza, i pazienti con FA hanno mostrato una permanenza significativamente superiore rispetto a coloro non interessati dalla problematica (19,2 giorni (IC95% 18,4-20,1) rispetto a 14,5 (IC95% 13,9-15,1)); nuovamente, le differenze sono risultate più marcate nei soggetti giovani [36]. Interessante è anche la differenza nelle percentuali di pazienti che hanno avuto accesso a reparti di riabilitazione che sono stati pari al 36,6% (IC95% 35,0-38,2%) nei soggetti con FA e al 31,8% (IC95% 31,0-32,7%) in coloro senza FA [36]. Anche lo studio francese di Guize ha messo in luce che il RR di decesso per ictus è pari a 2,0 (IC95% 0,7-4,3) e a 4,5 (IC95% 1,3-1,6) rispettivamente negli uomini e nelle donne se si confrontano le popolazioni affette e non da FA [21].

Tali dati sono stati confermati anche da uno studio realizzato a livello di Primary Care nell'Oxfordshire in un lasso di tempo di 6,5 anni [37]; tale studio ha mostrato una frequenza di FA del 17% (IC95% 14%-20%) nei pazienti che hanno sviluppato ictus, con una mortalità a 30 giorni significativamente superiore in coloro con FA (23% vs 8%). Una differenza, anche se non significativa, è stata osservata anche in riferimento al rischio medio di ricorrenza per anno che è risultato dell'11% (IC95% 6,0-17,3%) nei soggetti con FA e dell'8,2% (IC95% 5,9-10,9%) nei rimanenti pazienti [37].

Esistono anche evidenze provenienti da studi hospital-based, come quello di Frost et al. che ha arruolato tutti gli individui di età compresa tra 40 e 89 anni con una diagnosi ospedaliera di FA e nessuna storia precedente di ictus o malattia vascolare nell'ambito del Danish National Registry of Patients [38]. Lo studio si è protratto dal 1980 al 2002 e ha dimostrato un decremento del rischio di ictus comparando l'ultimo periodo di 3 anni con quello iniziale di 5 anni e controllando per età e comorbidità [38].

Uno studio svedese che ha incluso i pazienti con una prima diagnosi di FA nel periodo 1987-2006, estraendoli dallo Swedish Hospital Discharge database, ha identificato 24.733 casi di ictus ischemico (incidenza cumulativa di 7,7% in 3 anni) e 2.292 (0,7% in 3 anni) di ictus emorragico. L'incidenza cumulativa in 3 anni è decresciuta dall'8,7%, in coloro con una diagnosi ricevuta nell'arco temporale 1987-1991, al 6,6%, in quelli diagnosticati nel periodo 2002-2006. Parallelamente si è

tuttavia osservato un aumento dei casi di ictus emorragico [39].

La riduzione dei tassi di incidenza di ictus è stata messa in luce anche da uno studio condotto nel Regno Unito che ha analizzato il trend temporale della malattia e dei fattori di rischio ad essa associati dimostrando un incremento nel tempo della frequenza dell'ipertensione e dell'iperlipidemia nei soggetti andati incontro a ictus [40].

A conclusione della trattazione del carico di malattia associato a ictus riferiamo anche che recenti evidenze sembrerebbero suggerire un incremento del rischio di demenza associato a FA, in particolare in compresenza di ictus. Una metanalisi condotta su 14 studi ha, infatti, messo in evidenza un OR di demenza pari a 2 (IC95% 1,4-2,7). A causa dell'importante eterogeneità rilevata, gli Autori hanno, tuttavia, stratificato l'analisi in relazione alla presenza di ictus dimostrando un aumento significativo del rischio in coloro che avevano sviluppato tale complicanza (OR 2,4, IC95% 1,7-3,5) e un debole aumento nei rimanenti (OR 1,6, IC95% 1,0-2,7) [41].

### 3. DATI EPIDEMIOLOGICI E BURDEN OF DISEASE DELLA FA E DELL'ICTUS IN ITALIA

Le Linee Guida dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC) del 2010 per la gestione e il trattamento della FA riportano che i dati disponibili circa la prevalenza della FA in Italia sono più limitati rispetto a quelli internazionali ma, adattando questi ultimi (prevalenza di FA di circa 1,0% nella popolazione generale) alla popolazione italiana attuale (60 milioni circa), si può calcolare che il numero dei pazienti affetti da FA nel nostro Paese sia pari a 600.000 [42].

Uno studio condotto sulla popolazione veneta stima la prevalenza di FA intorno all'1,7% nella popolazione generale (1,8% nei maschi e 1,7% nelle femmine), con valori relativi al genere e all'età coerenti con quelli internazionali (figura 3) [43]. Estrapolando i dati riguardanti la prevalenza specifica per fasce di età riportati in questo studio (0-54 anni; 55-64 anni; 65-74 anni; 75-84 anni e ≥85 anni) alla popolazione italiana riferita all'anno 2012 [44] si potrebbe stimare una prevalenza complessiva per l'Italia di circa un milione di soggetti affetti (1.059.182) di cui l'84-85% interessati dalla forma non valvolare [4].

Informazioni più precise e dettagliate si possono ottenere concentrandosi sulla popolazione italiana anziana: lo studio del 2009 di Bilato et al. [45], condotto su un campione di 1.599 pazienti ultrasessantacinquenni, sottolinea come, coerentemente con i dati internazionali, la prevalenza della FA sia maggiore nei pazienti anziani e tenda ad aumentare maggiormente rispetto a qualsiasi altro tipo di aritmia. Gli Autori hanno descritto una prevalenza del 4,2% nei soggetti con età compresa tra 65 e 74 anni, del 9,4% tra 75 e 84 anni e del 17% negli ultraottantacinquenni.

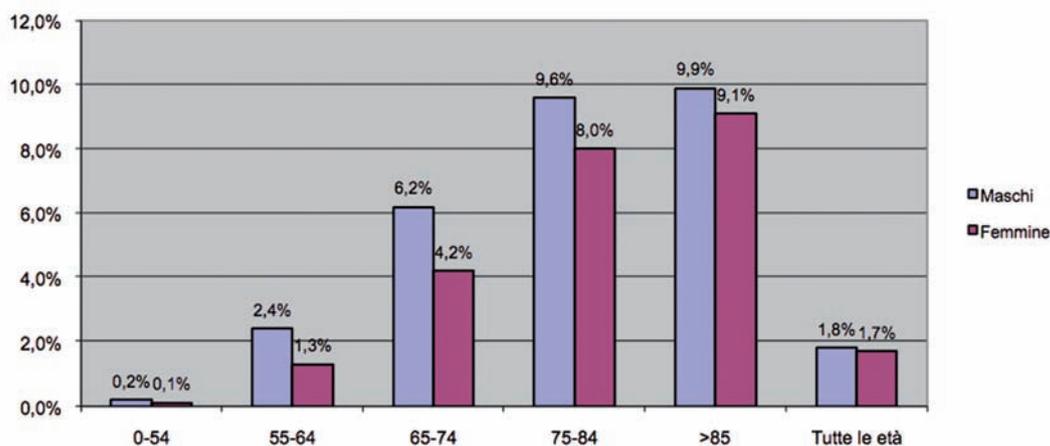
Per quanto riguarda la stratificazione per genere, le linee guida AIAC 2010 riportano i dati dello studio ATRIA [46] che mostrano una prevalenza leggermente superiore per gli uomini (1,1%) rispetto alle donne (0,8%), a prescindere dalle fasce d'età; tale dato risulta peraltro confermato anche nello studio veneto di cui in precedenza [43]. Questo andamento è confermato anche per i dati relativi all'incidenza della FA, con 0,22% di nuovi casi per anno negli uomini e 0,17% nelle donne ed un valore complessivo riportato nello studio Framingham di circa lo 0,2% per anno [47]. Similmente alla prevalenza, anche l'incidenza della FA mostra un aumento continuo con l'avanzare dell'età (dallo 0,02% per i pazienti con età < 40 anni fino al 3,9% nei pazienti con più di 80 anni) [12], ma i dati riguardanti la popolazione italiana sono scarsi. Tuttavia, dall'estrapolazione dei dati americani è possibile stimare nel nostro Paese circa 120.000 nuovi casi di FA all'anno.

Anche in questo caso, volendo estrapolare i dati riguardanti l'incidenza specifica per fasce di età riportati nello studio del Veneto del 2009 [43] alla popolazione italiana riferita al 2012 [44], si potrebbe stimare un numero di casi incidenti di poco superiore a 160.700/anno di cui l'85% interessati da una forma non valvolare di FA [4]. I dati di incidenza riportati nello studio [43] prevedono 3 casi incidenti su 1.000 anni persona nel genere maschile e di 2,9 per 1.000 anni persona nel genere femminile; essi sono pertanto in linea con quelli rilasciati dallo studio di Mazzaglia et al. che ha individuato il numero di nuovi casi di FA in una popolazione di 488.231 soggetti di età uguale o superiore ai 30 anni con un dato di 3,55 casi per 1.000 anni persona nel 2001, di 3,25 nel 2002, di 3,05 nel 2003 e di 3,25 nel 2004 [48]. Nell'ambito delle Linee Guida AIAC [42] si ipotizza l'aumento della prevalenza e dell'incidenza della FA in virtù dell'invecchiamento della popolazione e del prolungamento della sopravvivenza dei soggetti affetti da condizioni cliniche associate alla FA, come l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco e la coronaropatia.

Per quanto riguarda la tipologia di FA, la Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation ha riportato che tra gli 843 pazienti italiani selezionati (su un totale di 5.333 pazienti arruolati dai vari Paesi europei), il 17,5% aveva una FA di nuova insorgenza, il 21,8% una FA parossistica, il 34,4% una FA persistente ed il 24,4% una FA permanente [49]. Tuttavia, è necessario ricordare come nel corso del tempo lo stesso paziente possa progredire più facilmente dai

FIGURA 3

STIMA DELLA PREVALENZA DI FA NELLA POPOLAZIONE DEL VENETO (% SUGLI ABITANTI) (TRATTA DA [43])



tipi parossistico/persistente al tipo permanente e come questo passaggio sia favorito nei pazienti con età avanzata, ipertensione, ingrandimento atriale sinistro, presenza di valvulopatia o cardiomiopatia, scompenso cardiaco e broncopneumopatia cronica ostruttiva [50].

La FA rappresenta un importante fattore di rischio di morbosità e mortalità, legate principalmente a un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari e di scompenso cardiaco. Già il Framingham study aveva dimostrato un incremento del rischio di decesso maggiore negli uomini che nelle donne (rispettivamente di 1,5 e 1,9 volte), indipendentemente dalla presenza di altre eventuali patologie cardiovascolari concomitanti o dalla fascia di età considerata [30]. Tale aumento del rischio è peraltro stato confermato dalle evidenze internazionali discusse nel precedente paragrafo. Un HR simile per mortalità (HR 1,47, IC95% 1,08-1,99) è stato evidenziato, dopo aggiustamento per i potenziali confondenti, nello studio Pro.Va. del 2009 (Progetto Veneto Anziani) (tabella 7) [45].

Lo stesso studio ha dimostrato che nei pazienti ultrasessantacinquenni la FA è fortemente associata allo scompenso cardiaco (34% rispetto al 5,3% dei pazienti senza FA,  $p < 0,0001$ ), oltre che a una maggior frequenza

di ictus, malattie coronariche, malattie delle arterie periferiche, deterioramento cognitivo e disabilità fisiche ( $p < 0,01$ ) (tabella 8). Tra queste, l'ictus e lo scompenso cardiaco sono le cause principali di decesso nei pazienti fibrillanti [4].

A questo proposito, le linee guida AIAC 2010 riportano un'incidenza annuale di complicanze tromboemboliche considerevolmente più elevata nei pazienti con FA non trattati (4,5%) rispetto ai soggetti trattati con warfarin (0,2-1,4%). L'incidenza di ictus invalidante risulta del 2,5% nei soggetti con FA [42]; bisogna però tenere in considerazione che tale percentuale sale a oltre il 7% se si sommano anche i TIA e gli ictus silenti.

In Italia, l'ictus costituisce la terza causa di decesso dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, colpendo circa 200.000 nuovi soggetti all'anno, con una mortalità a 28 giorni del 27% circa negli uomini e del 35% nelle donne [51]. Del totale delle persone colpite, il 20% muore entro i primi tre mesi ed un terzo dei sopravvissuti – indipendentemente dal fatto che l'ictus sia ischemico o emorragico – presenta un grado di disabilità elevato, che li rende totalmente dipendenti per il resto della vita [51]. Come per la FA, il tasso di prevalenza è più alto nella popolazione anziana (6,5%) e

TABELLA 7

## RISCHI DI MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE (TRATTA DA [45])

VARIABILE	RISCHIO RELATIVO (IC 95%)			
	UNIVARIATA*	IC 95%	MULTIVARIATA**	IC 95%
Età (un anno in più)	2,84	1,84-3,08	1,07	1,05-1,10
Genere Femminile	0,53	0,43-0,65	0,52	0,42-0,66
<b>Fibrillazione Atriale</b>	<b>2,74</b>	<b>2,06-3,62</b>	<b>1,47</b>	<b>1,08-1,99</b>
Scompenso Cardiaco	2,85	2,16-3,76	1,18	0,87-1,61
Malattia delle arterie periferiche	3,39	2,64-4,53	1,69	1,30-2,21
Infarto Cardiaco	2,05	1,39-3,09	1,41	0,87-2,27
Diabete Mellito	1,75	1,31-2,35	1,53	1,13-2,07
Disabilità (nelle attività di base del vivere quotidiano)	3,81	3,08-4,73	1,92	1,49-2,47
BPCO	2,19	1,68-2,85	1,21	0,91-1,61
Deterioramento cognitivo***	3,05	2,43-3,82	1,31	1,00-1,72
Angina Pectoris	1,52	1,02-2,27	1,10	0,68-1,77
Ictus	2,86	2,05-3,98	1,21	0,86-1,72

\*Modello di regressione proportional hazards con inserimento di una singola variabile; \*\*Modello di regressione proportional hazards con inserimento simultaneo delle covariate; \*\*\*Definito come "Mini Mental State Examination"  $< 24$

TABELLA 8

ETÀ, GENERE, CARATTERISTICHE CLINICHE E TERAPIE DELLA POPOLAZIONE OGGETTO DI STUDIO, DISAGGREGATE PER PRESENZA DI FA (TRATTA DA [45])

VARIABILE	FIBRILLAZIONE ATRIALE		P
	SI (N=135)	NO (N=1441)	
Età (anni), medie pesate	79	74	<0,0001
Genere Femminile	62%	61%	NS
Ictus	8,80%	4,20%	0,001
Scopenso Cardiaco	34%	5,30%	<0,0001
Angina Pectoris	13%	4,90%	0,0025
Infarto Cardiaco	9,60%	3,60%	0%
Malattia delle arterie periferiche	15%	8,60%	0,001
Diabete Mellito	11%	10%	NS
BPCO	14%	10%	NS
Disabilità (nelle attività di base del vivere quotidiano)	39%	22%	<0,0001
Deterioramento cognitivo	54%	36%	<0,0001
<b>USO DI FARMACI:</b>			
Digitale	32%	3%	<0,0001
Diuretici	15%	4%	<0,0001
Vasodilatatori	9%	7%	NS
Aspirina o Warfarin	16%	7%	<0,0001

negli uomini rispetto alle donne (7,4% vs. 5,9%) [52, 53].

Uno studio italiano del 2008, condotto su 127 pazienti al primo evento ictale, ha descritto un'incidenza annuale di ictus dello 0,16% (IC95% 0,14-0,19%), superiore nei maschi (0,20%, IC95% 0,16-0,25%) rispetto alle femmine (0,13%, IC95% 0,09-0,16%) e con un tasso di ospedalizzazione del 95%. L'incidenza per anno, standardizzata rispetto alla popolazione europea, è risultata dello 0,15% (0,20% per i maschi e 0,13% per le femmine), progressivamente crescente all'aumentare dell'età [54]. I risultati di altri studi di incidenza di ictus, condotti in Italia, sono riportati nella tabella 9 [54].

Lo studio del 2001 di Lamassa [10] ha imputato alla FA il 15-18% di tutti i casi di ictus. Nelle Linee Guida AIAC, la percentuale di ictus attribuibili alla FA viene stimata dell'1,5% nei pazienti con età compresa tra 50 e 59 anni e del 23,5% nei pazienti con età compresa tra 80 e 89 anni [42]. D'altra parte si stima che un terzo dei soggetti affetti da FA avranno un

ictus nel corso della vita e, generalmente, con una prognosi peggiore (maggiore prevalenza di invalidità a distanza (rischio aumentato del 50%) e maggiore mortalità (33% a 3 mesi contro 20% nei pazienti senza FA) [55].

Secondo le linee guida ACC/AHA/ESC, l'86% dei pazienti con FA inclusi nella survey "Euro Heart" avevano almeno un fattore di rischio per ictus tale da giustificare la prevenzione con la terapia anticoagulante orale (TAO) (tabella 10), oltre ad un 4% aggiuntivo di pazienti senza questi fattori di rischio ma che avrebbero l'indicazione per la TAO al fine di ridurre il rischio di ictus connesso alle procedure per ristabilire il ritmo [56].

L'ampia diffusione della condizione in studio e l'aumento della relativa prevalenza/incidenza giustificano gli elevati costi, associati non solo ai ricoveri ospedalieri, ma anche alla gestione della terapia tanto nell'acuzie, quanto nella fase cronica.

Secondo lo studio Euro Heart Survey l'impatto economico della FA è stato stimato per l'Italia in €3.225 (costo medio annuo per

TABELLA 9

## L'INCIDENZA DI ICTUS IN ITALIA (TRATTA DA [54])

PAESE/REGIONE	PERIODO DI STUDIO	TASSO DI INCIDENZA GREZZO PER 1.000 ANNI PERSONA	IC 95%	TASSO DI INCIDENZA DI ICTUS PER 1.000 ANNI PERSONA AGGIUSTATO	IC 95%
Umbria	1986-1989	2,50	2,3-2,8	1,50	1,4-1,8
Belluno (Veneto)	1992-1993	2,20	1,7-2,3	1,70	
Valle d'Aosta	1989	2,20	2-2,5	2,10	
L'Aquila	1994	2,80	2,6-2,9	2,30	
Isole Eolie (Sicilia)	1999-2002	1,50	1,2-1,9	1,50	1,3-1,8
Vibo Valenzia (Calabria)	1996	1,80	1,6-2,0	1,40	1,2-1,5
Acquaviva-Casamassima	2001-2002	1,60	1,4-1,9	1,50	1,3-1,8

TABELLA 10

## VALORI ASSOLUTI E PERCENTUALI DEI FATTORI DI RISCHIO PER ICTUS DEI SOGGETTI INCLUSI NELL'EURO HEART SURVEY (DISAGGREGATI PER TIPOLOGIA DI FA) (TRATTA DA [56])

FATTORI DI RISCHIO PER ICTUS	FA DI NUOVA INSORGENZA		FA PAROSSISTICA		FA PERSISTENTE		FA PERMANENTE		P
	N (978)	%	N (1517)	%	N (1167)	%	N (1541)	%	
Età >75 anni	255	26	325	21	271	23	591	38	*
Scompenso o GC <35%	291	30	415	28	454	39	796	52	*
Ipertensione	620	63	942	62	772	66	984	63	
Stenosi Mitralica	34	4	37	3	62	5	188	13	*
Chirurgia Valvolare	27	3	75	5	72	6	172	11	*
Ictus/TIA	70	7	143	10	101	9	228	15	*
Età 60-74 e diabete o Malattia Coronarica	212	22	292	19	230	20	334	22	
Almeno uno dei precedenti	808	83	1200	79	1010	87	1447	94	*

I dati sono presentati come numeri osservati e percentuali tra i tipi di AF; \* p<0,001 tra i quattro tipi di FA

paziente) per un impatto complessivo annuo di €3.286 milioni, considerando una prevalenza della condizione del 5,5% nella popolazione di età superiore ai 55 anni [57].

Secondo i dati pubblicati da Scalera et al. [58] la FA rappresenterebbe in Puglia la seconda diagnosi di dimissione nell'ambito dei ricoveri per malattie cardiovascolari, interessando nel 2008 lo 0,16% della popolazione generale, con un tasso di ricovero nei soggetti di età maggiore o uguale a 65

anni dello 0,74%.

Anche lo studio FIRE [59] ha preso in considerazione l'impatto sui costi di questa patologia, in particolare per le strutture ospedaliere. Secondo tale studio, infatti, la FA è responsabile dell'1,5% di tutti gli accessi al Pronto Soccorso (PS) e del 3,3% di tutti i ricoveri ospedalieri in un mese (il ricovero ha fatto seguito alla visita in PS per il 62% dei pazienti, con una degenza media di sette

giorni ed un'alta intensità di cura) [59]. Lo stesso studio sottolinea come, oltre alle voci di costo già espresse, siano da prendere in considerazione quelle connesse alla gestione delle complicanze derivanti dalle conseguenze invalidanti degli eventi cerebrovascolari.

Uno studio più recente (EPICARDIA 2010) ha confermato gli elevati costi che il Servizio Sanitario Regionale deve sostenere per la cura dei pazienti con FA; la valutazione delle risorse sanitarie consumate successivamente alla dimissione ha portato a un costo medio annuo per paziente a carico del Servizio Sanitario Regionale pari a €2.685,18 [60]. Di questi, €2.235 (pari all'83% del totale) sono imputabili a ospedalizzazioni più o meno prolungate per recidive aritmiche e/o interventi, €167 (pari al 6% del totale) alle visite generiche o specialistiche, €159 (6%) agli esami strumentali e €123 (5%) alle terapie farmacologiche [60].

Ai costi direttamente imputabili alla FA, andrebbero poi aggiunti quelli derivanti dal trattamento delle patologie a questa associate, in particolare l'ictus. Un recente studio di Lucioni et al. [61] imputa al ricovero per ictus (DRG 14) un costo complessivo di €3.391 che, disaggregato per gravità, corrisponderebbe a €2.850 se lieve, €3.500 se moderato o €4.000 se grave. D'altra parte, considerando il recupero ed il trattamento del paziente dalla dimissione alla fine di un trimestre i costi salirebbero a €6.500, €11.000 e €23.500 se, rispettivamente, lieve, moderato e grave.

#### 4. CONCLUSIONI

- La Fibrillazione Atriale è la più comune aritmia cardiaca a livello internazionale: la probabilità di svilupparla si attese sul 24-27% negli uomini e sul 21-24% nelle donne.

- La prevalenza della patologia nella popolazione generale è dell'1-2% con valori crescenti all'aumentare dell'età, fino ad arrivare al 16,5-17,8% negli individui con età superiore o uguale agli 85 anni.
- Anche l'incidenza è ampiamente età-dipendente con tassi inferiori a 3 per 1.000 anni persona e di 20-30 per 1.000 anni persona rispettivamente nei soggetti di età inferiore ai 65 anni e nei pazienti ultraottantacinquenni.
- La complicanza più temuta della Fibrillazione Atriale è l'ictus: circa il 15-18% dei casi di ictus possono essere, infatti, attribuiti alla FA con punte del 25% nei soggetti ultraottantenni.
- L'incidenza di ictus nella popolazione generale si aggira su 1,2-2,9 per 1.000 anni persona ma aumenta considerevolmente nei soggetti ultraottantacinquenni.
- L'ictus associato a FA è caratterizzato da maggiore gravità, più alta mortalità, maggiore durata di degenza ospedaliera, aumento della disabilità e maggiore rischio di ricorrenza rispetto all'ictus non associato a FA.
- La Fibrillazione Atriale aumenta il rischio di decesso per tutte le cause.
- Il numero di pazienti con Fibrillazione Atriale in Italia può essere stimato di circa 1 milione con un numero di nuovi casi di oltre 160.000 ogni anno. Dei 200.000 casi di ictus mediamente stimati ogni anno in Italia, 30.000-36.000 sarebbero imputabili alla FA.
- Il costo medio per anno del paziente con FA si attesta su €3.000 circa, con le ospedalizzazioni e le complicanze a giocare il ruolo più rilevante.

#### Bibliografia

[1] D'Ambrosio G, Filippi A, Musca G, et al. La gestione del paziente con fibrillazione atriale in Medicina Generale. Disponibile da: [http://www.simg.it/documenti/aree\\_cliniche/cardiovascolare/supporti/Paziente\\_fibrillazione.pdf](http://www.simg.it/documenti/aree_cliniche/cardiovascolare/supporti/Paziente_fibrillazione.pdf) [ultimo accesso: 19/04/2012].

[2] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 2006;114:700-752.
- [3] Benussi S, Nascimbene S, Fumero A, et al. Classificazione delle tipologie di Fibrillazione Atriale. Disponibile da: [http://www.fibrillazioneatriale.it/index\\_file/fa3.html](http://www.fibrillazioneatriale.it/index_file/fa3.html) [ultimo accesso: 19/04/2012].
- [4] Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France: The ALFA Study. *Circulation* 1999;99:3028-3035.
- [5] Scalvini S, Piepoli M, Zanelli E, Volterrani M, Giordano A, Glisenti F. Incidence of atrial fibrillation in an Italian population followed by their GPs through a telecardiology service. *Int J Cardiol* 2005;98(2):215-20.
- [6] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
- [7] Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006;118:321-33.
- [8] Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-4.
- [9] Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2003;22:118-23.
- [10] Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-8.
- [11] Penado S, Cano M, Acha O, Hernandez JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003;114:206-10.
- [12] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
- [13] Wysokinski WE, Owen WG, Fass DN, Patrzalek DD, Murphy L, McBane RD. Atrial fibrillation and thrombosis: immunohistochemical differences between in situ and embolized thrombi. *J Thromb Haemost* 2004;2:1637-1644.
- [14] Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-2747.
- [15] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
- [16] Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042-6.
- [17] Rosenthal L, Borczuk P, Chandrakantan A, Lloyd Greenberg M. Atrial fibrillation. Disponibile online da: <http://emedicine.medscape.com/article/151066-overview#a0156> [ultimo accesso: 23/04/2012].
- [18] Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(1):85-93.
- [19] Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949-953.
- [20] Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace* 2012;14(11):1553-9.
- [21] Guize L, Thomas F, Bean K, Benetos A, Pannier B. Atrial fibrillation: prevalence, risk factors and mortality in a large French population with 15 years of follow-up. *Bull Acad Natl Med* 2007;191(4-5):791-803.
- [22] Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. [Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(6):616-24.
- [23] Martín-Rioboó E, García Criado E, Pérula De Torres LA, et al. [Prevalence of left ventricular hypertrophy, atrial fibrillation and cardiovascular disease in hypertensive patients of Andalusia, Spain. PREHVIA study]. *Med Clin (Barc)* 2009;132(7):243-50.
- [24] Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155(2):310-5.
- [25] Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;8(8):1160-6.
- [26] Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace* 2011;13(8):1110-7.
- [27] Heemstra HE, Nieuwlaat R, Meijboom M, Crijns HJ. The burden of atrial fibrillation in the Netherlands. *Neth Heart J* 2011;19(9):373-8.
- [28] Ericson L, Bergfeldt L, Björholt I. Atrial fibrillation: the cost of illness in Sweden. *Eur J Health Econ* 2011;12(5):479-87.
- [29] Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF

- study. *Am Heart J* 2004;147:121-126.
- [30] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
- [31] Iwahana H, Ishikawa S, Ishikawa J, et al. Atrial fibrillation is a major risk factor for stroke, especially in women: the Jichi Medical School cohort study. *J Epidemiol* 2011;21(2):95-101.
- [32] Marengoni A, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Atrial fibrillation, stroke and dementia in the very old: a population-based study. *Neurobiol Aging* 2011;32(7):1336-7.
- [33] Hannon N, Sheehan O, Kelly L, et al. Stroke associated with atrial fibrillation—incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. *Cerebrovasc Dis* 2010;29(1):43-9.
- [34] Béjot Y, Rouaud O, Jacquin A, et al. Stroke in the very old: incidence, risk factors, clinical features, outcomes and access to resources—a 22-year population-based study. *Cerebrovasc Dis* 2010;29(2):111-21.
- [35] Kulesh SD, Filina NA, Frantava NM, et al. Incidence and case-fatality of stroke on the East border of the European union: The Grodno Stroke Study. *Stroke* 2010;41(12):2726-30.
- [36] Gattellari M, Goumas C, Aitken R, Worthington JM. Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (A Program of Research Informing Stroke Management). *Cerebrovasc Dis* 2011;32(4):370-82.
- [37] Sandercock P, Bamford J, Dennis M, et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ* 1992;305(6867):1460-1465.
- [38] Frost L, Vukelic Andersen L, Vestergaard P, Husted S, Mortensen LS. Trends in risk of stroke in patients with a hospital diagnosis of nonvalvular atrial fibrillation: National Cohort Study in Denmark, 1980-2002. *Neuroepidemiology* 2006;26(4):212-9.
- [39] Olsson LG, Swedberg K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in stroke incidence after hospitalization for atrial fibrillation in Sweden 1987 to 2006. *Int J Cardiol* 2013;167(3):733-8.
- [40] Gunarathne A, Patel JV, Potluri R, Gill PS, Hughes EA, Lip GY. Secular trends in the cardiovascular risk profile and mortality of stroke admissions in an inner city, multiethnic population in the United Kingdom (1997-2005). *J Hum Hypertens* 2008;22(1):18-23.
- [41] Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;76(10):914-22.
- [42] Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAC 2010 per la gestione ed il trattamento della fibrillazione atriale. *G Ital Cardiol* 2011;12(1 Suppl 1):7-69.
- [43] Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto. Epidemiologia della FA. Dati dalla letteratura scientifica e dalle fonti informative disponibili. IES, Bollettino informativo del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto 2009;4:3-6.
- [44] Demo Istat. Disponibile da: <http://demo.istat.it> [Ultimo accesso:19/04/2012].
- [45] Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro. VA. Study). *Am J Cardiol* 2009;104:1092-1097.
- [46] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors. In: Atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-75.
- [47] Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara M. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J* 1983;106:389-396.
- [48] Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thromb Haemost* 2010;103(5):968-75.
- [49] Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-2434.
- [50] de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725-731.
- [51] Velardi L, Chiarolla E, Amicosante AMV, Cerbo M, Jefferson T. Indagine conoscitiva sulla diffusione della tele-assistenza per la gestione del paziente nella riabilitazione post-ictus. Roma, Aprile 2011.
- [52] The Italian Longitudinal Study on Aging. Prevalence of chronic disease in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997;26:995-1002.
- [53] SPREAD, Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion 6a edizione, 2010.
- [54] Manobianca G, Zoccolella S, Petruzzellis A, Miccoli A, Logroscino G. Low Incidence of Stroke in Southern Italy. A Population-Based Study. *Stroke* 2008;39:2923-28.
- [55] Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004;25:1734-1740.
- [56] Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibril-

- lation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-2434.
- [57] Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:403-411.
- [58] Scalera G, Caldarola P, Di Pietro G, et al. Analisi dei ricoveri per fibrillazione atriale nella regione Puglia ricavata dall'esame delle SDO. 41°congresso nazionale di cardiologia ANMCO, C13.
- [59] Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian REgistry (FIRE). *Ital Heart J* 2004;5:205-213.
- [60] Occhetta E, Diotallevi P, Venegoni L. I costi sanitari della Fibrillazione Atriale. Follow-up a un anno dello studio EPICARDIA. *GIAC* 2010;13(3):232-242.
- [61] Lucioni C, Mazzi S, Micieli G, Sacchetti ML, Toni D. Valutazione economica del trattamento con alteplase di pazienti con ictus ischemico in fase acuta, con riferimento all'Italia. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2010;12(2):91-103.



# Definizione dello scenario clinico-terapeutico-assistenziale: descrizione delle raccomandazioni attuali relative alla gestione del paziente con fibrillazione atriale e dell'efficacia e della sicurezza dei diversi trattamenti

*Chiara Cadeddu, Francesco Di Nardo, Roberto Falvo, Gianluigi Quaranta, Chiara de Waure, Andrea Poscia, Walter Ricciardi*

## INTRODUZIONE

La Fibrillazione Atriale (FA) comporta un aumento del rischio di morte di 1,5-1,9 volte, prevalentemente a seguito di fenomeni tromboembolici sistemici e indipendentemente da concomitanti malattie cardiovascolari [1]. In oltre il 70% dei casi gli emboli, a partenza da trombosi dell'atrio sinistro o dell'auricola sinistra, interessano la circolazione cerebrale, dando luogo a ictus di solito estesi, gravati da un'elevata mortalità in fase acuta e con esiti spesso invalidanti [2-3]. Due recenti revisioni sistematiche hanno indirizzato l'evidenza scientifica per il rischio di ictus nei pazienti affetti da FA, concludendo che tutti quelli di seguito elencati rappresentano importanti fattori di rischio: un precedente ictus, un attacco ischemico transitorio (TIA), la presenza di trombo-embolismo, l'età, l'ipertensione, il diabete e la presenza di patologia strutturale cardiaca [2-3]. Il rischio di ictus non è, tuttavia, uniforme; infatti, in base agli indici CHADS2 e CHA2DS2-VASc, tale rischio risulta variare da un minimo di 0-1,9% ad un massimo di 15,2-18,2%, a seconda degli indici presi in considerazione [4-5]. La gestione dei pazienti affetti da FA, pertanto, è finalizzata sia a ridurre i sintomi, sia a prevenire le severe complicanze associate alla patologia.

## Linee guida / Raccomandazioni per la prevenzione dell'ictus nei soggetti con fibrillazione atriale

Le Linee Guida più aggiornate inerenti la prevenzione dell'ictus nei soggetti con fibrillazione atriale sono quelle recentemente pubblicate nel 2012 dalla European Society of Cardiology (ESC), che costituiscono un aggiornamento di quelle precedentemente pubblicate nel 2010 [6]. Le raccomandazioni principali contenute in questo documento sono riassunte in Tabella 1.

In Italia due importanti società scientifiche - Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC) e Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) [7,8] hanno recepito le raccomandazioni della European Society of Cardiology (ESC), raccomandando l'utilizzo nei pazienti con CHA2DS2VASc  $\geq 1$  di una terapia anticoagulante orale a scelta tra warfarin, dabigatran, rivaroxaban o apixaban (Tabella 2).

Al fine di poter valutare il rischio di ictus nei pazienti con FA, l'ultimo aggiornamento delle linee guida ESC [6] raccomanda l'utilizzo del punteggio "CHA2DS2VASc". Tale score consente una migliore identificazione (rispetto al punteggio "CHADS2) dei pazienti "veramente a basso rischio" nei quali la terapia antitrombotica non è indicata".

TABELLA 1

RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE (FA) NON VALVOLARE [ADATTATA DA CAMM AJ, LIP JY ET AL. [6]		
RACCOMANDAZIONI	CLASSE DI RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA
RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO NELLA FA NON VALVOLARE - GENERALI		
La terapia antitrombotica per la prevenzione del tromboembolismo è raccomandata per tutti i pazienti affetti da FA, tranne che nei pazienti a basso rischio (età inferiore a 65 anni e FA isolata) o con controindicazioni.	I	A
La scelta della terapia antitrombotica dovrebbe essere basata sul rischio assoluto di ictus/tromboembolismo e sanguinamento e sul netto beneficio clinico per ciascun paziente.	I	A
L'utilizzo dell'indice CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc è raccomandato come strumento di valutazione del rischio di ictus nella FA non valvolare.	I	A
Nei pazienti con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pari a 0 (i.e. età inferiore ai 65 anni con FA isolata) che sono a basso rischio, senza fattori di rischio, non è raccomandata alcuna terapia antitrombotica.	I	B
Nei pazienti con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq 2$ , la terapia anticoagulante orale con: - antagonisti della vit.K a dosi aggiustate (INR 2-3); oppure - un inibitore diretto della trombina (dabigatran); oppure - un inibitore diretto del fattore X orale (ad es. rivaroxaban, apixaban) è raccomandata, se non esistono controindicazioni.	I	A
Nei pazienti con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pari a 1, la terapia anticoagulante orale con: - antagonisti della vit.K a dosi aggiustate (INR 2-3); oppure - un inibitore diretto della trombina (dabigatran); oppure - un inibitore orale diretto del fattore X (ad es. rivaroxaban, apixaban) andrebbe considerata, basandosi su una valutazione del rischio di complicanze emorragiche e delle preferenze del paziente.	IIa	A
Le donne di età inferiore ai 65 anni affette da FA isolata (ma che hanno un CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pari a 1 in virtù del loro genere) sono a basso rischio e non necessitano di terapia antitrombotica.	IIa	B
Quando i pazienti rifiutano il trattamento con qualunque anticoagulante orale, bisognerebbe prendere in considerazione la terapia antiaggregante, utilizzando la combinazione aspirina 75-100 mg associata a clopidogrel 75 mg/die (quando vi è un basso rischio di sanguinamento) o, in maniera meno efficace, aspirina 75-325 mg/die.	IIa	B

L'indice calcolato viene, quindi, utilizzato per quantificare il rischio di ictus nel singolo paziente.

L'indice "CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc" – viene calcolato in modo simile all'indice CHADS<sub>2</sub> ma adottando alcune modifiche, di seguito elencate:

- la condizione di scompenso cardiaco viene estesa, in maniera più integrale, come "scompenso cardiaco/disfunzione del ventricolo sinistro" (punteggio assegnato: 1);
- in caso di ipertensione, si continua ad attribuire 1 punto;

- ai pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni si attribuisce 1 punto; tuttavia, in caso di età superiore ai 75 anni, tale punteggio viene raddoppiato;
- viene mantenuta l'attribuzione di 2 punti nel caso di pregresso ictus o TIA;
- in caso di malattia vascolare (precedente infarto del miocardio, malattia delle arterie periferiche, placche aortiche) si aggiunge un ulteriore punto;
- per il genere femminile si aggiunge un ultimo punto.

TABELLA 1 (CONTINUA)

RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE (FA) NON VALVOLARE [ADATTATA DA CAMM AJ, LIP JY ET AL. [6]		
RACCOMANDAZIONI	CLASSE DI RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA
<b>RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO NELLA FA NON VALVOLARE - NOAC</b>		
Quando la dose aggiustata di antagonisti della vit. K (INR 2-3) non può essere utilizzata in un paziente affetto da FA in cui l'utilizzo di un anticoagulante orale è raccomandato, a causa delle difficoltà di aderenza e persistenza alla terapia anticoagulante tradizionale, degli effetti collaterali degli antagonisti della vit. K, o dell'impossibilità o difficoltà nel monitoraggio dell'INR, un NOAC a scelta tra: Un inibitore diretto della trombina (dabigatran); o Un inibitore orale del fattore X ad es. rivaroxaban, apixaban) è raccomandato.	I	B
Quando si raccomanda un anticoagulante orale tradizionale, un NOAC a scelta tra: Un inibitore diretto della trombina (dabigatran); o Un inibitore orale del fattore X ad es. rivaroxaban, apixaban) dovrebbe essere considerato in luogo della dose aggiustata di un antagonista della vit. K (INR 2-3) per la maggior parte dei pazienti con FA non valvolare, basandosi sul loro netto beneficio clinico.	Ila	A
Quando si prescrive dabigatran, per la maggior parte dei pazienti andrebbe considerata la dose da 150 mg b.i.d. rispetto a quella da 110 mg b.i.d., preferendo invece quest'ultima in caso di: Anziani dagli 80 anni in su; Utilizzo concomitante di farmaci che interferiscono (es. verapamil); Elevato rischio emorragico (HAS-BLED score $\geq 3$ ); Insufficienza renale moderata (CrCl 30-49 mL/min).	Ila	B
Quando si prescrive rivaroxaban, per la maggior parte dei pazienti andrebbe considerata la dose da 20 mg o.d. rispetto a quella da 15 mg o.d., preferendo invece quest'ultima in caso di: Elevato rischio emorragico (HAS-BLED score $\geq 3$ ); Insufficienza renale moderata (CrCl 30-49 mL/min).	Ila	C
La valutazione della funzionalità renale (mediante misurazione della CrCl) è raccomandata nei pazienti che iniziano il trattamento con un NOAC. Se ne consiglia l'esecuzione al baseline e successivamente una volta all'anno (o 2-3 volte all'anno nei pazienti con moderata insufficienza renale).	Ila	B
I NOAC (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) non sono raccomandati nei pazienti affetti da grave insufficienza renale (CrCl $< 30$ mL/min).	III	A
<b>RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO NELLA FA NON VALVOLARE - SANGUINAMENTI</b>		
Si raccomanda la valutazione del rischio emorragico al momento della prescrizione di una terapia antitrombotica (antagonisti della vit.K, NOAC, aspirina/clopidogrel, aspirina).	I	A
L'indice HAS-BLED dovrebbe essere considerato come uno strumento per valutare il rischio emorragico, dove un punteggio $\geq 3$ è indicativo di alto rischio e richiede particolare attenzione e un monitoraggio regolare dopo l'inizio della terapia antitrombotica, sia con anticoagulanti orali che con antiaggreganti	Ila	A
Considerare i fattori di rischio emorragici modificabili (es. ipertensione non controllata, INR non sotto controllo durante il trattamento con antagonisti della vit.K, utilizzo concomitante di farmaci come aspirina, FANS, etc)	Ila	B
L'indice HAS-BLED dovrebbe essere utilizzato per identificare i fattori di rischio emorragici modificabili, ma non dovrebbe essere utilizzato da solo per escludere i pazienti dal trattamento con anticoagulanti orali	Ila	B
Il rischio di sanguinamenti maggiori dovuto alla terapia antiaggregante (con la combinazione aspirina-clopidogrel e, soprattutto tra gli anziani, con l'aspirina in monoterapia) dovrebbe essere considerato simile a quello dovuto agli anticoagulanti orali.	Ila	B

FA: fibrillazione atriale; NOAC: Nuovi anticoagulanti orali; INR: International Normalized Ratio; CrCl: creatinina clearance.

TABELLA 2

**RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA ANTITROMBOTICA PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE [7]**

	Terapia antitrombotica raccomandata	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
FA con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 0	Nessuna	I	B
FA con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 1 <sup>c</sup>	Warfarin (INR 2.0-3.0) o dabigatran, rivaroxaban, apixaban	IIb	B
FA con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score ≥2	Warfarin (INR 2.0-3.0) o dabigatran, rivaroxaban, apixaban	I	A

<sup>a</sup>classe di raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>all'interno della categoria CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 1 esistono pazienti a basso rischio per i quali non è raccomandata alcuna terapia (sesso femminile di età <65 anni) oppure è raccomandata aspirina (malattia vascolare). La presenza di disfunzione renale (clearance della creatinina <60 ml/min) identifica pazienti ad alto rischio per i quali è invece indicata la terapia anticoagulante orale.

In tal modo, il nuovo punteggio dell'indice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc può variare da un minimo di 0 ad un massimo di 9, in relazione agli ulteriori parametri inseriti per il suo calcolo [2].

#### Terapia con anticoagulanti orali tradizionali: dati di efficacia e di sicurezza

I farmaci anticoagulanti orali (OAC) tradizionali sono costituiti dagli antagonisti della vitamina K (derivati dicumarolici - VKA), sviluppati nei primi anni '40 e i cui primi trial clinici iniziarono nel 1954 [9].

Per diversi decenni i VKA sono stati gli unici OAC disponibili per l'utilizzo clinico nella prevenzione primaria degli eventi tromboembolici arteriosi e venosi. La classe principale dei VKA, costituita dai dicumarolici e il cui capostipite è il warfarin, viene tuttora ampiamente impiegata soprattutto in caso di necessità di mantenere il paziente in uno stato di anticoagulazione di lunga durata o totale [9-10].

Dal punto di vista farmacocinetico, i dicumarolici sono composti a basso peso molecolare derivati dalla cumarina: il warfarin è altamente idrosolubile, rapidamente assorbito dal tratto gastroenterico, ha un'elevata biodisponibilità e raggiunge le massime concentrazioni ematiche circa 90 minuti dopo la somministrazione orale [11-13]. Le molecole dicumaroliche circolano legate alle proteine plasmatiche (per il 97-99% all'albumina), cosicché soltanto una piccola frazione (quella libera in equilibrio dinamico con quella legata) è farmacologicamente attiva [14]. La loro emivita plasmatica e, di conseguenza, la loro durata di azione variano in rapporto al tipo di farmaco (warfarin: 36-42 ore) e alla dose somministrata, e il metabolismo avviene quasi totalmente nel

fegato, mentre i metaboliti vengono escreti nelle urine e nelle feci [9].

Dal punto di vista farmacodinamico, i VKA agiscono bloccando, negli epatociti, la riduzione della Vitamina K-epossido a Vitamina K, mediante inibizione competitiva dell'enzima epossido-reduttasi: in questo modo viene impedita la gamma-carbossilazione dei fattori II, VII, IX, X già sintetizzati dalle cellule epatiche, processo indispensabile per la loro attività biologica [9]. Tale effetto è proporzionale alla dose di farmaco assunta, a parità di molte altre condizioni biologiche e cliniche: la relazione tra la dose di VKA e la risposta varia infatti a seconda di fattori genetici e ambientali che ne possono influenzare l'assorbimento, la farmacocinetica e la farmacodinamica [9].

*I derivati dicumarolici dotati di attività anticoagulante maggiormente utilizzati in Italia sono il warfarin sodico [3-( $\alpha$ -acetoneilbenzil)-4-idrossicumarina], il cui nome commerciale è COUMADIN®, disponibile in compresse da 5 mg, e in misura minore l'acenocumarolo [3-( $\alpha$ -acetoneil-p-nitrobenzil)-4-idrossicumarina], il cui nome commerciale è SINTROM®, distribuito in compresse da 4 mg e da 1 mg [15]. Diffuso in Europa è anche il fenprocumone [3-(fenil-propil)-4-idrossicumarina] (MARCUMAR®), la cui emivita è di 60 ore [16].*

Ciò che rende maggiormente differente il warfarin dall'acenocumarolo è l'emivita: il primo infatti è una miscela racemica di due isomeri otticamente attivi, gli enantiomeri R e S [9]. Entrambi vengono rapidamente assorbiti, ma mentre l'enantiomero R ha un'emivita di 45 ore, quella dell'S, farmacologicamente più potente, è di 29 ore [9]. Analogamente al warfarin, l'acenocumarolo è formato da 2 enantiomeri, ma con un'emivita decisamente

più breve, rispettivamente di circa 9 ore l'R e di 50 minuti l'S, cosa che determina una fluttuazione dei livelli plasmatici del Fattore VII nel corso dell'assunzione quotidiana [9].

Sulla base di tali peculiarità farmacologiche e di formulazione è possibile valutare quale sia il farmaco più adatto alle caratteristiche di un determinato paziente con FA che inizia la terapia con OAC: il warfarin ha un effetto più stabile sull'inibizione della sintesi dei fattori Vitamina K-dipendenti grazie alla maggiore emivita ed è il farmaco di prima scelta nei trattamenti di lunga durata con una unica somministrazione quotidiana; l'acenocumarolo presenta invece il vantaggio di una reversibilità dell'effetto anticoagulante teoricamente più rapida, utile in caso di emorragia da sovradosaggio, e risulta disponibile anche in una preparazione "mite" a dosaggio ridotto (1 mg) [15]. Quest'ultima può essere utile a migliorare la *compliance* di pazienti con difficoltà nella manipolazione del farmaco in frazioni di compressa, come soggetti anziani, disabili o ipovedenti [15].

Per quanto riguarda la dose di induzione, si può iniziare la TAO con una dose bassa, equivalente a quella di mantenimento (ad es. 5 mg di warfarin), o con una moderata dose di carico, che sia approssimativamente il doppio della dose media di mantenimento [17-19]. È fondamentale tenere conto che, dopo la prima somministrazione, l'effetto sull'INR comincia a mostrarsi dopo 48-72 ore a seconda del dosaggio somministrato, mentre per gli effetti antitrombotici è necessario attendere diversi giorni [17,20]. Alcune evidenze hanno mostrato come la terapia con dicumarolici nei primi giorni comporti un aumento della coagulabilità, per cui si possono usare le eparine a basso peso molecolare per 4-10 giorni finché non si raggiunge un INR di 2-3 [21].

Gli OAC possono essere generalmente sospesi senza gradualità. Tuttavia, in casi estremamente rari ed in alcuni pazienti ad alto rischio (ad es. dopo un infarto miocardico) è necessaria la sospensione graduale, a causa della possibilità di rebound di ipercoagulabilità [9]. Qualora il paziente saltasse una dose giornaliera, è inoltre importante non raddoppiare la dose successiva. Le principali controindicazioni all'uso degli OAC sono [9]:

- Nota ipersensibilità al warfarin/acenocumarolo e ai relativi derivati o eccipienti cumarinici
- Gravidanza

- Pazienti non complianti o che non possono essere controllati/monitorati (ad es. pazienti anziani, alcolisti o con disturbi psichiatrici)
- Condizioni in cui il rischio emorragico è superiore ai possibili benefici clinici
- Diatesi emorragica o discrasia ematica emorragica
- Subito prima o dopo un intervento chirurgico sul sistema nervoso centrale, sull'occhio o dopo traumi chirurgici che comportano un'estesa esposizione tissutale
- Ulcera peptica, emorragie nel tratto gastrointestinale o urogenitale o nel sistema respiratorio
- Emorragie cerebrovascolari, pericarditi acute con versamento pericardico, endocarditi infettive
- Ipertensione severa, gravi patologie epatiche o renali
- Aumentata attività fibrinolitica presente subito dopo alcuni interventi su polmone, prostata, utero.

L'utilizzo di anticoagulanti orali si è rivelato fondamentale per la riduzione del rischio di ictus e della mortalità nei soggetti affetti da FA, in particolare nella popolazione sopra i 65 anni (in cui la FA ha una prevalenza del 5% circa) [22].

In una metanalisi del 2007, condotta allo scopo di valutare l'efficacia del warfarin per la prevenzione dell'ictus nella FA, sono stati presi in considerazione 29 trial clinici randomizzati per un totale di 28.044 partecipanti, di 71 anni in media e con un follow-up medio di 1,5 anni [23]. Ne è emerso che, rispetto ai controlli, nei pazienti trattati con warfarin a dosi personalizzate (6 studi, 2.900 partecipanti) e con agenti antiplastrinici (8 studi, 4.876 partecipanti) l'incidenza di ictus si è ridotta rispettivamente del 64% (Intervallo di confidenza al 95% [IC95%]: 49-74%) e del 22% (IC95%: 6-35%). Pertanto il warfarin aggiustato con dosi individualizzate è risultato più efficace rispetto alla terapia antiaggregante piastrinica (Riduzione del Rischio Relativo - RRR 39% (IC95%: 22-52%) [23]. Nella stessa metanalisi 6 trial clinici randomizzati (RCT) avevano comparato il warfarin rispetto al placebo o a nessuna terapia anticoagulante in pazienti con FA (tabella 3): quattro di questi sono stati bloccati preventivamente dai Data Safety Monitoring Boards (DSMBs) in quanto i risultati delle analisi ad interim mostravano grandi benefici del warfarin, il quinto trial è stato

TABELLA 3

RISULTATI DEI TRIAL CHE COMPARAVANO WARFARIN VS PLACEBO O VS NESSUNA TERAPIA ANTICOAGULANTE PER LA PREVENZIONE DELL'ICTUS NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE [24]			
TRIAL	TASSI DI ICTUS (ISCHEMICO O EMORRAGICO)		
	WARFARIN (PER 100 PZ/ANNO)	CONTROLLI (PER 100 PZ-ANNO)	RIDUZIONE RISCHIO RELATIVO (%)
BAATAF (BOSTON AREA ANTICOAGULATION TRIAL FOR ATRIAL FIBRILLATION) [25]	0,6	3,0	78
CAFA (CANADIAN ATRIAL FIBRILLATION ANTICOAGULATION STUDY) [26]	2,5	3,7	33
SPINAF (STROKE PREVENTION IN NONRHEUMATIC ATRIAL FIBRILLATION) [27]	1,4	4,8	70
AFASAK (COPENHAGEN ATRIAL FIBRILLATION, ASPIRIN, AND ANTICOAGULATION STUDY) [28]	2,2	4,8	54
SPAF (STROKE PREVENTION in ATRIAL FIBRILLATION) [29]	3,8	7,8	60
EAFT (EUROPEAN ATRIAL FIBRILLATION TRIAL) [30]	3,6	12,0	68
Pooled (sei trial)			64

bloccato in seguito ai risultati positivi ottenuti dai 4 studi precedenti. Cinque dei 6 trials sono stati effettuati in prevenzione primaria, mentre il sesto è stato condotto in pazienti con storia precedente di ictus.

L'effetto positivo del warfarin è stato consistente sia in prevenzione primaria (2,7 eventi prevenuti per 100 pazienti trattati per anno) che secondaria, con benefici assoluti soprattutto per la seconda (riduzione di 8,4 ictus per 100 pazienti trattati per anno), ma con un lieve aumento di emorragie extracraniche (0,3 eventi per ogni 100 pazienti trattati per anno). Tuttavia, va considerato che tali studi sono stati effettuati quando il monitoraggio dell'INR non era ancora ben standardizzato e le terapie mirate alla riduzione della pressione sanguigna e dei lipidi non erano diffuse come oggi [31].

In pazienti senza precedenti ictus o TIA, gli effetti della terapia anticoagulante orale con dosi aggiustate di warfarin sulla riduzione del rischio di eventi vascolari maggiori sono stati dimostrati in 8 trial randomizzati includenti 9.598 pazienti con FA senza precedente storia di ictus o TIA, con follow up medio di 1,9 anni per partecipante, in cui sono state confrontate la terapia con dosi aggiustate di warfarin vs aspirina [32]. Da tali studi è emerso che gli anticoagulanti orali erano associati ad una riduzione del 32% del rischio di ictus di qualunque tipo (Odds Ratio [OR]:

0,68, IC95%: 0,54-0,85), del 47% del rischio di ictus ischemico (OR: 0,53, IC95%: 0,41-0,68), del 52% del rischio di embolia sistemica (OR: 0,48, IC95%: 0,25-0,90). Anche il rischio di ictus fatali o invalidanti (OR: 0,71, IC95%: 0,59-1,04) e di infarto del miocardio (OR: 0,69, IC95%: 0,47-1,01) erano ridotti, benché in maniera non significativa, grazie alla terapia anticoagulante orale, come del resto anche la mortalità per cause vascolari (OR: 0,93, IC95%: 0,75-1,15) e la mortalità per tutte le cause (OR: 0,99, IC95%: 0,83-1,18). Il rischio di emorragie intracraniche, al contrario, risultava circa raddoppiato (OR: 1,98, IC95%: 1,20-3,28) nei pazienti in terapia anticoagulante orale.

Recenti studi come quello di Roy et al. [33], continuano a confermare l'efficacia del warfarin nei pazienti anziani con FA; infatti tale studio ha confermato come dopo 6 anni di follow up:

- La mortalità per tutte le cause fosse inferiore in quei pazienti anziani in terapia con warfarin (18%) rispetto a quelli non in terapia con warfarin (33%) (HR: 0,58; IC95%: 0,43-0,77;  $p < 0,001$ )
- I ricoveri per tutte le cause fossero più numerosi nei pazienti non in terapia con warfarin rispetto a quelli in terapia col farmaco, 67% vs 64% (HR associato con l'uso di warfarin di 0,93, IC95%: 0,77-1,12,  $p = 0,423$ )

- L'ictus ischemico si presentasse nel 4% dei pazienti in terapia con warfarin rispetto all'8% dei pazienti non in terapia con warfarin (HR associato con l'uso di warfarin 0,57; IC95%: 0,31-1,04,  $p=0,068$ )
- Gli eventi emorragici maggiori si verificassero nel 7% di coloro che assumevano warfarin rispetto al 10% di quelli non in terapia col farmaco (HR associato con l'uso di warfarin 0,73; IC95%: 0,44-1,22,  $p=0,229$ ).

Tali risultati sono coerenti con quanto emerso dallo studio AFFIRM condotto su pazienti di tutte le età [34].

Altri interessanti risultati giungono da un RCT di non inferiorità del gruppo "The Amadeus Investigators" [35]: dalla comparazione fra gli anticoagulanti orali e l'idraparinux, è emerso che nei pazienti con FA non valvolare a rischio di tromboembolismo i due trattamenti non differivano in termini di efficacia nella prevenzione di ictus ed eventi tromboembolici, tuttavia i primi mostravano migliori risultati in termini di sanguinamenti clinicamente significativi. Lo studio è stato infatti interrotto dopo la randomizzazione di 4.576 pazienti (2.283 riceventi idraparinux, 2.293 riceventi antagonisti della vitamina K) ed un follow-up medio di 10,7 mesi (Deviazione Standard 5,4) a causa dell'eccessivo numero di sanguinamenti clinicamente rilevanti nei pazienti in trattamento con idraparinux (346 casi vs 226 casi, 19,7 vs 11,3 per 100 pazienti-anno; HR: 1,74; IC95%: 1,47-2,06;  $p < 0,0001$ ). Si sono verificati 21 casi di emorragia intracranica con idraparinux e 9 con antagonisti della vitamina K (1,1 vs 0,4 per 100 pazienti-anno; HR: 2,58, IC95%: 1,18-5,63;  $p = 0,014$ ): i pazienti anziani e quelli con insufficienza renale sono quelli risultati a maggior rischio di tali complicanze. Inoltre, si sono presentati 18 casi di tromboembolismo con idraparinux e 27 casi con antagonisti della vitamina K (0,9 vs 1,3 per 100 pazienti-anno; HR: 0,71, IC95%: 0,39 -1,30,  $p = 0,007$ ). Infine si sono registrati un numero comparabile di decessi (3,2 vs 2,9 per 100 pazienti-anno,  $p = 0,49$ ).

Come recentemente dimostrato da Kulo et al. [36], l'utilizzo di warfarin o acenocumarolo nei pazienti con FA non valvolare è simile in termini di efficacia e controllo dell'anticoagulazione. In questo studio clinico osservazionale, comparativo, della durata di un anno, in cui i criteri di inclusione prevedevano età tra 40 e 80 anni, diagnosi di FA non vascolare, CHADS  $> 0 = 2$ , sono stati

selezionati 2 gruppi di pazienti omogenei per genere ed età, trattati rispettivamente con warfarin e acenocumarolo e controllati per INR. I risultati hanno mostrato come non ci fossero differenze significative sia nel numero di valori di INR terapeutico per singolo paziente ( $50,53 \pm 23,72\%$  warfarin vs  $51,74 \pm 26,68\%$  acenocumarolo,  $p=0,795$ ) sia in termini di qualità individuale del trattamento: valori di INR terapeutico  $>50\%$  ( $60,0\%$  warfarin vs  $64,9\%$  acenocumarolo,  $p=0,721$ ) e valori di INR terapeutico  $>75\%$  ( $18,3\%$  warfarin vs  $22,8\%$  acenocumarolo,  $p=0,714$ ), rispettivamente. Migliore stabilità è stata riscontrata per l'acenocumarolo rispetto al trattamento con warfarin in termini di tempo totale osservato durante il quale i valori di INR terapeutico sono rimasti stabili ( $37,6\%$  acenocumarolo vs  $35,7\%$  warfarin,  $p=0,0002$ ).

Da valutare è anche lo studio retrospettivo di Oliva Berini et al. [38], in cui si sono confrontati i dati di 240 pazienti in terapia anticoagulante orale aventi un INR tra 2 e 3, per un anno, trattati con acenocumarolo 4 mg o con warfarin 5 mg. In Spagna, vista la più breve emivita, la più facile sospensione del trattamento e considerato che non tutti gli studi hanno dimostrato la superiorità del warfarin rispetto all'acenocumarolo [38], quest'ultimo è stato usato per lungo tempo nonostante diversi studi avessero dimostrato come esso potesse comportare un rischio maggiore di INR  $>6$  (associato ad un maggior rischio emorragico) [39]. Per valutare la qualità ed il rischio di sanguinamento, dall'inizio del trattamento sono stati contati il numero di giorni e di visite necessarie per ottenere due valori consecutivi di INR terapeutico ( $\pm 0,6$  dal target terapeutico) in entrambi i gruppi di trattamento. I risultati hanno mostrato che la percentuale di visite in cui l'INR si trovava all'interno del range previsto da 2 a 3 era del 65,5% nei pazienti in terapia con warfarin e del 63,4% in quelli in terapia con acenocumarolo. Il 30% dei pazienti trattati con warfarin ha avuto il 75% o più delle sue visite nel range terapeutico, mentre per quelli trattati con acenocumarolo questa percentuale era del 22,5% ( $p=0,18$ ). Nel gruppo trattato con acenocumarolo, è stato riscontrato un INR  $\geq 6$  in 0,3 visite/paziente/anno contro lo 0,07 visite/paziente/anno riscontrato nel gruppo che assumeva warfarin ( $p = 0,003$ ). Gli anticoagulanti con vita media più corta presentano un maggior rischio di indurre un INR  $\geq 6$  ma non comportano una minore

stabilità anticoagulante, come risultava anche dai precedenti studi di Pattacini et al. [40] e Gadisseur et al. [41].

Un aspetto fondamentale per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza degli anticoagulanti orali tradizionali è legato al dosaggio: quest'ultimo deve essere sempre "aggiustato" e personalizzato a seconda dell'INR delle diverse tipologie di paziente, evitando così sia il sovra che il sotto dosaggio: il sovradosaggio potrebbe comportare rischi emorragici ed il timore dei sanguinamenti, spesso legati all'età avanzata [42], e fa sì che spesso i pazienti non vengano trattati [43-44].

Il sottodosaggio, d'altra parte, potrebbe comportare un maggior rischio di inefficacia ed un aumento del rischio di ictus ischemico [45]. Il warfarin è quindi un farmaco efficace e sicuro solo se il paziente è ben controllato; in caso contrario infatti, i rischi di eventi avversi come ictus ischemico ed emorragico aumentano considerevolmente, come dimostrato da un recente lavoro di Amouyel et al. [46]. In questo studio è stato sviluppato un modello per stimare l'eccesso di morbilità attribuibile all'inadeguato controllo dell'INR nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattati routinariamente. I dati utilizzati sono stati estrapolati dallo studio retrospettivo internazionale ISAM (The International Study of Anticoagulation Management) [47], che aveva valutato outcome relativi al management routinario dell'anticoagulazione, e dai trial clinici SPORTIF III e V [48-49].

I dati sono stati quindi analizzati sia

separatamente che confrontandoli, per evidenziare eventuali differenze nella gestione routinaria dell'anticoagulazione rispetto a quella effettuata in un setting di trial clinico. Nel confronto tutta la popolazione in studio è stata suddivisa in 2 gruppi posti a confronto: uno composto da soggetti con buon controllo dell'INR (INR nel range terapeutico per  $\geq 50\%$  del tempo) e l'altro formato da soggetti con scarso controllo dell'INR (INR nel range terapeutico per meno del 50% del tempo). La tabella 4 riporta i valori di Rischio Relativo di ictus nella coorte francese dello studio ISAM (The International Study of Anticoagulation Management) confrontata con i pazienti dei trial clinici SPORTIF III e V.

Dallo studio si evince che nel gruppo di pazienti con INR ben controllato, il rischio di ictus ischemico è stato essenzialmente analogo a quello osservato nel setting di trial clinico (Rischio Relativo - RR: 0,99; IC95% 0,80-1,24), mentre quello di emorragia intracranica è stato del 16% superiore (RR: 1,16; IC95%: 0,86-1,63) (risultati non statisticamente significativi in entrambi i casi). Al contrario, il rischio di ictus ischemico ed emorragia intracranica osservati nel gruppo di pazienti con INR non controllato sono stati rispettivamente del 47% (RR: 1,47; IC95%: 1,04-2,08) e di 2,68 volte maggiore (RR: 2,68; IC95%: 1,56-4,43) in maniera significativa rispetto a quelli attesi nel setting di trial clinico.

Bisogna inoltre considerare il problema delle potenziali interazioni con altri farmaci [50], in particolare con:

- *farmaci inibitori del CYP2C9, 1A2*

TABELLA 4

RISCHIO RELATIVO DI ICTUS NELLA COORTE FRANCESE DELLO STUDIO ISAM CONFRONTATA CON I PAZIENTI DEI TRIAL CLINICI SPORTIF III E V. ADATTATA DA AMOUEYEL P. [46]

	TUTTI I PAZIENTI (N = 264)	NON CONTROLLATI (N = 94) <sup>a</sup>	BEN CONTROLLATI (N = 170) <sup>b</sup>
<b>Ictus Ischemico (RR)</b>	1,16	1,47	0,99
(IC 95%)	(0,95-1,44)	(1,04-2,08)	(0,80-1,24)
<b>Ictus Emorragico (RR)</b>	1,68	2,68	1,16
(IC 95%)	(1,22-2,40)	(1,56-4,43)	(0,86-1,63)
<b>Tutti gli ictus (RR)</b>	1,32	1,84	1,05
(IC 95%)	(1,10-1,63)	(1,35-2,57)	(0,86-1,28)

<sup>a</sup> Pazienti con valori di INR nel range terapeutico target per  $< 50\%$  del tempo.

<sup>b</sup> Pazienti con valori di INR nel range terapeutico target per  $\geq 50\%$  del tempo.

RR. rischio relativo

TABELLA 5

POTENZIALI INTERAZIONI DEGLI ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K CON ALTRI FARMACI O CIBI. ADATTATA DA HOLBROOK AM [50]		
	INTERAZIONE CON POTENZIAMENTO (AUMENTO DELL'ATTIVITÀ ANTICOAGULANTE DEL WARFARIN)	INTERAZIONE CON INIBIZIONE (RIDUZIONE DELL'ATTIVITÀ ANTICOAGULANTE DEL WARFARIN)
<i>Antibiotici, antimicotici</i>	Ciprofloxacina, cotrimossazolo, eritromicina, fluconazolo, isoniazide, miconazolo, metronidazolo	Griseofulvina, nafcillina, ribavirina, rifampicina
<i>Farmaci per il sistema cardiovascolare</i>	Amiodarone, clofibrato, diltiazem, fenofibrato, propafenone, propafenolo, sulfpirazone	Colestiramina
<i>Analgesici, antinfiammatori, farmaci per il sistema immunitario</i>	Fenilbutazone, piroxicam	Mesalazina
<i>Farmaci con azione sul Sistema Nervoso Centrale</i>	Alcol (se in presenza di epatopatie), citalopram, entacapone, sertralina	Barbiturici, carbamazepina
<i>Farmaci con azione sul sistema gastrointestinale, alimenti</i>	Cimetidina, omeprazolo, mango	Nutrizione parenterale, Cibi ad elevato contenuto di vit. K (prezzemolo, lattuga, spinaci, cavolo, etc), avocado (in elevate quantità)
<i>Integratori</i>	Olio di pesce	Ginseng
<i>Altri</i>		Mercaptopurina

e/o 3A4, che possono aumentare l'effetto del warfarin, incrementandone l'esposizione e determinando così un aumento dell'INR;

- *farmaci induttori del CYP2C9, 1A2, e/o 3A4*, che possono invece determinare una riduzione dell'INR.

L'azione dei VKA può essere influenzata anche dalla dieta, qualora vengano assunte eccessive o limitate quantità di vitamina K attraverso gli alimenti (tabella 5) [50].

Va segnalato infine che i VKA possono essere teratogeni e pertanto sono controindicati nel primo trimestre di gravidanza, a meno che la gravida non sia portatrice di una protesi valvolare cardiaca meccanica [50]. Particolare attenzione va posta nel terzo trimestre, in quanto i VKA sono in grado di attraversare la placenta e provocare emorragie placentari e nel nascituro [51].

#### Terapia con antiaggreganti: dati di efficacia e di sicurezza

I farmaci antiaggreganti sono rappresentati da molecole che interferiscono con la

fisiologica adesione e aggregazione piastrinica, normalmente mediata da una varietà di meccanismi che comprendono la produzione e il rilascio di prostaglandina PGI<sub>2</sub>, ossido nitrico, CD39/ecto-ADPasi e fattori di adesione endoteliali [52]. Essi condividono con gli altri farmaci impiegati in terapia antitrombotica un diminuito rischio di trombosi al costo di un aumentato rischio di sanguinamenti [52].

Nell'ultima edizione delle linee guida europee la terapia antiaggregante (combinazione di aspirina e clopidrogel o aspirina in monoterapia, in caso di alto rischio di sanguinamento) è raccomandata solo nei pazienti che rifiutano il trattamento con qualunque anticoagulante orale. La motivazione di tale raccomandazione risiede nella scarsità delle evidenze a favore della terapia con antiaggreganti nella prevenzione dell'ictus, terapia che è correntemente impiegata e prescritta sul territorio italiano [53].

Il meccanismo d'azione di questi due farmaci è descritto di seguito.

- **L'aspirina** inibisce in maniera irreversibile la ciclo-ossigenasi 1 (COX-1) acetilando la serina 529 e inibendo

di conseguenza la produzione di trombassano A2 (TXA2), un promotore dell'aggregazione piastrinica, e di prostaglandina I2, un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica e potente vasodilatatore, rispettivamente nelle piastrine e nelle cellule endoteliali [54]. L'acetilazione della serina 529 impedisce l'accesso del substrato al sito catalitico dell'enzima; l'ambiente idrofobico che si viene a creare stabilizza la proteina così modificata e ne previene l'idrolisi e questo permette di bloccare la funzione della COX-1 con basse quantità di aspirina somministrate in singola dose giornaliera. L'aspirina viene assorbita rapidamente nello stomaco (il picco plasmatico si osserva dopo 30-40 minuti dall'ingestione) e l'inibizione della funzione piastrinica è già evidente dopo 1 ora. La biodisponibilità della normale aspirina è compresa tra il 40 ed il 50% e l'emivita plasmatica è di 15-20 minuti. Nonostante la rapida clearance, gli effetti del farmaco durano per tutta la vita della piastrina (8-10 giorni) [54]. Dato che ogni giorno l'organismo rimpiazza solo il 10-12% delle piastrine circolanti e visti i risultati di diversi trial clinici randomizzati ben disegnati, è oggi universalmente riconosciuto che l'aspirina esplica la propria funzione antiaggregante a dosi di 50-100 mg al giorno, ed esistono evidenze che la minima dose efficace può essere ridotta a 30 mg al giorno [52, 54].

- Il **clopidogrel** fa parte della famiglia delle tienopiridine, molecole che inibiscono la funzione piastrinica bloccando selettivamente l'aggregazione indotta dall'adenosina difosfato (ADP) senza effetti sul metabolismo dell'acido arachidonico [52]. Di per sé il clopidogrel non ha alcun effetto sull'aggregazione, ma un suo metabolita epatico ottenuto attraverso il pathway del citocromo P450 lega i recettori P2Y12 per l'ADP delle piastrine che transitano per il fegato. Come conseguenza, il recettore si destabilizza e la piastrina perde la capacità di legare l'ADP e pertanto di attivarsi [52].

Il clopidogrel è assorbito rapidamente ed estensivamente metabolizzato. L'emivita plasmatica è di 8 ore, ma l'attivazione del metabolita può differire tra i vari soggetti a causa della grande variabilità interindividuale in termini di assorbimento e metabolizzazione. Con una dose di carico di 300 mg di clopidogrel è possibile ottenere un effetto antiaggregante in 2 ore. Tale effetto si può mantenere con una somministrazione giornaliera di clopidogrel di 50-100 mg [52].

Il warfarin e gli altri anticoagulanti orali sono apparsi più efficaci dei farmaci antiaggreganti, tuttavia anche questi ultimi esplicano una potenziale azione preventiva nei soggetti con FA e tale effetto è stato evidenziato da alcuni trial clinici randomizzati i quali hanno messo a confronto aspirina e placebo o aspirina e aspirina più clopidogrel [52].

Il valore dell'aspirina nel trattamento dei soggetti con FA è stato oggetto di controversie. Almeno 7 trial clinici (per un totale di 3.990 soggetti) hanno messo a confronto placebo/nessun trattamento e aspirina nella prevenzione di ictus di qualunque tipo, ischemico o emorragico in pazienti con FA [52]. Da una metanalisi di questi studi è emerso che l'aspirina riduce il rischio di avere qualunque tipo di ictus del 22% rispetto al placebo (IC95%: 2-39%) e del 19% rispetto a placebo o nessun trattamento (IC95%: -1-35%), risultato, quest'ultimo, non significativo. Inoltre l'aspirina non è apparsa in grado di diminuire in maniera statisticamente significativa la mortalità totale. I benefici dell'aspirina sono maggiori nei pazienti con precedente storia di ictus (2,5 eventi prevenuti su 100 pazienti-anno) rispetto ai pazienti senza storia di ictus (0,8 eventi prevenuti su 100 pazienti-anno). Per quanto riguarda la sicurezza, sono stati osservati 0,2 sanguinamenti in più per 100 pazienti-anno nei soggetti che assumevano aspirina rispetto a quelli che non l'assumevano o al placebo. C'è però da sottolineare che il fatto che non sia stato osservato un aumento del rischio di sanguinamento statisticamente significativo in pazienti con FA, potrebbe essere dovuto al campione relativamente ristretto di pazienti osservati e che, nonostante i risultati della metanalisi sopra riportata, singolarmente i trial che studiano l'aspirina non dimostrano l'efficacia del farmaco [52].

Inoltre, nonostante non ci sia eterogeneità statisticamente rilevante tra i vari trial, l'effetto

osservato dell'aspirina è stato condizionato particolarmente dal trial SPAF-1, il quale impiegava il farmaco a una dose di 325 mg giornalieri vs. placebo [53]. In questo studio la riduzione del numero di ictus è stata del 42% (34% nei soggetti eleggibili per la terapia con anticoagulanti e 8% nei soggetti non eleggibili) ed il farmaco è risultato inefficace nei soggetti over 75 nel prevenire gli ictus severi. Inoltre questo studio è stato interrotto precocemente e conseguentemente i risultati potrebbero esser stati sovrastimati [53].

Altri dieci trial clinici che hanno messo a confronto aspirina e trattamenti diversi quali dipiridamolo da solo, dipiridamolo e aspirina, equivalenti del placebo e dosi inefficaci di warfarin hanno prodotto risultati di efficacia e sicurezza dell'aspirina coerenti con i trial precedentemente trattati. Tuttavia questi risultati vanno considerati con cautela in quanto i campioni di pazienti con FA considerati non raggiungevano complessivamente i 1.000 pazienti [24, 53].

Lo studio ACTIVE A (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events - Aspirin) ha valutato efficacia e sicurezza di aspirina (75-100mg al giorno) e clopidogrel (75 mg al giorno) vs. aspirina da sola in pazienti con FA non idonei al trattamento con warfarin e con almeno un fattore di rischio per ictus [24]. Tra i 7.554 soggetti studiati si sono registrati l'11% di eventi (uno tra ictus, infarto del miocardio, embolia del sistema nervoso periferico o morte per cause vascolari) e una riduzione del 28% di ictus nei soggetti in duplice terapia. Tuttavia nel gruppo trattato con aspirina e clopidogrel si è registrato un aumento nel numero di sanguinamenti maggiori del 57% (2,0% vs. 1,3%) ed un aumento di sanguinamenti intracranici dell'87% (0,2 pazienti in più per ogni 100 pazienti trattati in un anno), con un'incidenza di sanguinamenti paragonabile a quella osservata nei pazienti trattati con warfarin. Nonostante l'aumentato rischio di sanguinamenti maggiori e sanguinamenti intracranici l'efficacia della combinazione di farmaci, seppur modesta, appare superiore alla terapia con sola aspirina e potrebbe esserlo ancora di più in soggetti con precedenti ictus [24].

Per questi motivi è stato suggerito di impiegare la combinazione aspirina-clopidogrel al posto del warfarin in soggetti con difficile controllo degli indici di coagulazione o in

quelli che rifiutano l'anticoagulante orale, ad eccezione di soggetti ad alto rischio di sanguinamento [53].

In altri 8 trial clinici randomizzati con un totale di 9.598 pazienti l'aspirina (dosaggi da 75 a 325 mg al giorno) è stata posta a confronto col warfarin in pazienti con FA (follow up medio: 1,9 anni) [32,53]. Il numero di emorragie intracraniche era inferiore nei soggetti trattati con aspirina (OR 1,98; IC95%: 1,20-3,28) ma il warfarin si è dimostrato più efficace nel prevenire gli ictus e l'embolia sistemica. Inoltre, dai risultati dello studio ACTIVE W, estensione del già citato ACTIVE A e in cui l'efficacia e la sicurezza della combinazione aspirina-clopidogrel venivano confrontate con quelle del warfarin, è emersa una netta superiorità del warfarin in termini di prevenzione degli ictus [32,53].

#### I nuovi anticoagulanti orali

A differenza dei farmaci anticoagulanti orali tradizionali, i nuovi anticoagulanti orali (NOAC) sono delle piccole molecole che hanno come target specifici singoli fattori della cascata coagulativa, con un effetto diretto, quindi indipendente dall'antitrombina, e selettivo [55-56]. Le nuove strategie anticoagulanti che inibiscono la trombogenesi mirano a bloccare l'inizio della cascata coagulativa, prevenendo la generazione della trombina mediante l'attenuazione della propagazione della coagulazione o riducendo la formazione della fibrina attraverso l'inibizione dell'azione della trombina [55]. Il fatto che il legame al sito attivo dell'enzima (fattore della coagulazione) sia reversibile rappresenta un importante vantaggio, in quanto permette di ridurre il rischio di emorragia.

La coagulazione può essere inibita da molecole che agiscono sul complesso fattore tissutale/fattore VIIa, la generazione di trombina può invece essere bloccata da farmaci che agiscono sul fattore IXa o Xa o attraverso l'inattivazione dei fattori Va o VIIIa [55]. Gli inibitori della trombina non solo prevengono la formazione di fibrina, ma bloccano anche l'attivazione a feedback, trombina-mediata, dei fattori V, VIII e XI, e attenuano l'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina [55].

I target dei nuovi anticoagulanti per la prevenzione dell'ictus nella FA sono mostrati nella figura 1.

I NOAC agiscono principalmente sul **fattore Xa** o sulla **trombina**. Non si parlerà qui degli inibitori indiretti del fattore Xa, che agiscono potenziando l'attività dell'antitrombina, come *idraparinux* e *idraparinux biotinilato*, in quanto sono iniettivi. Agli inibitori orali del fattore Xa appartengono gli inibitori **diretti**, come *apixaban*, *betrixaban*, *edoxaban* e *rivaroxaban*. Gli inibitori diretti della trombina includono *dabigatran etexilato*, *sofigatran* e *ximelagatran* [59]. Ximelagatran è stato il primo inibitore diretto della trombina a essere immesso sul mercato, essendo risultato efficace per la prevenzione dell'ictus nella FA in due grandi trial clinici di fase III; tuttavia è stato ritirato dal commercio nel 2006 a causa di una dimostrata tossicità epatica [55,59].

Tra i vantaggi dei NOAC rispetto ai VKA [24] vi sono:

- la rapidità di azione;
- la breve emivita;
- la prevedibilità dell'efficacia anticoagulante;
- una dose fissa e predefinita per alcune specifiche tipologie di pazienti (*rivaroxaban*);
- le limitate interazioni con il cibo;
- le limitate interazioni farmacologiche;
- l'assenza di necessità di monitoraggio

per valutare l'attività anticoagulante.

Tra gli svantaggi dei NOAC rispetto ai VKA si riscontrano [24]:

- la duplice frequenza di assunzione giornaliera (*dabigatran etexilato* e *apixaban*);
- l'assenza di una precisa correlazione tra la concentrazione rilevabile del farmaco e l'effettivo rischio di trombosi e sanguinamento la maggiore escrezione renale rispetto al warfarin che varia da molecola a molecola dal 25% all'80%
- l'assenza di un antidoto specifico (sebbene per *rivaroxaban* sia possibile revertire immediatamente l'effetto anticoagulante con l'infusione del Complesso Protrombinico Concentrato, come accade per i VKA).

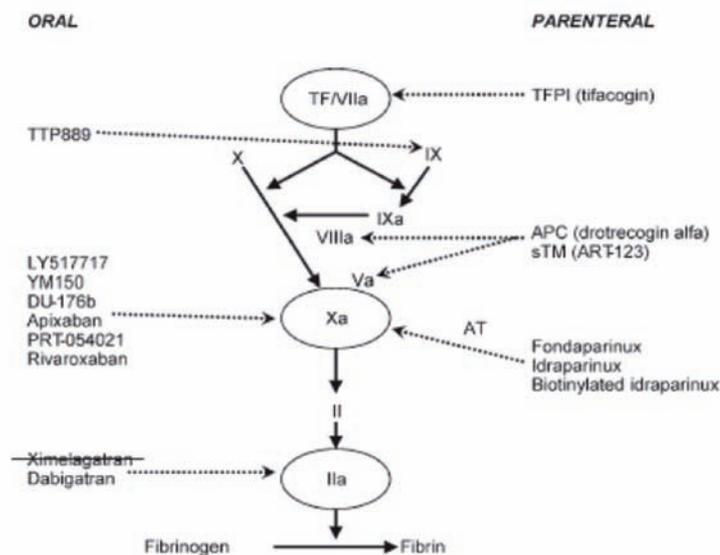
I più importanti NOAC e le loro proprietà sono riassunte in tabella 6.

#### Rivaroxaban

Rivaroxaban è un inibitore diretto del fattore Xa (primo fattore della via comune della coagulazione), che si somministra per via orale [60]. Esso non si lega soltanto al fattore Xa libero, ma anche a quello legato

FIGURA 1

TARGET DEI NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI NELLA CASCATA COAGULATIVA. DA BATES SM, WEITZ JI [57]



TF: tissue factor; TFPI: tissue factor pathway inhibitor.

FIGURA 5

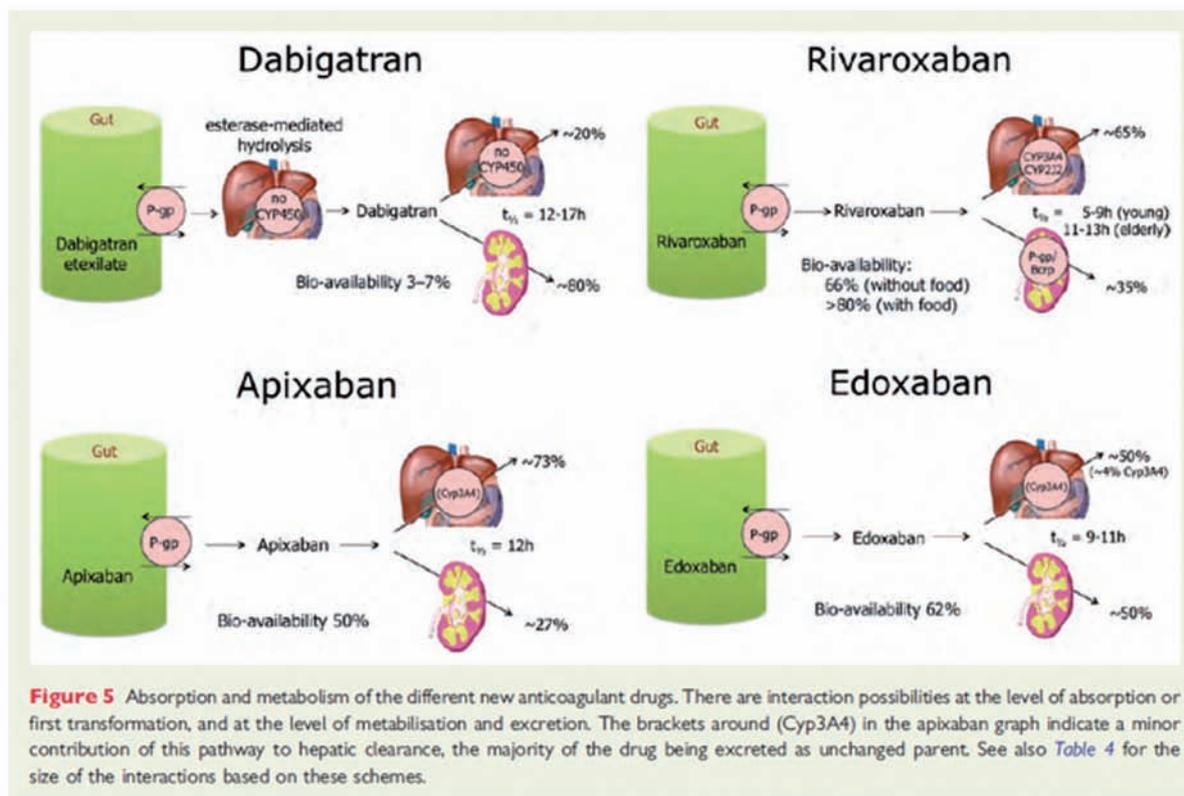


TABELLA 6

ABSORPTION AND METABOLISM OF THE DIFFERENT NOAC<sub>s</sub>

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban <sup>a</sup>	Rivaroxaban
Bio-availability	3-7%	50%	62% <sup>17</sup>	66% without food Almost 100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose (if normal renal function; see also Section 8)	20%/80%	73%/27% <sup>18</sup>	50%/50% <sup>9</sup>	65%/35%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination; minor CYP3A4 contribution) <sup>19</sup>	Minimal (<4% of elimination)	Yes (elimination)
Absorption with food	No effect	No effect	6-22% more <sup>20</sup>	+39% more <sup>21</sup>
Intake with food recommended?	No	No	No official recommendation yet	Mandatory
Absorption with H2B/PPI	-12-30% <sup>22-24</sup>	No effect	No effect	No effect <sup>21,25</sup>
Asian ethnicity	+25% <sup>24</sup>	No effect	No effect <sup>20</sup>	No effect
GI tolerability	Dyspepsia 5-10%	No problem	No problem	No problem
Elimination half-life	12-17 h <sup>23</sup>	12 h	9-11 h <sup>9</sup>	5-9 h (young) 11-13 h (elderly)

Fonte: Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013;15(5):625-51.

alla protrombinasi e a quello già associato al trombo, senza la necessità dell'antitrombina come cofattore, svolgendo in questo modo la

sua attività anticoagulante [65].

Rivaroxaban è indicato in Europa, oltre che per la prevenzione del tromboembolismo

venoso dopo chirurgia ortopedica elettiva per protesi di anca o ginocchio, anche per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto, e per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FA non valvolare con uno o più fattori di rischio, come insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio [66]. Inoltre, recentemente, l'agenzia europea dei medicinali (EMA) ha approvato rivaroxaban per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con Sindrome Coronarica Acuta e biomarkers cardiaci elevati.

Per una trattazione completa su rivaroxaban si rimanda al capitolo 3.

### Dabigatran

Dal punto di vista farmacodinamico, dabigatran è un inibitore diretto della trombina (secondo fattore della via comune della cascata coagulativa), che catalizza la conversione del fibrinogeno in fibrina e conduce alla formazione del trombo [60]. Interagendo direttamente ed esclusivamente con il sito attivo della molecola di trombina, dabigatran inattiva sia la trombina libera che quella legata al trombo. Come già visto per rivaroxaban, questa è una proprietà peculiare di alcuni NOAC, in quanto la trombina legata al trombo è protetta dall'inibizione da parte dell'eparina e, inoltre, costituisce un trigger per l'espansione del trombo stesso [67]. Dabigatran ha inoltre dimostrato di ridurre la generazione di trombina sia endogena che indotta dal fattore tissutale [68].

Dal punto di vista farmacocinetico, dabigatran viene somministrato per os come profarmaco (dabigatran etexilato), il quale viene rapidamente assorbito e convertito nel suo metabolita attivo da esterasi aspecifiche ubiquitarie intestinali, plasmatiche ed epatiche. L'attivazione del profarmaco inizia nell'intestino e si completa nel fegato, dove il 20% del farmaco attivo è coniugato, rendendolo inattivo, con acido glucuronico per poi essere escreto nelle vie biliari. [67]. Dopo somministrazione orale, ha una biodisponibilità assoluta del 6,5%, non influenzata dalla contemporanea assunzione di cibo, se non per un ritardo di 2 ore del picco di assorbimento [69]. Le concentrazioni

plasmatiche di picco vengono raggiunte tra circa una e due ore e l'emivita di eliminazione è di circa 12-14 ore dopo dosi ripetute [67]. Dabigatran non è metabolizzato dagli isoenzimi CYP450 e la sua attività viene solo lievemente modificata in caso di insufficienza epatica lieve o moderata [68]. Se il 20% del farmaco è coniugato ed eliminato dal fegato, il rimanente 80% viene escreto per via renale, rendendo il farmaco controindicato in caso di insufficienza renale grave [67]. A causa del ridotto legame alle proteine plasmatiche, in caso di necessità è possibile effettuare una dialisi, sebbene i tempi necessari per una riduzione efficace dei livelli plasmatici del farmaco la rendano poco utile come antidoto [70]. Dabigatran etexilato, ma non la sua forma attiva dabigatran, è un substrato per la glicoproteina P (P-gp), quindi qualsiasi possibile interazione è limitata all'assorbimento del farmaco [67]. Nonostante ciò, la somministrazione contemporanea di potenti induttori della P-gp (ad es. rifampicina, ivermectina o erba di San Giovanni, farmaci antiepilettici come carbamazepina o fenitoina) dovrebbe essere evitata poiché questi potrebbero ridurre i livelli plasmatici di dabigatran [69]. Altrettanto dicasi per i potenti inibitori della P-gp come i farmaci sistemici antimicotici azolici, gli immunosoppressori e gli inibitori delle proteasi anti-HIV che, potendo aumentare i livelli plasmatici di dabigatran, sono controindicati [69]. Analogamente, il verapamil può aumentare l'esposizione al dabigatran in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di questo antipertensivo: si può passare da un'AUC aumentata del 150% con una prima dose di verapamil a rilascio immediato, somministrata un'ora prima di dabigatran etexilato, a un aumento del 70% (prima dose di verapamil a rilascio prolungato) o del 50% con dosi multiple di verapamil. Pur con queste differenze si raccomanda soltanto una riduzione di dose da 150 mg bid a 110 mg bid e un attento controllo clinico quando dabigatran è associato a verapamil, particolarmente quando si verifica un sanguinamento e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Dall'altro lato per la gestione di tali interazioni è necessario anche ricordare che l'assunzione di verapamil a distanza di almeno 2 ore da dabigatran comporta al contrario minime modificazioni dell'AUC (+10%) di dabigatran [69]. Altri forti inibitori della P-gp per i quali è

richiesto uno stretto controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) in caso di co-somministrazione con dabigatran sono l'amiodarone, la chinidina e la claritromicina [69]. Per quanto riguarda l'amiodarone, l'AUC e la Cmax di dabigatran sono aumentate di circa il 60 % e il 50 % rispettivamente, sebbene con meccanismo d'interazione non ancora completamente chiarito. Considerata la lunga emivita di tale antiaritmico, va tenuto presente che la potenziale interazione con dabigatran può perdurare per settimane dopo la sua sospensione. Viene pertanto raccomandato un attento controllo clinico quando dabigatran etexilato sia associato ad amiodarone, particolarmente quando si verifichi un sanguinamento e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata [69].

L'efficacia e la sicurezza di dabigatran nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche della FA sono state valutate nel trial di fase III, prospettico, randomizzato, in aperto denominato RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), condotto in 44 Paesi [71]. In questo studio sono stati arruolati 18.113 pazienti affetti da FA non valvolare e portatori di almeno uno tra i seguenti fattori di rischio per ictus:

- Precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA)
- Scompenso cardiaco sintomatico o frazione di eiezione del ventricolo sinistro <40%
- Età  $\geq 75$  anni
- Età 65-74 anni in presenza di diabete mellito, ipertensione o malattia coronarica.

I pazienti sono stati randomizzati a 2 dosi in cieco di dabigatran (110 o 150 mg bid) o a una dose in aperto di warfarin aggiustata secondo il target di INR fra 2 e 3.

Outcome principale di efficacia è stato l'ictus o l'embolia sistemica, mentre quello di sicurezza sono state le emorragie maggiori. Come outcome secondario è stata inoltre valutata la mortalità.

Le caratteristiche principali dei pazienti arruolati nel RE-LY sono rappresentate nella tabella 7.

Nel gruppo warfarin gli eventi di ictus o embolia sistemica sono stati l'1,69% per anno rispetto all'1,53% del gruppo trattato con dabigatran 110 mg (Rischio Relativo [RR] con dabigatran = 0,91; intervallo di confidenza al 95% [IC95%] 0,74-1,11;  $p < 0,001$  per la non inferiorità e 0,34 per la superiorità) e all'1,11% per anno nel gruppo trattato con dabigatran 150 mg (RR=0,66; IC95% 0,53-0,82;  $p < 0,001$  per

TABELLA 7

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI PAZIENTI ARRUOLATI NEL TRIAL RE-LY, SECONDO IL GRUPPO DI TRATTAMENTO. ADATTATA DA CONNOLLY [71]

CARATTERISTICHE	DABIGATRAN 110 MG	DABIGATRAN 150 MG	WARFARIN
Età media ( $\pm$ DS)	71,4 $\pm$ 8,6	71,5 $\pm$ 8,8	71,6 $\pm$ 8,6
Maschi n°/n° totale (%)	3865/6015 (64,3)	3840/6076 (63,2)	3809/6022 (63,3)
CHADS <sub>2</sub> – n°/n° totale (%)			
0-1	1958/6014 (32,6)	1958/6076 (32,2)	1859/6022 (30,9)
2	2088/6014 (34,7)	2137/6076 (35,2)	2230/6022 (37,0)
3-6	1968/6014 (32,7)	1981/6076 (32,6)	1933/6022 (32,1)
Precedente ictus o TIA n°/n° totale (%)	1195/6015 (19,9)	1233/6076 (20,3)	1195/6022 (19,8)
Precedente infarto miocardico n°/n° totale (%)	1008/6015 (16,8)	1029/6076 (16,9)	968/6022 (16,1)
Scompenso cardiaco n°/n° totale (%)	1937/6015 (32,2)	1934/6076 (31,8)	1922/6022 (31,9)
Diabete mellito n°/n° totale (%)	1409/6015 (23,4)	1402/6076 (23,1)	1410/6022 (23,4)

la non-inferiorità e superiorità) (Figura 2).

Nel gruppo warfarin si sono verificati il 3,36% di sanguinamenti maggiori per anno rispetto al 2,71% per anno del gruppo dabigatran 110 mg ( $p=0,003$ ) e al 3,11% per anno nel gruppo dabigatran 150 mg ( $p=0,31$ ). Gli ictus emorragici del gruppo warfarin sono stati lo 0,38% per anno rispetto allo 0,12% del gruppo dabigatran 110 mg ( $p<0,001$ ) e allo 0,10% del gruppo dabigatran 150 mg ( $p<0,001$ ).

Il tasso di mortalità è risultato del 4,13% all'anno nei pazienti trattati con warfarin rispetto al 3,75% ( $p=0,13$ ) e al 3,64% ( $p=0,051$ ) dei pazienti trattati con dabigatran 110 e 150 mg, rispettivamente.

Andando a considerare i sottotipi di emorragia, quella intracranica si è verificata meno frequentemente con il dabigatran, sia con 110 mg che con 150 mg, rispetto al warfarin, mentre il numero di sanguinamenti gastrointestinali maggiori è stato più elevato fra i pazienti trattati con dabigatran 150 mg [72]. Una recente subanalisi per l'età ha inoltre dimostrato che nei pazienti di età inferiore ai 75 anni, entrambe le dosi di dabigatran erano significativamente associate a un rischio inferiore di sanguinamenti maggiori, mentre nei pazienti con età  $\geq 75$  anni il rischio di emorragie intracraniche era ridotto ma quello di emorragie extracraniche era simile o superiore (per dabigatran 110 mg e 150 mg, rispettivamente) [72].

Nel trial RE-LY sono state effettuate 1.983 cardioversioni in 1.270 pazienti: in un'analisi post-hoc su questo tipo di pazienti, il rischio di eventi tromboembolici ed emorragici a 30 giorni è risultato basso e confrontabile con quello del warfarin, suggerendo che il dabigatran può costituire un'alternativa ragionevole al warfarin anche nei pazienti che richiedono la cardioversione [73].

Gli effetti di entrambe le dosi di dabigatran rispetto a warfarin sono stati confermati anche nei pazienti con fibrillazione atriale e precedente ictus o TIA [74], indipendentemente da un precedente utilizzo di VKA [75] o tipo di FA [76].

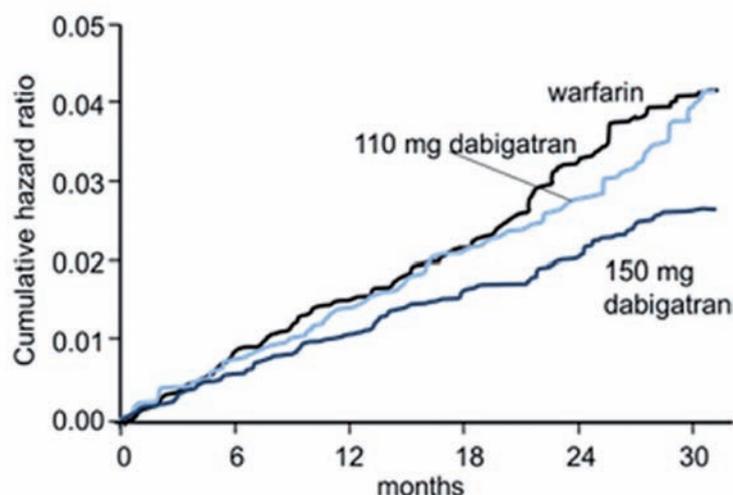
Dabigatran si è mostrato particolarmente vantaggioso relativamente a tutti gli eventi vascolari e alla mortalità nelle condizioni di scarso controllo dell'INR, mentre è apparso simile al warfarin nei soggetti con un buon controllo dell'INR ( $>72\%$  del tempo entro i limiti stabiliti) [77, 76].

Alla luce di tutti i risultati sopra riportati, dabigatran è stato autorizzato dall'European Medicines Agency (EMA) a 2 dosaggi (110 e 150 mg bid), da utilizzare a seconda del bilancio fra fattori di rischio tromboembolici ed emorragici [2,69]. Negli USA invece la FDA ha approvato soltanto il dosaggio da 150 mg, non riconoscendo una specifica classe di pazienti che possa trarre beneficio dal dosaggio ridotto [78].

Dal punto di vista della sicurezza, l'evento avverso più significativo e indipendente dall'effetto

FIGURA 2

HAZARD RATIO (HR) CUMULATIVO PER GLI END POINT PRIMARI DI EFFICACIA (ICTUS O EMBOLIA SISTEMICA) DEL TRIAL RE-LY [71]



farmacologico anticoagulante di dabigatran è stato la dispepsia, osservata con una frequenza circa doppia in entrambi i gruppi trattati con le due dosi di dabigatran (11,8% con 110 mg bid e 11,3% con 150 mg bid) rispetto a warfarin (5,8%;  $p < 0,001$ ) e che è stata la causa di un eccesso di drop-out in entrambi i gruppi trattati con questo NOAC [76]. Tale evento avverso è stato peraltro osservato anche nel trial in doppio cieco RE-COVER sul trattamento del tromboembolismo venoso acuto (TEV) [79]. Questo sintomo e il maggior rischio di sanguinamento gastrointestinale ad esso associato potrebbero essere in parte spiegati dalla formulazione del farmaco, che contiene acido tartarico utile per creare un ambiente acido che ne migliora l'assorbimento, rendendo quest'ultimo indipendente dal pH gastrico [80]. La dipendenza dal pH e la formulazione restano comunque un aspetto critico, tanto che nella scheda tecnica viene esplicitamente rimarcato come l'AUC di dabigatran sia ridotta del 30% dall'assunzione contemporanea di inibitori di pompa protonica (sebbene considerata clinicamente non significativa in base ai risultati degli studi clinici di fase II). L'eventuale assunzione di farmaco privo della capsula di idrossipropilmetilcellulosa, inoltre, può incrementare fino al 75% la sua biodisponibilità orale rispetto alla formulazione di riferimento capsulata, per cui è assolutamente controindicata l'apertura della compressa per problemi di deglutizione [69].

Un altro potenziale e molto discusso evento avverso legato all'assunzione di dabigatran è rappresentato dalle ischemie miocardiche: proprio a seguito di una inaccurata segnalazione di questo tipo di eventi, la Food and Drugs Administration (FDA) ha richiesto una seconda analisi sui dati del RE-LY che tuttavia ha in seguito confermato l'innocuità del farmaco [71,81]. Non vi è però ancora consenso univoco su quest'argomento, tanto che tale innocuità non appare dimostrata da una recente metanalisi condotta su più di 30.000 pazienti in cui dabigatran sembra invece aumentare il rischio di sindromi coronariche acute del 33% (OR 1,33; IC95%: 1,03-1,71;  $p=0,03$ ) [82].

A seguito dell'utilizzo di dabigatran nella pratica clinica, la FDA e la Sanità Canadese hanno revisionato le informazioni prescrittive relative a dabigatran, con particolare attenzione al monitoraggio della funzionalità renale e ai pazienti affetti da patologie valvolari o con valvole cardiache artificiali [83,84].

## Apixaban

Dal punto di vista farmacodinamico, apixaban è un inibitore del fattore Xa, somministrato per via orale, che condivide lo stesso meccanismo d'azione di rivaroxaban [60]. Apixaban inibisce direttamente l'attività del fattore Xa libero, di quello associato al trombo e di quello interno al complesso delle protrombinasi [85].

Dal punto di vista farmacocinetico, la biodisponibilità orale di apixaban è del 50% circa ed è indipendente dall'assunzione di alimenti [59]. Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte dopo 3-4 ore e l'emivita va dalle 8 alle 13 ore [60,63]. A causa dell'elevato legame alle proteine, un'elevata quota del farmaco resta nel sangue, determinandone un basso volume di distribuzione [85]. Circa un terzo di apixaban viene metabolizzato dal sistema epatico di isoenzimi del citocromo P-450 (principalmente dal CYP3A4) ed è un substrato per la P-gp [86]. La sua concentrazione può essere innalzata dalla co-somministrazione di forti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp, per i quali è stata richiesta la controindicazione [63]. In tutti gli altri casi, la capacità di apixaban di modificare l'attività del citocromo risulta minima [85]. Circa il 25% del farmaco è escreto nelle urine e più del 50% nelle feci [86]. Le molteplici vie di escrezione suggeriscono che anche i pazienti con moderata insufficienza epatica o renale possono assumere questo anticoagulante [60].

L'efficacia e la sicurezza di apixaban nella prevenzione dell'ictus in pazienti affetti da FA è stata valutata in 2 grandi trial clinici randomizzati: ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [87] e AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [88].

L'ARISTOTLE ha confrontato apixaban 5 mg bid (o 2,5 mg bid in un sottogruppo di pazienti con almeno due criteri tra età  $\geq 80$  anni, peso  $\leq 60$  kg e creatinemia  $\geq 1,5$  mg/dl) e warfarin somministrato a un dosaggio adeguato a raggiungere un target di INR di 2-3, utilizzando un disegno doppio cieco controllato verso placebo. Sono stati arruolati 18.201 individui con FA non valvolare o flutter e almeno un fattore di rischio per ictus tra i seguenti: età  $\geq 75$  anni, precedente

ictus o TIA o embolia sistemica, scompenso cardiaco sintomatico o frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $\leq 40\%$ , diabete mellito o ipertensione. In relazione all'efficacia, gli outcome primari sono stati l'ictus (ischemico o emorragico) o l'embolia sistemica, quelli secondari la mortalità da qualunque causa e il rischio di infarto del miocardio. Per la sicurezza, i sanguinamenti maggiori hanno rappresentato l'outcome primario, l'insieme di sanguinamenti maggiori e minori ma clinicamente rilevanti quello secondario.

Le caratteristiche principali dei pazienti arruolati nell'ARISTOTLE sono rappresentate nella tabella 8.

La durata media del follow-up è stata di 1,8 anni. Il rischio di ictus o embolia sistemica è stato dell'1,27% per anno nel gruppo apixaban rispetto all'1,60% per anno in quello warfarin (Hazard Ratio [HR] con apixaban=0,79; IC95% 0,66-0,95;  $p < 0,001$  per la non inferiorità;  $p = 0,01$  per la superiorità (Figura 3).

I sanguinamenti maggiori sono stati il 2,13% per anno nel gruppo apixaban e del 3,09% per anno in quello warfarin (HR=0,69; IC95% 0,60-0,80;  $p < 0,001$ ) (Figura 4).

Il rischio di morte da qualunque causa è stato del 3,52% e del 3,94%, rispettivamente (HR=0,89; IC95% 0,80-0,99;  $p = 0,047$ ), mentre quello di ictus emorragico è stato pari allo 0,24% per anno nel gruppo apixaban, rispetto allo 0,47% nel gruppo warfarin (HR=0,51; IC95% 0,35-0,75;  $p < 0,001$ ) e di ictus ischemico o di altra natura è stato dello 0,97% per anno nel gruppo apixaban e dell'1,05% in quello

warfarin (HR=0,92; IC95% 0,74-1,13;  $p = 0,42$ ). Il beneficio di apixaban in relazione agli outcome primari di efficacia e sicurezza è risultato evidente in tutte le fasce di età.

Per quanto riguarda gli outcome secondari, il rischio di infarto del miocardio è risultato essere simile nei due gruppi (0,53%/anno apixaban vs. 0,61%/anno warfarin; HR=0,88; IC95% 0,66-1,17;  $p = 0,37$ ), mentre per i sanguinamenti maggiori o minori ma clinicamente rilevanti è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (4,07%/anno apixaban vs. 6,01%/anno warfarin; HR=0,68; IC95% 0,61-0,75;  $p < 0,001$ ).

Apixaban è stato confrontato anche in maniera diretta con la terapia antiaggregante nel trial AVERROES [88]. In questo studio in doppio cieco controllato verso placebo, condotto tra il 2007 e il 2009 in 522 centri di 36 Paesi, 5.599 pazienti affetti da FA e portatori di condizioni di rischio per ictus (precedente ictus o TIA, età  $\geq 75$  anni, ipertensione, scompenso cardiaco sintomatico o frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $\leq 35\%$ , diabete mellito, o arteriopatia periferica) e per i quali una terapia con VKA non era considerata attuabile a giudizio dello sperimentatore, sono stati randomizzati ad apixaban 5 mg bid (dose ridotta a 2,5 mg bid negli stessi casi indicati prima o aspirina 81-324 mg qd. Outcome primario di efficacia è stato l'occorrenza di ictus (ischemico o emorragico) o di embolia sistemica, quello di sicurezza è stato l'occorrenza di sanguinamenti maggiori. Altri outcome valutati sono stati l'infarto del miocardio, la morte per cause vascolari, la

TABELLA 8

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI PAZIENTI ARRUOLATI NEL TRIAL ARISTOTLE, SECONDO IL GRUPPO DI TRATTAMENTO. ADATTATA DA GRANGER [87]

CARATTERISTICHE	APIXABAN (N=9.120)	WARFARIN (N=9.081)
Età mediana (IQR)	60 (63-76)	60 (63-76)
Femmine (%)	3234 (35,5)	3182 (35,0)
CHADS <sub>2</sub> (medio)	2,1 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 1,1
Precedente ictus, TIA o embolia sistemica (%)	1748 (19,2)	1790 (19,7)
Precedente infarto del miocardio (%)	1319 (14,5)	1266 (13,9)
Scompenso cardiaco o ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (%)	3235 (35,5)	3216 (35,4)
Diabete (%)	2284 (25,0)	2263 (24,9)

IQR: intervallo interquartile

FIGURA 3

CURVA DI KAPLAN-MEIER RELATIVA ALL'ENDPOINT PRIMARIO DI EFFICACIA (ICTUS O EMBOLIA SISTEMICA) DEL TRIAL ARISTOTLE. DA GRANGER CB [87]

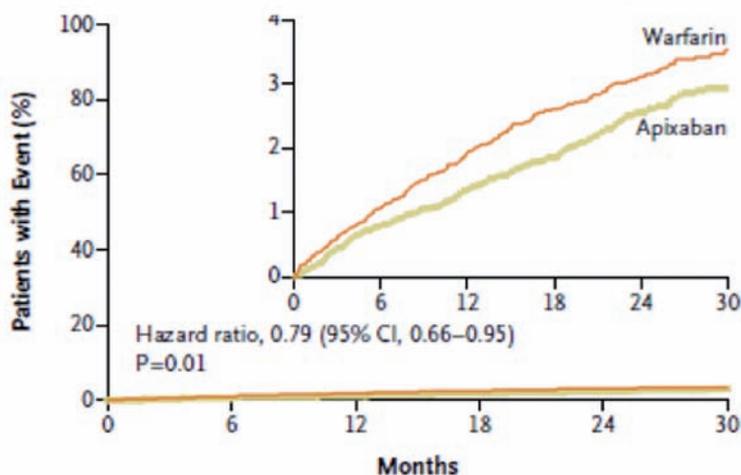
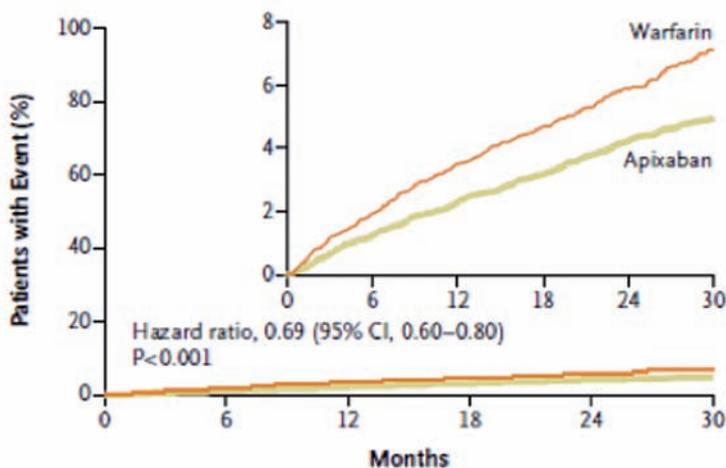


FIGURA 4

CURVA DI KAPLAN-MEIER RELATIVA ALL'ENDPOINT PRIMARIO DI SICUREZZA (SANGUINAMENTI MAGGIORI) DEL TRIAL ARISTOTLE. DA GRANGER CB [87]



morte da qualunque causa e l'insieme degli eventi vascolari maggiori.

Le caratteristiche principali dei pazienti arruolati nell'ARISTOTLE sono rappresentate nella tabella 9.

Il trial è stato interrotto dopo circa un anno, prima di quanto stabilito dal protocollo, per il chiaro beneficio di apixaban rispetto al trattamento con aspirina. Si sono infatti verificati 51 ictus nel gruppo trattato apixaban (1,6% per anno) e 113 (3,7% per anno) in quello

trattato con aspirina (HR con apixaban=0,45; IC95% 0,32-0,62;  $p<0,001$ ) (Figura 6).

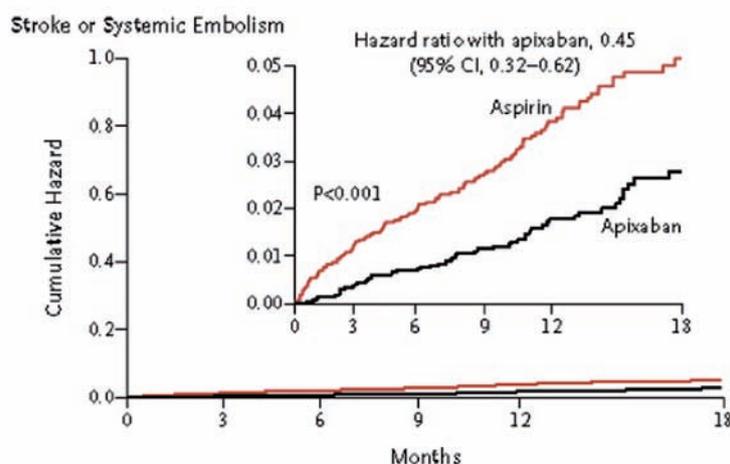
Il rischio di morte per qualunque causa è stato del 3,5% per anno e del 4,4% per anno nel gruppo apixaban e in quello aspirina, rispettivamente (HR=0,79; IC95% 0,62-1,02;  $p=0,07$ ). Per l'infarto del miocardio, la morte per cause vascolari e l'insieme degli eventi vascolari maggiori non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

TABELLA 9

 CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI PAZIENTI ARRUOLATI NEL TRIAL AVERROES,  
SECONDO IL GRUPPO DI TRATTAMENTO. ADATTATA DA CONNOLLY SJ, [88]

CARATTERISTICHE	APIXABAN (N=2.808)	ASPIRINA (N=2.791)
Età media (DS)	70 ± 9	70 ± 10
Maschi (%)	1660 (59)	1617 (58)
CHADS <sub>2</sub> (medio)	2,0 ± 1,1	2,1 ± 1,1
Precedente ictus o TIA (%)	390 (14)	374 (13)
Scompenso cardiaco (%)		
NYHA classe 1 o 2	932 (33)	878 (31)
NYHA classe 3 o 4	186 (7)	175 (6)
Diabete in trattamento (%)	537 (19)	559 (20)

FIGURA 6

 HAZARD RATIO (HR) CUMULATIVO PER GLI END POINT PRIMARI DI EFFICACIA (ICTUS O EMBOLIA SISTEMICA)  
DEL TRIAL AVERROES. DA CONNOLLY [88]


I casi di sanguinamenti maggiori sono stati 44 (1,4% per anno) nel gruppo apixaban e 39 (1,2% per anno) nel gruppo aspirina (HR=1,13; IC95% 0,74-1,75; p=0,57).

I risultati ottenuti nella sottopopolazione di pazienti con CHADS<sub>2</sub>=1 (pari al 36% del braccio aspirina nello studio), e quindi trattati in accordo con le raccomandazioni delle LG ESC, non differiscono in maniera significativa rispetto a quanto indicato nelle linee guida per un anticoagulante orale rispetto alla terapia antiaggregante; in questa sottopopolazione si è infatti ottenuta una riduzione degli eventi da 1,6 per 100 anni-pazienti a 0,9 eventi per 100 anni-paziente (43,8% di riduzione) [2,4-6,87]. Le linee Guida ESC non raccomandano invece

l'uso di aspirina nei pazienti con CHADS<sub>2</sub>=2 o > 3, risultati rispettivamente pari al 35,7% e 28% dei pazienti arruolati nel braccio aspirina dello studio AVERROES [2,4-6,88].

Apixaban ha recentemente ottenuto l'autorizzazione dall'EMA nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA.

### Edoxaban

Edoxaban, precedentemente conosciuto come DU-176b, è un potente inibitore orale diretto del fattore Xa, con un'affinità per tale fattore 10<sup>3</sup> maggiore che per la trombina [89]. Ha un'emivita terminale di 6-12 ore [90].

In uno studio di sicurezza di fase II, 1.146 pazienti affetti da FA e con uno score CHADS<sub>2</sub> di  $\geq 2$  sono stati randomizzati a una dose di edoxaban (30 mg qd, 60 mg qd, 30 mg bid o 60 mg bid) o a una dose aggiustata di warfarin [91]. L'assegnazione dei trattamenti non è stata in cieco (benché lo fosse l'assegnazione della dose di edoxaban) e i pazienti sono stati trattati per 12 settimane. I pazienti che hanno ricevuto edoxaban per due volte al giorno hanno avuto un numero maggiore di sanguinamenti clinici maggiori e minori definiti rilevanti secondo i criteri dell'International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) rispetto ai pazienti che hanno assunto warfarin. Tuttavia, il numero di sanguinamenti tra i pazienti trattati una volta al giorno (30 mg e 60 mg) con edoxaban è stato simile a quello dei pazienti trattati con warfarin (7, 11 e 8%, rispettivamente). Questo studio di fase II non era però sufficientemente potente da individuare differenze nel numero di eventi tromboembolici. L'incidenza di ictus è stata comunque confrontata tra i diversi gruppi, con i seguenti risultati: 0,4% nel gruppo 30 mg qd, 0,4% nel gruppo 60 mg qd, 0,8% nel gruppo 30 mg bid, 1,1% nel gruppo 60 mg bid e 1,6% nel gruppo warfarin. Sulla base di queste considerazioni, nel 2008 è stato avviato un trial di fase III, Effective aNticoagulation with factor Xa next GEneration in Atrial Fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48), allo scopo di confrontare l'efficacia e la sicurezza di due dosaggi di edoxaban (30 e 60 mg qd) con il warfarin, per due anni su circa 20.500 pazienti affetti da FA e con un rischio di ictus medio-alto (Tabella 10) [92].

L'endpoint composito primario di efficacia è rappresentato dall'insieme di ictus ed eventi tromboembolici, quello di sicurezza

dai sanguinamenti maggiori definiti secondo l'ISTH. Al momento della redazione di questa review, i risultati dell'ENGAGE non sono ancora stati diffusi.

### Betrixaban

Betrixaban è una piccola molecola che agisce da inibitore diretto e reversibile del fattore Xa [89]. Ha una biodisponibilità orale del 34%, un'emivita effettiva di 20 ore e viene escreto senza essere modificato nella bile [98]. Ha dimostrato di possedere attività antitrombotica nei modelli animali e di inibire la generazione di trombina nel sangue umano a concentrazioni simili [93].

La sua efficacia e sicurezza per la prevenzione dell'ictus in pazienti con FA è stata valutata in uno studio di fase II denominato EXPLORE-Xa (Phase 2 Study of the Safety, Tolerability and Pilot Efficacy of Oral Factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared to Warfarin) [94]. In questo trial i 508 pazienti sono stati randomizzati a warfarin in aperto o a una di tre dosi in cieco di betrixaban (40, 60 o 80 mg qd). Dopo un follow-up mediano di 4,9 mesi, betrixaban si è dimostrato ben tollerato in tutte e tre le dosi somministrate; gli eventi avversi più comunemente registrati sono stati diarrea e nausea. I sanguinamenti maggiori o minori clinicamente rilevanti, che costituivano l'end point primario di sicurezza, si sono verificati meno frequentemente nei pazienti che avevano assunto la dose da 40 mg rispetto a quelli che avevano assunto warfarin (0,8 vs. 3,2%,  $p=0,035$ ). Nei pazienti che avevano assunto 60 o 80 mg, invece, i sanguinamenti si sono verificati approssimativamente con la stessa frequenza rispetto ai pazienti trattati con warfarin. I disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea e costipazione) sono stati riportati più comunemente dai pazienti trattati con le due dosi maggiori di betrixaban rispetto ai pazienti trattati con warfarin.

### Altri NOAC

Numerosi altri NOAC, tra cui diversi inibitori diretti della trombina (come l'AZD-0837 e sofigatran), del fattore Xa (eribaxaban, YM150, LY517717, TAK-442) e del fattore IXa (TTP889), sono in fase di sperimentazione [58].

TABELLA 10

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI PRIMI 15.000 PAZIENTI ARRUOLATI NEL TRIAL ENGAGE AF-TIMI 48. ADATTATA DA RUFF [92]

CARATTERISTICHE
Età mediana (25°-75° percentile)
Età $\geq 75$ anni (%)
Femmine (%)
CHADS <sub>2</sub> (%)
2-3
4-6
Creatinina clearance $\leq 50$ ml/min (%)

### Analisi per sottogruppi

Sono state condotte ulteriori analisi di efficacia per sottogruppi per gli studi RE-LY, ARISTOTLE e ROCKET-AF, stratificando le popolazioni in studio per rischio di ictus calcolato impiegando il punteggio CHADS2. Negli studi RE-LY e ROCKET-AF e ARISTOTLE non sono emerse importanti differenze in termini di efficacia del farmaco impiegato tra i vari strati [71,99-101].

### Un confronto tra NOAC (per un approfondimento metodologico sull'argomento si veda l'Appendice B)

Non esistendo studi diretti che confrontino i nuovi anticoagulanti tra loro in termini di efficacia e sicurezza, non è possibile stabilire con certezza quale tra essi sia il più efficace. D'altra parte l'eterogeneità dei trial clinici in cui le nuove molecole sono state testate non consente di confrontare nemmeno "indirettamente" i nuovi farmaci tra loro. Numerose e sostanziali, infatti, sono le differenze tra gli studi ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE:

- gli studi ROCKET AF e ARISTOTLE sono stati condotti in doppio cieco, mentre il RE-LY in aperto, con assegnazione delle dosi di dabigatran in cieco (disegno di studio PROBE);
- rispetto a RE-LY e ARISTOTLE i pazienti arruolati nello studio ROCKET AF presentavano un più alto rischio tromboembolico (CHADS2 medio di 3.5 nel ROCKET AF vs 2.1 negli studi RE-LY e ARISTOTLE), un'età più elevata (73 anni vs 70-71.5). Nello studio ROCKET AF una maggiore percentuale di pazienti (circa il 35% in più) aveva avuto un episodio di ictus o TIA prima dell'inizio dello studio, circa il 30% in più dei pazienti aveva una diagnosi di insufficienza cardiaca, un 15% in più era diabetico. E' inoltre possibile sostenere, sulla base anche di recente letteratura [102], che i pazienti dello studio ROCKET AF presentassero un livello di rischio emorragico medio-elevato, vista la presenza degli stessi parametri dello score CHADS2 anche nel computo dello score HAS-BLED che definisce il rischio emorragico.

- gli end-point primari di sicurezza [103] erano differenti (RE-LY e ARISTOTLE sanguinamenti maggiori vs ROCKET AF sanguinamenti maggiori e non-maggiori clinicamente rilevanti) e definiti diversamente (nell'ARISTOTLE caduta di emoglobina e trasfusioni nell'arco di 24 ore);
- inoltre, esistono differenze anche nei periodi di follow-up in quanto solo con rivaroxaban sono stati inclusi nell'end-point primario di efficacia gli eventi tromboembolici accaduti fino a 30 giorni dopo la sospensione del farmaco in studio [104].

L'inappropriatezza a confrontare i nuovi anticoagulanti tra loro è stata affermata dalle due più autorevoli agenzie di HTA, il NICE e il CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. In particolare, il NICE ha concluso che, a causa delle differenze nelle caratteristiche basali dei pazienti arruolati nei trials clinici, i risultati dei confronti indiretti/network metanalisi tra rivaroxaban, dabigatran e apixaban dovrebbero essere interpretati con estrema cautela e comunque non sono sufficientemente robusti per differenziare in modo realistico le molecole tra loro. Per lo stesso motivo ad oggi le molecole non possono essere confrontate tra loro nemmeno in termini di costo-efficacia [105].

La posizione del NICE è in linea con quella dell'agenzia canadese - il CADTH - che dopo un'estesa revisione del profilo di sicurezza, efficacia e costo-efficacia dei nuovi anticoagulanti orali ha concluso che le differenze tra i trial rendono il confronto tra le molecole difficoltoso e non realistico sia in termini di efficacia relativa che di costo-efficacia. Per questi motivi la scelta di quale molecola preferire dovrebbe essere fatta basandosi su fattori clinici individuali [106].

Le stesse Linee guida Europee non hanno dato nessuna indicazione su quale molecola preferire dato che "non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare un farmaco rispetto all'altro" [2].

Anche in Italia l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC) sostengono l'impossibilità a confrontare i nuovi anticoagulanti orali e l'assenza di chiare evidenze a favore dell'una o dell'altra molecola [7,8].

Infine, rispetto alle numerose pubblicazioni apparse di recente sui confronti indiretti tra i nuovi anticoagulanti orali si riportano alcune osservazioni tratte dall'editoriale di Cannon et al. sull'argomento: l'autore sottolinea l'importanza a procedere con estrema cautela quando si effettuano studi di confronto indiretto, soprattutto se queste analisi sono usate per trarre conclusioni definitive sull'efficacia relativa di un farmaco. I risultati ottenuti con i confronti indiretti possono essere ingannevoli soprattutto se presenti diverse fonti di confondimento, come nel caso dei nuovi anticoagulanti orali i cui trial clinici presentano numerose differenze che possono aver influenzato i risultati ottenuti. Lo stesso autore ricorda che in passato tentativi di confronto indiretto tra farmaci fibrinolitici – attivatore tissutale del plasminogeno, streptochinasi, anistreplasi – hanno portato a risultati che non hanno trovato alcuna conferma in studi di confronto diretto [107].

Solo studi di confronto diretto head-to-head possono rispondere a domande su eventuali differenze di efficacia e sicurezza tra i nuovi anticoagulanti orali. Pertanto considerando le evidenze scientifiche ad oggi disponibili la scelta di una specifica molecola non può che avvenire sulla base del giudizio clinico.

## CONCLUSIONI

### Introduzione e linee guida

- La Fibrillazione Atriale (FA) comporta un aumento del rischio di morte di 1,5-1,9 volte, prevalentemente a seguito di fenomeni tromboembolici sistemici e indipendentemente da concomitanti malattie. In oltre il 70% dei casi gli emboli interessano la circolazione cerebrale, dando luogo a ictus di solito estesi, gravati da un'elevata mortalità in fase acuta e con esiti spesso invalidanti.
- Secondo le più recenti linee guida europee, la terapia antitrombotica per la prevenzione del tromboembolismo è raccomandata per tutti i pazienti affetti da FA, tranne che nei pazienti a basso rischio (età inferiore a 65 anni e FA isolata) o con controindicazioni. Per impostare la terapia più appropriata, l'utilizzo dell'indice CHA2DS2-VASc è raccomandato come strumento di valutazione del rischio di ictus nella FA non valvolare.

- Nei pazienti con CHA2DS2-VASc pari a 0 (i.e. età inferiore ai 65 anni con FA isolata) che sono a basso rischio, senza fattori di rischio, non è raccomandata alcuna terapia antitrombotica. Nei pazienti con CHA2DS2-VASc pari a 1, è consigliabile utilizzare una terapia anticoagulante orale a scelta tra antagonisti della vit.K a dosi aggiustate (INR 2-3), inibitore diretto della trombina (dabigatran) o inibitore orale diretto del fattore X (ad es. rivaroxaban, apixaban), basandosi su una valutazione del rischio di complicanze emorragiche e delle preferenze del paziente. Anche per i pazienti con CHA2DS2-VASc ≥ 2 è consigliabile utilizzare una terapia anticoagulante orale a scelta tra antagonisti della vit.K a dosi aggiustate (INR 2-3), inibitore diretto della trombina (dabigatran) o inibitore orale diretto del fattore X (ad es. rivaroxaban, apixaban), se non esistono controindicazioni. I nuovi anticoagulanti orali avendo mostrato di essere non inferiori ai VKA e più sicuri di questi, sono da preferire ai VKA [2].

### Gli anticoagulanti orali tradizionali: efficacia e sicurezza

- L'utilizzo di anticoagulanti orali tradizionali, costituiti dagli antagonisti della vitamina K e di cui il maggior rappresentante è il warfarin, si è rivelato fondamentale per la riduzione del rischio di ictus e della mortalità nei soggetti affetti da FA, in particolare nella popolazione sopra i 65 anni e nei pazienti trattati con warfarin l'incidenza di ictus si riduce del 64% rispetto ai controlli e il warfarin somministrato in dosi aggiustate appare più efficace rispetto alla terapia antiaggregante piastrinica, con una riduzione del rischio del 39%.
  - Rispetto al placebo o a nessuna terapia anticoagulante, dosi aggiustate di warfarin riducono significativamente il rischio di ictus del 64%, sia in prevenzione primaria che secondaria, con benefici assoluti soprattutto per la seconda, sebbene con un

aumento in termini di emorragie extracraniche.

- L'utilizzo di warfarin o acenocumarolo nei pazienti con FA non valvolare è risultato simile in termini di efficacia e controllo dell'anticoagulazione.
- Dal punto di vista della sicurezza, i problemi più importanti legati all'utilizzo degli anticoagulanti orali tradizionali riguardano le interazioni con altri farmaci (in particolare con inibitori e induttori del CYP2C9, 1A2 e/o 3A4), le interazioni con la dieta e il dosaggio che va sempre "aggiustato" e personalizzato a seconda dell'INR per evitare sia il sovradosaggio (e quindi un aumento del rischio emorragico) che il sotto dosaggio (e quindi un aumento del rischio di ictus ischemico).
- Gli anticoagulanti orali tradizionali sono farmaci efficaci e sicuri solo se il paziente è ben controllato; in caso contrario infatti, i rischi di eventi avversi come ictus ischemico e emorragie, incluse le temute emorragie intracraniche, aumentano considerevolmente.

#### I farmaci antiaggreganti: efficacia e sicurezza

- Tra i farmaci antiaggreganti, l'aspirina sembra ridurre in modo significativo il rischio di avere ictus di qualunque tipo del 22% rispetto al placebo e del 19% rispetto a placebo o nessun trattamento, con benefici maggiori nei pazienti con precedente storia di ictus (2,5 eventi prevenuti su 100 pazienti trattati per un anno) e senza aumenti rilevanti del rischio emorragico.
- Il valore degli antiaggreganti nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA è oggetto di controversie e la scarsità delle evidenze in tale indicazione è alla base della posizione delle ultime Linee Guida Europee che raccomandano la terapia antiaggregante solo nei pazienti che rifiutano il trattamento con qualunque anticoagulante orale.
- Dalla letteratura si evince quindi

che gli anticoagulanti orali sono più efficaci dei farmaci antiaggreganti, benché associati ad un maggior rischio emorragico ed a numerose difficoltà logistiche. Di conseguenza, secondo le Linee Guida la scelta del trattamento antitrombotico più opportuno dovrebbe essere basata su tre criteri:

1. la stratificazione del rischio tromboembolico;
2. la qualità della TAO attuabile;
3. il rischio emorragico del singolo paziente.

#### I nuovi anticoagulanti orali

- Nuove possibilità di trattamento arrivano dai nuovi anticoagulanti orali (NOAC), rappresentati dagli inibitori diretti della trombina e dagli inibitori del fattore Xa. Nei recenti trial di comparazione con il warfarin condotti sui NOAC attualmente approvati (RE-LY dabigatran vs. warfarin, ARISTOTLE apixaban vs. warfarin, AVERROES apixaban vs. aspirina, ROCKET rivaroxaban vs. warfarin), questi si sono dimostrati altamente efficaci nella riduzione dell'ictus e dell'embolia sistemica rispetto alla terapia standard, con benefici rilevanti in termini di riduzione delle temute emorragie intracraniche. Tuttavia, tali conclusioni sono limitate a trial di fase III e i risultati di studi a lungo termine sui nuovi NOAC non sono ancora disponibili per valutarne il potenziale impatto reale a confronto con il warfarin.
- I trial registrativi dei NAO sono stati condotti su popolazioni ampie di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare avendo arruolato pazienti con diversi livelli di rischio di ictus, varie comorbilità e diversi trattamenti pregressi (antiaggreganti, VKA, nessun trattamento). La gravità della patologia (misurata col punteggio CHADS2) tuttavia non sembra influenzare in maniera importante l'efficacia dei farmaci. Pertanto si potrebbe ipotizzare che, anche nelle categorie a rischio inferiore (CHADS2 =1), non sempre

incluse negli studi clinici randomizzati, il trattamento sia efficace.

- Le varie analisi per sottopopolazioni condotte sono risultate sostanzialmente coerenti con le analisi principali per quanto riguarda la direzione dell'effetto del trattamento.
- Non esistendo studi diretti che confrontino i nuovi anticoagulanti tra loro in termini di efficacia e sicurezza, non è possibile stabilire con certezza quale tra essi sia il più efficace. D'altra parte l'eterogeneità dei trial clinici in cui le nuove molecole sono state testate (differenze nel disegno dello studio, nella popolazione di pazienti arruolati, nella definizione degli end-

point primari di sicurezza e nei periodi di follow-up) non consente nemmeno un confronto "indiretto". Per lo stesso motivo ad oggi le molecole non possono essere confrontate tra loro nemmeno in termini di costo-efficacia.

Per quei pazienti affetti da FANV che presentano a priori motivi di bassa compliance al regolare monitoraggio della coagulazione, per coloro i quali l'effetto terapeutico del warfarin non risulta ottimale nonostante l'appropriata gestione e il monitoraggio o per quei pazienti oggi esclusi dall'anticoagulazione nonostante una chiara indicazione a ricevere la terapia, i NOAC costituiscono quindi una valida alternativa in termini di terapia anticoagulante per la prevenzione dell'ictus.

## Bibliografia

- [1] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
- [2] Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
- [3] Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 429S-456S.
- [4] Guidelines for the management of Atrial Fibrillation. The Task Force for the management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 2381-82.
- [5] Guidelines for the management of Atrial Fibrillation. The Task Force for the management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 2379.
- [6] Camm AJ, Lip GY, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
- [7] Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. *G Ital Cardiol* 2013;14:215-240.
- [8] Colonna P, Abrignani MG, Colivicchi F, et al. [ANMCO statement on prevention of thromboembolism in atrial fibrillation and role of the new oral anticoagulants]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14(4):295-322.
- [9] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e44S-88S.
- [10] Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A, Amin AN. A pharmacologic overview of current and emerging anticoagulants. *Cleve Clin J Med* 2005; 72 Suppl 1: S2-6.
- [11] Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Semin Hematol*. 1978; 15(1): 19-26.
- [12] Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4(1): 1-15.
- [13] O'Reilly RA. Vitamin K and the oral anticoagulant drugs. *Annu Rev Med* 1976; 27: 245-261.
- [14] O'Reilly R. Warfarin Metabolism and Drug-Drug Interactions. New York, NY: Plenum; 1986.
- [15] Filippi A, Sessa E, Trifirò G, et al. Oral anticoagulant therapy in Italy: prescribing prevalence and clinical reasons. *Pharmacol Res*. 2004; 50(6): 601-3.
- [16] Facchinetti R. La terapia anticoagulante orale: stato

- dell'arte ed esperienze personali. *Biochimica clinica*. 2008; 32(1): 9-26.
- [17] Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126(2): 133-136.
- [18] Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999; 159(1): 46-48.
- [19] Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138(9): 714-719.
- [20] O'Reilly RA, Aggeler PM. Studies on coumarin anticoagulant drugs. Initiation of warfarin therapy without a loading dose. *Circulation* 1968; 38(1): 169-177.
- [21] Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119(suppl): 8S-21S.
- [22] Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J*. 2011; 161(2): 241-6.
- [23] 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.
- [24] Eikelboom JW, Hart RG. Antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation and mechanical heart valves. *Am J Hematol*. 2012; 87: S100-S107.
- [25] The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.
- [26] Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
- [27] Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. Veterans affairs stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-1412.
- [28] Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
- [29] Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
- [30] EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
- [31] Connolly SJ, Eikelboom J, O'Donnell M, et al. Challenges of establishing new antithrombotic therapies in atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 116: 449-455.
- [32] Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3.
- [33] Roy B, Desai RV, Mujib M, et al. Effect of Warfarin on Outcomes in Septuagenarian Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012; 109(3): 370-7.
- [34] Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-1513.
- [35] Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 315-21.
- [36] Kulo A, Kusturica J, Kapić E, et al. Better stability of acenocoumarol compared to warfarin treatment in one-year observational, clinical study in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona*. 2011; 8(1): 9-14.
- [37] Oliva Berini E, Galán Alvarez P, Pacheco Onrubia AM. Comparison of quality and hemorrhagic risk of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus warfarin. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(3): 96-7.
- [38] Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or Acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost*. 1998; 80: 899-902.
- [39] Penning-Van Beest FJA, Van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BHC. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost*. 2001; 86: 569-74.
- [40] Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost*. 1994; 71: 188-91.
- [41] Gadisseur AP, Van der Meer FJ, Adriaansen HJ, Fihn SD, Rosendaal FR. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol*. 2002; 117: 940-6.
- [42] Tulner LR, Van Campen JP, Kuper IM, et al. Reasons for undertreatment with oral anticoagulants in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospec-

- tive, descriptive study. *Drugs Aging*. 2010;27(1):39-50.
- [43] Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thromb Haemost*. 2010;103(5):968-75.
- [44] Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J* 2011;161:241-246.
- [45] Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 160S-198S.
- [46] Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, Jasso-Mosqueda G, Nelander K, Lamarque H. INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events. *Eur J Intern Med*. 2009;20(1):63-9.
- [47] Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:83-91.
- [48] Diener HC, Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III and V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:279-93.
- [49] Halperin JL, Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III and V Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003;146:431-8.
- [50] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165:1095-1106.
- [51] BNF 57 (2009) British National Formulary. 57th edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, pp 129.
- [52] Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP and Weitz JI. Antiplatelet Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *Chest* 2012;141:e89S-e119S.
- [53] Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet*. 2012; 18; 379(9816): 648-61.; Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thromb Haemost*. 2010; 103(5): 968-75.
- [54] Paez Espinosa EV, Murad JP, Khasawneh FT. Aspirin: pharmacology and clinical applications. *Thrombosis*. 2012;2012:173124.
- [55] Martí-Fàbregas J, Mateo J. Old and new anticoagulant agents for the prevention and treatment of patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27 Suppl 1: 111-9.
- [56] Harbrecht U. Old and new anticoagulants. *Hamostaseologie*. 2011; 31(1): 21-7.
- [57] Bates SM, Weitz JI. The status of new anticoagulants. *Br J Haematol* 2006; 134: 3-19.
- [58] Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2010; 104(1): 49-60.
- [59] Karthikeyan G, Eikelboom JW, Hirsh J. New oral anticoagulants: not quite there yet. *Pol Arch Med Wewn*. 2009; 119: 53-58.
- [60] Riva N, Lip GY. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for longterm prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation? *Pol Arch Med Wewn*. 2012; 122(1-2): 45-53.
- [61] Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008; 29(2): 155-65.; Piccini JP, Lopes RD, Mahaffey KW. Oral factor Xa inhibitors for the prevention of stroke in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2010; 25(4): 312-20.
- [62] Sobieraj-Teague M, O'Donnell M, Eikelboom J. New anticoagulants for atrial fibrillation. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35(5): 515-24.
- [63] European Medicines Agency. Eliquis (apixaban). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110518102349/anx\\_102349\\_it.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110518102349/anx_102349_it.pdf) (Ultimo accesso: aprile 2012).
- [64] Partida RA & Giugliano RP. Edoxaban: pharmacological principles, preclinical and early-phase clinical testing. *Future Cardiol*. 2011; 7(4): 459-470.
- [65] Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 376-381.
- [66] European Medicine Agency (EMA). Xarelto (rivaroxaban) – riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf) (Ultimo accesso: aprile 2012).
- [67] Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation*. 2011; 123: 1436-1450.
- [68] Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl*

- Thromb Hemost. 2009; 15 Suppl 1: 9S-16S.
- [69] European Medicines Agency. Pradaxa (dabigatran etexilate). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf) (Ultimo accesso: aprile 2012).
- [70] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010; 103: 1116-1127.
- [71] Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011; 123: 2363-2372.
- [72] Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011; 123: 131-136.
- [73] Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1157-1163.
- [74] Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation.* 2010; 122: 2246-2253.
- [75] Flaker GC, Reilly P, Yusuf S, et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in patients with different types of atrial fibrillation: a RE-LY subgroup analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: E62.
- [76] Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010; 376: 975-983.
- [77] Douketis JD. Dabigatran as anticoagulant therapy for atrial fibrillation. Which patients should receive it, which patients may not need it, and other practical aspects of patient management. *Pol Arch Med Wewn.* 2011; 121: 73-80.
- [78] Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options--why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1788-90.
- [79] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2342-2352.
- [80] Karthikeyan G, Eikelboom JW, Hirsh J. Dabigatran: ready for prime time? *Pol Arch Med Wewn.* 2010; 120: 137-42.
- [81] Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation.* 2012; 125(5): 669-76.
- [82] Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events meta-analysis of non-inferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172(5):397-402.
- [83] FDA – Department of Health and Human Services. Pradaxa supplement approval. Disponibile online: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2012/022512s009ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/022512s009ltr.pdf) (Ultimo accesso: giugno 2012).
- [84] Health Canada - Updated new recommendations for Pradax® (dabigatran etexilate) regarding renal function assessment, and use in patients with severe valvular disease or prosthetic heart valves. Disponibile online: [http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/pradax\\_hpc-cps-eng.pdf](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/pradax_hpc-cps-eng.pdf) (Ultimo accesso: giugno 2012).
- [85] Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31: 478-492.
- [86] Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37: 74-81.
- [87] 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.
- [88] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 806-817.
- [89] Piccini JP, Lopes RD, Mahaffey KW. Oral factor Xa inhibitors for the prevention of stroke in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2010; 25(4): 312-20.
- [90] Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50(7): 743-53.
- [91] Weitz J, Connolly S, Kunitada S, et al. Randomised, parallel group, multicentre, multinational study eval-

- uating safety of DU-176b compared with warfarin in subjects with nonvalvular atrial fibrillation. ASH Annual Meeting; San Francisco; 2008.
- [92] Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, 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.
- [93] Abe K, Siu G, Edwards S, et al. Animal models of thrombosis help predict the human therapeutic concentration of PRT54021, a potent oral factor Xa inhibitor [abstract 901]. *Blood* 2006; 108.
- [94] Exzekowitz M, Connolly S, Diaz R, et al. A Phase 2, Randomized, Parallel Group, Dose-Finding, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Tolerability and Pilot Efficacy of Three Blinded Doses of the Oral Factor Xa Inhibitor Betrixaban Compared with Open-Label Dose-Adjusted Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation (EXPLORE-Xa). American College of Cardiology 59th Annual Scientific Session; Atlanta, GA; 2010.
- [95] Bassand JP. Review of atrial fibrillation outcome trials of oral anticoagulant and antiplatelet agents. *Europace*. 2012; 14(3): 312-24.
- [96] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- [97] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-6.
- [98] Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD et al. Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010; 159: 331-9.
- [99] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
- [100] Lee S, Monz BU, Clemens A, Brueckmann M, Lip GY. Representativeness of the dabigatran, apixaban and rivaroxaban clinical trial populations to real-world atrial fibrillation patients in the United Kingdom: a cross-sectional analysis using the General Practice Research Database. *BMJ Open*. 2012;2(6).
- [101] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
- [102] Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5(2):312-8.
- [103] Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. *J Thromb Haemost* 2012;10(10):1979-87.
- [104] Bozzini L, Menti AM, Fracasso I, Gottardi G. Prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale - vecchi e nuovi anticoagulanti orali. *Dialogo sui farmaci* N.4/2012.
- [105] NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Stroke and systemic embolism (prevention, non-valvular atrial fibrillation) - apixaban: final appraisal determination. Disponibile online: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave27/9/FAD> (Ultimo accesso: 9 settembre 2013).
- [106] CADTH Therapeutic Review Recommendations. New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation. June 2012. Disponibile online: [http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0002\\_New-Oral-Anticoagulants\\_rec\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0002_New-Oral-Anticoagulants_rec_e.pdf) (Ultimo accesso: 9 settembre 2013).
- [107] Cannon CP, Kohli P. Danger ahead: watch out for indirect comparisons! *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):747-8.



# Rivaroxaban: aspetti biotecnologici (farmacodinamica/farmacocinetica), di efficacia e sicurezza

Raffaele Landolfi

## RIVAROXABAN: CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

Rivaroxaban (Xarelto) è una molecola di 435,9 Daltons, capace di inibire l'attività enzimatica del fattore X attivato della coagulazione (FXa), che è un componente essenziale del complesso protrombinasico preposto all'attivazione della protrombina in trombina [1].

Il FX attivato (FXa) non svolge un ruolo significativo al di fuori della cascata coagulativa a differenza della trombina che ha effetti pleiotropici: infatti oltre agli effetti procoagulanti, si menzionano anche quelli anticoagulanti, pro- e anti-fibrinolitici, proinfiammatori e sull'attivazione piastrinica.

## CARATTERISTICHE DELLA MOLECOLA

Rivaroxaban è un inibitore [2]:

- diretto, in quanto non necessita dell'intervento di nessun co-fattore;
- specifico, in quanto agisce sul sito attivo del FXa; l'effetto si manifesta sia sul FXa libero (IC<sub>50</sub> 0.7 ± 0.01 nM), sia sul FXa del complesso protrombinico (IC<sub>50</sub> 2.1 ± 0.4 nM), sia sul FXa che si trova all'interno del coagulo [3]. Dopo 24 ore dall'ultima somministrazione di 20 mg (dosaggio terapeutico per la prevenzione dell'ictus in corso di FA) la quota di farmaco libero, quindi efficace, è pari a 3.5-5.5 nM, concentrazioni sufficienti a inibire completamente sia il FXa libero sia il FXa del complesso protrombinico. Questa peculiarità farmacocinetica consente quindi di poter somministrare rivaroxaban in

monosomministrazione giornaliera, senza che il paziente resti scoperto dall'effetto anticoagulante;

- selettivo, in quanto l'inibizione del FXa è almeno 10.000 volte maggiore rispetto all'inibizione di qualsiasi altra serin-proteasi valutata (FVIIa, FIXa, FXIa, Trombina, Proteina C Attivata, Plasmina, Urokinasi, Tripsina). Questo limita il rischio di effetti indesiderati causati da attività farmacologiche aspecifiche;
- competitivo e reversibile, in quanto rivaroxaban compete con il substrato per il legame con il sito attivo dell'enzima. Di conseguenza la sua attività inibitoria si riduce progressivamente in seguito al fisiologico processo di metabolismo ed escrezione del farmaco, e può essere notevolmente ridotta o soppressa ma anche, in caso di emergenza, con la somministrazione di Complesso Protrombinico Concentrato.

## FARMACOCINETICA

Rivaroxaban è stato ben caratterizzato anche dal punto di vista farmacocinetico. Dopo la somministrazione orale si può osservare una concentrazione plasmatica efficace già dopo 30 minuti circa, mentre il tempo di picco è attorno alle 2-4 ore.

## ASSORBIMENTO

L'assorbimento della formulazione 10 mg è completo, con una biodisponibilità dell'80-100%, non è influenzato dall'eventuale

assunzione di cibo, antiacidi o ranitidina [4], mentre a dosaggi più elevati il grado di assorbimento risulta essere influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità del farmaco assunto a digiuno è infatti pari a circa il 66%, mentre l'assorbimento è quasi completo se il farmaco viene assunto con il cibo (indipendentemente dal tipo di cibo, sia esso lipidico o glucidico/proteico) [5].

## DISTRIBUZIONE

L'elevato legame alle proteine (92-95%) rende quindi il farmaco non dializzabile. Il volume di distribuzione è di circa 50 L con una distribuzione limitata al letto vascolare e agli spazi interstiziali.

## METABOLISMO ED ESCREZIONE

Il metabolismo epatico del farmaco [5-8], che consiste nell'inattivazione della molecola di Rivaroxaban, rappresenta la principale forma di eliminazione del farmaco (54% circa), ed è la risultante dell'attività dei citocromi P450 CYP3A/CYP3A5 (18% circa) e CYP2J2 (14% circa), di processi idrolitici (14% circa) o di altre vie metaboliche non caratterizzate (8% circa).

Il significativo contributo del fegato all'eliminazione di rivaroxaban è inoltre confermato dall'aumento che si osserva in pazienti con ridotta funzionalità epatica (Child-Pugh: B/C).

La quota di farmaco immodificata rimanente viene escreta per via renale per il 36% circa o si ritrova nelle feci per il 7% (non è chiaro se provenga da escrezione epatica o semplicemente non venga assorbita).

L'escrezione renale avviene sia per filtrazione glomerulare sia per secrezione attiva ad opera della glicoproteina-P (P-gp) e della BreastCancer-ResistanceProtein (BCRP). Per questo motivo i pazienti con funzionalità renale ridotta sono stati valutati attentamente dal punto di vista farmacocinetico e questo ha permesso di identificare un dosaggio specifico per i soggetti con insufficienza renale moderata ( $CrCl < 50 > 30$  mL/min).

Per quanto riguarda le possibili interazioni farmacologiche vanno segnalate soprattutto quelle contro i forti inibitori sia del CYP3A4

che della P-gp. Tra questi si annoverano gli azoli antimicotici (tranne il fluconazolo che ha un effetto minore) e gli inibitori delle proteasi dell'HIV, come il ritonavir. L'uso concomitante di questi farmaci è pertanto controindicato.

Altri farmaci, tra cui i potenti induttori del CYP3A4, come rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o iperico, possono essere somministrati, ma con cautela, data la possibile riduzione dell'AUC di Rivaroxaban.

In conclusione, i principi attivi che coinvolgono anche fortemente il metabolismo di uno solo dei sistemi di metabolizzazione (CYP3A4) o di secrezione (P-gp) del farmaco, non modificano in modo clinicamente rilevante le concentrazioni di rivaroxaban.

## POPOLAZIONI SPECIALI

In base a un modello PK, accettato dalle Autorità Regolatorie, i pazienti con insufficienza renale moderata ( $CrCl < 50 > 30$  mL/min), per poter mantenere la stessa esposizione al farmaco (AUC) dei pazienti con buona funzionalità renale, devono assumere un dosaggio di 15 mg. Un'analisi a posteriori dei pazienti con fibrillazione atriale con queste caratteristiche trattati per la prevenzione dell'ictus ha verificato la bontà dell'ipotesi teorica assunta [9-10].

## FARMACODINAMICA

L'effetto farmacodinamico di Rivaroxaban [5] può essere in parte valutato mediante un test di uso comune come il PT, purché eseguito con una specifica tromboplastina, Neoplastin Plus, che ha dimostrato sufficiente sensibilità al farmaco. Esiste infatti in queste specifiche condizioni di test una correlazione lineare molto precisa tra concentrazione plasmatica di Rivaroxaban (fino a circa 700 ng/mL) e PT espresso in secondi, in un intervallo compreso tra 12,5 e 35,5 secondi.

Tale correlazione però non è biunivoca per cui conoscere il PT di un paziente non dà alcuna indicazione riguardo alla concentrazione plasmatica di Rivaroxaban. Per poter misurare tale livello plasmatico è necessario affidarsi a un test di inibizione dell'attività di FXa, tarato

mediante opportuni calibratori e controlli specifici per il farmaco. Attualmente esistono due prodotti in commercio per tale dosaggio, che sono stati autorizzati dalle agenzie regolatorie per tale finalità.

### EFFETTO ANTICOAGULANTE/ SANGUINAMENTI

Dato l'effetto farmacologico anticoagulante di Rivaroxaban è opportuno monitorare attentamente per ogni segno o sintomo di sanguinamento quei soggetti che presentassero specifici fattori di rischio di sanguinamento quali un'età avanzata, una storia di recenti o attuali sanguinamenti (gastro-intestinali, intracranici, ecc.), una grave ipertensione non controllata, una retinopatia vascolare, malformazioni vascolari intraspinali/intracerebrali o un'insufficienza renale o epatica. Un discorso analogo vale per quei pazienti che dovessero essere trattati per la loro patologia con altri farmaci attivi sul sistema emostatico, quali ad esempio gli antiaggreganti piastrinici. Va però ricordato che i soggetti che devono assumere acido acetilsalicilico, fino a 100 mg/die, sono stati ampiamente testati nel corso degli studi clinici senza che si manifestassero particolari problemi [11].

In caso di sanguinamenti vanno seguite le normali procedure cliniche, fra cui vanno ricordate la possibilità di ritardare la dose successiva o interrompere temporaneamente il trattamento, individualizzando comunque la gestione, in base a gravità e localizzazione del sanguinamento, con un trattamento sintomatico e/o un supporto emodinamico. In caso di emergenza non controllata, si può considerare l'uso del Complesso Protrombinico Concentrato (PCC), Complesso Protrombinico Concentrato attivato (aPCC) o del rFVIIa [5].

Non è infatti disponibile un antidoto specifico ma, è opportuno ricordarlo, l'eparina non frazionata è il solo anticoagulante per il quale esiste un antidoto realmente efficace: il solfato di protamina. Quest'ultimo, infatti, non è in grado di antagonizzare efficacemente le eparine a basso peso molecolare. La vitamina K, pur essendo capace di antagonizzare l'effetto del warfarin, ed ha un effetto significativo solo dopo alcune ore e pertanto

non risulta particolarmente utile in condizioni di emergenza.

In emergenza, tuttavia, si può cercare di ridurre l'assorbimento del Rivaroxaban con carbone attivato, se il farmaco è stato assunto da meno di due ore, o di contrastarne l'effetto anticoagulante utilizzando il PCC. Infatti, come dimostrato in uno studio su volontari sani, l'infusione di un PCC a 4 fattori ha normalizzato il PT di soggetti a cui era stato somministrato Rivaroxaban 20 mg BID [12].

### CONTROINDICAZIONI

Il Rivaroxaban è controindicato in gravidanza, in quanto ha manifestato nell'animale un potenziale effetto teratogeno, e durante l'allattamento. Infine per l'aumentato rischio di sanguinamento è controindicato anche nel paziente con insufficienza renale grave ( $CrCl < 15$  mL/min) [5].

In conclusione Xarelto dimostra alcuni importanti vantaggi farmacologici/farmacodinamici, fra i quali vanno ricordati l'effetto anticoagulante prevedibile, la possibilità di una singola somministrazione giornaliera un'elevata biodisponibilità, un'ampia finestra terapeutica, una breve emivita, il ristretto numero di farmaci con cui ha una interazione farmacologica e una buona tollerabilità.

### LO STUDIO ROCKET AF

Si tratta di uno studio prospettico, in doppio cieco, *double-dummy*, *event-driven*, randomizzato verso standard of care (SoC), con mascheramento del monitoraggio (sham INR) [13]. Lo studio ROCKET AF fornisce evidenze molto solide relativamente all'efficacia e alla sicurezza di Rivaroxaban nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Il farmaco ha chiaramente dimostrato un'elevata efficacia nella riduzione dell'incidenza di ictus ed embolia sistemica, associata a un ottimo profilo di sicurezza caratterizzato da un'importante riduzione dell'incidenza di emorragie intracraniche e fatali rispetto a Warfarin. L'incidenza di infarti del miocardio e la mortalità sono state meno frequenti nel braccio Rivaroxaban, anche se la differenza rispetto alla terapia standard

non ha raggiunto la significatività statistica.

*Lo studio ROCKET AF ha alcune caratteristiche peculiari e distintive che lo differenziano notevolmente dagli altri trial condotti nella medesima indicazione: la popolazione arruolata, il dosaggio impiegato e il disegno dello studio.*

### Popolazione arruolata

L'importante casistica randomizzata, 14.264 pazienti complessivamente (Rivaroxaban = 7.131, Warfarin = 7.133), risulta molto simile e rappresentativa della popolazione reale sia per quanto riguarda l'età che la comorbidità.

L'età mediana era infatti pari a 73 anni e il 43% dei soggetti reclutati aveva un'età uguale o superiore a 75 anni.

La presenza di comorbidità era notevole in quanto molti pazienti presentavano ipertensione (90%), scompenso cardiaco (62,5%), diabete (40,0%), pregresso ictus, TIA o embolismo sistemico non-SNC (54,8%).

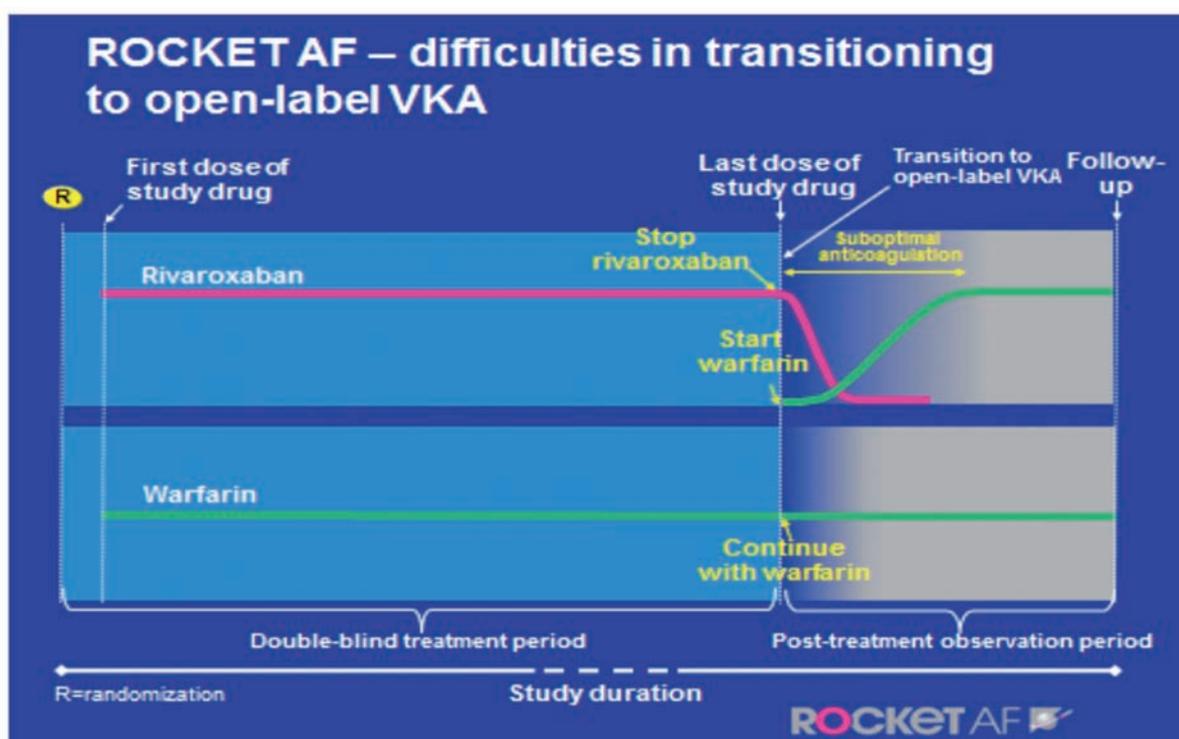
Si trattava quindi di una popolazione giudicata ad alto rischio (il 90% dei soggetti aveva un CHADS2 >2 e il CHADS2 era pari a 3,48).

Nonostante le caratteristiche della popolazione arruolata comportassero una chiara indicazione a una terapia anticoagulante, oltre un terzo dei pazienti non aveva mai assunto dicumarolici mentre i soggetti in terapia antiaggregante erano, nei gruppi randomizzati a Rivaroxaban e warfarin, rispettivamente, il 36,3% e 36,7% all'arruolamento e il 34,9% e 36,2% nel corso dello studio.

I pazienti in trattamento con warfarin avevano un TTR (Time in TherapeuticRange) pari al 55% (media) e 58% (mediana; range interquartile 43-71%). Questi valori sono assolutamente giustificabili considerando il profilo di rischio della popolazione arruolata e in particolare l'elevata incidenza di scompenso cardiaco che è notoriamente causa di instabilità dei valori dell'INR nei pazienti con warfarin.

### Dosaggio utilizzato

Altro aspetto chiave dello studio è la chiarezza e la semplicità del dosaggio. Rivaroxaban è stato somministrato in tutti i pazienti una sola volta al giorno con un



dosaggio pari a 20 mg/die nei soggetti con buona funzionalità renale o lieve insufficienza renale (ClCr  $\geq$ 50 mL/min). Allo scopo di mantenere lo stesso livello di esposizione al farmaco (AUC) anche nei pazienti fibrillanti con insufficienza renale moderata (ClCr 30-49 mL/min), è stata calcolata una dose da 15 mg/die sulla base di un modello farmacocinetico [9]. Lo studio di Fase III ha dimostrato come tutti i risultati fossero sovrapponibili per entrambi i dosaggi di Rivaroxaban a conferma della corrispondenza dell'assunto farmacocinetico con la realtà clinica [10].

Come è noto l'incidenza di insufficienza renale aumenta con il progredire dell'età ed è quindi molto comune nella popolazione con FA. È importante notare come nello studio ROCKET AF questa popolazione fosse ampiamente rappresentata costituendo il 20,9% dei pazienti arruolati.

#### Disegno dello studio

Il protocollo prevedeva una prima fase di trattamento attivo in cui i pazienti venivano randomizzati a ricevere rivaroxaban 20 mg/die (15 mg/die se ClCr 30-49 ml/min) o warfarin titolato a un valore target di INR di 2,5 seguita da una fase di follow-up di 30 giorni in cui tutti i pazienti interrompevano in cieco il trattamento attivo e venivano quindi trattati in aperto con warfarin, aspirina o nessun trattamento. La transizione alla fase di follow-up (quindi da farmaco in studio a terapia standard) è stata gestita nei singoli centri secondo la rispettiva pratica clinica.

Nella valutazione dell'endpoint primario di efficacia, contrariamente a quanto avvenuto in altri trial, sono stati attribuiti ai singoli bracci di trattamento anche gli eventi occorsi in questo periodo di follow up.

La durata dello studio è stata lunga, con un tempo mediano *on-treatment* pari a circa 20 mesi (590 giorni) e una durata complessiva massima del trattamento di 41 mesi.

Tutti i pazienti, anche quelli che avevano sospeso il trattamento durante il periodo attivo dello studio, sono stati seguiti fino al termine dello stesso con un tempo mediano di *follow-up* di 23,5 mesi circa (707 giorni).

L'incidenza di abbandono della terapia è stata sovrapponibile nei due bracci, evidenziando un simile e buon profilo di

tollerabilità dei due trattamenti.

Un *Clinical Endpoint Committee* di esperti internazionali, indipendenti dallo Sponsor, ha aggiudicato in cieco, tutti gli eventi per la valutazione di efficacia e di sicurezza.

Lo studio si proponeva di dimostrare la non inferiorità del trattamento con Rivaroxaban 20 mg/die rispetto a warfarin nella riduzione di *ictus* ed embolia sistemica non a carico del SNC (*endpoint* primario di efficacia). Rivaroxaban ha soddisfatto pienamente i criteri di non inferiorità raggiungendo la superiorità nell'analisi che tiene conto del solo periodo *on-treatment*. La riduzione di eventi a vantaggio di Rivaroxaban si mantiene, perdendo però di significatività, anche nell'analisi che include i 30 giorni di follow-up. In questo periodo infatti, a causa della breve emivita di rivaroxaban ed il lento onset dell'effetto anticoagulante del warfarin (con conseguente difficoltà a raggiungere stabilmente un valore di INR compreso tra 2 e 3), si è verificato un eccesso di eventi nei pazienti che precedentemente assumevano rivaroxaban rispetto a quelli già in trattamento con warfarin.

Rivaroxaban si è dimostrato statisticamente superiore a warfarin in tutte le analisi che considerano il periodo di osservazione *on treatment* indipendentemente dalla popolazione studiata (Box 1).

Nel braccio Rivaroxaban, oltre alla riduzione degli *ictus* e dell'embolismo sistemico, si sono osservate anche una riduzione della gravità dell'*ictus* stesso rispetto al braccio warfarin: con mortalità da ictus pari a 0,42% con Rivaroxaban vs 0,59% con warfarin e ictus disabilitante pari a 0,39% con Rivaroxaban vs 0,50% con warfarin.

Nello studio ROCKET AF è stato inoltre dimostrato che rivaroxaban è in grado di ridurre, anche se in maniera non statisticamente significativa, l'incidenza degli infarti del miocardio (HR 0,81; IC95% 0,63-1,06; p=0,12) e la mortalità totale (HR 0,85; IC95% 0,70-1,02; p=0,07), *endpoint* secondari di efficacia.

Nello studio ROCKET AF si è evidenziato come l'efficacia di Rivaroxaban fosse indipendente dai valori di TTR garantendo la stessa riduzione di eventi sia nei centri con un controllo ottimale della terapia anticoagulante standard sia nei centri con un insoddisfacente controllo della stessa.

### Box 1

Nel dettaglio, l'analisi statistica predefinita valutava inizialmente la non-inferiorità per il parametro principale di efficacia, sulla popolazione per-protocol, con una riduzione degli eventi dal 2,2 per 100 anni-paziente con warfarin all'1,7 per 100 anni-paziente (HR 0,79; IC95% 0,66-0,96;  $p < 0,001$  per la non-inferiorità). La popolazione per-protocol comprendeva 13.962 pazienti ed era così definita: tutti i pazienti randomizzati, esclusi quelli con violazioni maggiori del protocollo durante il trattamento e prima di aver avuto un evento dell'endpoint primario.

L'analisi predefinita per la superiorità è stata valutata nella popolazione safety on-treatment, con il raggiungimento della significatività (HR 0,79; IC95% 0,65-0,95;  $p = 0,02$  per la superiorità). Questa popolazione comprendeva 14.143 pazienti ed era definita come: tutti i pazienti randomizzati che avevano assunto almeno una dose del farmaco in studio, osservati per il periodo di trattamento attivo.

È stata poi condotta anche un'analisi di sensibilità nella popolazione intention-to-treat (ITT) (comprendente 14.171 pazienti e comprendente tutti i pazienti randomizzati, indipendentemente dall'esposizione al farmaco in studio e per l'intero periodo dello studio. In questo tipo si perde, per l'eccesso di eventi alla sospensione di rivaroxaban già ricordato, la significatività statistica pur mantenendosi la tendenza a una riduzione degli eventi (HR 0,88; IC95% 0,75-1,03;  $p = 0,12$ ).

All'interno di quest'analisi si è valutata anche quella sulla popolazione ITT on-treatment, quindi durante il periodo di trattamento attivo, che mantiene gli stessi risultati e la significatività dell'analisi per-protocol e safety on-treatment (HR 0,79; IC95% 0,66-0,96;  $p = 0,02$ ).

Rivaroxaban, nello studio ROCKET AF, ha chiaramente dimostrato un'elevata efficacia nella riduzione dell'incidenza di ictus ed embolia sistemica (endpoint primario di efficacia) soddisfacendo pienamente i criteri di non-inferiorità e raggiungendo la superiorità in tutte le analisi che considerano il periodo di osservazione di trattamento attivo indipendentemente dalla popolazione in esame (per protocol, safety, ITT). Questi dati acquistano ulteriore importanza se si considerano la modalità di conduzione dello studio (doppio cieco, double dummy) e la tipologia della popolazione arruolata, molto simile a quella reale per età e comorbidità. Nello studio è stato valutato anche un dosaggio ridotto e prespecificato per i pazienti con insufficienza renale moderata (15mg) e questo permette di poter dare chiare indicazioni terapeutiche ai clinici.

### PROFILO DI SICUREZZA

Per quanto riguarda la *safety*, lo studio ROCKET AF ha mostrato che Rivaroxaban presenta un buon profilo di sicurezza.

Il trattamento con Rivaroxaban infatti risulta essere sovrapponibile rispetto a

warfarin, sia nel parametro principale di sicurezza, il composito di sanguinamenti maggiori e non-maggiori clinicamente rilevanti (HR 1,03; IC95% 0,96-1,11;  $p = 0,44$ ) sia per i sanguinamenti maggiori (HR 1,04; 0,90-1,20;  $p = 0,58$ ) e i sanguinamenti non-maggiori clinicamente rilevanti (HR 1,04; 0,96-1,13;  $p = 0,35$ ). Questo dato è del tutto rassicurante in quanto la popolazione arruolata, per la sua elevata comorbidità, aveva un rischio aumentato sia di eventi tromboembolici che di eventi emorragici.

È importante sottolineare come, a fronte di un aumento significativo dei tassi di riduzione dell'emoglobina (HR 1,22; IC95% 1,03-1,44;  $p = 0,02$ ) e delle trasfusioni necessarie (HR 1,25; IC95% 1,01-1,55;  $p = 0,04$ ), probabilmente dovuti a un aumento delle emorragie gastrointestinali (3,15% vs 2,16%), nel braccio Rivaroxaban si sia ottenuta una *riduzione significativa degli eventi emorragici in organi critici* (HR 0,69; IC95% 0,53-0,91;  $p < 0,01$ ) o potenzialmente fatali.

Degna di nota è la *riduzione statisticamente significativa di emorragie intracraniche* (HR 0,67; IC95% 0,47-0,93;  $p = 0,02$ ). Queste ultime rappresentano le emorragie più gravi nei pazienti trattati con terapia anticoagulante e

che, presumibilmente, sono anche una delle cause principali del sottotrattamento con warfarin. Infatti i pazienti a maggior rischio di eventi tromboembolici risultano essere anche quelli a maggior rischio di sottotrattamento o addirittura di mancato trattamento a causa della difficoltà di mantenere, in questo tipo di pazienti, una corretta gestione della terapia con warfarin e, di conseguenza, del rischio di emorragie endocraniche.

Da sottolineare inoltre come Rivaroxaban *riduca significativamente anche l'incidenza di emorragie fatali* (HR 0,50; IC95% 0,31-0,79;  $p=0.003$ ).

Non sono risultate alterazioni epatiche di alcun genere né differenze nell'incidenza di alcun'altra reazione avversa.

#### Studio ROCKET-AF: sottopopolazioni

I risultati di efficacia e sicurezza osservati nella popolazione complessiva dello studio ROCKET-AF sono stati analizzati anche in singole sottopopolazioni allo scopo di verificare l'esistenza di eventuali gruppi di pazienti che potessero beneficiare maggiormente dell'efficacia di Rivaroxaban o al contrario potessero incorrere in particolari problemi di sicurezza.

Tutte le analisi per sottogruppi effettuate hanno dimostrato lo stesso livello di efficacia e sicurezza osservato nella popolazione generale in tutte le sottopopolazioni [13].

In particolare sono state analizzate più approfonditamente le seguenti popolazioni: pazienti naïve a warfarin [14], pazienti che avevano effettuato cardioversione o ablazione nel corso dello studio [15], con insufficienza renale moderata [10], con pregresso ictus/TIA, anziani [16], diabetici [17], con scompenso cardiaco/ridotta frazione d'eiezione [18], con pregresso infarto [19] e con valvulopatia [20].

#### PIANO DI SVILUPPO CLINICO DEL RIVAROXABAN

L'ampio programma di sviluppo clinico del Rivaroxaban ha arruolato più di 65.000 pazienti in diverse condizioni cliniche che comprendono, oltre alla prevenzione dell'ictus nel paziente fibrillante, la prevenzione del tromboembolismo venoso nel paziente

medico e nei soggetti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, il trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e della Embolia Polmonare (EP) e la prevenzione del reinfarto nel paziente con sindrome coronarica acuta.

Il trattamento della TVP (studio EINSTEIN DVT), dell'EP (studio EINSTEIN PE) e il trattamento a lungo termine per la prevenzione delle recidive di eventi tromboembolici (studio EINSTEIN EXT) [21] sono stati oggetto di tre diversi trial.

Il primo EINSTEIN-DVT ha studiato Rivaroxaban quale nuovo approccio terapeutico nei pazienti con sintomi acuti di TVP. Il disegno dello studio, in aperto ma secondo un disegno PROBE (*Prospective, Randomised, Open study with Blinded Evaluation of end-points*), prevedeva la randomizzazione di 3.499 pazienti ad assumere Rivaroxaban alla dose iniziale di 15 mg bid seguita, dopo tre settimane, da una dose singola giornaliera di 20 mg/die. Questo braccio sperimentale veniva comparato al trattamento standard che prevede l'uso in acuto di eparine a basso peso molecolare sottocute e warfarin fino al raggiungimento dell'INR target, seguito dal solo antagonista della vitamina K.

Il trattamento, per entrambi i bracci, prevedeva una durata di 3, 6 o 12 mesi decisa dai singoli centri prima della randomizzazione.

L'*endpoint* primario di non-inferiorità definito come incidenza cumulativa di TVP sintomatiche e ricorrenti, ed embolie polmonari fatali e non fatali, è stato, in questo studio, pienamente raggiunto.

L'incidenza degli eventi con Rivaroxaban è infatti stata pari a 2,1% contro il 3% del braccio con enoxaparina/warfarin, soddisfacendo ampiamente i criteri statistici per la non-inferiorità ( $p<0,001$ ) e sfiorando quelli per la superiorità.

Relativamente ai dati di *safety*, nei due bracci di trattamento è stata osservata un'incidenza di sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti sovrapponibile: 8,1% per entrambi. Dati assai simili anche per gli *endpoint* secondari di sicurezza, mortalità per tutte le cause ed eventi cardiovascolari.

Il beneficio clinico netto (composito di *endpoint* primario di efficacia e sanguinamenti maggiori) è risultato favorevole a Rivaroxaban

rispetto alla terapia standard (HR 0,67; IC95% 0,47-0,95;  $p=0,03$ ).

Con questo studio è stata dimostrata la validità di una monoterapia orale, quale nuovo approccio terapeutico per il trattamento in questa tipologia di pazienti.

Recentemente sono stati presentati e pubblicati sul NEJM i risultati dello studio EISTEIN-PE, che ripete il disegno, schemi e durata di trattamento dello studio EINSTEIN-DVT, ma che ha arruolato pazienti con embolia polmonare sintomatica acuta con o senza trombosi venosa profonda.

Rivaroxaban ha dimostrato un'efficacia paragonabile alla terapia standard nel ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici sintomatici (TVP sintomatica ed EP fatale o non-fatale) con un'incidenza rispettivamente pari al 2,1% vs. 1,8% ( $p<0,01$  per la non-inferiorità).

Rivaroxaban ha dimostrato anche risultati positivi rispetto all'*endpoint* primario di sicurezza costituito da sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti, con incidenza nel gruppo Rivaroxaban e nel gruppo terapia standard del 10,3% e del 11,4% ( $p=0,23$ ), rispettivamente. Un aspetto importante di questi risultati è che il trattamento con Rivaroxaban ha determinato una significativa degli eventi emorragici maggiori rispettivamente 1,1% vs. 2,2% ( $p<0,01$ ) nei confronti della terapia standard attuale.

Con lo studio EINSTEIN-EXT, pubblicato insieme all'EINSTEIN-DVT, si sono volute verificare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento prolungato con Rivaroxaban in pazienti già trattati per 6 o 12 mesi con l'inibitore del FXa o con la terapia convenzionale per i quali non vi era a giudizio dei curanti una chiara indicazione né ad interrompere l'anticoagulante né a proseguirlo.

Lo studio in doppio cieco ha arruolato 1.196 pazienti randomizzati a ricevere Rivaroxaban 20 mg o placebo.

L'*endpoint* primario di efficacia, raggiunto pienamente, ha mostrato una riduzione importante del rischio relativo pari all'82% (HR 0,18; IC95% 0,09-0,39;  $p<0,001$ ).

Come prevedibile, nel braccio Rivaroxaban si sono verificati, rispetto al placebo, un numero maggiore di sanguinamenti minori ma clinicamente rilevanti; nonostante ciò

l'incidenza di sanguinamenti maggiori (*endpoint* di sicurezza) è stata sovrapponibile.

Lo studio Einstein-EXT ha quindi dimostrato come una terapia a lungo termine (fino a 24 mesi complessivamente) con Rivaroxaban assunto 20 mg una volta al giorno in pazienti con EP o TVP riduca notevolmente il rischio di recidive senza aumentare l'incidenza di sanguinamenti maggiori.

Lo studio ATLAS TIMI 51 ha infine valutato l'efficacia e la sicurezza dei due dosaggi di Rivaroxaban selezionati nell'ampio studio di fase 2 ATLAS TIMI 46, rispetto al placebo, in 15.526 pazienti con recente pe Sindrome Coronarica Acuta (SCA) - infarto miocardico (STEMI o NSTEMI) o angina instabile.

Tutti i pazienti, stabilizzati da 1 a 7 giorni dopo l'evento, sono stati posti in trattamento con la terapia standard, che prevede l'uso di basse dosi di acido acetilsalicilico con o senza una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). La randomizzazione, stratificata per l'uso di tienopiridina, assegnava i pazienti, in un rapporto 1:1:1, a ricevere Rivaroxaban 2,5 mg bid, Rivaroxaban 5 mg bid o placebo bid.

L'obiettivo primario dello studio era quello di verificare l'impatto che l'aggiunta della terapia anticoagulante orale con l'inibitore del FXa Rivaroxaban può avere nei pazienti con SCA trattati con terapie standard sia in termini di efficacia (morte cardiovascolare/infarto del miocardio/*ictus*) sia di sicurezza (qualsiasi sanguinamento maggiore, in accordo ai criteri del gruppo di studio della trombolisi nell'infarto del miocardio (TIMI), non associato a chirurgia coronarica per innesto di *bypass* coronario).

I risultati hanno dimostrato che le dosi combinate di Rivaroxaban, aggiunte alla terapia standard sono più efficaci nella prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori ricorrenti (dosi combinate: 8,9% vs. 10,7%; HR 0,84; IC95% 0,74-0,96;  $p=0,008$ ).

Inoltre il dosaggio di Rivaroxaban pari a 2,5 mg bid ha fornito migliori risultati sia dal punto di vista dell'efficacia che della sicurezza ed è l'unico dosaggio approvato da EMA in questa indicazione.

I pazienti trattati con Rivaroxaban pari a 2,5 mg bid hanno mostrato oltre alla riduzione del rischio dell'*endpoint* composito primario (9,1% vs. 10,7%) anche una riduzione pari al

34% di mortalità per cause cardiovascolari e una riduzione significativa delle morti per qualsiasi causa con un'incidenza del 2,9% rispetto al 4,5% ( $p=0,002$ ).

Rivaroxaban 2,5 mg bid ha significativamente ridotto inoltre del 35% la trombosi da *stent* rispetto al placebo con un'incidenza pari al 2,2% di questo evento rispetto al 2,9% nel braccio in trattamento con la terapia standard.

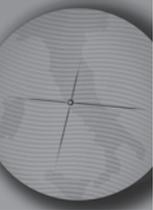
L'aggiunta di Rivaroxaban 2,5 mg bid alla terapia standard ha causato un incremento significativo dell'incidenza dei sanguinamenti TIMI non associati a CABG rispetto a placebo (1,8% vs. 0,6%) senza causare però un

aumento dei sanguinamenti fatali.

Rivaroxaban rappresenta una nuova ed interessante strategia terapeutica complementare al trattamento standard dei pazienti con SCA: nei pazienti con SCA stabilizzata ed elevati livelli di biomarcatori cardiaci senza pregresso ictus/TIA è in grado di ridurre il rischio ischemico residuo. Rivaroxaban può svolgere quindi un ruolo importante nella prevenzione secondaria della SCA riducendo gli eventi più gravi quali mortalità cardiovascolare, mortalità per tutte le cause e la trombosi da *stent* che rappresentano ancora un importante medical need.

## Bibliografia

- [1] Samama MM. *Thrombosis Research* 2011; 127: 497-504
- [2] Perzborn E, et al. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 514-21
- [3] Depasse F, et al. *J Thromb Haemost* 2005; 3(S1): P1104
- [4] Kubitzka, et al. Effect of Food, an Antacid, and the H2 Antagonist Ranitidine on the Absorption of BAY 59-7939 (Rivaroxaban), an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Healthy Subjects; *J Clin Pharmacol* 2006 46: 549; DOI: 10.1177/0091270006286904
- [5] RCP Xarelto, 2011
- [6] Kreutz R. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26(1): 27-32
- [7] Weinz C, et al. *Drug Metab Dispos* 2009; 37(5): 1056-1064
- [8] CHMP Assessment Report for Xarelto, EMEA/543519/2008
- [9] Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(10): 675-86.
- [10] Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32(19): 2387-94.
- [11] NDA 202439. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC). 8 September 2011
- [12] Eerenberg ES, et al. *Circulation* 2011; 124(14): 1573-1579
- [13] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 883-891. Supplementary appendix
- [14] Mahaffey KW, Wojdyla D, Hankey GJ, et al. Clinical Outcomes with Rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy. *Annals of Internal Medicine* 2013; 158:861-868
- [15] Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(19): 1998-2006
- [16] Halperin JL, Wojdyla D, Piccini JP, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin Among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the ROCKET-AF Trial. *Stroke* 2012; 43: A148
- [17] Halperin JL, Bloomgarden Z, Hellkamp A, et al. Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes: A Subgroup Analysis of the ROCKET AF Trial. *Circulation* 2012; 126: A15544
- [18] VanDiepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients with Heart Failure and Non-Valvular Atrial Fibrillation: Insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212
- [19] Mahaffey KW, White HD, Nessel CC, et al. Ischemic Cardiac Outcomes in Patients with AF Treated with Vitamin K Antagonism or Factor Xa Inhibition: Results



from the ROCKET AF Trial. *Circulation* 2012; 126: A13482  
[20] Breithardt G, Berkowitz S, Baumgartner H, et al. for  
the ROCKET AF Steering Committee and Investigators.  
Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation and  
Significant Valvular Lesions: Comparison of the

Effects of Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET  
AF Trial. *JACC* 2013; 61(10): E339  
[21] The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med*  
2010;363(26):2499-510 - The EINSTEIN-PE  
Investigators. *N Engl J Med* 2012; 366(14): 1287-97



# Valutazione economica Rivaroxaban

Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano

## INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) costituisce un problema dal rilevante carico epidemiologico in tutto il mondo essendo la più diffusa forma di aritmia cardiaca [1] ed è in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione e dell'incremento di condizioni predisponenti (ipertensione, malattia coronarica e scompenso cardiaco).

Come riportato in letteratura, i pazienti con FA sono a più alto rischio di ictus e morte per cause cardiovascolari rispetto alla popolazione generale.

Per queste ragioni, ne consegue un altrettanto elevato peso economico, come riportato dalla letteratura corrente. Si riporta di seguito la sintesi dei principali studi che hanno quantificato la spesa di cui la FA è responsabile.

Lo studio di Stewart et al., condotto in Gran Bretagna secondo la prospettiva del terzo pagante, ha mostrato che i costi diretti totali di cui tale patologia è responsabile ammontavano a £350 milioni nel 1995 e £655 milioni nel 2000 (0,6-1,2% della spesa sanitaria complessiva). Tale studio ha dimostrato inoltre che il principale fattore di costo è rappresentato dalle ospedalizzazioni (circa il 50% del costo totale) [2].

Un altro studio si è proposto di quantificare i costi diretti associati a tale patologia secondo la prospettiva del terzo pagante in Germania, e ha riportato un costo medio annuo per paziente pari a € 827, per un totale di € 660 milioni (per gli 800.000 soggetti affetti da FA). Anche tale studio ha confermato che i costi di ospedalizzazione rappresentano la principale voce di costo sul totale (44%) [3]. Lo studio condotto in Svezia nel 2007 [4], dal punto di vista della società, ha evidenziato come i costi totali imputabili alla FA fossero pari a €708 milioni (€624,7 milioni di costi diretti e €83,3 milioni di costi indiretti). Tale studio, al pari dei precedenti, ha evidenziato che la maggior parte dei costi era attribuibile alla spesa ospedaliera e alla

gestione delle complicanze.

Infine, uno studio condotto negli Stati Uniti, secondo la prospettiva del terzo pagante, ha evidenziato che i costi totali direttamente imputabili a tale patologia erano pari a \$6,65 miliardi (la spesa ospedaliera contribuiva per il 73% del totale) [5].

Il presente capitolo si propone di condurre un'analisi costo-efficacia (ACE) in cui rivaroxaban è confrontato con le tre diverse alternative maggiormente utilizzate nella pratica clinica italiana (warfarin, nessun trattamento, aspirina), secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano nell'ambito di soggetti affetti da FA per la prevenzione dell'ictus. In particolare, nel caso base rivaroxaban è stato confrontato con la terapia standard (warfarin) in una popolazione di pazienti arruolati nel trial ROCKET. Sono state inoltre condotte delle ulteriori analisi per i seguenti sottogruppi di interesse:

- rivaroxaban vs acido acetilsalicilico;
- rivaroxaban vs warfarin nei pazienti con difficoltà a mantenere l'INR nel range terapeutico;
- rivaroxaban vs placebo.

Al fine di analizzare il potenziale impatto economico associato all'introduzione di rivaroxaban all'interno del contesto nazionale, è stata condotta un'analisi di Budget Impact. Infine è stato stimato l'impatto dell'introduzione di rivaroxaban a livello delle singole regioni. Nell'ambito delle seguenti sezioni vengono riportati i dettagli delle analisi sopra esplicitate.

## Analisi Costo-Efficacia

Nell'ambito della presente sezione vengono presentati i dettagli della valutazione economica che si propone di analizzare il rapporto costo-efficacia di rivaroxaban per il trattamento della fibrillazione atriale non valvolare (FANV) nella reale pratica clinica italiana.

## METODI

La popolazione inclusa nel caso base è costituita da pazienti con FANV, con moderato/alto rischio di ictus e 73 anni di età.

Nell'ambito del caso base, le alternative terapeutiche prese in esame sono:

- Rivaroxaban 20 mg, una volta al giorno
- Warfarin, target INR 2.5, 5 mg, una volta al giorno

Sono state anche condotte ulteriori analisi di confronto tra rivaroxaban e le altre opzioni terapeutiche utilizzate nella pratica clinica così come nei pazienti trattati con warfarin ma con INR instabile in quanto sottogruppo con potenziale profilo di costo-efficacia di particolare interesse. I confronti e/o i sottogruppi considerati sono pertanto stati:

1. rivaroxaban vs warfarin nel gruppo di soggetti sottoposti al trattamento con warfarin e con INR instabile;
2. rivaroxaban vs acido acetilsalicilico (ASA);
3. rivaroxaban vs nessun trattamento.

È stato sviluppato un modello di Markov che comprende diversi stati di salute e diversi trattamenti associati alla gestione e alle conseguenze attribuibili alla Fibrillazione Atriale (FA). Ad ogni stato sono stati associati costi ed esiti.

Gli outcomes sono stati espressi in termini di Quality Adjusted Life Year (QALY). I costi, direttamente imputabili alla patologia oggetto di analisi, sono espressi in euro 2013. I risultati sono stati indicati in termini di costo per QALY guadagnato, sintetizzato nell'Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). Il modello è stato sviluppato con Microsoft Office Excel 2007-2010.

Per valutare il rapporto costo-efficacia delle alternative prese in esame, è stato considerato un valore soglia per QALY guadagnato pari a €40.000.

È stata condotta un'analisi di sensibilità univariata, facendo variare un parametro di interesse per volta, in modo da vedere come i risultati siano influenzati dal variare dei singoli parametri di interesse e quali siano i principali fattori di costo-efficacia. Inoltre, è stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica (Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA) per valutare la robustezza del modello al variare simultaneo di tutti i parametri inseriti nel modello.

L'orizzonte temporale secondo cui lo studio è stato condotto è pari a 30 anni. Considerando che l'età dei pazienti inclusi nell'analisi è di 73 anni, si può definire lifetime. Pertanto, sia i costi che gli outcome sono stati attualizzati

applicando un tasso di sconto del 3%. I dettagli della valutazione economica sono presentati nella tabella di seguito (Tabella 1).

## Struttura del modello

I pazienti entrano nel modello con FANV senza complicanze e sono sottoposti a trattamento con:

- warfarin;
- rivaroxaban;
- acido acetilsalicilico;
- nessuna terapia.

I soggetti procedono attraverso i diversi stati di salute secondo le probabilità di transizione ricavate da trial clinici e, ove non disponibili, dalla letteratura (si vedano i paragrafi successivi per informazioni dettagliate). I soggetti inclusi nel campione sono a rischio di complicanze maggiori, fatta eccezione del caso in cui stiano già attraversando eventi acuti. Tuttavia, i soggetti non possono avere due eventi acuti nello stesso ciclo. Le complicanze prese in esame sono:

- ictus ischemico (minore o maggiore).  
I pazienti che hanno avuto un ictus possono incorrere in una recidiva;
- embolismo sistemico;
- infarto del miocardio (MI);
- sanguinamenti: extracranici (minori o maggiori), intracranici (incluso l'ictus emorragico)

Tali eventi si distinguono in transitori e permanenti. Nella figura di seguito riportata (Figura 1), gli eventi inseriti nei riquadri rappresentano eventi permanenti mentre quelli non inclusi nei riquadri sono considerati transitori.

Ad ogni stato di salute considerato sono stati associati i costi e un valore di utilità che descrive la qualità di vita associata ad esso. Tali valori sono stati poi sommati, a seconda della progressione, tra i diversi stati della coorte presa in esame, al fine di poter poi calcolare gli output del modello. Ogni ciclo di Markov ha una durata di 3 mesi, in modo tale da poter catturare sufficientemente la frequenza degli eventi maggiori considerati.

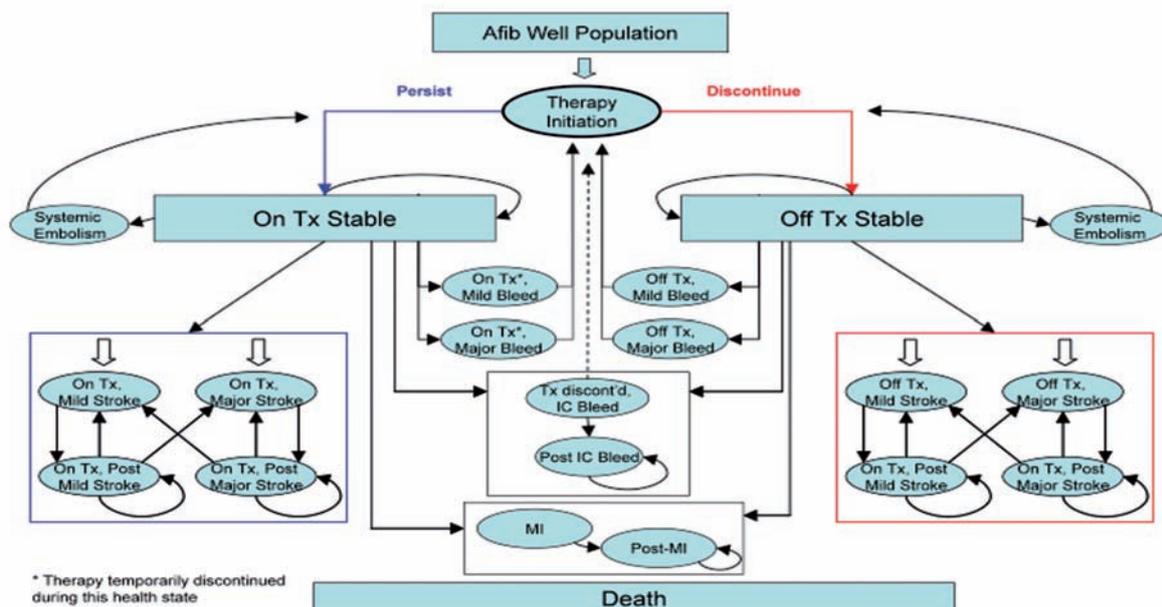
Per quanto riguarda le strategie terapeutiche, il modello prevede che a seguito di un evento il trattamento in corso sarà continuato, interrotto o modificato a seconda della natura dell'evento e del trattamento stesso, come descritto nella tabella seguente.

TABELLA 1

DETTAGLI VALUTAZIONE ECONOMICA	
PRINCIPALI VOCI	DETTAGLI
Obiettivo	Valutare il rapporto costo-efficacia di rivaroxaban per il trattamento della FANV, nell'ambito della prevenzione dell'ictus
Popolazione	Pazienti affetti da FA di età pari a 73 anni
Comparators	Warfarin Acido acetilsalicilico-ASA; no trattamento
Prospettiva	SSN
Paese	Italia
Costi	Costi diretti sanitari
Orizzonte temporale	30 anni (lifetime)
Voci di costo	Costi diretti (associati alla terapia farmacologica; costi di monitoraggio; costi associati agli eventi maggiori e minori)
Valuta e anno	Euro 2013
Outcome	QALY
Risultati	ICER: costi incrementali per QALY
Tasso di sconto	3% (costi e outcome)
Analisi di sensibilità	Analisi di sensibilità univariata per i principali parametri di interesse e PSA

FIGURA 1

MODELLO DI MARKOV E STATI DI TRANSIZIONE



Tx: trattamento  
IC: intracranico  
MI: Infarto del miocardio

TABELLA 2

STRATEGIE DI SECONDA LINEA				
	ICTUS	SANGUINAMENTO EXTRA-CRANICO	SANGUINAMENTO INTRA-CRANICO	SANGUINAMENTO INTRA-CRANICO (ALTO RISCHIO DI ICTUS)
DA				
NUOVO OAC	Nessun cambiamento	Nessun cambiamento	acido acetilsalicilico	Nessun cambiamento
WARFARIN	Nessun cambiamento	Nessun cambiamento	acido acetilsalicilico	Nessun cambiamento
ACIDO ACETILSALICILICO	Nessun cambiamento	Nessun cambiamento	Nessun trattamento	Nessun cambiamento
NESSUN TRATTAMENTO	Warfarin	Nessun cambiamento	Nessun cambiamento	Nessun cambiamento

## DATI DI RISCHIO

### Rischio basale di ictus ischemico

Nelle analisi di confronto vs warfarin il rischio basale di ictus ischemico è quello del braccio di pazienti sottoposti al trattamento con warfarin del trial Rocket [6]; nelle analisi di confronto rivaroxaban vs ASA e vs nessuna terapia il rischio basale di ictus ischemico è stato estrapolato dallo studio condotto dal gruppo di lavoro Atrial Fibrillation Investigators [7].

In particolare, i dati dell'analisi safety on treatment del trial ROCKET AF riportano un rischio annuale di ictus ischemico nel braccio di pazienti trattati con warfarin dell'1,42%.

Dallo studio del gruppo di lavoro Atrial Fibrillation Investigators si ricava un rischio annuale basale di ictus ischemico del 4.5%.

Gli eventi di ictus ischemico sono stati poi suddivisi in maggiori e minori, come riportato nello studio di Hylek et al [8], in modo da poter considerare il diverso peso in termini di costi e conseguenze a seconda della sua gravità (59% del totale degli ictus può essere considerato maggiore e il restante 41% minore).

Nel modello ogni rischio basale di ictus è stato aggiustato per l'età, in accordo con il Framingham Heart Study, cosicché all'aumentare dell'età della coorte dei pazienti aumenta anche il rischio di ictus [9].

### Rischio basale di embolismo sistemico

I tassi di rischio basale sono stati ottenuti dalle stesse fonti impiegate per l'ictus ischemico [6-7].

In particolare i dati dell'analisi safety on treatment del trial Rocket riportano un rischio annuale di embolismo sistemico nel braccio di pazienti trattati con warfarin del 0.19%. Lo studio del gruppo di lavoro Atrial Fibrillation Investigator riporta, al basale, un rischio annuale di embolia sistemica dello 0,5%.

Anche in questo caso è stato applicato un aggiustamento del rischio per età, in accordo con il Framingham Heart Study [10].

### Rischio basale di sanguinamenti

Relativamente al rischio per casi di sanguinamento, come precedentemente riportato, sono state considerate due categorie principali: extra-cranico e intra-cranico. Il sanguinamento extra-cranico è stato a sua volta suddiviso in minore e maggiore. Il rischio basale dei sanguinamenti è stato tratto dal trial Rocket per le analisi di confronto vs warfarin; dallo studio EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) [11] per le analisi di confronto vs ASA e vs nessuna terapia.

In particolare i dati dell'analisi safety on treatment del trial Rocket riportano nel braccio di pazienti trattati con warfarin un rischio annuale di sanguinamenti minore, maggiori extra-cranici e intra-cranici pari a 11.37%, 2.73%

e 0.74% rispettivamente. Lo studio EAFT [11] riporta per il braccio del placebo un rischio annuale di sanguinamenti minori, maggiori extra-cranici e intra-cranici pari a 2.42%, 0.46% e 0.12% rispettivamente.

#### Rischio basale di infarto del miocardio

Il rischio basale dell'infarto del miocardio è stato tratto dal trial Rocket per le analisi di confronto vs warfarin, e dallo studio SAFT [12] per le analisi di confronto vs ASA e vs nessuna terapia. In particolare i dati dell'analisi safety on treatment del trial Rocket riportano nel braccio di pazienti trattati con warfarin un rischio annuale di infarto del miocardio dell'1.12%. I dati dello studio SAFT riportano un tasso annuale di infarto del miocardio dell'1.96%

#### Dati di efficacia e sicurezza

I dati clinici di efficacia e sicurezza sono stati ottenuti da due principali fonti:

- per l'analisi di confronto rivaroxaban vs warfarin sono stati usati i risultati del trial Rocket AF;
- per le analisi di confronto rivaroxaban vs ASA e vs nessun trattamento sono stati usati i risultati di una network meta-analisi (NMA) [13]. Questa meta-analisi ha utilizzato i risultati di 30 studi clinici randomizzati identificati tramite una revisione sistematica della letteratura relativa alla prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da FA. I rischi relativi di rivaroxaban e di ASA rispetto al placebo sono stati stimati tramite una network meta-analysis di tipo bayesiano e sono riportati nelle tabelle di seguito (Tabella 3- Tabella 8)

#### Persistenza

Per quanto riguarda i dati di persistenza della terapia farmacologica inseriti nel modello, ci si è avvalsi delle informazioni presenti nel trial ROCKET AF [6]. Per i pazienti in trattamento con ASA, sono state assunte le stesse probabilità di interruzione della terapia di rivaroxaban.

La seguente formula è stata impiegata

per calcolare le probabilità per ogni singolo trattamento in esame:

$$\text{Interruzione al terzo mese} = 1 - x$$

$$\text{Interruzione successiva al terzo mese} = 1 - (1 - (y-x)^{1/4})$$

Dove,  $x$  rappresenta la probabilità di persistenza alla terapia al terzo mese dal momento iniziale e  $y$  rappresenta la probabilità di persistenza al dodicesimo mese.

Nella tabella 9, sono presentate le probabilità utilizzate nell'ambito del modello.

#### Mortalità

I tassi di mortalità sono stati calcolati considerando la mortalità conseguente a specifici eventi (icuts,, emorragie,...) (Tabella 10) e quella nella popolazione generale in base ad età e genere (fonte: ISTAT) [14].

#### COSTI E ASSORBIMENTO DI RISORSE

Nell'ambito della presente sezione, si riportano i dettagli dei dati di costo relativi a:

- terapia farmacologica;
- monitoraggio terapia anticoagulante;
- trattamento eventi

#### Terapia farmacologica e monitoraggio terapia anticoagulante

La terapia con warfarin e ASA è stata valorizzata con il prezzo al Pubblico (Fonte: Compendio farmaceutico telematico – Farmadati – accesso -giugno 2013).

La terapia con rivaroxaban è stata valorizzata a un costo/die pari a € 2,07 (prezzo ufficiale ricavo-industria al netto delle riduzioni di legge (GU n. 202 del 29 agosto 2013). Tale prezzo non include lo sconto al Servizio Sanitario Nazionale previsto per questo prodotto e pertanto i risultati delle analisi economiche vanno considerate come conservative in quanto sovrastimando il costo della terapia con rivaroxaban offrono una sottostima della costo-efficacia del farmaco. Nella tabella di seguito riportata sono presentati i costi di acquisizione dei diversi farmaci considerati

TABELLA 3

RISCHIO RELATIVO DI ICTUS ISCHEMICO				
INTERVENTO	FONTE	RISCHIO RELATIVO A	CI	RR
Rivaroxaban	ROCKET trial (SOT)	Warfarin	0.75 – 1.17	0.94*
Rivaroxaban	NMA	Placebo	0.08 – 0.88	0.30
ASA	NMA	Placebo	0.48 – 1.49	0.84*

NMA = Network Meta-Analysis

SOT = Safety on treatment analysis of data

\* non statisticamente significativo

TABELLA 4

RISCHIO RELATIVO DI EMBOLISMO SISTEMICO				
INTERVENTO	FONTE	RISCHIO RELATIVO A	CI	RR
Rivaroxaban	ROCKET trial (SOT)	Warfarin	0.09 – 0.61	0.23
Rivaroxaban	NMA	Placebo	0.01 – 1.40	0.11*
ASA	NMA	Placebo	0.22 – 4.28	1.2*

NMA = Network Meta-Analysis

SOT = Safety on treatment analysis of data

\* non statisticamente significativo

TABELLA 5

RISCHIO RELATIVO DI EMORRAGIA INTRACRANICA (INCLUSO ICTUS EMORRAGICO)				
INTERVENTO	FONTE	RISCHIO RELATIVO A	CI	RR
Rivaroxaban	ROCKET trial	Warfarin	0.47 – 0.93	0.67
Rivaroxaban	NMA	Placebo	0.25 – 27.76	3.10*
ASA	NMA	Placebo	0.11 – 14.94	1.5*

NMA = Network Meta-Analysis

\* non statisticamente significativo

TABELLA 6

RISCHIO RELATIVO DI EMORRAGIE EXTRACRANICHE MAGGIORI				
INTERVENTO	FONTE	RISCHIO RELATIVO A	CI	RR
Rivaroxaban	ROCKET trial	Warfarin	0.98 – 1.33	1.14*
Rivaroxaban	NMA	Placebo	0.84 – 18.61	3.89*
ASA	NMA	Placebo	1.1 – 16.69	3.09

NMA = Network Meta-Analysis

\* non statisticamente significativo

TABELLA 7

RISCHIO RELATIVO DI EMORRAGIE EXTRACRANICHE MINORI				
INTERVENTO	FONTE	RISCHIO RELATIVO A	CI	RR
Rivaroxaban	ROCKET trial	Warfarin	0.96 – 1.13	1.04*
Rivaroxaban	NMA	Placebo	1.10 – 4.88	2.09
ASA	NMA	Placebo	0.53 – 2.87	1.10*

NMA = Network Meta-Analysis

\* non statisticamente significativo

TABELLA 8

RISCHIO RELATIVO PER INFARTO DEL MIOCARDIO				
INTERVENTO	FONTE	RISCHIO RELATIVO A	CI	RR
Rivaroxaban	ROCKET trial (SOT)	Warfarin	0.63 – 1.06	0.81
Rivaroxaban	NMA	Placebo	0.06 – 1.10	0.26*
ASA	NMA	Placebo	0.11 – 1.50	0.43*

NMA = Network Meta-Analysis

SOT = Safety on treatment analysis of data

\* non statisticamente significativo

TABELLA 9

PROBABILITÀ DI DISCONTINUAZIONE DELLA TERAPIA INSERITE NEL MODELLO		
	ROCKET TRIAL DATA	
	Initial cycle	Subsequent cycles
Rivaroxaban	8.9%	4.39%
Warfarin	8.0%	4.46%
ASA	8.9%	4.39%

nell'analisi costo-efficacia.

Per l'imputazione delle risorse associate al monitoraggio della terapia anticoagulante, si è fatto ricorso a dati presenti in letteratura e ad opinioni di esperti nel settore.

In particolare, il modello prevede che quando i pazienti iniziano la terapia con warfarin per la prima volta, o dopo un periodo di interruzione, si sottopongano a un regolare e frequente monitoraggio finché non raggiungono valori di INR all'interno dell'intervallo terapeutico. Questa fase, detta di "therapy initiation o re-initiation" ha una durata di tre mesi in cui si registrano 8 e 6 visite rispettivamente. A questa fase, segue una fase di mantenimento in cui la frequenza del monitoraggio si riduce.

Occorre tuttavia sottolineare che, in questa fase, la frequenza del monitoraggio è variabile,

a seconda del gruppo di pazienti analizzato. Nell'analisi sulla popolazione generale (caso base) il modello assume una frequenza di monitoraggio pari a 5 visite per trimestre. Questo dato è stato tratto dallo studio ISAM da cui risulta che in Italia i pazienti in terapia con warfarin si sottopongono mediamente a un test dell'INR ogni 20 giorni. Nell'analisi invece sui pazienti in terapia con warfarin ma di difficile gestione e INR instabile per cui è richiesta una frequenza del monitoraggio elevata, il modello assume, sulla base di interviste effettuate a clinici esperti, una frequenza del monitoraggio pari a 14 visite per trimestre. Questo dato, peraltro, è in linea se non addirittura sottostimato rispetto a dati riportati in letteratura secondo cui ci sono pazienti in terapia con warfarin che richiedono un monitoraggio dell'INR anche 2-3 volte a settimana [17].

TABELLA 10

TASSI DI MORTALITÀ				
	CASO BASE	LOWER	UPPER	FONTE
Ictus				
Ictus maggiore	12,6%	9,4%	15,7%	Baseline dall'analisi safety on treatment del trial ROCKET [6]
Ictus minore	0,0%	0	0	assunzione
Ictus maggiore post-acute	2,6%	0,00912	0,135	Marini et al 2005 [15]
ictus minore post-acute	0,0%	0	0	assunzione
Sanguinamenti				
sanguinamenti maggiori	1,6%	1,16%	1,94%	Baseline dall'analisi safety on treatment del trial ROCKET [6]
sanguinamenti minori	0,0%	0	0	assunzione
sanguinamenti intracranici	38,8%	29,1%	48,6%	Baseline dall'analisi safety on treatment del trial ROCKET [6]
sanguinamenti maggiori post-acute	0,0%	0	0	assunzione
sanguinamenti minori post-acute	0,0%	0	0	assunzione
sanguinamenti intracranici post-acute	2,6%	0,00912	0,135	assunzione
Embolia sistemica				
Embolia sistemica	0,0%	0	0	Eckman 1992 [16]

TABELLA 11

COSTI DI ACQUISIZIONE DEI FARMACI		
FARMACO	DOSE/DIE (MG)	COSTO/DIE (€)
Rivaroxaban*	20	2.07
Warfarin	5	0.07
ASA	100	0.08

Al netto delle riduzioni di cui alla Determina AIFA del 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006 e al lordo dello sconto alle strutture del SSN specifico per il prodotto

Per i pazienti in terapia con ASA nessuna visita di monitoraggio è stata assunta nel modello. Per rivaroxaban, sebbene nessuna visita di monitoraggio sarebbe necessaria, è stato assunta una visita annuale. È opportuno sottolineare che tali visite si riferiscono al management della terapia non alle visite effettuate per la patologia che, invece, risultano le stesse –sia per warfarin che per rivaroxaban. La valorizzazione del monitoraggio è stata effettuata sulla base delle tariffe nazionali [18].

#### Trattamento eventi

Relativamente ai costi di trattamento dei principali eventi, sia maggiori che minori, si è fatto ricorso a tariffari nazionali e alla letteratura scientifica presente in materia [19-21]. Nella tabella 12, vengono presentati i dati di costo utilizzati nel modello.

I costi dell'ictus, differenziati per i diversi livelli di gravità – minore e maggiore, sono stati tratti da un recente studio condotto in

TABELLA 12

DATI DI COSTO PER IL TRATTAMENTO DEGLI EVENTI		
EVENTO	COSTO (€)	FONTI
<b>ICTUS</b>		
-minore- trattamento acuto	9.350	Lucioni et al.-Pharmacoeconomics Italian Research Article 2010 [20]
maggiore-trattamento acuto	16.450	Lucioni et al.-Pharmacoeconomics Italian Research Article 2010 [20]
-minore-follow up (per trimestre)	272	Lucioni et al.-Pharmacoeconomics Italian Research Article 2010 [20]
-maggiore – follow up (per trimestre)	371,50	Lucioni et al.-Pharmacoeconomics Italian Research Article 2010 [20]
<b>SANGUINAMENTI</b>		
-minori – trattamento acuto	131	Elaborazione da Marchetti M. The Am J Med. 111, 2011: 130-139 [21]
-maggiori – trattamento acuto	7.826,8	Capri et al., 2010
intra-cranici – trattamento acuto	16.450	Si assume lo stesso costo di un ictus maggiore
intra-cranici – follow up (per trimestre)	353*	Si assume lo stesso costo del follow up di un ictus
<b>EMBOLIA SISTEMICA</b>		
TRATTAMENTO ACUTO^	633	Ministero della salute – Decreto 18 ottobre 2012 – GU n. 23 del 28 gennaio 2013 Tariffa DRG 131 (ricovero ordinario e diurno) [22]
<b>INFARTO DEL MIOCARDIO</b>		
Trattamento acuto	€ 7.758	Berto P et al. Pharmacoeconomics – Italian Research Articles 2010; 12(1):33-50 [23]
follow up (per trimestre)	€ 900	Berto P et al. Pharmacoeconomics – Italian Research Articles 2010; 12(1):33-50 [23]

\*Costo medio pesato per livello di gravità

^Costo medio pesato della tariffa in regime di Day Hospital (50%) e della tariffa in regime di ricovero ordinario (50%).

La distribuzione è frutto di un'assunzione

Italia [20]. In particolare, il modello considera per la fase acuta (che include il ricovero e il recupero del paziente dalla dimissione alla fine del 1° trimestre) un costo di € 9.350 per un ictus minore e di € 16.450 per un ictus maggiore. Quest'ultimo è stato calcolato come costo medio ponderato tra il costo di un ictus moderato (€ 14.500) e quello di un ictus grave (€ 27.500) riportati in Lucioni 2010 [20]. I costi della fase post-acuta, che include l'assistenza post-ricovero, domiciliare/istituzionale, sono stati ricavati dalla stessa fonte.

Relativamente alle voci di costo da impiegare per il calcolo del trattamento dei sanguinamenti minori (visita, emocromo, test dell'anticoagulazione, accesso al pronto soccorso), si è fatto riferimento allo studio condotto da Marchetti et al. [21]. La visita, l'emocromo e il test dell'anticoagulazione sono stati valorizzati con le tariffe nazionali. L'accesso al pronto soccorso è stato valorizzato a un costo unitario di € 241 [22]. E' stato assunto che solo il 50% dei pazienti acceda al pronto soccorso. Si è fatto riferimento allo studio condotto da Capri et al [19] nel caso

dei sanguinamenti maggiori. L'emorragia intra-cranica è stata valorizzata assumendo lo stesso costo del trattamento di un ictus maggiore (Tabella 12). I costi dell'infarto del miocardio sono stati tratti dallo studio di Berto et al. 2010 [23]. L'embolismo sistemico è stato valorizzato con la tariffa nazionale del DRG 131 "malattie vascolari periferiche senza complicanze".

## UTILITÀ

All'interno del modello sono stati inclusi, facendo riferimento alla letteratura disponibile, diversi valori riguardanti l'utilità associata ad ogni stato di salute incluso nel modello:

- FANV in pazienti non sottoposti ad alcun trattamento;
- FANV in pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con warfarin;
- FANV in pazienti sottoposti al trattamento di mantenimento con altre terapie;
- FANV in pazienti sottoposti a terapia iniziale con warfarin;

- Ictus minore e maggiore;
- Post-ictus minore e maggiore;
- Embolismo sistemico;
- Sanguinamenti minori;
- Sanguinamenti maggiori;
- Sanguinamento intracranico;
- Post-sanguinamento.

Il valore di utilità utilizzato nel caso base per la FANV in pazienti non sottoposti ad alcun trattamento è pari a 0.78 [24].

Per i soggetti sottoposti a terapia di mantenimento con warfarin, l'utilità associata alla FANV è stata ottenuta dallo studio condotto da Robinson et al e dallo studio di Kind (pari a 0,77) [24-25].

Per i soggetti sottoposti al trattamento con altre terapie, dal momento che non è stata dimostrata alcuna disutilità associata all'assunzione di ASA e rivaroxaban [26], è stato assunto un valore di utilità pari a 0.78 nel caso base.

Nella tabella di seguito, si riportano i dettagli delle utilità impiegate nel caso base per ogni singolo stato di salute inserito nel modello (Tabella 13).

### Analisi di sensibilità

È stata condotta un'analisi di sensibilità univariata, facendo variare un parametro di interesse per volta, in modo da vedere come i singoli parametri di interesse influenzino i risultati. Nella tabella 14 si riportano i venti principali parametri critici utilizzati nell'ambito dell'analisi di sensibilità. I risultati sono riportati nel diagramma a tornado.

Inoltre, è stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica (Probabilistic sensitivity analysis, PSA) per valutare la robustezza dei risultati del caso base, al variare simultaneo di tutti i parametri inseriti nel modello. La PSA è stata condotta con 500 simulazioni Monte Carlo. Inoltre, per analizzare come il rapporto costo-efficacia vari al variare del valore soglia per QALY incrementale, sono state sviluppate le curve di accettabilità per il costo-efficacia (CEACs). Il valore soglia è stato fatto variare all'interno di un intervallo compreso tra €0 e €150.000.

**TABELLA 13**

UTILITÀ PER STATO DI SALUTE		
VOCI	VALORI	FONTE BIBLIOGRAFICA
<b>TERAPIA ANTICOAGULANTE</b>		
FANV – non in terapia	0,78	Kind 1999 [24]
FANV – mantenimento con warfarin	0,77	Kind 1999, Robinson 2001 [24-25]
Decremento utilità- warfarin	0,98	Robinson 2001 [25]
FANV – mantenimento con altre terapie	0,78	Assunzione
FANV – trattamento iniziale con warfarin	0,77	Kind 1999, Robinson 2001 [24-25]
<b>EVETI EMBOLICI</b>		
Ictus minore	0,64	Robinson et al., 2001 [25]
Post-ictus minore	0,72	Hallan et al. 1999 [27]
Ictus maggiore	0,19	Robinson et al., 2001 [25]
Post-ictus maggiore	0,48	Hallan et al. 1999 [27]
Embolismo sistemico	0,66	Sullivan, Arant, Ellis, Ulrich, 2006 [28]
<b>SANGUINAMENTI</b>		
Minori	0,78	Sullivan, Arant, Ellis, Ulrich 2006 [28]
Maggiori	0,60	Sullivan, Arant, Ellis, Ulrich 2006 [28]
Intracranici (IC)	0,60	Lenert and Soetikno, 1997 [29]
Post-IC	0,74	Haacke 2006 [30]
Morte	0	Per definizione

TABELLA 14

ANALISI DI SENSIBILITÀ: PARAMETRI A MAGGIOR IMPATTO			
PARAMETRO	BASE	LOW	HIGH
Subsequent Discontinuation Rate Riva	4.4%	0.0%	9.2%
Subsequent Discontinuation Rate Warfarin	4.5%	0.0%	6.2%
Stroke RR for Riva	0.94	0.75	1.17
Discontinuation Rate Riva	8.9%	0.0%	53.5%
Utility Decrement Warfarin Therapy	0.98	0.92	1.00
Discontinuation Rate Warfarin	8.0%	0.0%	31.0%
Warfarin monitoring visits during maintenance (per trimestre)	5	3	6
IC Bleed RR for Riva	0.67	0.47	0.93
Other Therapy Monitoring Visits (per trimestre)	0.33	0	1
Discount rates - benefits	3.00%	0.00%	6.00%
Rivaroxaban price	2.07	1.8	
Utility: Stable - on other therapy	0.78	0.69	1.00
Discount rates - costs	3.00%	0.00%	6.00%
Warfarin Monitoring Cost - follow	€26.09	€18.26	€33.92
Bleed RR for Riva	1.14	0.98	1.33
Utility: Stable - on other therapy	0.78	0.69	1.00
Costs for other monitoring (rivaroxaban)	€20.66	€14.46	€26.86
Utility Decrement: Initiating Warfarin	1.00	0.92	1.00
Post-stroke mortality	2.6%	0.9%	13.5%
Warfarin Price	€0.07	€0.04	€0.14

## RISULTATI

Nell'ambito di questa sezione si riportano i risultati per il caso base (rivaroxaban vs warfarin nella popolazione ROCKET) e per i tre sottogruppi di interesse.

Come riportato (Tabella 15), rivaroxaban risulta essere costo-efficace nell'ambito del caso base (rivaroxaban vs warfarin) con un ICER pari a € 7.257 mentre risulta essere dominante (cioè con minori costi e maggiore efficacia) in tutti i sottogruppi di interesse.

### Analisi di sensibilità univariata

#### Caso base

Dall'analisi di sensibilità univariata, condotta facendo variare un singolo parametro

di interesse per volta, emerge che i parametri con un maggiore impatto sono quelli collocati nella parte sinistra del grafico (Figura 2).

### Analisi di sensibilità probabilistica

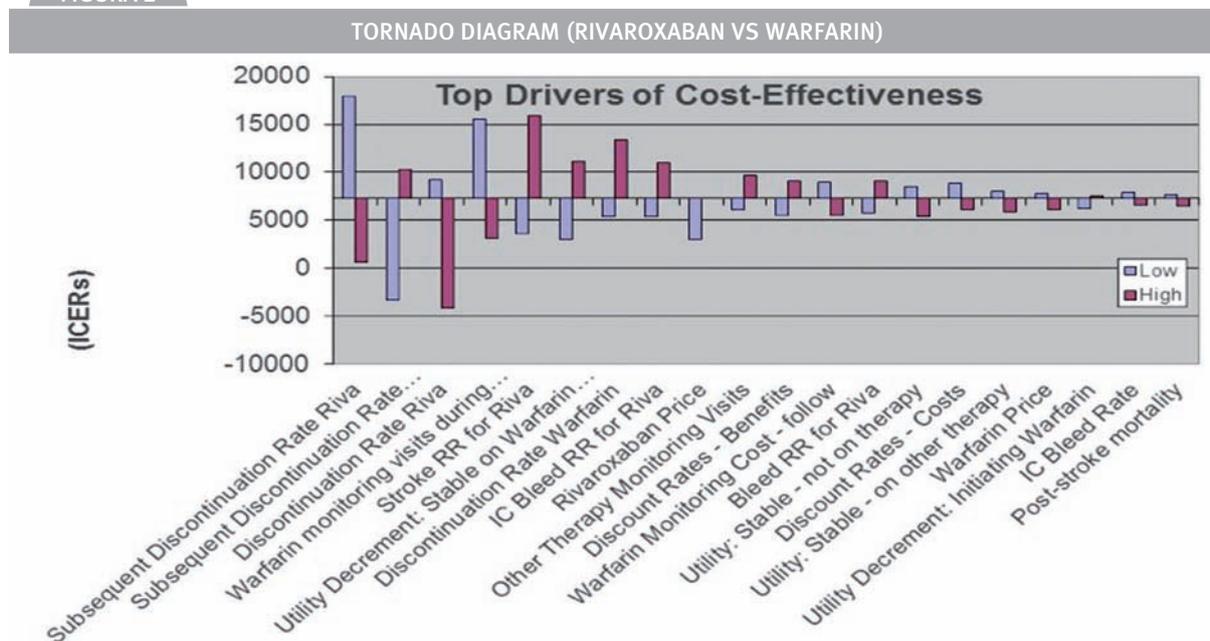
#### Caso base

La PSA, sviluppata in 500 simulazioni, ha confermato la robustezza dei risultati nonostante l'incertezza nella stima di alcuni parametri. Dall'analisi, emerge come rivaroxaban sia costo-efficace nel 95.8% dei casi, se confrontato con warfarin (caso base), come dimostra la tabella 16. Lo scatterplot conferma tali risultati (Figura 3), difatti tutte le simulazioni ricadono nel primo quadrante del cost-effectiveness plan. La curva di accettabilità (Figura 4) dimostra che all'aumentare della disponibilità a pagare, aumenta rapidamente

TABELLA 15

RISULTATI ANALISI COSTO-EFFICACIA				
	CASO BASE RIVAROXABAN VS VKA NELLA POPOLAZIONE DEL ROCKET	ANALISI SOTTOGRUPPO 1 RIVAROXABAN VS VKA IN PAZIENTI CON INR INSTABILE	ANALISI SOTTOGRUPPO 2 RIVAROXABAN VS ASA	ANALISI SOTTOGRUPPO 3 RIVAROXABAN VS NESSUN TRATTAMENTO
<b>Costo incrementale</b>	<b>€1.014</b>	<b>€-4.342</b>	<b>€-3.997</b>	<b>€-937</b>
Terapia farmacologica	€4.444	€4.444	€4.723	€5.031
Monitoraggio	-€3.085	-€8.441	-€1.507	-€1.501
Eventi	-€345	-€345	€-7.213	-€4.467
<b>Utilità incrementale</b>	<b>0,1398</b>	<b>0,1398</b>	<b>0,6181</b>	<b>0,6593</b>
<b>ICER</b>	<b>€7.257</b>	<b>DOMINANTE</b>	<b>DOMINANTE</b>	<b>DOMINANTE</b>

FIGURA 2



la probabilità di costo efficacia di rivaroxaban. In particolare, ad un valore di WTP pari a € 34.000, la probabilità di costo-efficacia è pari al 95%.

#### Sottogruppo 1: Rivaroxaban vs warfarin in pazienti con INR instabile

La PSA, nell'ambito del primo sottogruppo di pazienti, ha dimostrato che i risultati sono robusti in quanto rivaroxaban è dominante nel 99,8% delle 500 simulazioni (Tabella 17). Difatti, andando a osservare lo scatterplot (Figura 5), appare evidente come quasi il totale delle simulazioni ricadono nel quarto quadrante (rivaroxaban dominante).

#### Sottogruppo 2: Rivaroxaban vs ASA

Anche nell'ambito del secondo sottogruppo (rivaroxaban vs ASA), la PSA dimostra che i risultati sono robusti in quanto rivaroxaban è l'alternativa dominante nel 89,8% delle simulazioni e costo-efficace nel 8% delle simulazioni (Tabella 18), come peraltro raffigurato all'interno dello scatterplot (Figura 6).

#### Sottogruppo 3: Rivaroxaban vs no trattamento

Nell'ambito del terzo sottogruppo preso in esame, la PSA ha dimostrato che i risultati

TABELLA 16

RISULTATI PSA (RIVAROXABAN VS WARFARIN)				
	DOMINANTE	COSTO-EFFICACE	INFERIORE	DOMINATO
ICUR	4,0%	95,8%	0,0%	0,2%

FIGURA 3

SCATTERPLOT

C/E Plot

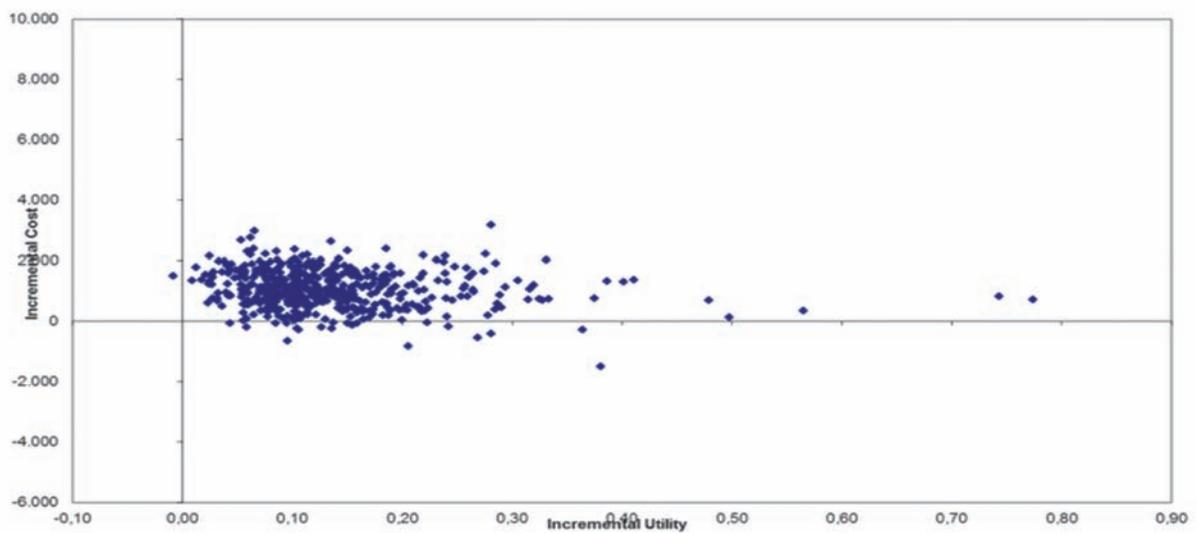


FIGURA 4

CURVA DI ACCETTABILITÀ DI COSTO EFFICACIA (RIVAROXABAN VS WARFARIN)

CEAC - QALY

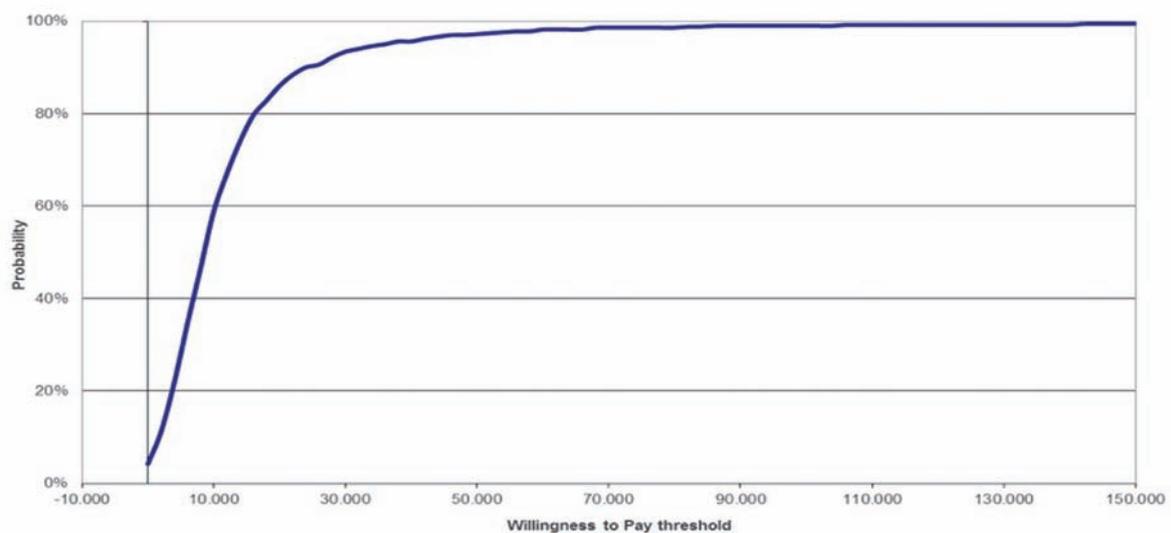


TABELLA 17

RISULTATI PSA				
	DOMINANTE	COSTO-EFFICACE	INFERIORE	DOMINATO
ICUR	99,8%	0,0%	0,2%	0,0%

FIGURA 5

SCATTERPLOT

C/E Plot

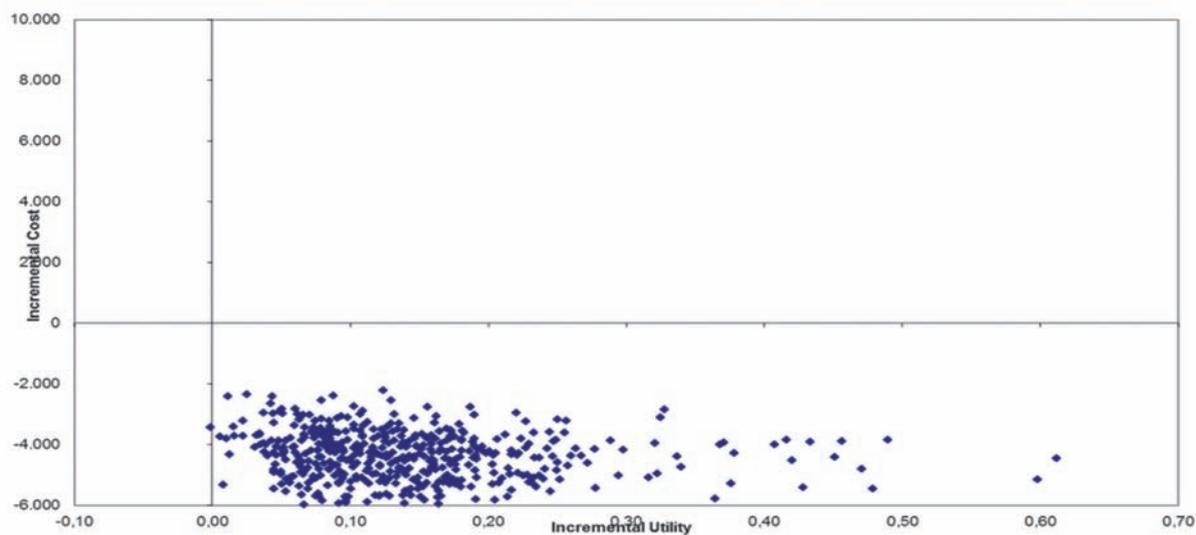


TABELLA 18

RISULTATI PSA				
	DOMINANTE	COSTO-EFFICACE	INFERIORE	DOMINATO
ICUR	89,8%	8%	0,2%	2%

FIGURA 6

SCATTERPLOT

C/E Plot

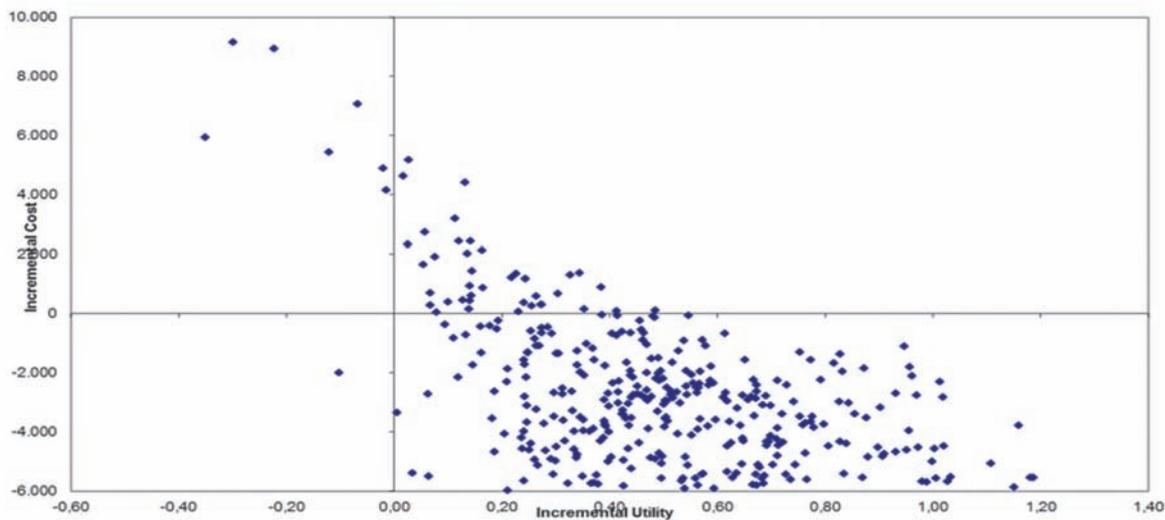
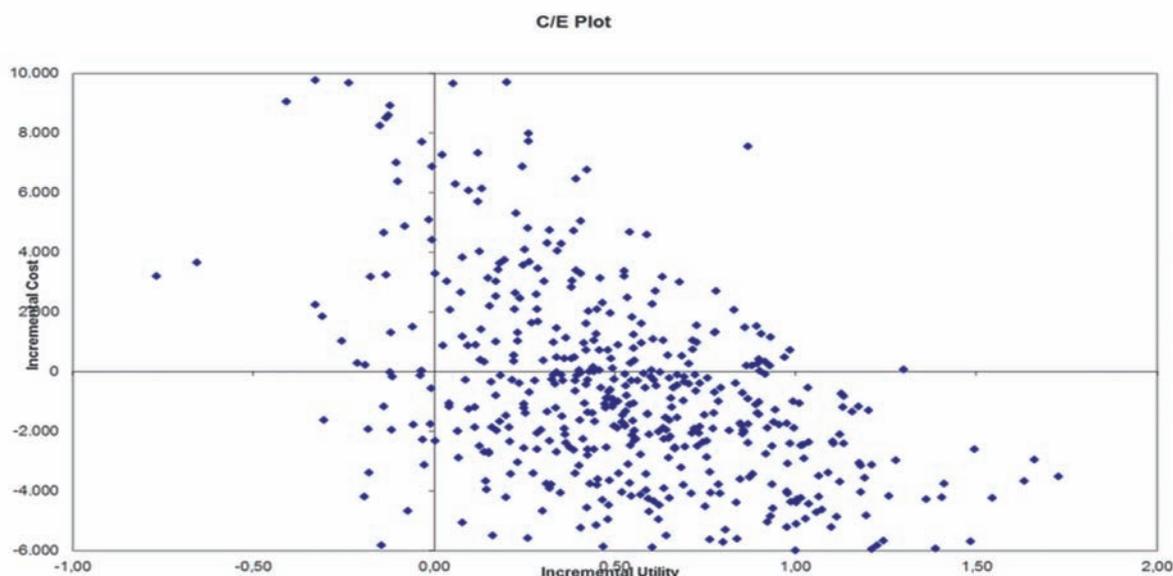


TABELLA 19

RISULTATI PSA (TERZO SOTTOGRUPPO)				
	DOMINANTE	COSTO-EFFICACE	INFERIORE	DOMINATO
ICUR	63,4%	26,8%	3,2%	6,6%

FIGURA 7

COST-EFFECTIVENESS PLOT



del caso base possono essere considerati sufficientemente robusti in quanto rivaroxaban è dominante nel 63,4% delle simulazioni (Tabella 19), risultati che sono graficamente rappresentati in figura 7.

#### Analisi di Budget impact

Nell'ambito di tale sezione, si sono confrontati due scenari (senza rivaroxaban e con rivaroxaban), in modo da poter analizzare come l'introduzione di rivaroxaban all'interno del contesto nazionale e regionale influisca sul numero di eventi, complicanze e costi secondo la prospettiva del SSN, entro un orizzonte temporale di tre anni.

Nell'ambito del primo scenario (SENZA rivaroxaban), i pazienti sono trattati secondo l'attuale pratica clinica (pazienti non trattati, trattati con VKA, trattati con antiaggreganti piastrinici) mentre, nell'ambito del secondo scenario (CON rivaroxaban), si suppone che percentuali crescenti di pazienti saranno trattate con rivaroxaban.

#### Metodi e Assunzioni

Per quanto riguarda la popolazione eleggibile al trattamento con rivaroxaban, per l'analisi è stata considerata quella a "maggior bisogno medico non soddisfatto" tra la popolazione di pazienti con indicazione al trattamento: pazienti non trattati in modo appropriato in quanto, nonostante l'indicazione a ricevere la terapia anticoagulante orale, non ricevono tale terapia (i.e. pazienti trattati con antiaggreganti e pazienti non trattati) e pazienti in terapia con warfarin ma con INR instabile. Sulla base dei dati riportati in letteratura, si stimano complessivamente 324.821 soggetti (si veda figura 8).

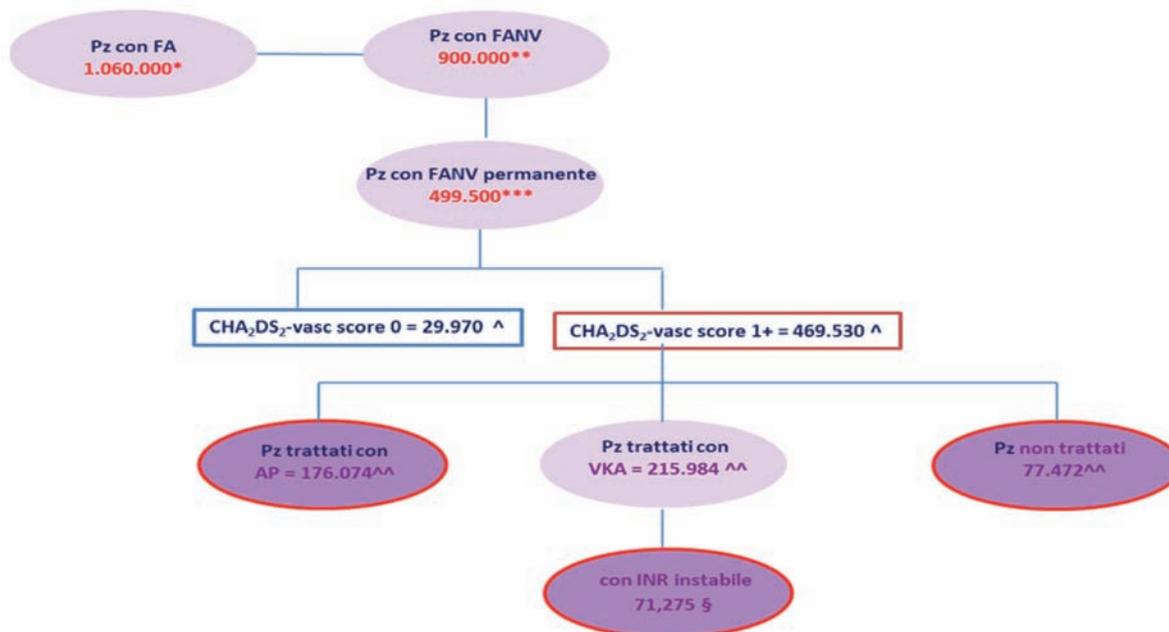
L'impatto di rivaroxaban è stato stimato nella popolazione sopra descritta confrontando esiti e costi nei due scenari "CON rivaroxaban" vs "SENZA rivaroxaban".

Il confronto si basa sulle seguenti assunzioni:

- un aumento annuale di pazienti del 2% [31];
- nello scenario "con rivaroxaban": percentuali di pazienti trattati con il

FIGURA 8

POPOLAZIONE ELEGGIBILE AL TRATTAMENTO CON RIVAROXYABAN IN ITALIA  
"POPOLAZIONE A MAGGIOR BISOGNO MEDICO NON SODDISFATTO"



AP= antiaggreganti piastrinici

\*Proiezione sulla popolazione italiana residente al 1° gennaio 2011 (dati ISTAT) dei dati di epidemiologia del Sistema epidemiologico della regione Veneto – Epidemiologia della FA - (Fonte: Informazione Epidemiologia salute Anno VI – numero 4 – dicembre 2009)

\*\*85% di casi di FA non valvolare (Levy S. et al. Circulation 1999; 99: 3028-35)

\*\*\*55,5% di casi di FA permanente (Zoni-Berisso M. et al. Am J Cardiol 2013; 111: 705-711)

^ 6% dei pazienti con CHA2DS2-vasc score = 0 (Friberg L. et al. European Heart J 2012; 33: 1500-1510)

^^ 37,5% dei pazienti sono trattati con AP, 46% con warfarin, 16,5% non sono trattati (Zoni-Berisso M. et al. Am J Cardiol 2013; 111: 705-711)

§ 33% dei pazienti trattati con warfarin non ha un adeguato controllo dell'INR (Morelli FB et al. Rivista SIMG n. 6, dicembre 2008)

nuovo farmaco crescenti e pari all' 8% nel primo anno, 20% nel secondo anno e 30% nel terzo anno.

- nello scenario "senza rivaroxaban":
  - le percentuali di pazienti trattati sono tratte dalla reale pratica clinica documentata;
  - tali percentuali si modificano solo per effetto dell'inserimento di rivaroxaban e restano pertanto costanti nel tempo nel gruppo "SENZA rivaroxaban".

Le complicanze prese in esame sono state:

- Ictus (ischemico + emorragico)
- Embolia sistemica (SE)
- Infarto del miocardio
- Sanguinamenti extra-cranici maggiori
- Sanguinamenti extra-cranici minori

Nelle tabelle 20 e 21 si riportano i tassi di rischio e mortalità di ciascun evento in assenza di trattamento.

Nella seguente tabella si riporta il tasso

di ciascun evento nei pazienti trattati con antiaggreganti, warfarin e rivaroxaban. Questo è stato calcolato a partire dai risultati della network meta-analisi (si veda sezione "Dat di efficacia e sicurezza").

Il trattamento degli eventi e la terapia farmacologica sono stati quantificati facendo riferimento agli stessi dati impiegati nell'analisi di costo-efficacia.

I costi associati al monitoraggio dei pazienti sono stati valorizzati sulla base delle tariffe nazionali più recenti [22] e assumendo una frequenza del monitoraggio pari a 1 controllo settimanale per i pazienti in terapia con warfarin (trattandosi di pazienti con INR instabile) e a 1 visita annuale per i pazienti in trattamento con rivaroxaban.

Infine è stata condotta un'analisi di scenario sui parametri a maggiore variabilità: frequenza del monitoraggio, costi del monitoraggio, costo della terapia con rivaroxaban.

TABELLA 20

TASSI DI RISCHIO IN ASSENZA DI TRATTAMENTO		
EVENTO	TASSO	FONTI
Ictus ischemico	6.1% <sup>a</sup>	Friberg et al. European Heart J 2012; 33:1500-1510 [32]
Ictus emorragico	0.12%	Lancet 1993; 342(8882):1255-62 [11]
Embolia sistemica	1.02% <sup>b</sup>	Arch Intern Med 1994; 154(13): 1449-57 [7]
Infarto del miocardio	1.96%	J Int Med 2003; 254: 95-101 [12]
Sanguinamenti extra-cranici maggiori	0.46%	Lancet 1993; 342(8882):1255-62 [11]
Sanguinamenti extra-cranici minori	2.42%	Lancet 1993; 342(8882):1255-62 [11]

<sup>a</sup>Rischio medio ponderato in pazienti con FA e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-vasc<sub>2</sub>; il 59% degli ictus ischemici è maggiore (Hylek EM et al. N Engl J Med 2003; 349:1019-26); <sup>b</sup>Rischio medio ponderato in pazienti a rischio medio/alto

TABELLA 21

TASSI DI MORTALITÀ		
EVENTO	MORTALITÀ	FONTI
Ictus ischemico maggiore	12.6%	Trial Rocket AF [6]
Ictus emorragico	40%	Trial Rocket AF [6]
Embolia sistemica	0%	Chest 1992; 102: 538S [33]
Infarto del miocardio	10%	Hoit BD et al Circulation 1986; 74: 712 [34]
Sanguinamenti extra-cranici maggiori	0.0%	Assunzione
Sanguinamenti extra-cranici minori	0%	Assunzione

TABELLA 22

TASSO DI EVENTI PER I DIVERSI GRUPPI DI TRATTAMENTO			
	ANTIAGGREGANTI	WARFARIN	RIVAROXABAN
Ictus (ischemico+emorragico)	4,6%	2,2%	1,9%
Embolia sistemica	1.2%	0,5%	0,1%
Infarto del miocardio	0,8%	0,6%	0,5%
Sanguinamenti minori	2,7%	5,1%	5,1%
Sanguinamenti extra cranici maggiori	1,4%	1,6%	1,8%

## RISULTATI

Per quel che riguarda il numero di eventi nei tre anni di riferimento, di seguito si riportano i risultati ottenuti. Ciò che emerge dall'analisi è che l'introduzione di rivaroxaban consentirebbe di ridurre gli eventi di ictus, embolia sistemica e infarto del miocardio in maniera crescente dal primo anno del suo ingresso nel mercato. Occorre tuttavia considerare che l'aumento dei sanguinamenti osservato è soprattutto legato al fatto che all'interno dell'analisi sono stati inclusi anche

i pazienti non sottoposti ad alcuna terapia anticoagulante e che hanno pertanto un rischio di sanguinamento di base inferiore ai pazienti trattati sia con rivaroxaban che con warfarin o acido acetilsalicilico.

Relativamente all'impatto economico osservato entro l'orizzonte temporale di tre anni, come riportato nella seguente tabella e in Figura 9, l'introduzione di rivaroxaban all'interno del panorama nazionale consentirebbe un risparmio di risorse a carico del SSN, nonostante si registri un incremento della spesa farmaceutica. Ciò appare ascrivibile alla riduzione della spesa per il trattamento dei

TABELLA 23

DIFFERENZA EVENTI "SCENARIO CON RIVAROXABAN" VS "SCENARIO SENZA RIVAROXABAN"			
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
Ictus (ischemico + emorragico)	-642	-1.636	-2.504
Embolia sistemica	-210	-536	-820
Infarto del miocardio	-165	-420	-642
Sanguinamenti minori	440	1.123	1.717
Sanguinamenti extra-cranici maggiori	163	417	637

TABELLA 24

TOTALE DIFFERENZA COSTI (SCENARIO CON RIVAROXABAN VS SCENARIO SENZA)			
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
EVENTI	-€10,678,560	-€28,518,465	-€46,235,290
MONITORAGGIO	-€11,214,548	-€29,940,744	-€43,753,560
FARMACI	€15,327,387	€39,084,836	€57,403,418
TOT	-€6,565,721	-€19,374,373	-€32,585,432

principali eventi considerati (Tabella 24).

Al fine di valutare la robustezza dei risultati, è stata condotta un'analisi di scenario sui seguenti parametri critici:

- costo/die rivaroxaban (€1.80);
- frequenza del monitoraggio (1 ogni 10 gg);
- costo del monitoraggio (-25%).

Tale analisi conferma la robustezza dei risultati del caso base. Difatti, è possibile notare che l'introduzione di rivaroxaban all'interno del contesto nazionale comporterebbe un risparmio di risorse per il SSN.

È stata condotta un'ulteriore analisi di budget impact a livello regionale, al fine di analizzare l'impatto economico associato all'introduzione di rivaroxaban all'interno delle diverse Regioni. In Appendice A sono presentati i risultati di tale analisi.

## CONCLUSIONI

Il presente capitolo illustra i risultati dell'analisi di costo-efficacia e di impatto di budget di rivaroxaban nel trattamento della FANV.

L'analisi di costo-efficacia ipotizza un campione di soggetti adulti di età pari a 73 anni in un orizzonte temporale di 30 anni (o lifetime) condotta nella prospettiva del SSN. La popolazione inclusa nel caso base è costituita da pazienti con FANV e con

moderato/alto rischio di ictus. Il caso base confronta rivaroxaban 20mg, somministrato una volta al giorno verso warfarin, target INR 2.5, 5 mg, una volta al giorno. Inoltre, sono state condotte tre ulteriori analisi economiche per tre differenti sottogruppi di interesse: rivaroxaban vs warfarin nel gruppo di soggetti con scarso controllo dell'INR e dunque di difficile gestione che comportano pertanto un elevato impiego di risorse; rivaroxaban vs ASA e rivaroxaban vs nessun trattamento e cioè in sottogruppi di pazienti con trattamento potenzialmente inappropriato e non adeguata protezione dal rischio di ictus.

I risultati mostrano che rivaroxaban è una terapia costo-efficace nell'ambito del caso base (circa € 7.300/QALY) mentre risulta dominante in tutti i sottogruppi analizzati. È importante notare che questi risultati sono stati ottenuti sovrastimando il prezzo di rivaroxaban in quanto non è noto lo sconto al SSN previsto per questo prodotto. Tali risultati possono essere considerati robusti, come confermato dalle analisi di sensibilità probabilistica e univariata condotte sui principali parametri critici. In particolare, dall'analisi probabilistica, risulta che rivaroxaban è costo-efficace nel 95.8% dei casi rispetto a warfarin. La curva di accettabilità, che rappresenta la disponibilità a pagare (Willingness to Pay) da parte del Terzo Pagante, evidenzia difatti che, in

FIGURA 9

TOTALE DIFFERENZA COSTI SCENARIO "CON RIVAROXABAN" VS SCENARIO "SENZA RIVAROXABAN" (MLN €)

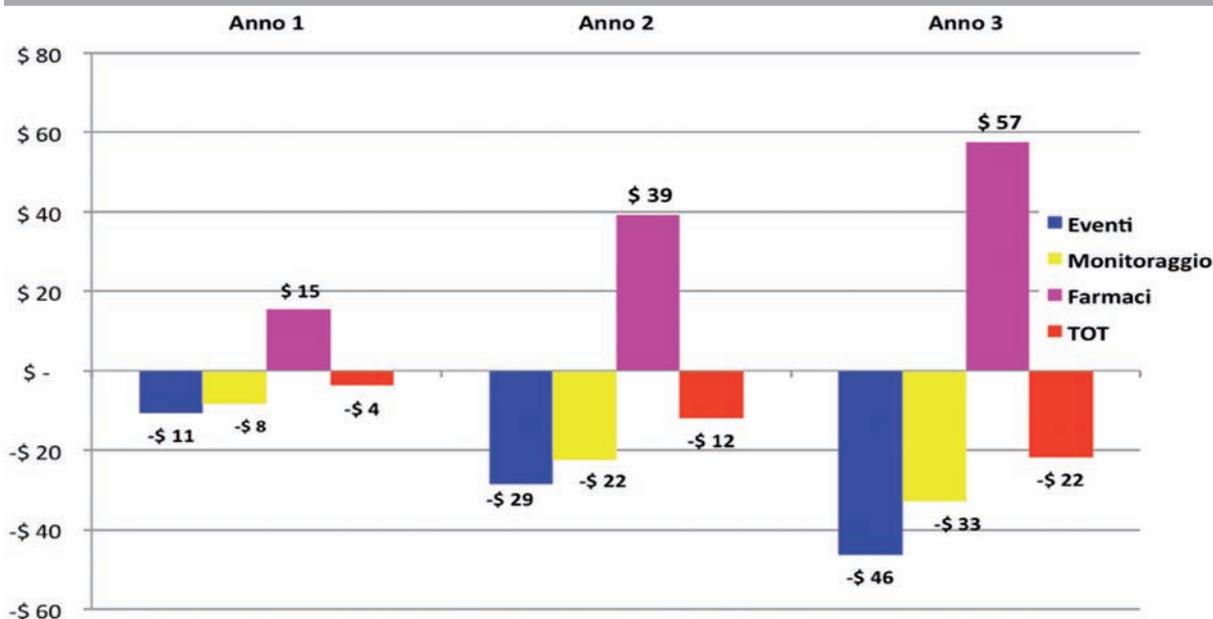


TABELLA 25

ANALISI DI SCENARIO			
DIFFERENZA COSTI TOTALI			
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
COSTO/DIE RIVAROXABAN: 1.8 €	-€8,614,431	-€24,598,584	-€40,578,474
FREQUENZA DEL MONITORAGGIO (1 VOLTA OGNI 10 GIORNI PER I PAZIENTI CON INR INSTABILE)	-€2,949,902	-€10,154,035	-€18,478,314
COSTO DEL MONITORAGGIO (-25%)	-€3,762,084	-€11,889,187	-€21,647,042

corrispondenza di un valore di WTP pari a € 34.000, la probabilità per rivaroxaban di essere costo-efficace è del 95%.

Tali risultati risultano peraltro confrontabili con analisi condotte in UK, Spagna, Slovacchia e Grecia. Per quanto riguarda UK, l'Health Technology Appraisal del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [35], mostra che rivaroxaban è costo efficace nei confronti di warfarin con un'ICER tra £2.870 e £29.500 per QALY guadagnati, in quanto al di sotto della soglia di accettabilità stabilita dal NICE (£20.000-£30.000) [36]. Tali risultati sono confermati dalle analisi di sensibilità.

In Spagna, l'analisi di costo-efficacia [37] mostra che l'ICER di rivaroxaban, confrontato con acenocumarolo è di €11.274/QALY. Nei pazienti

con INR poco controllato l'ICER è risultato invece di €2.144/QALY. L'analisi probabilistica ha indicato un'elevata probabilità per rivaroxaban di essere costo-efficace, considerandoun valore soglia pari a €30.000/QALY.

Psenkova e colleghi [38] hanno dimostrato che rivaroxaban in Slovacchia è un'alternativa costo-efficace rispetto a warfarin con un'ICER di €17.432/QALY, come confermato dalle analisi di sensibilità. In Grecia, Kourlaba et al [39] hanno mostrato che rivaroxaban è costo-efficace nei confronti di acenocumarolo con un ICER di €4.517/QALY guadagnato. L'analisi probabilistica ha indicato un'elevata probabilità per rivaroxaban di essere costo-efficace ad una soglia di disponibilità a pagare di €30.000-€40.000/QALY.

L'analisi di budget impact, condotta dalla prospettiva del SSN mostra che l'introduzione di rivaroxaban all'interno del mercato nazionale e regionale comporterebbe, sin dal primo anno della sua introduzione, una riduzione dei costi totali a carico del SSN nonché del numero ictus per i pazienti. Dall'analisi si evince infatti che l'aumento della spesa farmaceutica risulta più che compensato dal risparmio associato agli eventi evitati e ad un ridotto monitoraggio dell'INR.

Alla luce delle analisi sopra descritte, è possibile sostenere che rivaroxaban rappresenterebbe una fonte di potenziale risparmio per il SSN. Il principale vantaggio associato alla presente valutazione economica è legato al fatto che vengono riportate valutazioni per sottogruppi di pazienti a maggior bisogno

clinico attualmente non soddisfatto dalle terapie correnti, aspetto che appare riflettere in maniera più reale l'attuale stato dell'arte e il possibile impatto dell'introduzione di rivaroxaban. Gli scenari in cui rivaroxaban è confrontato con acido acetilsalicilico e nessun trattamento possono infatti essere considerati scenari real world in quanto i soggetti affetti da FA sono spesso sottoposti a terapia con acido acetilsalicilico oppure a nessuna terapia. Con riferimento a tali gruppi di pazienti, le valutazioni economiche hanno dimostrato che l'impiego di rivaroxaban nell'ambito del trattamento di tali sottogruppi risulta essere l'alternativa dominante (in quanto più efficace e meno costosa per il SSN).

## Bibliografia

- [1] Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042-6.
- [2] Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004 Mar;90(3):286-92.
- [3] McBride D, Mattenklott AM, Willich SN, Bruggenjürgen B. The Costs of Care in Atrial Fibrillation and the Effect of Treatment Modalities in Germany. *Value Health* 2008 Jul 24.
- [4] Ericson et al. Atrial fibrillation: the cost of illness in Sweden. *Eur J Health Econ* 2010.
- [5] Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health* 2006 Sep;9(5):348-56.
- [6] ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010 Mar;159(3):340-347.
- [7] Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994 Jul 11;154(13):1449-57.
- [8] Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003 Sep 11;349(11):1019-26.
- [9] Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A Risk Score for Predicting Stroke or Death in Individuals with New-Onset Atrial Fibrillation in the Community: The Framingham Heart Study. *J Am Med Assoc* 2003;290(8):1049-56.
- [10] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98: 946-952.
- [11] EAFT. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993 Nov 20;342(8882):1255-62.
- [12] Edvardsson N, Juul-Møller S, Ombus R, Pehrsson K. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003;254:95-101.
- [13] Oxford Outcomes. 7 May 2011.
- [14] Istat. Health for all - Italia. Disponibile on line da <http://www.istat.it/sanita/Health/>.
- [15] Marini C, De SF, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005 Jun;36(6):1115-9.
- [16] Eckman MH, Levine HJ, Pauker SG. Decision analytic and cost-effectiveness issues concerning anti-coagulant prophylaxis in heart disease. *Chest* 1992 Oct;102(4 Suppl):538S-49S.

- [17] Scardi et al. Nuovi modelli operativi per la gestione della profilassi anticoagulante. *Arch Chest Dis* 2002; 58: 1, 64-9.
- [18] Decreto Ministero della Salute 18 ottobre 2012
- [19] Capri et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with fondaparinux in patients undergoing major orthopaedic surgery in Italy: a cost-effectiveness analysis. *Internal and Emergency Medicine*, 2010, 5:33-40 2010.
- [20] Lucioni C, Mazzi S, Micieli G, Sacchetti ML, Toni D. Valutazione economica del trattamento con alteplase di pazienti con ictus ischemico in fase acuta, con riferimento all'Italia. *Pharmacoeconomics* 2010 Jul 1.
- [21] Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med*. 2001;111:130-139.
- [22] Ministero della salute – Decreto 18 ottobre 2012 – GU n. 23 del 28 gennaio 2013.
- [23] Berto P et al. *Pharmacoeconomics – Italian Research Articles* 2010; 12(1):33-50.
- [24] Kind P. UK population norms for EQ-5D. The Centre for Health Economics, University of York; 1999
- [25] Robinson A, Thomson R, Parkin D, Sudlow M, Eccles M. How patients with atrial fibrillation value different health outcomes: a standard gamble study. *J Health Serv Res Policy* 2001 Apr;6(2):92-8.
- [26] Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med* 1996 Sep 9;156(16):1829-36.
- [27] Hallan S, Asberg A, Indredavik B, Wideroe TE. Quality of life after cerebrovascular stroke: a systematic study of patients' preferences for different functional outcomes. *J Intern Med* 1999 Sep;246(3):309-16.
- [28] Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics* 2006;24(10):1021-33.
- [29] Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. *J Am Med Inform Assoc* 1997 Jan;4(1):49-56.
- [30] Haacke C, Althaus A, Spottke A, Siebert U, Back T, Dodel R. Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements. *Stroke* 2006 Jan;37(1):193-8.
- [31] Go AS. Et al. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
- [32] Friberg et al. *European Heart J* 2012; 33:1500-1510.
- [33] Eckman MH, Levine HJ, Pauker SG. Decision analytic and cost-effectiveness issues concerning anticoagulant prophylaxis in heart disease. *Chest* 1992 Oct;102(4 Suppl):538S-49S.
- [34] Hoit BD, Gilpin EA, Hennin H, Maisel AA, Dittrich H, Carlisle J, et al. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. *Circulation* 1986;74:712-21.
- [35] NICE, Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. Technology appraisal guidance 256. May 2012.
- [36] McCabe et al. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):733-44.
- [37] Restovic et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus acenocumarol in the stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the spanish setting. *Value in Health*. 15 (2012). Abstract: PCV72.
- [38] Psenkova et al. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: costutility analysis of rivaroxaban versus warfarin in Slovakia. *Value in Health*. 15 (2012). Abstract: PCV73.
- [39] Kourlaba et al. Economic evaluation of rivaroxaban in stroke prevention among patients with atrial fibrillation in Greece. *Value in Health*. 15 (2012). Abstract: PCV49.



# La gestione della TAO con i nuovi farmaci anticoagulanti orali: una nuova frontiera

*Silvio Capizzi, Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero, Chiara Cadeddu, Flavia Kheiraoui, Agostino Mancuso, Chiara De Waure, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi*

## INTRODUZIONE

Nonostante sia trascorso oltre mezzo secolo dalla loro introduzione nell'uso clinico, i cumarinici, farmaci anti-vitamina K (VKA) di cui fanno parte il warfarin e l'acenocumarolo, rappresentano ancora la classe di anticoagulanti orali (AO) di riferimento nella prevenzione del tromboembolismo venoso ed arterioso, in particolare nei pazienti con fibrillazione atriale (FA), protesi valvolari e trombosi ventricolare sinistra.

A fronte della loro elevata efficacia nella profilassi cardioembolica, tuttavia, i VKA sono caratterizzati da numerose limitazioni, soprattutto a causa dei loro effetti farmacocinetici e farmacodinamici non prevedibili e della necessità del monitoraggio routinario dei fattori della coagulazione, aspetti questi che ne rendono difficoltoso l'impiego nella pratica clinica. Infatti, molti pazienti con FA o non ricevono alcun trattamento anticoagulante orale (TAO), nonostante l'indicazione ad eseguirlo, oppure vengono trattati ma la qualità dell'anticoagulazione spesso non è soddisfacente [1].

Nel capitolo, allo scopo di delineare i benefici ed i limiti dei VKA nella profilassi tromboembolica della FA e le nuove prospettive di trattamento con i nuovi farmaci AO, verranno affrontati i seguenti temi:

- le principali caratteristiche della TAO con VKA e dei pazienti in trattamento;
- le procedure per la gestione dei pazienti in TAO con VKA;
- il contesto organizzativo e i Centri di Sorveglianza della TAO;
- i nuovi farmaci AO nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FANV.

## PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLA TAO CON VKA E DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO

La TAO costituisce un trattamento di

grande e crescente importanza per la cura e la prevenzione delle malattie trombotiche e della patologia vascolare in genere. È un trattamento salvavita, indispensabile e non sostituibile in numerose condizioni cliniche, di durata prolungata, spesso per tutta la vita.

La patologia che più frequentemente richiede la TAO è la FA, che rappresenta anche l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica [2].

In relazione alla patologia sottostante, la FA può essere classificata in una forma valvolare o reumatica e in una non valvolare (FANV). Quest'ultima rappresenta attualmente la forma di gran lunga più frequente, in quanto la valvulopatia reumatica è una malattia ormai in declino nei Paesi occidentali e di raro riscontro nella pratica clinica quotidiana [3].

Si stima che la FANV rappresenti l'85% di tutti i casi di FA [4].

La prevalenza della FANV nella popolazione generale è di circa l'1-2% [5] e si stima che in Italia ne siano affette circa 900.000 persone [6].

La prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età: un studio condotto in Veneto su una popolazione di pazienti con età >65 anni ha mostrato una prevalenza del 4.2% tra 65 e 74 anni, del 9.4% tra 75 e 84 anni e del 17% negli soggetti d'età ≥85 anni [7].

Nello studio Framingham, l'incidenza della FANV è risultata di circa lo 0.2% per anno [8]. Sulla base di questo dato, in Italia si può stimare che il numero di nuovi casi di FANV sia di circa 120.000 ogni anno.

La prevalenza e l'incidenza della FANV stanno aumentando nel tempo, verosimilmente a causa dei seguenti motivi:

- crescita consistente della popolazione mondiale;
- invecchiamento rapido della stessa, con notevole incremento del numero delle persone anziane che notoriamente sono a maggior rischio di sviluppare l'aritmia;

- allungamento della sopravvivenza dei soggetti affetti da condizioni cliniche strettamente correlate alla FANV (ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e coronaropatia) [9].

La FANV comporta un aumento del rischio di morte di 1.5-1.9 volte rispetto alla popolazione senza FANV, prevalentemente a seguito di fenomeni tromboembolici sistemici [10]. Inoltre il 70% dei casi gli emboli, a partenza da trombosi dell'atrio sinistro o dell'auricola sinistra, interessano la circolazione cerebrale, dando luogo a ictus di solito estesi, gravati da un'elevata mortalità in fase acuta e con esiti spesso invalidanti [11].

La FANV è responsabile fino a un quarto di tutti i casi di ictus [12], il cui rischio aumenta con l'età [13]. Inoltre, gli stroke dovuti a FANV comportano una prognosi peggiore, con una maggiore prevalenza di invalidità a distanza [14,15]. La FANV è anche un significativo fattore di rischio per la ricorrenza dell'ictus [16].

In considerazione dell'aumentato rischio di mortalità e di eventi ischemici cerebrovascolari, appare evidente l'importanza di procedere ad una corretta valutazione del profilo di rischio tromboembolico nei pazienti con FANV, in modo da attuare un adeguato trattamento di

prevenzione farmacologica [1,17,18].

Una scala molto utilizzata nella pratica clinica per la sua facilità di applicazione è l'indice per la stratificazione del rischio di ictus CHADS<sub>2</sub> (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes Mellitus, Stroke [Doubled]), che assegna un punteggio in funzione della presenza dei fattori di rischio mostrati in Tabella 1 [19]. In questo modo, stratificando il rischio tromboembolico correlato alla FANV in base allo score CHADS<sub>2</sub>, si otterrà un raccomandazione sul tipo di terapia da prescrivere (antiaggregante o anticoagulante) (Tabella 2).

In considerazione dei limiti connessi allo score CHADS<sub>2</sub>, che tende a sottostimare il numero di pazienti a rischio di ictus, è stato sviluppato nelle linee guida ESC del 2010 [20], il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc che, come descritto nel capitolo 3, viene calcolato in modo simile all'indice CHADS<sub>2</sub> ma adottando alcune modifiche in relazione agli ulteriori parametri inseriti per il suo calcolo.

Inoltre, nell'aggiornamento del 2012 delle sopracitate linee guida [21], si suggerisce di limitare l'uso della terapia antiaggregante piastrinica ai soli pazienti che rifiutano la terapia anticoagulante e, nei pazienti in cui la terapia anticoagulante orale è raccomandata

TABELLA 1

FATTORI DI RISCHIO CONSIDERATI NELLO SCORE CHADS <sub>2</sub>		
C	Insufficienza cardiaca congestizia	= 1 punto
H	Iipertensione arteriosa (o terapia anti-ipertensiva)	= 1 punto
A	Età >75 anni	= 1 punto
D	Diabete mellito	= 1 punto
S	Precedente ictus/TIA	= 2 punto

Tratto da: Morelli FB, Mandelli PM, Venturini M, Granati Allori A, Giustini S. La gestione dei pazienti in terapia anticoagulante orale in Medicina Generale e lo score CHADS<sub>2</sub>: una revisione fra pari. Rivista SIMG n 6, dicembre 2008.

TABELLA 2

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO CORRELATO ALLA FANV E INDICAZIONE ALLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE/ANTICOAGULANTE IN BASE ALLO SCORE CHADS <sub>2</sub>		
SCORE	RISCHIO*	TERAPIA ANTICOAGULANTE
0	Basso	ASA
1-2	Moderato	ASA o warfarin
3+	Alto	warfarin

Tratto da: Morelli FB, Mandelli PM, Venturini M, Granati Allori A, Giustini S. La gestione dei pazienti in terapia anticoagulante orale in Medicina Generale e lo score CHADS<sub>2</sub>: una revisione fra pari. Rivista SIMG n 6, dicembre 2008.

(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 1$ ), di preferire i nuovi anticoagulanti orali al warfarin. Nessuna terapia antitrombotica è raccomandata invece nei pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score = 0.

Per la stima del rischio emorragico si raccomanda l'utilizzo dell'HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile International Normalized Ratio, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly), sistema a punteggio basato sulla presenza di: ipertensione arteriosa, alterazioni della funzionalità renale ed epatica, precedente ictus o evento emorragico, scarso controllo dell'INR, età >65 anni e concomitante assunzione di altri farmaci o alcool [22].

Il temuto rischio emorragico della TAO a dosi piene (range INR 2.0-3.0), soprattutto nei pazienti più anziani, e la sostanziale inefficacia del warfarin a basse dosi, hanno giustificato l'interesse degli studi sui farmaci antiaggreganti. Tuttavia, l'efficacia dell'aspirina nella prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da FANV ad elevato rischio tromboembolico è complessivamente modesta e controversa [23] e la TAO si è dimostrata più efficace della terapia antiaggregante piastrinica [24]. Ciononostante, i problemi della TAO sono numerosi e sono caratterizzati soprattutto dal rischio emorragico e da numerose difficoltà logistiche, che ne determinano un sottoutilizzo.

La revisione sistematica di Ogilvie et al. del 2011 [25] sull'utilizzo degli AO nei pazienti con FA ha evidenziato che:

- tra i pazienti a basso rischio tromboembolico: il 34% non riceve alcun trattamento, il 29% è in terapia antiaggregante piastrinica e il 37% è in terapia con VKA;
- tra i pazienti a rischio tromboembolico moderato: il 24% non riceve alcun trattamento, il 31% è in terapia antiaggregante piastrinica e il 45% è in terapia con VKA;
- tra i pazienti ad alto rischio tromboembolico: il 13% non riceve alcun trattamento, il 30% è in terapia antiaggregante piastrinica e il 58% è in terapia con VKA (Figura 1).

La survey di Mazzaglia et al del 2010 [26] sul management della FA con farmaci antitrombotici nell'ambito della Primary Care ha evidenziato che (Figura 2):

- l'uso di farmaci antiaggreganti presenta un incremento significativo nelle fasce

più a rischio di ictus (20.8% in pazienti con score 0, 31.7% in pazienti con score 1; 35.9% in pazienti con score 2; 39.4% in pazienti con score 3; 39.3% in pazienti con score 4+);

- non si registra un analogo incremento relativamente all'uso di AO, che anzi appaiono meno utilizzati proprio nella fascia di pazienti a più alto rischio di ictus;
- si osserva una variabilità considerevole nella prescrizione di farmaci: gli AO sono stati prescritti al 25.8% dei pazienti a più basso rischio, viceversa il 31% dei pazienti a più alto rischio non riceve alcuna trattamento antitrombotico;
- nel complesso, al 37.2% dei pazienti non è stato prescritto alcun farmaco antitrombotico, al 30.7% è stato prescritto un antiaggregante, al 26.6% un AO e al 5.5% entrambi i trattamenti.

In una metanalisi di Baker et al. del 2009 [27] la percentuale dei pazienti eleggibili al trattamento con warfarin che sono stati effettivamente trattati è risultata del 48%.

In uno studio italiano di Ageno et al. del 2001 [28] soltanto il 19% dei pazienti con FA e pregresso ictus/TIA risultava in trattamento con warfarin. Inoltre, è stato documentato un differente sottoutilizzo della TAO nei vari dipartimenti clinici, con una percentuale di pazienti non anticoagulati pari al 4.3% nei reparti di Cardiologia e al 42% nei reparti di Medicina Interna.

## LE PROCEDURE PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI IN TAO CON VKA

I VKA non possono essere somministrati a dosi fisse come avviene per altri farmaci. Ogni paziente richiede una dose personalizzata per il raggiungimento del livello di anticoagulazione desiderato. Quest'ultimo deve poi essere mantenuto all'interno di un corretto range terapeutico attraverso un controllo a lungo termine che richiede la convergenza di molteplici attività cliniche, laboratoristiche ed educazionali.

Questa situazione ha posto la necessità per i pazienti in terapia con VKA di essere frequentemente controllati nei loro valori di INR.

Se si considera che il 70% dei pazienti affetti da FANV ha più di 65 anni, con un'età mediana di 75 anni [29], si comprendono le difficoltà cui vanno incontro questi pazienti

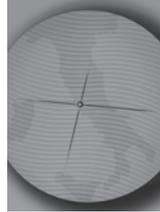
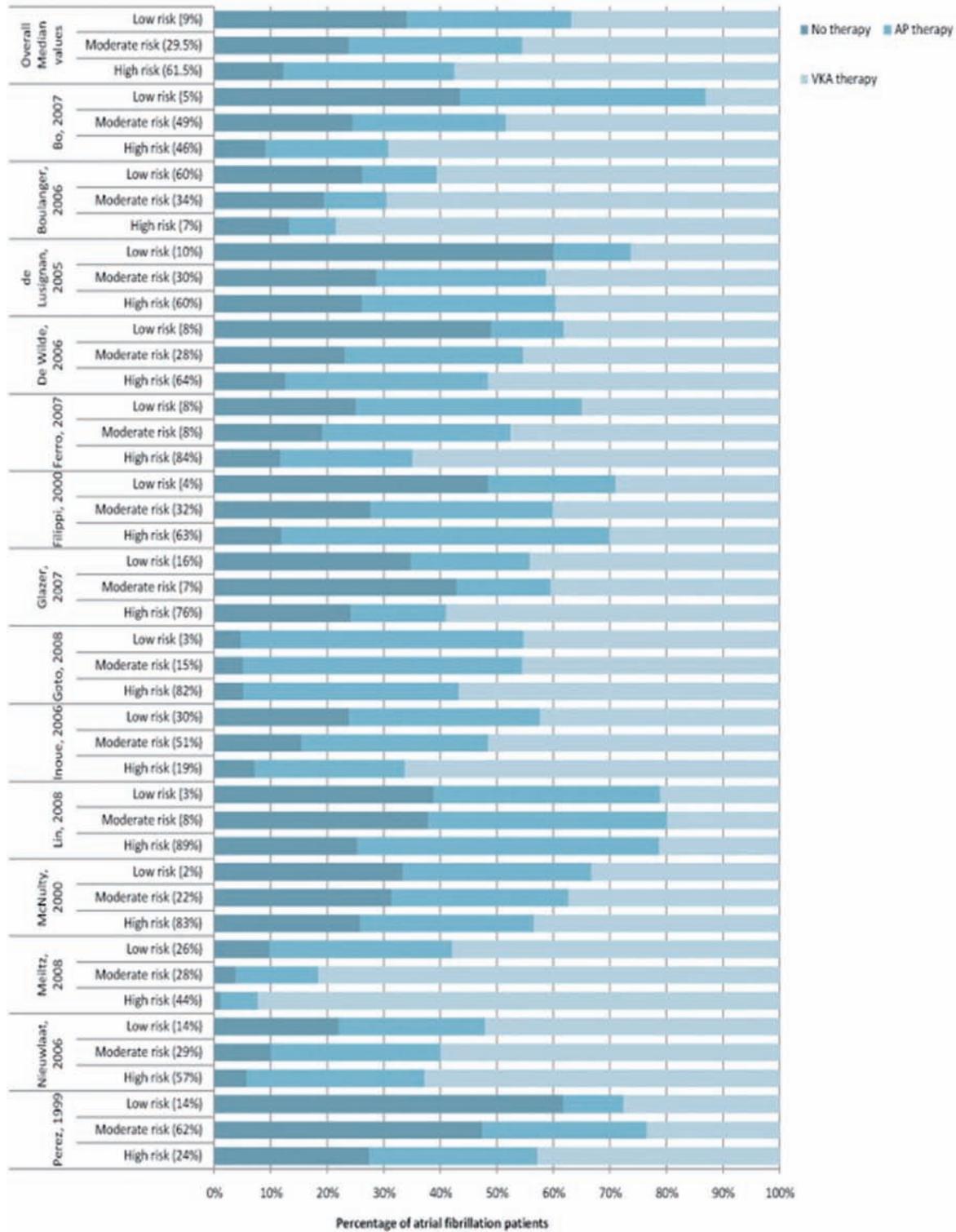


FIGURA 1

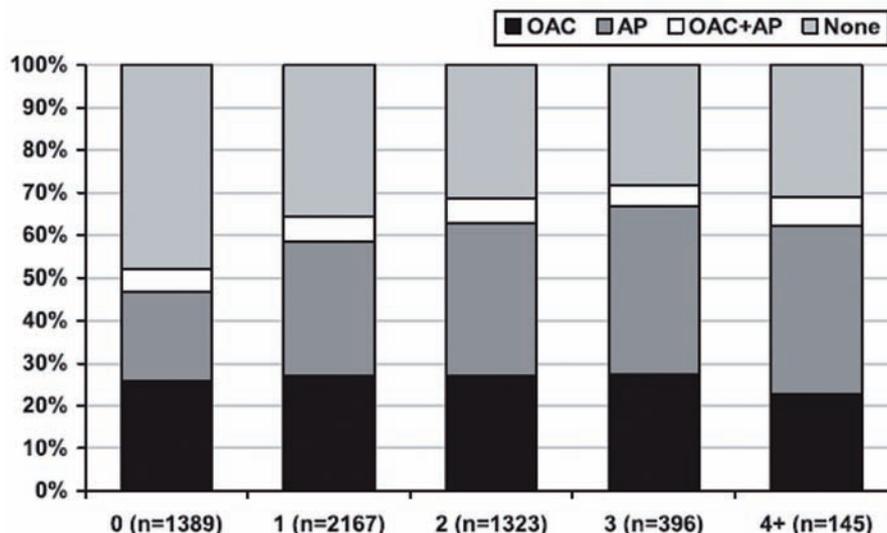
PAZIENTI CON FA E PRECEDENTE ICTUS/TIA:  
PERCENTUALE DI PAZIENTI IN TERAPIA ANTICOAGULANTE TRA QUELLI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO



Tratto da: Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Characterization of the proportion of untreated and antiplatelet therapy treated patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):151-61.

FIGURA 2

DISTRIBUZIONE DELL'UTILIZZO DI FARMACI ANTITROMBOTICI IN FUNZIONE DELLE CATEGORIE DI RISCHIO PER ICTUS IDENTIFICATE ATTRAVERSO LO SCORE CHADS<sub>2</sub>



Tratto da: Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thromb Haemost* 2010; 103:1-9

per sottoporsi periodicamente al monitoraggio della TAO.

Le funzioni indispensabili per garantire il miglior livello di efficacia e sicurezza della TAO sono:

- monitoraggio periodico del livello di anticoagulazione;
- permanenza del paziente all'interno del range terapeutico ottimale;
- prescrizione della dose giornaliera idonea di anticoagulante;
- valutazione della qualità conseguita con il trattamento (sia per quanto riguarda l'aspetto di laboratorio che i risultati clinici);
- gestione della TOA in situazioni particolari (interventi chirurgici, manovre invasive, etc.);
- educazione sanitaria del paziente [30,31].

#### Il controllo di laboratorio

I VKA hanno un meccanismo d'azione indiretto che impedisce la corretta maturazione di diversi fattori pro-coagulanti e anti-coagulanti vitamina K-dipendenti epatici e un metabolismo fortemente dipendente dalle caratteristiche del singolo paziente, per cui la loro efficacia

è assolutamente imprevedibile nel singolo soggetto. Per superare questo limite è stato faticosamente costruito, sulla base di studi osservazionali, l'International Normalized Ratio (INR) [32], che rappresenta il rapporto tra il PT (Tempo di Protrombina: misura i fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti II, VII e X) del paziente e quello di un ipotetico plasma di controllo, normalizzato secondo la sensibilità del reagente impiegato. Tale plasma di controllo viene calcolato in base a una media geometrica dei valori di PT di almeno 20 soggetti normali e di almeno 60 pazienti in terapia con VKA e ciò rende ragione del fatto che l'INR risulti applicabile unicamente alla terapia anticoagulante con VKA e non ad altre terapie anticoagulanti, né iniettive né orali [33].

L'INR indica in modo sufficientemente attendibile lo stato coagulativo del paziente e il suo range ottimale di "scoagulazione" in funzione delle diverse indicazioni terapeutiche, per cui i pazienti in terapia con VKA devono eseguire periodicamente un prelievo di sangue per la sua determinazione.

L'INR permette di standardizzare la determinazione del PT [33]. Occorre tuttavia tener presente che il PT è influenzato da molte variabili pre-analitiche (legate al paziente, agli anticoagulanti da utilizzare nel prelievo, alla tecnica di prelievo, al riempimento

TABELLA 3

STUDIO ISAM: CONFRONTO DEGLI INTERVALLI DI TEMPO MEDIANI DEI TEST DI CONTROLLO DELL'INR NEI PAESI PARTECIPANTI ALLO STUDIO					
	US	CANADA	FRANCIA	ITALIA	SPAGNA
INTERVALLO MEDIANO DEL TEST INR (GIORNI)	21	20	21	21	32

Tratto da: Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotans F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(2):83-91.

della provetta, al trasporto del campione, alla centrifugazione, alla conservazione e allo scongelamento) ed analitiche (controllo dell'origine delle tromboplastine e l'esecuzione dell'esame con rilevazione della formazione del coagulo) che rendono complessa non solo la comparabilità dei risultati prodotti in laboratori diversi, ma anche di quelli prodotti nello stesso laboratorio in giorni diversi [34].

Comunque, nonostante i margini d'inaccuratezza [35,36], l'INR rappresenta l'indicatore più attendibile del livello di coagulazione ed è perciò consigliato durante tutte le fasi del monitoraggio della TAO con VKA.

Per garantire una gestione ottimale della TAO, il controllo periodico dell'INR è necessario durante tutto il corso del trattamento: i controlli possono variare da almeno 2 volte/settimana, nelle prime 2 settimane del trattamento, a 1 volta/mese in pazienti stabilizzati all'interno del range terapeutico. Controlli ad intervalli più lunghi di 4 settimane possono associarsi a variazioni non trascurabili del tempo trascorso entro il range terapeutico (TTR) [37].

Occorre precisare che la frequenza dei controlli di laboratorio è estremamente variabile e può differire in modo significativo non solo nei diversi pazienti, ma anche nella stessa persona. Esistono numerose situazioni nelle quali è necessario aumentare la frequenza dei controlli (ad esempio in caso di uso di altri farmaci, variazioni nell'alimentazione, malattie acute intercorrenti, malattie croniche quali lo scompenso cardiaco, etc.), e in questi casi i controlli possono essere anche plurisettimanali; in altri momenti, invece, l'INR si mantiene sufficientemente stabile così da permettere intervalli di tempo più lunghi tra un prelievo e l'altro.

Lo studio ISAM (International Study of Anticoagulation Management) del 2007 [38] riporta che in Italia, così come anche negli US e in molti altri Paesi europei, la frequenza media dei controlli dell'INR è di 21 giorni (Tabella 3).

Inoltre, nelle Figure 3, 4 e 5 sono evidenziate

le differenze tra i diversi Paesi in studio nella frequenza del monitoraggio dell'INR in caso di valori rispettivamente  $<1.5$ , in range e  $>3.5$ .

#### Permanenza del paziente all'interno del range terapeutico ottimale

Nel caso della prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti con FANV, la terapia antitrombotica raccomandata, il range terapeutico dell'INR, la classe di raccomandazione e il livello di evidenza sono schematizzati in Tabella 4.

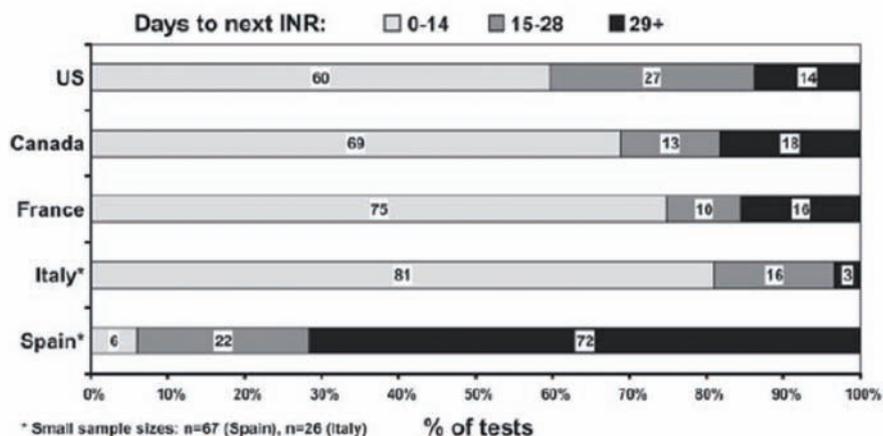
L'obiettivo di una TAO con VKA ben condotta è mantenere il paziente in range terapeutico per almeno il 70% dell'arco del trattamento [39,40].

Tuttavia, anche attuando frequenti monitoraggi ed aggiustamenti della dose, i pazienti in trattamento con VKA risultano per oltre un terzo del loro tempo al di fuori del target terapeutico, così come diversi studi sia italiani che internazionali hanno evidenziato:

- lo studio di coorte condotto nel 2011 da Degli Esposti et al. su 10.833 appartenenti a tre ASL del Centro Nord ha evidenziato percentuali medie di determinazioni dell'INR in range del 56.3% e del 47.9%, rispettivamente nel caso di pazienti già da tempo in trattamento e di pazienti neo trattati. Inoltre, nei pazienti a più alta compliance, la % di INR in range è del 60% [41].
- la metanalisi di Baker et al pubblicata nel 2009 [26] ha restituito una percentuale di TTR, cioè tempo trascorso da ciascun paziente con INR entro i limiti terapeutici prefissati [42], del 55%. Inoltre, tra pazienti seguiti presso i Centri di Sorveglianza la % di TTR è risultata del 63%, mentre è pari al 51% nel caso di pazienti seguiti nella pratica clinica di comunità.

FIGURA 3

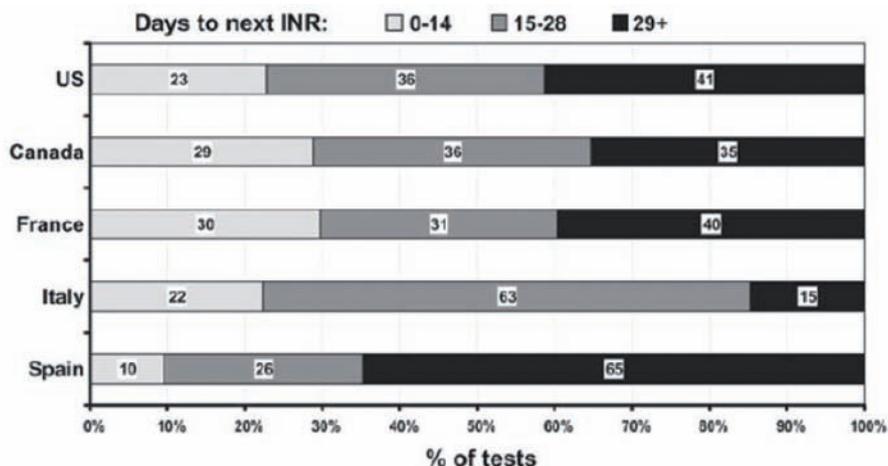
INTERVALLO TEMPORALE (IN GIORNI) FINO AL SUCCESSIVO MONITORAGGIO DELL'INR IN CASO DI INR <1.5



Tratto da: Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(2):83-91

FIGURA 4

INTERVALLO TEMPORALE (IN GIORNI) FINO AL SUCCESSIVO MONITORAGGIO DELL'INR IN CASO DI INR IN RANGE (2.0 – 3.0)



Tratto da: Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(2):83-91

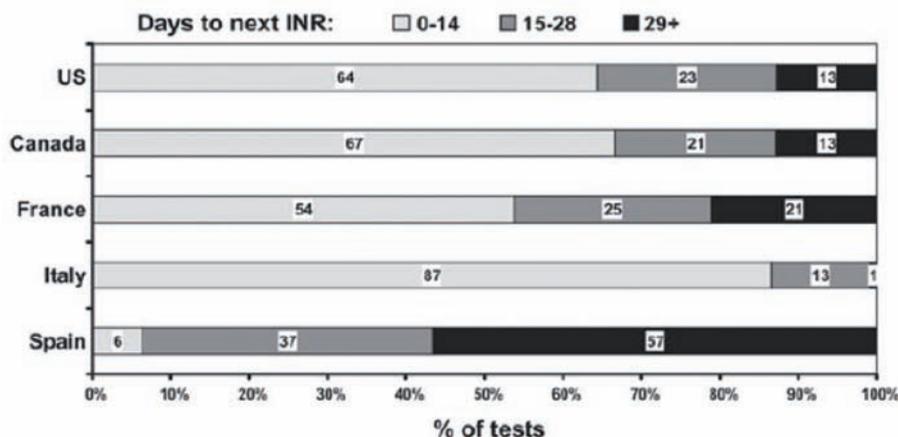
È stato inoltre documentato come un aumento del 10% del tempo al di fuori del range terapeutico comporti un incremento di mortalità del 29%, di ictus del 12% e una maggiore frequenza di ospedalizzazioni [43].

I motivi per cui i pazienti in trattamento con VKA presentano frequentemente valori di INR al fuori del target terapeutico sono legati al fatto che numerosi fattori, sia di tipo genetico che ambientale, possono influenzare l'attività dei VKA, tra i quali la variabilità

interindividuale nella risposta terapeutica, la cosomministrazione di altri farmaci, fattori dietetici, metabolici e malattie concomitanti.

Già in passato stati condotti studi clinici che avevano evidenziato come la variabilità della dose individuale fosse influenzata in modo significativo dalle variazioni genetiche [44]. Negli ultimi anni, inoltre, la ricerca nel campo della farmacogenetica del warfarin ha mostrato il ruolo svolto dai polimorfismi di un singolo nucleotide (SPNs) del gene

FIGURA 5

 INTERVALLO TEMPORALE (IN GIORNI) TRASCORSO FINO AL SUCCESSIVO  
MONITORAGGIO DELL'INR IN CASO DI INR >3.5


Tratto da: Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(2):83-91

TABELLA 4

## RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA ANTITROMBOTICA

	TERAPIA ANTITROMBOTICA RACCOMANDATA	CLASSE DI RACCOMANDAZIONE E LIVELLO DI EVIDENZA
FA con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc risk score 0	Nessuna	I B
FA con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc risk score 1*	warfarin (INR 2.0-3.0) oppure dabigatran, rivaroxaban, apixaban	IIb B
FA con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc risk score ≥2	warfarin (INR 2.0-3.0) oppure dabigatran, rivaroxaban, apixaban	I A

\* All'interno della categoria CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc risk score 1 resistono pazienti a basso rischio per i quali non è raccomandata alcuna terapia (genere femminile di età <65 anni) oppure è raccomandata aspirina (malattia vascolare). La presenza di disfunzione renale (clearance della creatinina <60ml/min) identifica pazienti ad alto rischio per i quali è invece indicata la TAO.

Modificato da: Raviola A. et al. Linee guida AIAAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013; *G. Ital Cardiol* 2013;14.

CYP2C9 [45], responsabile del prolungamento dell'emivita del warfarin, e del gene VKORC1, che ne influenza l'attività [46-48].

L'enzima 2C9 del citocromo P450 è responsabile del metabolismo ossidativo di L-warfarin, l'isomero levogiro da 3 a 5 volte più potente e responsabile del 90% dell'azione farmacologica. Rispetto all'alloenzima wild-type CYP2C9\*1, sono stati identificati gli alloenzimi CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 che presentano una sostanziale riduzione del livello di attività enzimatica [49] con conseguente ridotta eliminazione del farmaco e aumento del rischio emorragico [46]. Peraltro, queste varianti alleliche

presentano una rilevante frequenza, essendo il CYP2C9\*2 presente nell'8-19% e il CYP2C9\*3 nel 4-16% della popolazione caucasica [49].

Una recente metanalisi condotta da Lindh et al. nel 2009 [50] ha chiaramente evidenziato la relazione tra posologia del warfarin e genotipo, mostrando una riduzione media delle dosi di warfarin compresa tra il 19 e il 78%. Questi studi indicano una evidente associazione tra i portatori di un allele CYP2C9 \*2 o\*3 e una maggior sensibilità al warfarin, con un conseguente potenziale aumento del rischio di sanguinamento, soprattutto durante la fase di induzione della terapia ed un tempo di induzione più lungo rispetto ai pazienti wild type.

Tuttavia, i polimorfismi di CYP2C9 non sono in grado di spiegare da soli la maggior parte delle variazioni nella risposta ai dicumarolici. Infatti, anche le varianti del gene codificante per l'enzima vitamina K-epossido riduttasi (VKORC1) determinano una diversa sensibilità al warfarin [51]. Il gene VCORK1, localizzato sul cromosoma 16, codifica la subunità 1 dell'enzima epossido reduttasi, target dell'azione dei farmaci dicumarolici. Sono state scoperti numerosi polimorfismi di questo gene, alcuni dei quali determinano una resistenza variabile dell'enzima all'azione dei dicumarolici. Tra i 3 aplotipi più studiati, il VCORK1\*2, i cui portatori presentano infatti una riduzione del 30-50% dei livelli trascrizionali dell'enzima [52], viene indicato come il maggiore responsabile della variabilità di risposta ai cumarinici e della conseguente dose necessaria per il mantenimento dell' INR all'interno del range terapeutico [53].

Per quanto riguarda l'interazione di farmaci dati in cosomministrazione con gli AO, bisogna tenere presenti due possibili meccanismi di interferenza:

1. alcuni farmaci hanno interazione di tipo farmacocinetico e agiscono modificando l'assorbimento, il legame con le proteine o il metabolismo degli VKA, con il risultato finale di determinare una variazione nella concentrazione plasmatica degli anticoagulanti stessi. In questo caso è possibile controbilanciare l'effetto di questi farmaci variando opportunamente la dose dell'anticoagulante e rendendo più frequenti i controlli dell'INR;
2. altri farmaci presentano interazioni di tipo farmacodinamico in quanto agiscono in modo sinergico/antagonista sugli effetti degli AO senza modificarne la concentrazione plasmatica. In questo secondo caso i farmaci interferenti vanno usati in associazione con gli AO con estrema cautela e solo in situazioni nelle quali si è dimostrata la loro reale efficacia con un aumento trascurabile del rischio di complicanze [42].

È presente un gran numero di studi che hanno riportato importanti interazioni farmacologiche con i farmaci AO. Due di essi [54,55], applicando rigidi criteri di valutazione, hanno ristretto il numero di farmaci interferenti a quelli che potenzialmente sono responsabili di interazioni clinicamente rilevanti (Tabella 9).

Tra i fattori in grado di influenzare la gestione della TAO va considerata anche la dieta, con particolare riferimento all'assunzione della vitamina K, contenuta in molti alimenti soprattutto nei vegetali. La vitamina K è essenziale nella carbosilazione dei residui di acido glutamico dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (II, VII, IX, X) e degli inibitori fisiologici (proteine C ed S). Cambiamenti importanti nell'assunzione di vitamina K possono influire sulla TAO [42].

Un ulteriore fattore in grado di alterare l'efficacia della TAO è l'alcool la cui assunzione determina un rallentamento dell'eliminazione degli AO, con conseguente aumento del loro effetto. Inoltre, assumere in maniera prolungata elevate quantità di alcool favorisce l'instaurarsi di un danno a carico degli epatociti, che hanno l'importante ruolo di produrre i fattori della coagulazione. Appare quindi evidente come sia inevitabile per tali pazienti limitare l'assunzione di tutte le bevande alcoliche [56].

Tutti questi fattori potenzialmente responsabili delle variazioni dei livelli di INR al di fuori del range terapeutico possono comportare rischi trombotici o emorragici e richiedono un tempestivo trattamento. Le variazioni lievi si possono correggere modificando il dosaggio dell'anticoagulante, quelle più importanti possono richiedere la somministrazione di eparina - in presenza di valori di INR particolarmente bassi (< 1.2) - o vitamina K - per livelli di INR particolarmente alti (>4.5) [57].

Nel tentativo di ridurre i rischi precedentemente evidenziati, negli ultimi tempi diversi clinici tendono a preferire l'atteggiamento terapeutico di "inseguimento del bersaglio" (target) rispetto a quello di "mantenimento nell'intervallo" (range): concettualmente questo punto di vista avrebbe il vantaggio di mantenere i pazienti più lontani dai limiti inferiore e superiore dell'intervallo terapeutico, riducendone quindi la probabilità di oltrepassarli [58].

#### La prescrizione della dose giornaliera idonea di anticoagulante

Al paziente anticoagulato con VKA deve essere fornita un'idonea sorveglianza mediante una visita periodica con prescrizione della dose giornaliera adeguata di anticoagulante.

La prescrizione del dosaggio dell'anticoagulante non deve tener conto solamente del risultato di

TABELLA 9

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE CLINICAMENTE RILEVANTI					
ANTIBIOTICI	CARDIOVASCOLARI	ANALGESICI	SNC	GI	VARI
POTENZIANO LA TAO					
Cotrimossazolo	ASA	Piroxicam		Cimetidina	Tamoxifene
Cyprofloxacin	Amiodarone	Fenilbutazione		Omeprazolo	Danazolo
Eritromicina	Quinidina				
Fluconazolo	Fibrati				
Isoniazide	Propafenone				
Metronidazolo	Propanololo				
Miconazolo	Simvastatina				
Tetracicline	Ticlopidina				
INIBISCONO LA TAO					
Rifampicina			Carbamazepina	Sucralfato	Vitamina K
Nafcillina	Colestiramina		Fenobarbital		
			Fenitoina		

TAO: Terapia Anticoagulante Orale; SNC: Sistema Nervoso Centrale; GI: Gastrointestinale; ASA: Acido Acetilsalicilico

laboratorio rispetto a quelli precedenti, ma è un atto medico che deve valutare le condizioni cliniche del paziente ed eventuali variazioni nella storia recente (terapie associate, malattie intercorrenti, comparsa di complicanze, ecc.).

Il risultato della visita periodica deve essere consegnato al paziente come referto-prescrizione in cui sia dettagliato il risultato in INR e la dose giornaliera del farmaco; deve inoltre essere stabilito l'appuntamento per il controllo successivo [57].

Gli aggiustamenti di dosaggio del farmaco andrebbero effettuati tenendo conto della variabilità totale (biologica ed analitica) del PT e quindi della differenza critica in misurazioni successive [59,60].

Nelle Tabelle 5, 6 e 7 sono riportati i nomogrammi di trattamento con warfarin relativi ad un target di INR di 2.0-3.0 [61].

In considerazione della complessità degli schemi di dosaggio, sono stati sviluppati software dedicati con algoritmi di calcolo che forniscono un valido aiuto al medico prescrittore, cui comunque rimane la decisione finale nel singolo paziente.

#### La valutazione della qualità conseguita con il trattamento

Il controllo di qualità della TAO deve far

riferimento al monitoraggio sia della qualità clinica, generalmente attraverso la registrazione dell'incidenza delle complicanze emorragiche/trombotiche, che della qualità laboratoristica del trattamento, attraverso l'analisi del TTR, cioè tempo trascorso da ciascun paziente con INR entro i limiti terapeutici prefissati [42].

La complicanza più frequente durante la TAO è la comparsa di manifestazioni emorragiche spontanee, che possono ovviamente essere a varia localizzazione e di diversa gravità (Tabella 8).

Gli studi riportano un'incidenza di emorragie variabile dal 7.6 al 16.5/100 pazienti/anno, mentre la frequenza di emorragie maggiori raggiunge lo 1.3-2.7/100 pazienti/anno [62]. Inoltre, le emorragie in sede critica, come quelle intracraniche, sembrano più frequenti proprio con la classe dei VKA [63,64].

Emorragie possono comparire con qualsiasi livello di anticoagulazione, specie in relazione a caratteristiche di rischio specifiche del singolo paziente. Va però tenuto in considerazione che la loro incidenza aumenta fortemente con l'aumento dell'intensità di anticoagulazione, crescendo fortemente per valori di INR >4.5. Ciò sottolinea l'importanza di evitare una condizione di eccessiva anticoagulazione e di ridurre per quanto possibile il tempo trascorso a valori abnormemente elevati di INR [62].

TABELLA 5

DOSE INIZIALE DI WARFARIN: GIORNO 1	
CONDIZIONI DEL PAZIENTE	DOSE INIZIALE
Non sono presenti condizioni di alto rischio	5-10 mg
Presenza di condizioni di alto rischio	≤5 mg
Età >60 anni	
Stato nutrizionale compromesso o basso BMI	
Scompenso cardiaco congestizio	
Epatopatia (Child-Pough grado B/C)	
Assunzione concomitante di farmaci che incrementano l'attività del warfarin o il rischio di sanguinamento	
Recenti interventi chirurgici maggiori o alto rischio di sanguinamento	

Tratto da: The University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine. Department of Medicine Division of General Medicine & Clinical Epidemiology. Adult warfarin dosing protocol. Disponibile online al sito: <http://www.med.unc.edu>

TABELLA 7

TERAPIA DI MANTENIMENTO DOPO LA PRIMA SETTIMANA	
INR	DOSE DI WARFARIN DOPO LA PRIMA SETTIMANA
<1.5	Incrementare la dose settimanale del 10-20%
1.5-1.9	Incrementare la dose settimanale del 10-15%
2.0-3.3	Continuare la dose corrente
3.4-4.0	Diminuire la dose settimanale del 5-15%
4.1-5.0	Sospendere 1-2 dosi e diminuire la dose settimanale del 10-20%
5.1-9.0	Sospendere 3 dosi e diminuire la dose settimanale del 15-20% ± Vitamina K 1-2.5 mg per os
>9.0	Sospendere warfarin e somministrare Vitamina K 2.5-5 mg per os Ricominciare il trattamento quando l'INR è 2.0-3.0 e diminuire la dose settimanale del 15-20%

Tratto da: The University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine. Department of Medicine Division of General Medicine & Clinical Epidemiology. Adult warfarin dosing protocol. Disponibile online al sito: <http://www.med.unc.edu>

TABELLA 8

CLASSIFICAZIONE DELLE EMORRAGIE
<b>EMORRAGIE MAGGIORI</b>
Fatali: quando la morte è avvenuta per emorragia e non sarebbe avvenuta se il paziente non fosse stato in TAO
In sede critica: intracranica, oculare con riduzione del visus, nelle articolazioni maggiori, retroperitoneale
Tutte le emorragie per le quali è stata necessaria una soluzione chirurgica o l'applicazione di manovre invasive
Tutte le emorragie che hanno provocato una riduzione acuta di emoglobina maggiore di 20 g/L o per le quali è stato necessario trasfondere almeno 2 unità di sangue
<b>EMORRAGIE MINORI</b>
Tutte le altre, eccetto le piccole emorragie
<b>EMORRAGIE PICCOLE</b>
Non vanno considerati veri episodi emorragici le piccole ecchimosi, le epistassi che non richiedono tamponamento, il sanguinamento emorroidario sporadico

Tratto da: Facchinetti R. La terapia anticoagulante orale: stato dell'arte ed esperienze personali. *Biochimica clinica*. 2008;32(1):9-26.

TABELLA 6

DOSE DI WARFARIN GIORNI 2-7		
GIORNO DI TERAPIA	INR	DOSE DI WARFARIN (TARGET INR= 2.0-3.0)
2	----	continuare dose iniziale
3	<1.5	1-1.5 * dose iniziale
	1.5-1.9	continuare dose iniziale
	2.0-2.5	0.5-1 * dose iniziale
	2.6-3.0	0.5 * dose iniziale
	>3.0	non assumere la dose
4	<1.5	1.5-2 * dose iniziale
	1.5-1.9	1-1.5 * dose iniziale
	2.0-2.5	continuare l'ultima dose
	2.6-2.9	0.75* dose iniziale
	3.0-3.5	non assumere la dose
	>3.5	non assumere la dose
5	<1.5	2* dose iniziale
	1.5-1.9	1.5-2* dose iniziale
	2.0-2.5	continuare l'ultima dose
	2.6-2.9	0.75* dose iniziale
	3.0-3.5	non assumere la dose
	>3.5	non assumere la dose
6	<1.5	2* dose iniziale
	1.5-1.9	1.5-2* dose iniziale
	2.0-2.5	continuare l'ultima dose
	2.6-2.9	continuare l'ultima dose
	3.0-3.5	0.75* dose iniziale
	>3.5	non assumere la dose
7	<2.0	2* dose iniziale
	2.0-2.5	continuare l'ultima dose
	2.6-2.9	continuare l'ultima dose
	3.0-3.5	0.8-0.9*dose iniziale
	>3.5	0.8*dose iniziale

Tratto da: The University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine. Department of Medicine Division of General Medicine & Clinical Epidemiology. Adult warfarin dosing protocol. Disponibile online al sito: <http://www.med.unc.edu>

Le complicanze non emorragiche della TAO sono relativamente poco frequenti e non gravi: reazioni da ipersensibilità, eritemi cutanei, alopecia, anoressia, diarrea. Molto più rara, ma grave è la necrosi cutanea che si

verifica generalmente in pazienti con difetto di proteina C o proteina S, specie nella fase di induzione del trattamento anticoagulante. Il processo trombotico appare scatenato dalla ulteriore riduzione degli anticoagulanti

fisiologici (a corto tempo di emivita) quando il livello dei fattori protrombinici non è ancora sufficientemente ridotto. Un'altra rara complicazione consiste nella cosiddetta "purple toes syndrome", caratterizzata dalla comparsa, di solito nelle prime settimane di trattamento, di colorazione purpurica delle dita dei piedi e di altri disturbi generali, anche gravi e talora mortali, soprattutto a carico dei reni. Questa grave complicazione è stata attribuita a microembolizzazione colesterinica favorita dalla terapia anticoagulante [65].

Le complicanze trombotiche hanno un'incidenza di 3.5/100 pazienti/anno, si verificano generalmente con valori di INR bassi (<1.5) e principalmente durante i primi 90 giorni di trattamento in pazienti anziani con patologie cerebrovascolari [66].

Per monitorare la qualità del trattamento dal punto di vista laboratoristico esistono dei metodi statistici:

- calcolo della percentuale di controlli dell'INR entro i limiti terapeutici;
- analisi continua o discontinua del TTR.

In particolare, l'analisi della qualità del trattamento si è potuta eseguire in modo corretto e comparabile fra diversi Centri per la Sorveglianza della TAO (CSA) solo con l'introduzione dell'INR, cioè con la standardizzazione della misurazione del livello di anticoagulazione.

Tra i pazienti attualmente in TAO, da circa la metà a non più di un terzo ha valori di INR al di fuori del range terapeutico desiderato [19,67], per cui l'analisi della qualità del trattamento

dovrebbe essere applicata con periodicità e costanza nella pratica quotidiana. Infatti, migliorando l'adeguatezza della TAO, si ottiene un netto miglioramento della qualità clinica, con riduzione importante delle complicanze [42].

#### La gestione della TAO in situazioni particolari

La necessità di effettuare interventi chirurgici e manovre invasive nei pazienti in TAO costituisce un serio problema per il rischio sia trombotico che emorragico, in relazione al tipo di intervento e alle conseguenti variazioni della TAO [68,69].

La decisione se proseguire o sospendere la TAO in vista di intervento chirurgico o manovra invasiva dipende essenzialmente dal tipo di intervento o manovra (Tabella 10).

In caso sia richiesta la sospensione, le modalità della terapia eparinica sostitutiva dipendono dal grado di rischio tromboembolico del paziente e sono di due tipi:

- procedura A (da applicare ai pazienti ad alto rischio tromboembolico): prevede la sospensione della TAO e la sua embridazione con eparina a basso peso molecolare (LMWH) a dosaggi di circa il 70% di quelli terapeutici;
- procedura B (da applicare ai pazienti a basso rischio tromboembolico): prevede la sospensione della TAO e la sua embridazione con LMWH a dosaggi profilattici in monosomministrazione giornaliera [34].

TABELLA 10

#### CLASSIFICAZIONE DEGLI INTERVENTI CHIRURGICI E DELLE MANOVRE INVASIVE SULLA BASE DELL'OPPORTUNITÀ DI SOSPENSIONE O MENO DELLA TAO

*Si deve sospendere la TAO ed adottare la procedura A (alto rischio trombotico) o B (basso rischio trombotico) in caso di:*

Tutti gli interventi di chirurgia maggiore

Chirurgia minore gastroenterologica: polipectomia, ablazione e coagulazione con laser, sfinterotomia endoscopica, dilatazione pneumatica; biopsia eco guidata; biopsie a cielo coperto; punture esplorative di cavità: toracentesi, rachicentesi, paracentesi; cataratta con anestesia retrobulbare; cateterismo cardiaco; impianto di defibrillatori e pace-maker; procedure odontoiatriche complesse.

*Si può proseguire la TAO (PT nell'intervallo terapeutico) in caso di:*

Altre manovre: chirurgia cutanea; cataratta con anestesia topica; artrocentesi ed iniezioni nei tessuti molli ed articolari; punture e cateterismi di vene ed arterie superficiali; puntura sternale e biopsia osteomidollare; ecografia transesofagea; procedure odontoiatriche semplici.

*Nota: Condizioni ad alto rischio trombotico: protesi meccanica mitralica; protesi meccanica aortica non recente o associata a fibrillazione atriale; protesi valvolare con pregresso tromboembolismo; fibrillazione atriale con pregresso tromboembolismo o con valvulopatia mitralica; tromboembolismo venoso recente (da meno di 1 mese). Condizioni a basso rischio trombotico: tutte le altre.*

Tratto da: Facchinetti R. La terapia anticoagulante orale: stato dell'arte ed esperienze personali. *Biochimica clinica*. 2008;32(1):9-26.

### Educazione sanitaria del paziente

L'educazione dei pazienti è un processo continuo di informazione/formazione utile per la compliance nei riguardi del trattamento e per un miglioramento della qualità di vita [70]. Essa consente di aiutare i pazienti ad acquisire le competenze necessarie per adattare al meglio la loro vita alla malattia cronica ed alla conseguente terapia cronica. Deve rappresentare un processo di apprendimento sistematico e continuo, centrato proprio sul paziente, riguardante la sua vita quotidiana e che coinvolge anche la famiglia. Può essere offerto regolarmente ai pazienti in diversi modi: colloqui singoli o a gruppi, seminari interattivi, pubblicazioni. Deve essere fornito da personale specificamente competente e deve rappresentare un momento di aggregazione tra i pazienti ed il personale addetto alla loro cura (medici, infermieri, familiari, assistenti domiciliari).

I contenuti dell'educazione terapeutica del paziente anticoagulato devono comprendere:

- scopo della terapia;
- durata della terapia;
- modalità di assunzione del farmaco anticoagulante;
- necessità di periodici controlli clinici e di laboratorio;
- comportamento da tenere in caso di dimenticanza nell'assunzione del farmaco.
- Inoltre, occorre informare i pazienti su:
- pericolosità di variazioni spontanee della dose;
- necessità di informare il medico curante o il Centro di monitoraggio in caso di comparsa di emorragie e ogniqualvolta debbano essere effettuati interventi o procedure che richiedano modifiche del dosaggio del farmaco;
- necessità di porre attenzione a malattie intercorrenti che possano richiedere modifiche della terapia anticoagulante;
- possibilità di interferenze con farmaci che debbano essere assunti abitualmente o saltuariamente in caso di manifestazioni cliniche intercorrenti [71].

### IL CONTESTO ORGANIZZATIVO E I CENTRI DI SORVEGLIANZA DELLA TAO

I due principali modelli organizzativi per il management della TAO sono:

- modello della Usual Care (UC): rappresenta il modello prevalente in Francia, in Canada e negli Stati Uniti in cui il controllo della terapia è affidato ai medici di medicina generale (MMG) e agli specialisti;
- modello delle Anticoagulation Clinics (ACC): presente in molti Paesi Europei (es. Olanda, Inghilterra e Spagna) e caratterizzato dalla presenza di Centri Specializzati per la sorveglianza della TAO (Tabella 11) [72].

Il modello della ACC rappresenta una forma di "coordinate medical care", cioè un'assistenza caratterizzata da un approccio sistematico al paziente in TAO [1]. Questo modello, rispetto a questo della UC (una forma di "routine medical care"), ha dimostrato in alcuni studi non solo una maggiore efficacia, consentendo un aumento del numero dei pazienti che restano all'interno del range terapeutico per più tempo e riducendo pertanto sia il rischio di emorragia che di trombosi, ma anche una maggiore efficienza, consentendo una riduzione dell'utilizzo di risorse sanitarie.

Una review condotta da Ansell et al. ha messo in evidenza una riduzione del rischio combinato di emorragie maggiori e tromboembolismo del 40% nei pazienti seguiti in ACC rispetto ai pazienti seguiti in un regime di UC [73].

Chiquette et al. hanno riscontrato una riduzione del 77% del rischio emorragico nei pazienti seguiti in ACC rispetto all'UC, con una riduzione del 50% di sanguinamenti fatali. Queste differenze hanno consentito un risparmio di circa 132.000\$ per 100 pazienti/anno [74].

In altri studi è emerso che la frequenza di sanguinamenti gravi dovuti alla TAO, così come la frequenza dei fallimenti terapeutici, era nettamente più bassa nelle ACC che in UC. Anche dal punto di vista economico, se si tiene conto dei costi risparmiati con le complicanze evitate, le ACC consentono un risparmio globale stimato intorno ai 1.000 dollari circa per paziente/anno di terapia [75,76].

In Italia i Centri Specializzati di gestione della TAO sono rappresentati dai Centri di Sorveglianza del paziente Anticoagulato (CSA), costituitisi nel 1989 come "Federazione di Centri di Sorveglianza della Terapia Anticoagulante" (FCSA). Nel 2005 la federazione è diventata "Federazione Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche" ed è stata riconosciuta come

TABELLA 11

MANAGEMENT DELLA TAO IN ALCUNI PAESI (EUROPA E AMERICA)					
PAESE	POPOLAZIONE TOT.	PZ. IN TAO (N.)	PZ. MONITORIZZATI IN ACC (%)	PZ. MONITORIZZATI IN RMC (%)	FARMACO IN USO
Canada*	32.000.000	275.000	5	95	warfarin (84%)
Inghilterra <sup>^</sup>	63.000.000	750.000	80	20	warfarin
Francia*	60.000.000	600.000	0	100	fluindione 78% acenocumarolo 18% warfarin 3%
Italia*	60.000.000	650.000	25	75	warfarin 77% acenocumarolo 23%
Olanda <sup>^</sup>	16.300.000	325.072	100	0	acenocumarolo 71% fenprocumone 21%
Spagna*	42.000.000	400.000	90	5	acenocumarolo
US*	280.000.000	2.500.000	25	75	warfarin (79%)

ACC: anticoagulation clinics

RMN: routine medical care

\* *Tratto da: Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). J Thromb Thrombolysis. 2007;23(2):83-91.*

<sup>^</sup> *Tratto da: Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. J Thromb Thrombolysis. 2006;21(1):73-7.*

società scientifica dalla Federazione Italiana delle Società Medico-Scientifiche.

Il numero di CSA è cresciuto negli anni fino ad arrivare agli attuali circa 300 (Figura 6), che seguono circa 80.000 pazienti.

Si tratta di servizi polifunzionali che:

- stabiliscono la corretta indicazione clinica all'uso dei farmaci anticoagulanti;
- determinano i test di laboratorio necessari per il monitoraggio farmacologico;
- prescrivono la posologia dei farmaci anticoagulanti consensualmente ai risultati di laboratorio;
- stabiliscono i tempi dei controlli;
- gestiscono il paziente in corso di malattie intercorrenti;
- valutano le potenziali interferenze farmacologiche;
- preparano i pazienti da sottoporre ad interventi chirurgici;
- effettuano corsi educazionali sia per i pazienti sia per altri operatori sanitari [77,78].

All'interno dei CSA, pertanto, i pazienti hanno un percorso ben definito in termini di esecuzione del prelievo e consegna in giornata della risposta scritta del valore di INR e del

programma di terapia. Quasi tutti i CSA sono dotati, inoltre, di sistemi di registrazione dei dati del paziente e dei valori dell'INR in modo da poter valutare la qualità della terapia [79].

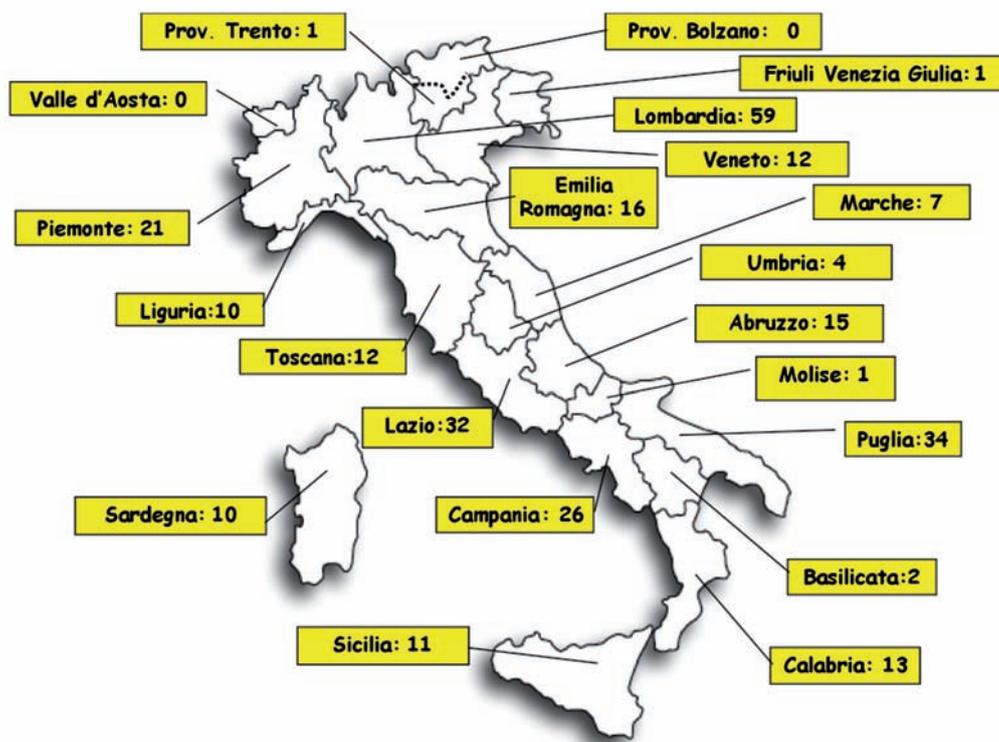
Tuttavia, anche se i CSA dovrebbero rappresentare lo standard di riferimento per la gestione della TAO [76], si stima che in Italia non più di un quarto dei pazienti in TAO sia seguito da questi Centri [78] e nelle realtà territoriali in cui essi non sono presenti i pazienti vengono seguiti dal MMG, con un livello di integrazione ospedale-territorio molto variabile [79].

Vi sono vaste zone dove i pazienti anticoagulati non trovano alcun punto di riferimento per un'adeguata sorveglianza. Inoltre, allo stato attuale, il trattamento amministrativo dei pazienti anticoagulati è difforme da regione a regione e addirittura tra le varie ASL nell'ambito della stessa regione. La confusione è grande sia per gli operatori che per i pazienti.

In assenza di un CSA, i pazienti in terapia con AO devono recarsi dal proprio medico curante per ottenere la richiesta, pagare il ticket, prenotare un appuntamento presso il laboratorio e recarsi per il prelievo, ritirare il referto dopo alcune ore e poi tornare dal proprio medico per le eventuali modificazioni terapeutiche. In quei pazienti che richiedono un monitoraggio

FIGURA 6

DISTRIBUZIONE REGIONALE DEI 292 CENTRI SPECIALIZZATI APPARTENENTI ALLA FCSA



più frequente dell'INR tutto l'iter deve essere ripetuto anche 2-3 volte a settimana [75].

In questo sistema, in cui il livello di integrazione laboratorio-MMG è scarso e manca una standardizzazione dei percorsi, si verificano tre principali inconvenienti:

- aumentano i tempi di gestione del paziente;
- aumentano le possibilità di errore;
- non sono possibili sistemi efficaci di rilevazione degli eventi avversi [79].

Proprio per ovviare a questi problemi, alcune Regioni italiane hanno tentato di standardizzare la gestione del trattamento della TAO ed hanno stabilito i requisiti minimi di sicurezza e qualità per tutti i pazienti in TAO, sia per quelli seguiti dalle unità centralizzate che per quelli gestiti a livello periferico.

Ad esempio, in Toscana è stato avviato, con la Delibera n. 46 del 28-01-2008, il progetto FARMAMEMO, che ha interessato sia i CSA che le piccole realtà territoriali senza Centri e che ha coinvolto, attraverso corsi di formazione specifici, i MMG, i dirigenti dei Distretti e i pazienti.

Questo progetto ha avuto come obiettivo la realizzazione di:

- percorsi e tempi stabiliti;
- continuità di cure tra Ospedale e territorio;
- tracciabilità del percorso con materiale scritto (attraverso l'utilizzo di un libretto, consegnato ai pazienti, che riporta una guida alla TAO e un calendario in cui annotare il valore di INR e le dosi di anticoagulante [79]).

Un'altra esperienza di gestione territoriale della TAO è stata quella dell'ASL di Macerata che, a seguito dell'eccessiva affluenza di pazienti ai CSA (anche 100 pazienti al giorno in un solo CSA), nel 2004 ha avviato un progetto per la periferizzazione della gestione della TAO.

In questo percorso al CSA sono state affidate funzioni specifiche (Figura 2):

1. acquisizione del paziente;
2. prima visita;
3. prescrizione terapia;
4. prenotazione controllo successivo.

Successivamente, i pazienti vengono inviati al Distretto, dove infermieri adeguatamente formati provvedono a (Figura 3):

1. determinazione INR (presso la sede o a domicilio);

2. compilazione di un questionario anamnestico;
3. invio dati al CSA;
4. consegna foglio di terapia (anche via fax o e-mail);
5. consegna del risultato scritto al paziente per controllo con risultato trasmesso su prescrizione terapeutica [80].

L'esperienza dell'ASL di Macerata, nata dalla necessità di snellire il lavoro presso i CSA e concretizzatasi nel decentramento del servizio a strutture esterne, mette in luce come in realtà i Centri siano spesso sovraffollati e grandi siano i disagi per i pazienti ed il sovraccarico di lavoro per il personale sanitario [77,81].

Il decentramento del servizio di gestione della TAO è stato reso possibile anche grazie all'uso di coagulometri portatili (POC, Point of Care) per la determinazione dell'INR da sangue capillare o da sangue intero non coagulato. I POC, già molto diffusi in alcuni Paesi europei come la Germania [80], hanno consentito l'implementazione di due nuovi modelli di autogestione della TAO:

- il *self testing*, che consiste nell'autodeterminazione domiciliare dell'INR da parte del paziente attraverso il POC e successivo aggiustamento della terapia da parte del medico;
- il *self management*, che prevede che il paziente provveda sia all'autodeterminazione dell'INR mediante POC che all'aggiornamento della propria terapia.

Tuttavia, queste modalità di autogestione, dopo un'adeguata formazione teorico-pratica, possono essere destinate soltanto a categorie selezionate di pazienti con:

- età non troppo avanzata;
- difficile accesso venoso;
- impossibilità di afferire sempre allo stesso centro e/o residenti in aree difficilmente accessibili;
- fluttuazioni dell'INR che richiedono frequenti controlli.

Tra i progetti avviati in Italia di decentramento della gestione della TAO mediante l'utilizzo di POC ricordiamo quelli in:

- Regione Umbria, tramite il coinvolgimento di Centri di Salute, Poliambulatori, Presidi Ospedalieri e MMG [81];
- Provincia di Cremona, attraverso la creazione di una rete tra il CSA e le strutture sanitarie periferiche utilizzando un sistema di telemedicina per il

collegamento bidirezionale [78];

- Azienda Sanitaria Triestina [75].

Questi esperienze, pur rappresentando interessanti modelli organizzativi complementari al modello basato sui CSA [81], richiedono però dei requisiti irrinunciabili per un corretto automonitoraggio:

- accurata selezione e formazione dei pazienti;
- controllo periodico dell'apparecchio;
- presenza di un sistema ben strutturato di educazione continua, comunicazione e follow-up del paziente, che non può prescindere da un continuo contatto con i CSA [76].

Inoltre, occorre considerare anche gli alti costi di gestione dei POC, relativi sia all'acquisto dello strumento che del materiale di consumo (soluzioni di controllo, lancette, strisce reagenti) [82].

In conclusione, la TAO nella pratica quotidiana appare ancora gravata da numerose ed irrisolte criticità, quali:

- la scarsa disponibilità di laboratori e Centri di Sorveglianza sul territorio nazionale,
- la difficoltà di gestione e di comunicazione fra laboratorio, medico e paziente,
- la paura dei medici che la ritengono una terapia pericolosa,
- i numerosi adempimenti burocratici che complicano il percorso di cura [75].

Tutto ciò, associato al notevole carico assistenziale per i pazienti e i familiari, incide negativamente sull'aderenza alla terapia e ne giustifica, almeno in parte, l'alto rischio di complicanze che porta spesso i medici a non prescrivere questi farmaci. Dati della letteratura riferiti al nostro Paese rivelano che, rispettivamente a 1 e 2 anni, soltanto circa il 42% e il 24% dei pazienti in TAO persiste senza interrompere la terapia [26]. Inoltre l'aderenza al trattamento con VKA è scarsa sia nei pazienti VKA-naive (41,6% ± 35%) che nei pazienti VKA-established (53,7 ± 33,5%) [41].

## I NUOVI FARMACI AO NELLA PREVENZIONE DELL'ICTUS IN PAZIENTI CON FANV: PER UNA GESTIONE PIÙ SEMPLICE DELLA TAO

Dopo diversi decenni di utilizzo dei VKA se ne sentono sempre più i limiti: inizio e termine

d'azione lenti, risposta non prevedibile, variabilità genetica nel metabolismo, numerose interazioni alimentari e farmacologiche, ristretto intervallo terapeutico, necessità di frequenti controlli di laboratorio e aggiustamenti posologici.

Si avverte, pertanto, la necessità di nuovi farmaci più vicini al modello dell'anticoagulante ideale, cioè farmaci caratterizzati da:

- buona biodisponibilità con praticabilità della somministrazione orale,
- nessuna interazione con farmaci e cibi,
- rapido inizio di azione,
- finestra terapeutica larga,
- effetto anticoagulante prevedibile senza necessità di controlli di laboratorio,
- disponibilità di un antidoto,
- nessuna tossicità [34].

Con questi obiettivi negli ultimi anni si sono cercati farmaci con meccanismi d'azione alternativi a quello di provocare un deficit multifattoriale mediante antagonismo sulla vitamina K.

La ricerca clinica ha studiato e validato l'impiego di nuove terapie anticoagulanti con alcune caratteristiche molto innovative quali:

- *selettività del meccanismo d'azione*, cioè la capacità di bloccare uno specifico "target" della cascata emocoagulativa. Ciò differenzia tali farmaci sia dalle eparine che dai VKA che al contrario interagiscono in modo non selettivo a più livelli della trombogenesi [83];
- *meccanismo d'azione sempre più a monte della cascata coagulativa*. La base razionale dello sviluppo di queste nuove sostanze è il concetto che inibitori selettivi che agiscono più a monte rispetto agli inibitori della trombina sono più sicuri nei confronti del rischio emorragico. Infatti, non inibendo direttamente la attività della trombina, essi permettono che tracce di trombina si sottraggano alla neutralizzazione e quindi possano facilitare l'emostasi. Inoltre, poiché la quantità di proteasi seriniche è amplificata ad ogni passo della cascata coagulativa, anticoagulanti il cui bersaglio sia collocato più a monte nella cascata possono essere più efficaci di quelli direttamente agenti sulla trombina [34];
- *grande maneggevolezza e facilità di impiego*, in quanto si somministrano

per os e non necessitano di alcun monitoraggio laboratoristico [83].

Tra i nuovi AO, Xarelto è un medicinale contenente il principio attivo rivaroxaban, un inibitore diretto e altamente selettivo del fattore Xa. Si somministra per os una volta al giorno ed è disponibile in compresse da 10, 15 mg e 20 mg.

Xarelto si usa nei pazienti adulti, per i seguenti scopi:

- per prevenire l'ictus e l'embolia sistemica nei pazienti affetti da FANV;
- per prevenire il tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a interventi chirurgici di sostituzione dell'anca o del ginocchio;
- per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto [84].

Inoltre recentemente l'European Medicines Agency (EMA) ha approvato Xarelto anche per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con sindrome coronarica acuta e biomarkers cardiaci elevati [84].

Nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con FANV i risultati dello studio ROCKET AF [85] hanno evidenziato che rivaroxaban è un farmaco efficace e sicuro. Infatti, nell'analisi intention to treat rivaroxaban ha dimostrato la non inferiorità rispetto al warfarin nel ridurre il rischio di ictus e di embolia sistemica nei pazienti con FANV e nell'analisi on treatment è emersa addirittura una superiorità. Inoltre, i pazienti in trattamento con questo farmaco hanno mostrato, rispetto al warfarin, una più bassa incidenza di emorragie intracraniche, di sanguinamenti minori in organi vitali e di decessi legati al sanguinamento.

Si tratta di un farmaco con caratteristiche molto vicine a quelle dell'anticoagulante ideale, infatti:

- si somministra per os una volta al giorno;
- la dose è fissa indipendentemente da età, sesso, peso corporeo estremo;
- ha elevata biodisponibilità per via orale (> 80%);
- ha un rapido effetto anticoagulante (entro 2-4 ore);
- ha bassa potenzialità di interazione con altri farmaci o con gli alimenti;
- non richiede il monitoraggio di routine della coagulazione [86].

Considerando questi importanti vantaggi non solo in termini di efficacia e sicurezza ma

anche di maneggevolezza della terapia e facilità di gestione del trattamento, nel futuro prossimo è prevedibile un maggior impiego clinico di questi nuovi farmaci AO [87].

Verosimilmente, ciò consentirà un importante risparmio di risorse economiche, che potrà essere legato:

- all'inutilità del monitoraggio periodico della TAO con VKA;
- alla riduzione delle emorragie intracraniche, così come evidenziato dai trials clinici di confronto tra i nuovi anticoagulanti orali e il warfarin;
- alla migliore prevenzione degli eventi cerebrovascolari e delle sequele invalidanti associate, anche grazie al fatto che ci si può ragionevolmente attendere il trattamento di un maggior numero di pazienti con FANV, peraltro più aderenti alla terapia. La disponibilità dei nuovi farmaci, infatti, consentirebbe di trattare in modo appropriato sia i pazienti con FANV oggi esclusi dall'anticoagulazione per problemi di tipo gestionale sia i pazienti in terapia con il warfarin ma non ben controllati.

In relazione a quest'ultimo aspetto, si riporta di seguito una stima del numero di ictus evitabili attraverso l'utilizzo di un farmaco anticoagulante di efficacia almeno pari a quella del warfarin, come ad esempio rivaroxaban, in una popolazione di pazienti con FANV a maggior bisogno medico non soddisfatto.

Detta popolazione è stata definita a maggior bisogno medico non soddisfatto in quanto composta da:

- pazienti trattati con un farmaco antiaggregante piastrinico e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 1$ ;
- pazienti non trattati e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 1$ ;
- pazienti trattati con VKA ma a INR instabile (pazienti che trascorrono meno del 50% del tempo nel range terapeutico) e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 1$  (Figura 7).

Dall'analisi si evidenzia come la popolazione di pazienti con a maggior bisogno medico non soddisfatto corrisponda al 65% del totale e un suo trattamento con un nuovo anticoagulante orale consentirebbe una più efficace prevenzione degli ictus (circa 11.000 casi evitabili) (Figura 8) e, di conseguenza, un risparmio di circa 230 MLN €, considerando un

costo medio per paziente con ictus nel nostro Paese di € 21.000 [88].

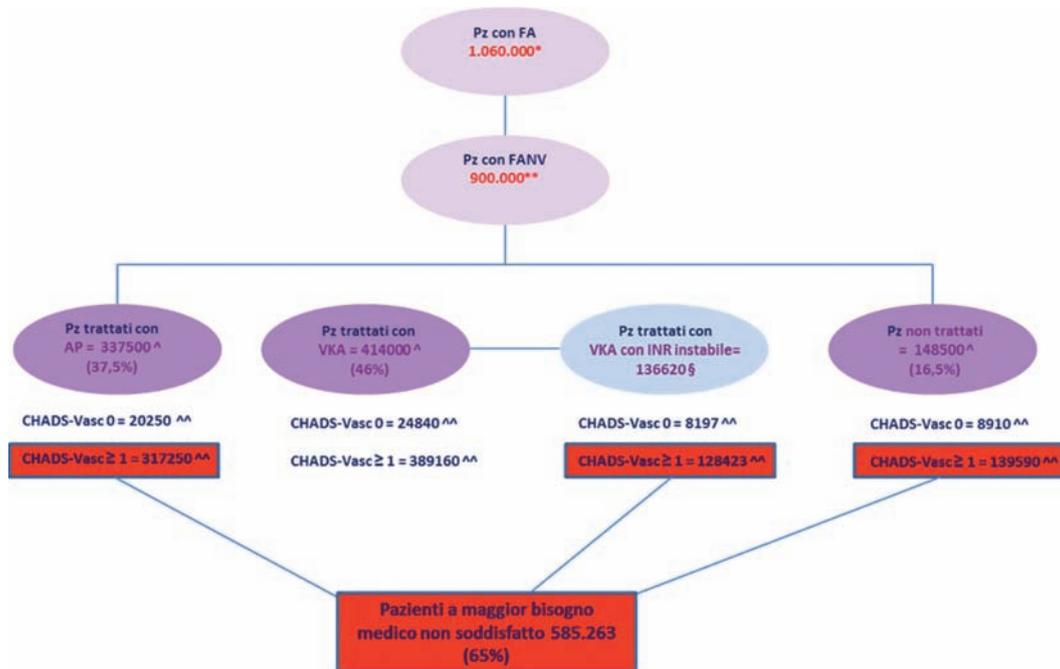
Il maggior impiego dei nuovi anticoagulanti orali potrebbe delineare uno scenario completamente nuovo nel quale i Centri FCSA potrebbero perdere la loro funzione tradizionale legata al contatto periodico con i pazienti per la determinazione dell'INR e la successiva prescrizione terapeutica e potrebbero ricoprire altre funzioni cruciali nella gestione delle patologie tromboemboliche, quali la consulenza medica, la diagnostica clinica e di laboratorio, l'attività educativa e l'attività scientifica [33], l'implementazione di un sistema di sorveglianza (non laboratoristica) dei nuovi trattamenti, così come previsto nel recente accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente le "Linee di indirizzo per il miglioramento della qualità e la sicurezza dei pazienti in terapia antitrombotica" [89].

## CONCLUSIONI

- I cumarinici da oltre 50 anni rappresentano una terapia di provata efficacia per la profilassi cardioembolica, in particolare nei pazienti con FANV, che costituiscono attualmente la maggioranza dei pazienti anticoagulati.
- Tuttavia questi farmaci, in relazione alla non prevedibilità dei loro effetti farmacocinetici e farmacodinamici, presentano numerosi limiti:
  - hanno un lento inizio d'azione e un altrettanto lento raggiungimento dei livelli terapeutici;
  - esiste una variabilità interindividuale nel metabolismo del warfarin legata ai polimorfismi genetici del citocromo P450 2C9 e del gene VCOR1, responsabile della variabilità di risposta ai cumarinici, con conseguente variabilità della dose necessaria per il mantenimento dell'INR all'interno del range terapeutico, e del potenziale aumento del rischio di sanguinamento;
  - sono caratterizzati da numerose interazioni farmaco-farmaco e farmaco-cibo potenzialmente in grado di modificarne l'effetto

FIGURA 7

STIMA DELLA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON FANV A MAGGIOR BISOGNO MEDICO NON SODDISFATTO.  
PROIEZIONE SULLA POPOLAZIONE ITALIANA RESIDENTE – ISTAT 2011



\*Epidemiologia della fibrillazione atriale. Bollettino informativo a cura del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto. Informazione Epidemiologia Salute Anno VI - numero 4 - dicembre 2009. Disponibile online al sito: [www.ser-veneto.it](http://www.ser-veneto.it) (Ultimo accesso: 21.08.2012).  
Proiezione sulla popolazione italiana residente – ISTAT 2011

\*\*Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-35

^Massimo Zoni-Berisso et al. Frequency, patient characteristics, treatments strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of atrial fibrillation management [ISAF] study. *Am. J. Cardiol* 2013; 111: 705-711

§Morelli FB, Mandelli PM, Venturini M, Granati Allori A, Giustini S. La gestione dei pazienti in terapia anticoagulante orale in Medicina Generale e lo score CHADS<sub>2</sub>: una revisione fra pari. *Rivista SIMG* n 6, dicembre 2008

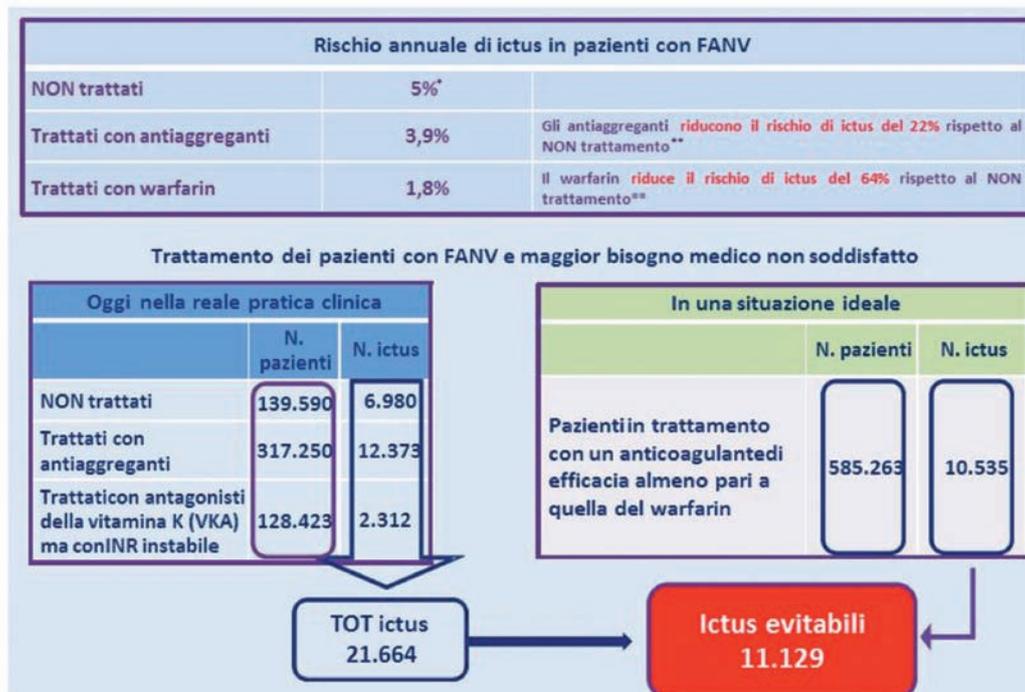
^^Leif Friberg Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study, *European Heart Journal* 33, 1500-1510, Gennaio 2012.

anticoagulante, con conseguente necessità di frequenti aggiustamenti della dose;

- hanno una stretta finestra terapeutica e quindi l'intensità dell'anticoagulazione deve essere controllata periodicamente e mantenuta entro un determinato range terapeutico attraverso un attento e costante monitoraggio clinico e laboratoristico. La frequenza del monitoraggio è estremamente variabile e può differire in modo significativo non solo nei diversi pazienti, ma anche nella stessa persona: da almeno 2 volte a settimana nelle prime settimane di trattamento, a una volta al mese in pazienti stabilizzati, a controlli plurisettimanali in pazienti non stabilizzati;
- espongono i pazienti al rischio di sviluppare emorragie in caso di eccesso di anticoagulazione, oppure non proteggono sufficientemente il paziente dal rischio di trombosi in caso di scarsa anticoagulazione.
- A causa di questi limiti oggettivi, un'elevata percentuale di pazienti (circa il 50%), soprattutto tra quelli con FA e più anziani, nonostante una chiara indicazione all'anticoagulazione, non riceve alcun trattamento oppure è in terapia con farmaci antiaggreganti la cui efficacia nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FANV è limitata.

FIGURA 8

STIMA DEL NUMERO DI ICTUS EVITABILI ATTRAVERSO L'UTILIZZO DI RIVAROXA BAN NELLA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON FANV A MAGGIOR BISOGNO MEDICO NON SODDISFATTO



\*Fuster V et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J.* 2006;27(16):1979-2030.

\*\*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(12):857-67.

Inoltre, tra i pazienti attualmente in TAO, da circa la metà a un terzo ha valori di INR al di fuori del range terapeutico desiderato nonostante frequenti monitoraggi e aggiustamenti della dose.

- Se si considera che la FA determina un aumentato rischio di mortalità e di eventi ischemici cerebrovascolari, si comprende come essa abbia un notevole impatto sia sullo stato di salute della popolazione, prevalentemente anziana, che sull'utilizzo delle risorse economiche, a causa del frequente ricorso di questi pazienti all'assistenza sanitaria. Infatti, al di là delle cure iniziali necessarie per la diagnosi dell'aritmia, il burden economico è fortemente influenzato dalla gestione cronica dei pazienti, in particolare dal monitoraggio della TAO con VKA, dalla gestione degli eventi cerebrovascolari e

delle sequele invalidanti associate e dal trattamento delle emorragie che sono la complicanza più frequente dei VKA.

- In Italia, per la gestione della TAO con VKA lo standard di riferimento è costituito dai Centri di Sorveglianza. Si stima tuttavia che non più di un quarto dei pazienti in TAO sia preso in carico da questi Centri, mentre nella maggior parte delle realtà territoriali i pazienti sono seguiti dai MMG, con un livello di integrazione ospedale-territorio molto variabile. Inoltre, vi sono vaste zone in cui i pazienti anticoagulati non trovano alcun punto di riferimento per un'adeguata sorveglianza.
- Appare pertanto evidente che nella pratica quotidiana la TAO con VKA è ancora gravata da numerose ed irrisolte criticità: la scarsa disponibilità di laboratori e Centri di Sorveglianza, la difficoltà di gestione e di

comunicazione fra laboratorio, medico e paziente, la paura dei medici che la ritengono una terapia pericolosa, i numerosi adempimenti burocratici che complicano il percorso di cura. Tutto ciò, associato al notevole carico assistenziale per i pazienti e i familiari, incide negativamente sull'aderenza alla terapia (solo il 42% e il 24% circa dei pazienti in TAO persiste senza interrompere la terapia a uno e due anni rispettivamente) e ne giustifica, almeno in parte, l'alto rischio di complicanze che porta spesso i medici a non prescrivere questi farmaci.

- Per colmare i limiti ed i potenziali rischi della TAO con VKA, sono stati studiati nuovi anticoagulanti orali, come rivaroxaban, un inibitore diretto, selettivo e reversibile del fattore X attivato (Xa) che, oltre ad essere efficace e sicuro, ha il grande vantaggio di non richiedere il monitoraggio di laboratorio, grazie alla bassa potenzialità di interazione

con altri farmaci o con gli alimenti e all'ampia finestra terapeutica.

- Ciò comporta importanti vantaggi non solo in termini di efficacia e sicurezza ma anche di maneggevolezza della terapia e facilità di gestione del trattamento.

È verosimile entro pochi anni un maggiore impiego dei nuovi anticoagulanti orali, ma soprattutto è auspicabile da parte di questi nuovi farmaci sia la riduzione dell'undertreatment dei pazienti con FANV oggi esclusi dall'anticoagulazione per problemi di tipo gestionale che il trattamento appropriato dei pazienti in terapia con VKA ma non ben controllati. Ciò consentirà un importante risparmio di risorse economiche legato all'inutilità del monitoraggio periodico dell'INR e alla riduzione di eventi quali le emorragie intracraniche e gli ictus. Si stima che in Italia si potrebbero evitare circa 11.000 ictus all'anno se i pazienti oggi esclusi dall'anticoagulazione o in terapia con VKA ma non ben controllati fossero trattati con un farmaco di efficacia pari almeno a quella del warfarin, ma senza i limiti di quest'ultimo.

## Bibliografia

- [1] Di Pasquale G. Fibrillazione atriale e stroke. *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardioritmologia* 2001;4:149-61.
- [2] Filippi A, Sessa E, Trifiro G, et al. Oral anticoagulant therapy in Italy: prescribing prevalence and clinical reasons. *Pharmacol Res* 2004;50(6):601-3.
- [3] Gutierrez C, Blanchard DG. Atrial fibrillation: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2011;83(1):61-8.
- [4] Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999;99:3028-35.
- [5] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285: 2370-5.
- [6] Epidemiologia della fibrillazione atriale. Bollettino informativo a cura del Sistema Epidemiologico Regionale del Veneto. *Informazione Epidemiologia Salute Anno VI - numero 4 - dicembre 2009*. Disponibile online al sito: [www.ser-veneto.it](http://www.ser-veneto.it) (Ultimo accesso:21.08.2012).
- [7] Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.VA. study). *Am J Cardiol* 2009;104:1092-7.
- [8] Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389-96.
- [9] Federazione Italiana di Cardiologia e Società Italiana di Chirurgia Cardiaca. Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. *Giornale italiano di cardiologia* 2011;12(Suppl1):1-69.
- [10] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946-52.
- [11] Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):429S-456S.
- [12] Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and

- meta-analysis. *Thromb Res* 2006;118:321-33.
- [13] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
- [14] Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (the European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-8.
- [15] Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004;25:1734-40.
- [16] Penado S, Cano M, Acha O, Hernandez JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003; 114:206-10.
- [17] You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. 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):531-75.
- [18] Emmerich J, Le Heuzey JY, Bath PM, Connolly SJ. Indication for antithrombotic therapy for atrial fibrillation: reconciling the guidelines with clinical practice. *Eur Heart J Suppl* 2005;7(Suppl C):C28-C33.
- [19] Morelli FB, Mandelli PM, Venturini M, Granati Allori A, Giustini S. La gestione dei pazienti in terapia anticoagulante orale in Medicina Generale e lo score CHADS2: una revisione fra pari. *Rivista SIMG* n 6, dicembre 2008.
- [20] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31:2369-2429. Disponibile online da: <http://www.escardio.org> (Ultimo accesso: 22.06.2012).
- [21] Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation - An update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *European Heart Journal* 2012;33:2719-47.
- [22] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro health Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
- [23] Federazione Italiana di Cardiologia e Società Italiana di Chirurgia Cardiaca. Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. *Giornale italiano di cardiologia* 2011;12(Suppl1):1-69.
- [24] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted- dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147:590-2.
- [25] Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Characterization of the proportion of untreated and antiplatelet therapy treated patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):151-61.
- [26] Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thromb Haemost* 2010; 103(5):968-75.
- [27] Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;15:244-52.
- [28] Ageno W, Ambrosini F, Nardo B, et al. Atrial fibrillation in antithrombotic treatment in Italian hospitalized patients: a prospective, observational study. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:225-30.
- [29] Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
- [30] Prisco D. Terapia anticoagulante orale, chirurgia e manovre invasive raccomandazioni della FCSA. Novembre 2005. Disponibile online al sito: [www.fcsa.it](http://www.fcsa.it) (Ultimo accesso: 22.06.2012).
- [31] FCSA. Pazienti in terapia anticoagulante orale che cosa fare. Disponibile online al sito: [www.simeu.it](http://www.simeu.it) (Ultimo accesso: 22.06.2012).
- [32] WHO. Guidelines for Thromboplastins and Plasma Used to Control Anticoagulant Therapy. WHO Technical Report Series No 889, 1999; Annex 3. Disponibile online al sito: <http://www.who.int> (Ultimo accesso:22.06.2012).
- [33] WHO. Expert Committee on Biological Standardization. World Health Organ Tech Rep Ser. 1999;889:i-vi,1-111.
- [34] Facchinetti R. La terapia anticoagulante orale: stato dell'arte ed esperienze personali. *Biochimica clinica.* 2008;32(1):9-26.
- [35] Jackson CM, Esnouf MP, Lindahl TL. A critical evaluation of the prothrombin time for monitoring oral anticoagulant therapy. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(1):43-51.
- [36] Jackson CM, Esnouf MP. Has the Time Arrived to Replace the Quick Prothrombin Time Test for Monitoring Oral Anticoagulant Therapy? *Clin Chem.* 2005;51(3):483-5.
- [37] Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DM, et al. Quality of Anticoagulation Management Among Patients With Atrial Fibrillation: Results of a Review of Medical Records From 2 Communities. *Arch Intern Med.* 2000 April 10, 2000;160(7):967-73.

- [38] Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(2):83-91.
- [39] Menzin J, Boulanger L, Hauch O, Friedman M, Marple CB, Wygant G, Hurley JS, Pezzella S, Kaatz S. Quality of anticoagulation control and costs of monitoring warfarin therapy among patients with atrial fibrillation in clinic settings: a multi-site managed-care study. *Ann Pharmacother*. 2005;39(3):446-51.
- [40] Phillips KW, Ansell J. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(1):57-70.
- [41] Degli Esposti L, Sangiorgi D, Di Pasquale G et al. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin K antagonists-treated patients: an administrative databases analysis in a large Italian population. *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* 2011; 12(2): 53-59.
- [42] Finazzi G., Palareti G, Filippi A, Zaninelli A. Guida alla terapia anticoagulante orale per Medici di Medicina Generale. Milano, 2000. Disponibile online: <http://www.simg.it> (Ultimo accesso: 26 Aprile 2012).
- [43] Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart*. 2005;91(4):472-7.
- [44] Mannucci PM. Genetic control of anticoagulation. *Lancet* 1999;353:688-9.
- [45] Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphism: a comprehensive review of the invitro and human data. *Pharmacogenetics*. 2002; 12:251-63.
- [46] Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of poly-morphism in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-9.
- [47] Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood* 2005;106:135-40.
- [48] Limdi NA, Arnett DK, Goldstein JA, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on warfarin dose, anticoagulation attainment and maintenance among European Americans and African-Americans. *Pharmacogenomics* 2008; 9:511-26.
- [49] Feero W.G, Gutmacher AE. Genomic and Drug Response. *N Engl J Med*. 2011, 364;12:1144-53.
- [50] Lindh JD, Holm L, Alfredsson L, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 365-75.
- [51] Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427(6974):537-41.
- [52] Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352(22):2285-93.
- [53] Spreafico M, Lodigiani C, van Leeuwen Y, et al. Effects of CYP2C9 and VKORC1 on INR variations and dose requirements during initial phase of anticoagulant therapy. *Pharmacogenomics* 2008;9(9):1237-5.
- [54] Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of Warfarin with Drugs and Food. *Ann Intern Med*. 1994 November 1, 1994;121(9):676-83.
- [55] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med*. 2005 May 23, 2005;165(10):1095-106.
- [56] Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati - AIPA. Sezione di Firenze - Guida per il paziente anti coagulato. 1° Edizione Dicembre 2003. Disponibile online al sito: <http://www.anticoagulanti.org> (Ultimo accesso: 27.04.2012).
- [57] Palareti G. Linee guida per il monitoraggio della terapia anticoagulante. *Riv Med Lab - JLM* 200; 2 (Suppl.1):84-7.
- [58] Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998;114:S445-69.
- [59] Lassen JF, Brandslund I, Antonsen S. International Normalized Ratio for Prothrombin time in patients taking oral anticoagulants: critical difference and probability of significant change in consecutive measurements. *Clin Chem* 1995;41:444-7.
- [60] Kjeldsen J, Lassen JF, Pretersen PH, et al. Biological variation of International Normalized Ratio for prothrombin times, and consequences in monitoring oral anticoagulation therapy: computer simulation of serial measurements with goal-setting for analytical quality. *Clin Chem*. 1997;43:2175-82.
- [61] The University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine. Department of Medicine Division of General Medicine & Clinical Epidemiology. Adult warfarin dosing protocol. Disponibile online al sito: <http://www.med.unc.edu> (Ultimo accesso: 13.05.2012).
- [62] Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding compli-

- cations of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-8.
- [63] Lee A, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(3):249-58.
- [64] Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: frequency and risk factors. *Thromb Haemost* 2009;101(3):552-6.
- [65] Brockmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, Hofman V, Klingemann HG: Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1983;49:244-251.
- [66] Palareti G, Manotti C, D'Angelo A et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *Thromb Haemost*. 1997;78(6):1438-43.
- [67] Degli Esposti L, Sangiorgi D, Di Pasquale G et al. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin K antagonists-treated patients: an administrative databases analysis in a large Italian population. *farmaco economia e percorsi terapeutici* 2011; 12(2): 53-59.
- [68] Doukets JD: Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2003;108:3-13.
- [69] Kearon C. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *Haematology* 2003;1:528-539.
- [70] Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. *Haematologica* 2002;87:1081-6.
- [71] Piana A. TAO in pratica. *Esadia* 2008;31:18-23.
- [72] Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):73-7.
- [73] Ansell JE, Weitz JI, Comerota AJ. Advances in therapy and the management of antithrombotic drugs for venous thromboembolism. *Hematology/ the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program 2000; 266-84.
- [74] Chiquette E, Amato MG, Busse HI. Comparison of an Anticoagulation Clinic With Usual Medical Care. *Arch Intern Med*. 1998;158:1641-7.
- [75] Scardi S, Mazzone C. Nuovi modelli operativi per la gestione della profilassi anticoagulante. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;58(1):64-9.
- [76] Finazzi G, Pengo V, Testa S, Tripodi A. Automonitoraggio della terapia anticoagulante Orale mediante Coagulometri Portatili. Raccomandazioni della Federazione Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA). Luglio 2005. Disponibile online al sito: <http://www.fcsa.it> (Ultimo accesso: 28.04.2012).4
- [77] Marongiu F. FCSA e la Terapia Anticoagulante Orale in Italia: presente e futuro. *Esadia* 2008;11(31):24-30.
- [78] Testa S, Paoletti O, Alatri A, Bassi L. TAO: un progetto complesso. Diversi modelli gestionali integrati in una rete. *Esadia* 2008;11(31):52-8.
- [79] Poli D. Buone pratiche per la gestione dei pazienti in TAO: la Regione Toscana e il Progetto FARMAMEMO. *Esadia* 2008;11(31):52-8.
- [80] Carloni MT. TAO: dal centro al territorio. *Esadia* 2008;11(31):43-8.
- [81] Filippucci E, Iorio A. I coagulometri portatili. *Esadia* 2008;11(31):30-8.
- [82] Testa S, Alatri A, Avanzini F. L'uso dei coagulometri portatili. Disponibile online al sito <http://www.fcsa.it> (Ultimo accesso:28.04.2012).
- [83] Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 234S-56S.
- [84] European Medicines Agency. Xarelto. EPAR. Summary for the public. Disponibile online al sito: <http://www.ema.europa.eu> (Ultimo accesso:15.07.2013).
- [85] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
- [86] Xarelto. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online al sito: <http://www.ema.europa.eu/> (Ultimo accesso:04.05.2012).
- [87] Eriksson BI, Quinlan DJ. Oral anticoagulants in development: focus on thromboprophylaxis in patients undergoing orthopaedic surgery. *Drugs* 2006;66:1411-29.
- [88] Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010 *European Neuropsychopharmacology* 2011;21(10):718-79.
- [89] Presidenza del Consiglio dei Ministri. Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Accordo 29 Aprile 2010 - "Linee di indirizzo per il miglioramento della qualità e la sicurezza dei pazienti in terapia antitrombotica". Disponibile online al sito: [www.normativasanita.it](http://www.normativasanita.it) (Ultimo accesso: 13.05.2012).

# HTA di Xarelto (Rivaroxaban): considerazioni etiche

Maria Luisa Di Pietro

## 1. PREMESSA

Con una prevalenza media del 2%, che aumenta in modo direttamente proporzionale all'età (9% tra 80-90 anni), la fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più frequente [1] soprattutto nella forma non valvolare [2]. In Italia, il numero di pazienti con FA può essere stimato di circa 1 milione con un numero di nuovi casi di oltre 197.000 ogni anno.

La FA è un importante fattore di rischio di ictus (5 volte maggiore rispetto alla popolazione generale) [3]. Tale rischio aumenta, oltre che con l'età, anche per la compresenza di precedenti episodi di ictus o TIA, ipertensione arteriosa, diabete mellito, cardiopatia congestizia e vasculopatie. Tra gli esiti di un episodio di ictus, vi sono la morte (1/3 dei casi) o l'instaurarsi di quadri clinici caratterizzati da un elevato grado di disabilità e morbilità (emiparesi, alterazioni del linguaggio, stato confusionale, vertigini e perdita dell'equilibrio o della coordinazione). Anzi, in presenza di FA, gli esiti dell'ictus sono ancora più gravi e la probabilità di morte più elevata (circa il 50% entro l'anno). L'ictus può essere correlato a una causa ischemica (80%) o emorragica (15%) e si manifesta nel 15% dei casi in pazienti con FA (30% negli ultraottantenni), con importanti ricadute sulla qualità di vita e sui costi umani ed economici.

Per prevenire la maggior parte degli episodi di ictus sarebbe, allora, necessario prevenire o far regredire la FA, il che è possibile solo in alcuni pazienti. E', allora, opportuno cercare - almeno - di minimizzarne le conseguenze. E' quanto avviene con la terapia anticoagulante, il cui razionale è comprensibile alla luce del meccanismo eziopatogenetico dell'ictus in presenza di FA. Infatti, dal momento che la FA altera la normale ritmicità ed efficienza cardiaca, si può avere come conseguenza un ristagno di sangue nell'atrio. Questo comporta la formazione di trombi che, staccandosi e

muovendosi nel circolo ematico, possono bloccare anche i vasi cerebrali.

Obiettivo del trattamento terapeutico è intervenire, dunque, in senso preventivo sulla formazione di trombi e sui possibili episodi di ictus con farmaci ad azione anticoagulante. Tali trattamenti sembrano, però, non seguire precise linee guida seppur esistenti - dalle linee guida European Society of Cardiology (ESC) del 2012 [4] alle linee guida italiane dell'Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmiologia (AIAC) [5] e dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi (ANMCO) [6] - con elevata incidenza di prescrizioni non adeguate, perfino in pazienti ad alto rischio, o di pazienti non trattati affatto.

Tra i farmaci utilizzati, vi sono gli anticoagulanti orali tradizionali [antagonisti della vitamina K (derivati dicumarolici - VKA), tra cui il warfarin] [7,8], che - se usati in modo adeguato e monitorati correttamente - possono portare ad una riduzione complessiva del rischio di ictus del 64% (vs placebo), e gli antiaggreganti piastrinici tra cui l'aspirina con riduzione del rischio del 20%. Bisogna, però, tenere presente che gli antiaggreganti piastrinici non vengono più raccomandati se non nei pazienti che rifiutano ogni tipo di terapia anticoagulante [4].

Nonostante le indicazioni al trattamento, gli anticoagulanti orali tradizionali vengono - però - sottoutilizzati dai pazienti con FA [9]. Tra le ragioni, vi sarebbero la bassa percentuale di prescrizione (30-60%) e la scarsa persistenza (l'uso di warfarin è del 40 - 70% dopo un anno e 24% - 60% dopo due anni) al trattamento [10-12].

Mentre gli antagonisti della vitamina K mostrano un'elevata variabilità di efficacia tra pazienti diversi o nello stesso paziente, necessitano del frequente monitoraggio di INR con conseguente aggiustamento delle dosi e di attenzione nell'interazione con altri farmaci e alle restrizioni dietetiche [13,14] e sono responsabili di un'elevata frequenza di accessi

al pronto soccorso per eventi avversi [15], gli antiaggreganti piastrinici hanno una efficacia contenuta a fronte di importanti fenomeni emorragici [16], esponendo così i pazienti con FA al rischio di ictus [17]. Ne consegue che vi sono - da una parte - un trattamento (antiaggreganti piastrinici) non sufficientemente utile in senso preventivo e - dall'altra - una scarsa persistenza (antagonisti della vitamina K, in modo particolare warfarin) con un controllo non adeguato di INR (range tra 2-3), a cui possono contribuire anche altri fattori concomitanti (diabete mellito; insufficienza cardiaca; condizioni generali di salute).

E' per queste ragioni che l'attenzione si è concentrata sui nuovi anticoagulanti orali, che agiscono in modo selettivo su step specifici della cascata coagulativa. Il peculiare meccanismo d'azione e la reversibilità dell'effetto fanno sì da ridurre il rischio emorragico (cfr. capitolo 2). I punti di attacco sono principalmente il fattore Xa [inibitori indiretti (idraparinux; idraparinux biotinilato)] e la trombina [inibitori diretti (apixaban; rivaroxaban; betrixaban; edoxaban; dabigatran etexilato; sofigatran; ximelagatran)].

Il ricorso ai nuovi anticoagulanti presenta indubbi vantaggi (rapidità di azione; dose fissa; assenza di interazioni con la dieta; limitate interazioni farmacologiche; assenza di necessità di monitoraggio), ma anche alcuni problematiche (dupliche dose giornaliera nel caso di dabigatran etexilato e apixaban; assenza di una precisa correlazione tra la concentrazione rilevabile di farmaco e l'effettivo rischio di trombosi e sanguinamento; maggiore escrezione renale rispetto al warfarin che varia da molecola a molecola dal 25% all'80%).

In alcuni casi - vedasi il dabigatran etexilato -, accanto alla necessità di somministrazione due volte al giorno, sono stati evidenziati sia importanti effetti collaterali (maggiore incidenza di infarto del miocardio e di emorragie gastrointestinali se confrontato con warfarin) sia un'incrementata discontinuità a causa dei sintomi gastro-intestinali e della dispepsia [18].

A questo gruppo di farmaci, come già indicato, fa parte anche il rivaroxaban, oggetto di questa valutazione etica in un processo di HTA. L'analisi etica è, oramai, parte integrante di un processo di HTA [19,20]. Infatti, dal momento che l'obiettivo di tale processo è "fare da *ponte* tra il mondo scientifico (la ricerca) e quello politico (il processo decisionale)" [21] e di dare elementi di discernimento ai decisori, la riflessione etica

consente di valutare la complessità degli elementi da tenere presenti nella fase di "in-decisione". Non si tratta di valutare solo la sicurezza, l'efficacia e l'impatto economico di una tecnica, ma anche le sue ricadute in termini di rispetto della dignità e delle libertà personali nonché dell'equità nei trattamenti.

Per introdurre tale riflessione, vanno - però - chiariti l'antropologia di base e l'orizzonte etico di riferimento: le valutazioni etiche dipendono, infatti, dai criteri e dalle metodologie di analisi utilizzati [22]. In questo contributo, l'orizzonte di riferimento è di tipo cognitivista e muove dalla consapevolezza che si possono "guadagnare" alcune verità intorno all'Uomo e alla sua prassi riconoscibili - in linea di principio - da tutti in quanto fondate sulla comune "natura" umana. Dal punto di vista metodologico, la riflessione prevede tre momenti (momento gnoseologico; momento valoriale; momento valutativo) [23].

## 2. IL MOMENTO GNOSEOLOGICO

Rivaroxaban è un nuovo anticoagulante orale, altamente selettivo, che agisce inibendo il fattore Xa sia libero sia legato alle protrombinasi o già al trombo, senza la necessità dell'antitrombina come cofattore [24]. Il farmaco trova indicazione oltre che oltre che per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e la prevenzione delle recidive di TVP ed EP nell'adulto, anche per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FA in modo particolare non valvolare e associata a uno o più fattori di rischio (insufficienza cardiaca congestizia; ipertensione arteriosa; età  $\geq 75$  anni; diabete mellito; pregresso ictus o attacco ischemico transitorio) [25]. Inoltre, recentemente, la European Medicines Agency (EMA) ha approvato rivaroxaban per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con Sindrome Coronarica Acuta e biomarkers cardiaci elevati.

L'efficacia di rivaroxaban nella prevenzione dell'ictus è stata confermata dallo studio ROCKET AF (trial di comparazione tra rivaroxaban e antagonisti della vitamina K per la prevenzione dell'ictus e del embolismo nella FA), in cui il rivaroxaban ha dimostrato un profilo rischio/beneficio non inferiore al Warfarin nel ridurre il rischio di ictus e dell'embolismo sistemico con minori effetti collaterali e un'importante

riduzione di emorragie intracraniche e fatali [26]. Il farmaco è stato, inoltre, ben tollerato e ha dimostrato un rate di discontinuità sovrapponibile al warfarin con assenza di dispepsia e di altri effetti collaterali.

I vantaggi ricercati sono molteplici a seconda del farmaco di confronto:

*a. rispetto ad altri nuovi anticoagulanti orali:*

- monosomministrazione giornaliera
- dosaggio dedicato ai pazienti con IR moderata
- disponibilità di maggiori evidenze su una popolazione di pazienti rappresentativa della popolazione reale per età e comorbidità

*b. rispetto agli anticoagulanti tradizionali:*

- migliore profilo rischi/benefici
- dosaggio fisso
- non necessità del monitoraggio e di aggiustamento del trattamento
- maggiore persistenza di uso
- nessuna restrizione dietetica

Si potrebbe ottenere, in questo modo, una migliore e più efficace prevenzione degli episodi di trombosi e di possibile ictus in pazienti con FA.

### 3. IL MOMENTO VALORIALE

Come già detto, l'analisi etica in un processo di HTA non può prescindere dall'approfondimento antropologico ovvero dall'idea di Uomo, vita, salute, libertà, giustizia a cui si vuole fare riferimento. Un approccio solo procedurale non consentirebbe, infatti, di giustificare in modo razionale valori morali, principi e norme, portando a un'impostazione transitoria se non arbitraria [27]. La soluzione del singolo caso deve ricondurre sempre alle ragioni ultime - tra cui i valori morali e i principi - che orientano la scelta.

Tra le visioni cognitive, quella oggettivista muove dal riconoscimento della centralità -nella riflessione etica - dell'essere umano e della sua intrinseca dignità [28]. Ne consegue che la difesa della vita fisica, la promozione della salute e della qualità di vita, il rispetto delle scelte libere e responsabili, la ricerca del bene comune, sono valori fondanti e gerarchizzati tra di loro. In ambito biomedico, e quindi anche di un processo di HTA, l'adozione di questo approccio

consente di valutare quali siano le ricadute dell'introduzione e dell'impiego di tecnologie sanitarie sul bene globale del paziente.

*a. Il rapporto rischi/benefici.* In ragione della difesa della vita fisica, il primo elemento da analizzare a fronte della proposta di una tecnologia è se il rischio di effetti negativi sia o meno proporzionato ai benefici attesi. Bisogna, quindi, valutarne - da una parte - l'indicazione clinica avvalendosi del supporto dei dati di trial clinici randomizzati controllati (RCTs) o di studi di metanalisi, e - dall'altra - analizzare il rapporto rischi/benefici prevedibili.

Per quanto riguarda di rivaroxaban, ne è stata messa in evidenza - come già detto - la consistente efficacia anticoagulante [29,30], a cui si aggiunge il vantaggio della monosomministrazione giornaliera. Questo fatto potrebbe aumentare anche la persistenza nell'uso e migliorare le motivazioni ad un trattamento specificamente preventivo e non curativo. Inoltre, la possibilità di revertire immediatamente l'effetto anticoagulante di rivaroxaban con l'infusione del Complesso Protrombinico Concentrato (CPC), come accade per i VKA, e la breve emivita del prodotto [31] potrebbero essere correlate alla minore frequenza di emorragie intracraniche o fatali [32].

Vi sono, però, ancora da risolvere alcune problematiche presenti - in genere - nel ricorso ai nuovi anticoagulanti orali, tra cui l'assenza di una precisa correlazione tra la concentrazione rilevabile di farmaco e l'effettivo rischio di trombosi e sanguinamento e la maggiore escrezione renale rispetto al warfarin che varia da molecola a molecola dal 25% all'80%.

*b. La qualità della vita.* L'aumentata incidenza di ictus in pazienti con FA si associa, come già detto, all'aumento di condizioni di disabilità e morbilità. La perdita - talora definitiva - di alcune abilità, la dipendenza dagli altri, la sofferenza dello scoprirsi malati possono ridurre grandemente la qualità della vita non solo del paziente,

ma anche della famiglia e di chi presta assistenza [33]. Disporre di un farmaco che possa prevenire il rischio della formazione di trombi e l'incidenza di ictus, è una grande opportunità per il paziente, la sua famiglia e la società. Oltre alla possibilità di una riduzione della mortalità e di una migliore condizione di vita e di salute, vi sono da tenere presenti la riduzione dell'utilizzo delle limitate risorse per la sanità [34] in termini di ospedalizzazioni prolungate e di presidi per contenere le sequele dell'ictus e gestire la possibile non autosufficienza [35].

c. *Il rispetto della autonomia del paziente.*

Rispettare l'autonomia del paziente significa consentirgli di scegliere quanto sia più indicato per il miglioramento della propria condizione e qualità di vita. Le informazioni e le motivazioni di adesione al trattamento proposto vanno date all'interno di un attento processo comunicativo. Per essere esaustiva e portare all'espressione consapevole del consenso, la informazione deve presentare alcuni requisiti e condizioni: la qualità; la comprensione; la libertà e la capacità decisionale del paziente [36]. Di conseguenza, perché il consenso sia eticamente (oltre che giuridicamente) valido è necessario che sia informato, attuale, consapevole e inserito in un'adeguata relazione medico-paziente.

Tra le informazioni da dare al paziente, a cui si propone la somministrazione di rivaroxaban, vi sono: le difficoltà e gli eventuali rischi da assunzione; i risultati prevedibili (con riferimento sia alla letteratura internazionale sia alla casistica personale dello specialista); le alternative terapeutiche; l'eventuale preferibilità del trattamento rispetto ad altri, ma anche la corretta modalità di assunzione del farmaco.

Il processo di comunicazione il "luogo" adeguato anche per dare motivazioni ad un trattamento che è, in sostanza, di tipo preventivo. Di conseguenza, oltre alla efficacia, sicurezza, disponibilità e praticità del prodotto da utilizzare (e in tal

senso, rivaroxaban depone in senso positivo), si richiede l'impegno del medico curante nel dare al paziente ragioni sufficienti per non sospendere il trattamento.

d. *La ricerca del bene comune: una questione di giustizia.*

La limitatezza delle risorse disponibili in sanità non rende possibile un modello di giustizia che sia in grado di garantire "tutto a tutti". Si rende, allora, necessario garantire giustizia, rispettando i differenti bisogni di ciascuno e riconoscendo ciò che gli spetta. Il riferimento è - allora - il paziente nella concretezza della sua condizione al fine di offrirgli la possibilità di raggiungere il massimo potenziale di salute. La persona come misura dell'intervento in sanità pubblica; la tutela della sua salute e della sua vita come bene prioritario [37].

La giustizia diviene così funzionale al bene e non il bene alla giustizia [38]. Il discorso sulla giustizia non può essere, quindi, separato dal discorso sulla realtà umana e della sua dignità che deve divenire il punto di riferimento dirimente. Cosa significa, in conclusione, agire con giustizia? Non significa - come già detto - dare tutto a tutti anche perché può non corrispondere alle condizioni umane che non sono uguali, ma mettere le persone nelle condizioni di usufruire di quanto viene messo a disposizione e di cui hanno bisogno. Si tratta, dunque, di virare da una giustizia egualitarista a quella solidarietà, che ha nella ricerca del bene comune attraverso il bene di ciascuno il suo maggior punto di forza.

Ne consegue che il rapporto costi/benefici - se risultato in una lettura meramente utilitarista - non può essere anteposto al rapporto rischi/benefici: l'obiettivo primario da raggiungere rimane sempre il miglioramento delle condizioni e della qualità di vita del paziente. Ed è verso questo obiettivo che devono essere canalizzate tutte le energie degli operatori sanitari e di chi gestisce la sanità pubblica.

Ciò detto, la gestione dei pazienti con esiti di ictus può essere complessa ed economica-mente

molto impegnativa, soprattutto nel caso in cui residuino gravi disabilità [39,40]. Premessa la spesa per nuove ospedalizzazioni, sempre possibili dopo una fase acuta, bisogna - infatti - computare anche i costi per le visite ambulatoriali specialistiche e non specialistiche, gli esami diagnostici, il trattamento di patologie concomitanti, i trattamenti fisioterapici, i presidi per ridurre eventuali condizioni di handicap, l'assistenza psicologica (*costi diretti sanitari*) e le spese non a carico del SSN e sostenute direttamente dai malati e dalle loro famiglie (*costi diretti non sanitari*). Sono da tenere, altresì, presenti anche i costi relativi alla perdita di produttività (*costi indiretti*) dei malati e dei familiari. Infatti, anche se nell'età, in cui la patologia si manifesta con maggiore frequenza, vi è oramai la cessazione dell'attività lavorativa per raggiunti limiti, lo stesso potrebbe non essere per quanti svolgono normalmente l'attività di *caregiver* (figli, coniugi o conviventi o altri parenti, spesso di sesso femminile). A questi si aggiungano, poi, quei costi (in termini di dolore, disabilità e sofferenza) che - seppur non quantificabili, in prima istanza, da un punto di vista economico - possono comunque pesare sulla spesa complessiva, inficiando comunque la qualità di vita del paziente. I costi sociali complessivi per i pazienti che hanno presentato episodi di ictus sono, inoltre, più elevati qualora si tratti della complicità di una FA, dal momento che gli esiti sono più gravi con un outcome peggiore che in assenza di FA. La non prescrizione di anticoagulanti/

antiaggreganti piastrinici o la non adeguata assunzione espongono - senza dubbio - ad una maggiore spesa sanitaria.

A fronte di questa situazione così complessa, rivaroxaban è risultato comunque costo-efficacia. E, allora, disporre di un farmaco con una possibile alta persistenza di uso e in assenza di costi aggiuntivi per il monitoraggio non può che essere di vantaggio sia per la vita/salute di tanti pazienti sia alla spesa sanitaria pubblica.

#### 4. LA VALUTAZIONE ETICA

In conclusione, l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza sembrano supportare - anche nell'analisi etica - l'utilizzo di rivaroxaban nella prevenzione degli episodi trombotici e dell'ictus in pazienti con FA.

Al fine di garantire l'uso corretto del farmaco e un'adeguata assistenza dei pazienti, si ritiene - inoltre - necessario il coinvolgimento oltre che degli specialisti dei centri TAO anche dei medici di medicina generale. Sarà, infatti, loro cura motivare i pazienti ad un inizio precoce e continuativo della terapia anticoagulante, assicurando le informazioni richieste e i controlli periodici (ivi compresi quelli di farmacovigilanza). Bisognerà, inoltre, favorire uguale accesso al farmaco a tutti i pazienti con FA e aumentato rischio di ictus. Nel caso in cui l'ictus si sia già verificato, andrà assicurata ogni forma di assistenza (medica, riabilitativa, psicologica e sociale) anche a domicilio con la massima omogeneità su tutto il territorio nazionale e sollecitata una sempre maggiore integrazione tra medicina di base e medicina specialistica.

#### Bibliografia

- [1] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-1564.
- [2] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines

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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines

- (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006 Aug; 27(16):1979-2030.
- [3] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
- [4] Camm AJ, Lip GY, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012; 33(21): 2719-2747.
- [5] Raviele A, et al. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013 *G Ital Cardiol* 2013;14(3): 215-240.
- [6] Colonna P., Abrignani MG, Colivicchi F, et al. ANMCO statement on prevention of thromboembolism in atrial fibrillation and role of the new oral anti-coagulants. *G Ital Cardiol* 2013 Apr;14(4): 295-322.
- [7] Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
- [8] Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: Suppl: 429S-456S.
- [9] Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thromb Haemost.* 2010 May;103(5): 968-975.
- [10] Nieuwlaat R, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 3018-3026.
- [11] Stafford RS, Singer DE. Recent national patterns of warfarin use in atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 97: 1231-1233.
- [12] Go AS, et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 927-934.
- [13] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep; 126(3 Suppl): 204S-233S.
- [14] Piccini JP, Hernandez AF, Zhao X, et al. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1280-1289.
- [15] Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Int Med* 2007; 147 (11) : 755 - 765.
- [16] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 Oct; 31(19): 2369-2429.
- [17] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 Aug 11; 370(9586): 493-503.
- [18] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17; 361(12):1139-1151.
- [19] Ten Have H, Ethical perspectives on health technology assesment. *Int Technol Assess Health Care* 2004; 20: 71-76.
- [20] Reuzel R, Oortwijn W, Decker M, et al. Ethics and HTA: some lessons and challenges for the future. *Poiesis & Praxis* 2004; 2: 247-256.
- [21] La Torre G, De Waure C., Boccia A., Ricciardi W. Health Technology Assessment: strumento innovativo per la valutazione delle tecnologie in sanità. *Tendenze nuove* 2010; 2: 187ss.
- [22] Sacchini D, Refolo P, Spagnolo AG. La valutazione della dimensione etica. In Cicchetti A., Marchetti M. (eds), *Manuale di Health Technology Assessment*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 210: 175-192.
- [23] Pessina A. La questione del metodo nella prospettiva della bioetica di stampo personalista. *Medicina e Morale* 2004; 2: 317-327.
- [24] Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 376-381.
- [25] European Medicine Agency (EMA). Xarelto (rivaroxaban) ([http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf) (ultimo accesso: febbraio 2013).
- [26] Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010 Mar; 159(3): 340-347.
- [27] Saarni SI, Hofmann B, Lampe K, et al. Ethical analysis to improve decision-making on health technologies. *Bull WHO* 2008; 86 (8): 617-623.
- [28] Di Pietro ML, Moltisanti D. Persona, Sessualità umana e Procreazione Aspetti antropologici ed etici nell'ambito della medicina ginecologica. In Caruso A (ed), *Manuale di Ginecologia e Ostetricia*, Roma: CIC

- Edizioni Internazionali, 2008: 587-600.
- [29] Kubitzka D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 - an oral, direct Factor Xa inhibitor - after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873-880.
- [30] Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2757-2765.
- [31] Riva N, Lip GY. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. Which anticoagulant should we choose for long term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation? *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(1-2): 45-53.
- [32] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, *NEJM* 2011 Sep 8;365(10): 883-891.
- [33] Quaderni del Ministero della Salute sull'ictus, marzo-aprile 2012, 14.
- [34] Marini C, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115-1119.
- [35] Jorgensen HS, et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27: 1765-1769
- [36] Di Pietro ML. Principi di Bioetica e relazione medico-paziente. In Giusti G. (ed.), *Trattato di Medicina Legale e scienze affini*. Padova: CEDAM, 2009: 541-617.
- [37] Viganò F. Disabilità e teorie della giustizia. In Pessina A. (Ed), *Paradoxa. Etica della condizione umana*. Milano: Vita e Pensiero, 2010: 133-164
- [38] Rawls J. *Una teoria della giustizia*. Milano: Feltrinelli, 1982.
- [39] Lucioni C, Mazzi S, Micieli G, et al. Valutazione economica del trattamento con alteplase di pazienti con ictus ischemico in fase acuta, con riferimento all'Italia. *PharmacoEconomics - Italian Research* 2010; 12 (2): 91-103.
- [40] Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Neuropsychopharmacology* 2011; 21: 718-779.



# Elementi chiave per i decisori

Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi

Ai fini di supportare il decisore nel processo di allocazione delle risorse si riportano di seguito gli elementi principali emersi dal report di valutazione di rivaroxaban nel trattamento dei soggetti affetti da Fibrillazione Atriale (FA) per la prevenzione del rischio trombo-embolico.

## BURDEN OF DISEASE: EPIDEMIOLOGIA DELLA FA

- La FA è la più comune aritmia cardiaca a livello mondiale, con un 24-27% degli uomini e un 21-24% delle donne a rischio di svilupparla nel corso della vita. La prevalenza della FA nella popolazione generale è dell'1-2% con valori che arrivano tuttavia al 16-18% negli individui con età superiore o uguale agli 85 anni. Anche l'incidenza, il cui valore medio si attesta su 3 per 1.000 anni-persona, aumenta con l'età.
- La FA di origine non valvolare (FANV), cui sono destinati rivaroxaban e i farmaci di cui si parla in questo report, rappresenta l'85% delle forme di malattia con un totale di circa **900.000 soggetti in Italia**.

## BURDEN OF DISEASE: CONSEGUENZE DELLA FA

- La complicazione più temuta e devastante della FA è l'ictus: la FA aumenta, infatti, in maniera significativa il rischio di ictus rispetto alla popolazione generale non affetta da FA. Dei 200.000 casi di ictus che si verificano ogni anno in Italia, 30.000-36.000 sono attribuibili alla FA.
- L'ictus associato a FA è caratterizzato da una maggiore gravità, più alta

mortalità, maggiore durata di degenza e aumentato rischio di ricorrenza rispetto all'ictus nei pazienti senza FA.

## GESTIONE DEL PAZIENTE CON FA: RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE DELL'ICTUS

- La scelta della terapia dovrebbe essere basata sul rischio di ictus che le Linee Guida del 2012 della European Society of Cardiology raccomandano di valutare attraverso l'ausilio dell'indice prognostico per eventi trombo-embolici denominato  $CHA_2DS_2VASc$ . Questo indice definisce il rischio di eventi trombo-embolici in funzione dell'età, del genere, della presenza di ipertensione, scompenso cardiaco, malattie vascolari, diabete e precedenti eventi trombo-embolici.
- La terapia antitrombotica è raccomandata in tutti i pazienti affetti da FA, tranne in quelli a basso rischio (pazienti di età inferiore a 65 anni, con FA isolata e  $CHA_2DS_2VASc = 0$ ) o con controindicazioni. **Nei pazienti con  $CHA_2DS_2VASc$  uguale o maggiore di 1 si consigliano gli antagonisti della vitamina K (VKA, cumarinici, i.e. warfarin) o un inibitore diretto della trombina (dabigatran) o del fattore X (i.e. rivaroxaban, apixaban).**
- Come riportato nelle Linee Guida della European Society of Cardiology i nuovi anticoagulanti orali, avendo mostrato di essere almeno non inferiori ai VKA e più sicuri, sono da preferire alla terapia con VKA.
- L'uso dei farmaci antiaggreganti, che finora hanno rappresentato l'unica alternativa al warfarin, dovrebbe essere

limitato ai soli pazienti che rifiutano ogni tipo di terapia anticoagulante orale.

### PREVENZIONE DELL'ICTUS IN PAZIENTI CON FA CON ANTICOAGULANTI ORALI TRADIZIONALI

- I VKA da oltre 50 anni rappresentano il riferimento nella terapia anticoagulante orale per la profilassi cardioembolica nei pazienti con FANV avendo dimostrato un'elevata efficacia.
- Rispetto al placebo o a nessuna terapia anticoagulante, dosi aggiustate (INR tra 2 e 3) di warfarin riducono significativamente il rischio di ictus del 64%, sia nei pazienti che non hanno già avuto eventi trombo-embolici sia a seguito di un precedente ictus.
- La **somministrazione di warfarin** necessita tuttavia di un **costante monitoraggio** con eventuale **aggiustamento del dosaggio**; i cumarinici, inoltre, hanno un **lento inizio d'azione** e un altrettanto lento raggiungimento dei livelli terapeutici, presentano **variabilità interindividuale nel metabolismo** e numerose **interazioni farmaco-farmaco e farmaco-cibo**. L'intensità dell'anticoagulazione deve essere controllata periodicamente e mantenuta entro un determinato range terapeutico attraverso un attento e costante monitoraggio clinico e laboratoristico la cui frequenza in certi pazienti può anche essere plurisettimanale. Il warfarin, infatti, è un farmaco efficace e sicuro solo se il paziente è ben controllato; in caso contrario i rischi di eventi avversi, come ictus ischemico ed emorragico, aumentano considerevolmente.

### CONSUMO DI RISORSE E COSTI A CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE (SSN) DERIVANTI DA UNA PREVENZIONE NON APPROPRIATA DELL'ICTUS IN PAZIENTI CON FA

- Il burden della FA è fortemente influenzato dalla gestione cronica dei

pazienti, in particolare dal monitoraggio della terapia anticoagulante con VKA e dalle sequele, spesso invalidanti, associate alla malattia, quali l'ictus.

- In Italia, benché lo standard di riferimento per la gestione della terapia anticoagulante sia costituito dai Centri di Sorveglianza, non più di un quarto dei pazienti sono presi in carico dagli stessi. Le criticità più rilevanti appaiono la scarsa disponibilità di laboratori e Centri e la difficoltà di gestione e di comunicazione fra laboratorio, medico e paziente.
- A ciò si aggiunga la paura dei medici nei confronti della terapia anticoagulante con cumarinici, ritenuta pericolosa per i pazienti in ragione delle problematiche di aderenza. Tali criticità si manifestano in **un'alta percentuale di pazienti, pari a oltre il 50%, che non ricevono una terapia appropriata nonostante la presenza di una chiara indicazione**. Si auspica che tali percentuali di pazienti, che si vanno ad aggiungere a quelli che si trovano già in terapia con warfarin ma fuori range terapeutico (un terzo dei casi), vengano sensibilmente ridotte con la disponibilità di terapie più maneggevoli come i nuovi anticoagulanti orali.
- Questo consentirebbe un importante risparmio di risorse economiche legato alla mancata esigenza del monitoraggio periodico dell'INR e alla riduzione delle emorragie intracraniche e degli ictus. In relazione a quest'ultimo aspetto abbiamo stimato che in Italia, se tutti i pazienti a maggior bisogno medico non soddisfatto (pazienti oggi esclusi dall'anticoagulazione e pazienti in terapia con il warfarin ma non ben controllati) fossero trattati con un farmaco efficace almeno quanto il warfarin, si potrebbero evitare circa 11.000 ictus all'anno.

### PREVENZIONE DELL'ICTUS IN PAZIENTI CON FA CON I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

- **I nuovi anticoagulanti orali**, rappresentati dagli **inibitori diretti**

della trombina (dabigatran) e dagli inibitori diretti del fattore X (rivaroxaban e apixaban) si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli eventi trombo-embolici almeno quanto la terapia standard (warfarin), con una contestuale e significativa riduzione delle complicanze emorragiche intracraniche, particolarmente temute per i pazienti in terapia anticoagulante.

- L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha accordato a tutte le molecole un'approvazione non limitata alla popolazione di pazienti arruolati negli studi clinici, avendo riconosciuto un rapporto rischio/beneficio favorevole per tutti coloro affetti da FANV. Coerentemente, nei principali Paesi Europei (Germania, Francia, Spagna, Inghilterra, Svezia) le condizioni di rimborsabilità sono a oggi uguali per le diverse molecole.
- Non esistono studi diretti che confrontino tra loro le varie molecole in termini di efficacia e sicurezza e non è possibile, a causa delle differenze tra i disegni di studio e tra le popolazioni arruolate nei trial clinici, confrontare "indirettamente" i nuovi farmaci tra loro per stabilire quale sia più efficace. Questa difficoltà di confronto è stata confermata dal NICE.

#### RIVAROXABAN: STATO REGOLATORIO

- Rivaroxaban è stato approvato dall'EMA per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da FANV con uno o più fattori di rischio.
- L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha recentemente deciso di rimborsare rivaroxaban nei pazienti con FANV permanente e una delle seguenti condizioni:
  1.  $CHA_2DS_2VASc > 3$  e rischio emorragico elevato ( $HAS-BLED > 3$ );
  2. in terapia con anticoagulanti con tempo in range terapeutico negli ultimi 6 mesi  $< 60\%$ ;
  3. in cui il trattamento anticoagulante non è attuabile per difficoltà oggettive a eseguire i controlli dell'INR.

#### RIVAROXABAN: EFFICACIA E SICUREZZA

- Rivaroxaban è un inibitore diretto che agisce in maniera specifica e selettiva sul sito attivo del fattore X, con un ridotto rischio di effetti indesiderati causati da attività farmacologiche aspecifiche e a **bassa potenzialità di interazione con i farmaci e il cibo. La sua attività inibente può essere facilmente controllata per diluizione**, essendo il legame del farmaco reversibile, o con la **somministrazione di Complesso Protrombinico Concentrato**.
- Nello studio registrativo ROCKET-AF, condotto su pazienti a rischio intermedio e alto di ictus, il farmaco ha dimostrato un'elevata efficacia nella riduzione dell'incidenza di ictus e embolia sistemica (endpoint primario di efficacia) soddisfacendo pienamente i criteri di non inferiorità e raggiungendo la superiorità rispetto a warfarin. Rivaroxaban è inoltre risultato sovrapponibile rispetto a warfarin negli endpoint di sicurezza tranne che per gli eventi emorragici più temibili (i.e. emorragie in organi critici, intracranici e fatali) dove ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del rischio.
- Caratteristiche distintive di questo farmaco includono la disponibilità di maggiori evidenze su una popolazione di pazienti maggiormente rappresentativa della popolazione reale per età e comorbidità, la monosomministrazione giornaliera a beneficio di una migliore compliance e un dosaggio dedicato ai pazienti con insufficienza renale moderata.

#### RIVAROXABAN: VALUTAZIONE ECONOMICA

- Nella prospettiva del SSN sono state condotte un'analisi di costo-efficacia e di budget impact in cui sono stati presi in considerazione i trattamenti realmente utilizzati nella pratica clinica italiana:
  - nell'analisi di costo-efficacia, oltre al confronto tra rivaroxaban e

warfarin come da trial clinico pivotal (caso base), sono stati considerati i confronti con acido acetilsalicilico (ASA), con il mancato trattamento e con warfarin nei pazienti con difficoltà a mantenere l'INR nel range terapeutico;

- nell'analisi di budget impact la popolazione considerata è stata quella a "maggior bisogno medico non soddisfatto", ossia pazienti non trattati in modo appropriato (pazienti trattati con antiaggreganti o non trattati affatto) e pazienti in terapia con warfarin ma con INR instabile. L'analisi è stata condotta anche nella prospettiva del Servizio Sanitario Regionale (SSR).
- L'analisi di costo-efficacia mostra che **rivaroxaban è una terapia costo-efficace nel caso base** con un rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) di circa € 7.300/Anno di vita guadagnato pesato per la qualità (QALY), mentre risulta **dominante in tutti gli altri scenari** (rivaroxaban vs warfarin in pazienti con INR instabile, vs ASA e vs nessun trattamento).

- L'analisi di impatto sul budget mostra che sin dal primo anno dall'introduzione di rivaroxaban si determina una riduzione dei costi totali a carico del SSN e del SSR nonché del numero di ictus: l'aumento della spesa farmaceutica è dunque compensato dal risparmio conseguente al trattamento di un numero inferiore di eventi e alla mancata necessità del monitoraggio dell'INR.
- Appare dunque evidente come l'inserimento di tale farmaco all'interno del territorio nazionale sia auspicabile per la riduzione del burden economico e di malattia.

#### RIVAROXABAN: VALUTAZIONE ETICA

- I dati di efficacia, tollerabilità e sicurezza di rivaroxaban supportano la formulazione di un **giudizio etico positivo** dell'impiego del farmaco nella prevenzione degli episodi tromboembolici nei pazienti con FA.



# Appendice A - Impatto sul budget Analisi Regionale

Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano

La dimensione della popolazione eleggibile al trattamento con rivaroxaban è stata ottenuta proiettandola sulla popolazione residente al 1° gennaio 2011 (dati ISTAT) (cfr “Capitolo aspetti organizzativi”) mentre i dati epidemiologici della FA sono stati reperiti dal Sistema epidemiologico della regione Veneto (Fonte: Informazione Epidemiologia salute Anno VI - numero 4 - dicembre 2009).

Per l’analisi, sono stati considerati i pazienti a maggior bisogno medico (non trattati, trattati con ASA, trattati con VKA instabili; tutti con CHADsvasc $\geq$ 1 e FANV permanente) e si è provveduto a valutare l’impatto economico associato all’introduzione di rivaroxaban all’interno delle singole Regioni italiane entro un orizzonte temporale di tre anni.

L’analisi condotta a livello regionale conferma che l’introduzione di rivaroxaban all’interno delle singole Regioni comporterebbe un considerevole risparmio di risorse secondo la prospettiva dei singoli SSR (Tabella A).

TABELLA A

RISULTATI ANALISI DI BUDGET IMPACT REGIONALE					
		TOTALE DIFFERENZA COSTI “SCENARIO CON RIVAROXABAN” VS “SCENARIO SENZA RIVAROXABAN”			
	PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO	1° ANNO	2° ANNO	3° ANNO	
Abruzzo	7.591	-€ 153,441	-€ 452,779	-€ 761,522	TOT
		-€ 249,558	-€ 666,477	-€ 1,080,519	eventi
		-€ 262,084	-€ 699,715	-€ 1,022,521	monitoraggio
		€ 358,201	€ 913,413	€ 1,341,518	farmaci
Basilicata	3.185	-€ 64,381	-€ 189,976	-€ 319,518	TOT
		-€ 104,709	-€ 279,639	-€ 453,363	eventi
		-€ 109,965	-€ 293,586	-€ 429,028	monitoraggio
		€ 150,294	€ 383,249	€ 562,872	farmaci
Calabria	10.215	-€ 206,477	-€ 609,281	-€ 1,024,739	TOT
		-€ 335,817	-€ 896,842	-€ 1,453,997	eventi
		-€ 352,673	-€ 941,570	-€ 1,375,952	monitoraggio
		€ 482,012	€ 1,229,131	€ 1,805,210	farmaci
Campania	25.681	-€ 519,108	-€ 1,531,803	-€ 2,576,313	TOT
		-€ 844,283	-€ 2,254,765	-€ 3,655,516	eventi
		-€ 886,660	-€ 2,367,215	-€ 3,459,302	monitoraggio
		€ 1,211,834	€ 3,090,177	€ 4,538,506	farmaci
Emilia Romagna	25.907	-€ 310,405	-€ 987,644	-€ 1,766,908	TOT
		-€ 851,710	-€ 2,274,601	-€ 3,687,675	eventi
		-€ 681,191	-€ 1,830,406	-€ 2,657,665	monitoraggio
		€ 1,222,495	€ 3,117,363	€ 4,578,433	farmaci

TABELLA A (CONTINUA)

RISULTATI ANALISI DI BUDGET IMPACT REGIONALE					
	PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO	TOTALE DIFFERENZA COSTI "SCENARIO CON RIVAROXABAN" VS "SCENARIO SENZA RIVAROXABAN"			
		1° ANNO	2° ANNO	3° ANNO	
Friuli Venezia Giulia	7.478	-€ 125,692	-€ 375,025	-€ 650,836	TOT
		-€ 245,844	-€ 656,558	-€ 1,064,439	eventi
		-€ 232,718	-€ 618,287	-€ 907,951	monitoraggio
		€ 352,871	€ 899,820	€ 1,321,554	farmaci
Lazio	29.928	-€ 244,615	-€ 823,948	-€ 1,596,497	TOT
		-€ 983,899	-€ 2,627,628	-€ 4,260,017	eventi
		-€ 672,947	-€ 1,797,510	-€ 2,625,503	monitoraggio
		€ 1,412,231	€ 3,601,190	€ 5,289,023	farmaci
Liguria	11.023	-€ 222,804	-€ 657,459	-€ 1,105,769	TOT
		-€ 362,371	-€ 967,758	-€ 1,568,969	eventi
		-€ 380,559	-€ 1,016,023	-€ 1,484,753	monitoraggio
		€ 520,126	€ 1,326,322	€ 1,947,953	farmaci
Lombardia	52.202	-€ 1,185,743	-€ 3,465,828	-€ 5,746,201	TOT
		-€ 1,716,139	-€ 4,583,171	-€ 7,430,422	eventi
		-€ 1,932,851	-€ 5,163,938	-€ 7,541,019	monitoraggio
		€ 2,463,247	€ 6,281,281	€ 9,225,240	farmaci
Marche	9.240	-€ 133,605	-€ 407,864	-€ 719,519	TOT
		-€ 303,781	-€ 811,287	-€ 1,315,291	eventi
		-€ 265,853	-€ 708,453	-€ 1,037,227	monitoraggio
		€ 436,030	€ 1,111,877	€ 1,633,000	farmaci
Molise	1.875	-€ 37,074	-€ 109,733	-€ 184,880	TOT
		-€ 61,651	-€ 164,647	-€ 266,932	eventi
		-€ 63,913	-€ 170,736	-€ 249,357	monitoraggio
		€ 88,490	€ 225,650	€ 331,409	farmaci
Piemonte	26.494	-€ 883,482	-€ 2,517,084	-€ 4,015,349	TOT
		-€ 870,991	-€ 2,326,093	-€ 3,771,156	eventi
		-€ 1,262,661	-€ 3,378,924	-€ 4,926,271	monitoraggio
		€ 1,250,170	€ 3,187,933	€ 4,682,078	farmaci

TABELLA A (CONTINUA)

RISULTATI ANALISI DI BUDGET IMPACT REGIONALE					
	PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO	TOTALE DIFFERENZA COSTI "SCENARIO CON RIVAROXABAN" VS "SCENARIO SENZA RIVAROXABAN"			
		1° ANNO	2° ANNO	3° ANNO	
Puglia	20.250	-€ 428,143	-€ 1,255,839	-€ 2,104,887	TOT
		-€ 665,737	-€ 1,777,936	-€ 2,882,462	eventi
		-€ 717,966	-€ 1,914,581	-€ 2,801,146	monitoraggio
		€ 955,560	€ 2,436,679	€ 3,578,720	farmaci
Sardegna	8.650	-€ 179,163	-€ 526,951	-€ 884,597	TOT
		-€ 284,370	-€ 759,447	-€ 1,231,246	eventi
		-€ 302,961	-€ 808,333	-€ 1,182,004	monitoraggio
		€ 408,168	€ 1,040,829	€ 1,528,653	farmaci
Sicilia	25.130	-€ 459,215	-€ 1,365,806	-€ 2,330,817	TOT
		-€ 826,165	-€ 2,206,379	-€ 3,577,070	eventi
		-€ 818,879	-€ 2,183,291	-€ 3,194,858	monitoraggio
		€ 1,185,829	€ 3,023,863	€ 4,441,111	farmaci
Toscana	22.733	-€ 253,278	-€ 794,728	-€ 1,475,920	TOT
		-€ 747,357	-€ 1,995,912	-€ 3,235,854	eventi
		-€ 578,634	-€ 1,534,233	-€ 2,257,540	monitoraggio
		€ 1,072,713	€ 2,735,417	€ 4,017,474	farmaci
Trentino					
PA Bolzano	2.161	-€ 35,766	-€ 107,604	-€ 185,908	TOT
		-€ 71,048	-€ 189,743	-€ 307,619	eventi
		-€ 66,696	-€ 177,906	-€ 260,213	monitoraggio
		€ 101,978	€ 260,044	€ 381,924	farmaci
PA Trento	2.730	-€ 57,122	-€ 167,776	-€ 281,440	TOT
		-€ 89,759	-€ 239,714	-€ 388,633	eventi
		-€ 96,198	-€ 256,592	-€ 375,315	monitoraggio
		€ 128,835	€ 328,530	€ 482,508	farmaci
Umbria	5.475	-€ 78,616	-€ 239,721	-€ 424,185	TOT
		-€ 179,981	-€ 480,663	-€ 779,270	eventi
		-€ 156,970	-€ 417,812	-€ 612,418	monitoraggio
		€ 258,335	€ 658,753	€ 967,503	farmaci

TABELLA A (CONTINUA)

RISULTATI ANALISI DI BUDGET IMPACT REGIONALE					
	PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO	TOTALE DIFFERENZA COSTI "SCENARIO CON RIVAROXABAN" VS "SCENARIO SENZA RIVAROXABAN"			
		1° ANNO	2° ANNO	3° ANNO	
Valle D'Aosta	705	-€ 16,301	-€ 47,569	-€ 78,729	TOT
		-€ 23,184	-€ 61,917	-€ 100,382	eventi
		-€ 26,394	-€ 70,510	-€ 102,977	monitoraggio
		€ 33,277	€ 84,858	€ 124,629	farmaci
Veneto	25.942	-€ 461,740	-€ 1,378,747	-€ 2,358,091	TOT
		-€ 852,861	-€ 2,277,675	-€ 3,692,658	eventi
		-€ 833,026	-€ 2,222,648	-€ 3,250,053	monitoraggio
		€ 1,224,147	€ 3,121,576	€ 4,584,620	farmaci

\*

## Appendice B - Confronti indiretti

Valter Torri, Michela Cinquini

IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Dipartimento di Oncologia, lab. di metodologia della ricerca biomedica

Ad oggi, esistono tre grandi studi clinici randomizzati che confrontano farmaci anticoagulanti orali di nuova generazione verso warfarin. Questi studi hanno dimostrato che questi nuovi farmaci hanno un'efficacia almeno non inferiore a warfarin nella prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale e una miglior sicurezza soprattutto per quanto riguarda le emorragie intracraniche e altri effetti collaterali, interazioni con farmaci e cibi, esami di monitoraggio e compliance dei pazienti al trattamento.

Recentemente sono state condotte e pubblicate diverse revisioni (sistematiche e non) della letteratura (Dentali 2012, Harenberg 2012, Lip 2012, Mantha 2012, Miller 2012, Rasmussen 2012, Schneeweiss 2012, Testa 2012, Wells 2012, Banerjee 2012, Harenberg 2013, Pink 2013) volte a confrontare indirettamente tali farmaci.

Per "confronto indiretto" si intende un confronto tra interventi (e.g. farmaci) che utilizza i risultati di studi in cui gli interventi sono stati confrontati con uno stesso gruppo di controllo, ma non direttamente tra di loro.

In questa metodologia l'efficacia del singolo intervento viene calcolata rispetto al gruppo di controllo e le singole stime così ottenute vengono poi confrontate tra loro.

Un problema frequente con queste analisi è la scarsa precisione di tali stime dovute alla eterogeneità degli studi inclusi nell'analisi.

Nonostante la diffusione di questo tipo di analisi, dovuta alla necessità di cercare di capire, in assenza di confronti diretti, quale possa essere la terapia col profilo rischio/beneficio migliore tra le tante disponibili, la qualità dell'evidenza fornita va valutata infatti con cautela, per via di una serie di debolezze intrinseche al metodo usato e al fatto che si ha comunque a che fare con confronti di tipo storico.

Per condurre tale tipo di analisi è necessario che alcune assunzioni vengano verificate:

- Necessità dello stesso comparatore (in questo caso, il warfarin)
- Simili caratteristiche dei pazienti inclusi (cioè stessa tipologia e rischio di base)
- Necessità che la metodologia con cui sono stati eseguiti gli studi sia simile (bisogna verificare per esempio che il sottogruppo di pazienti su cui si è basata l'analisi principale sia stato selezionato in tutti gli studi con criteri analoghi, oppure che la definizione operativa utilizzata per classificare gli eventi di interesse sia analoga; per esempio potrebbero esservi differenze nel tipo e/o gravità di eventi considerati, così come potrebbero esservi differenze nel tempo di osservazione entro il quale considerare l'occorrenza degli outcome di interesse).

Occorre poi entrare nel merito dell'analisi indiretta, verificando che:

- i metodi di confronto siano validati e che tengano in considerazione la randomizzazione (ad es. l'approccio di Bucher et al.);
- l'analisi statistica dei dati sia stata effettuata col modello corretto (preferibile quello ad "effetti random").

Se eseguiti correttamente tali tipi di confronti permettono di combinare in un'unica analisi tutta l'evidenza prodotta su determinati interventi in modo da ottenere:

- un'inferenza basata su un numero maggiore di evidenze che di conseguenza potrebbero portare a risultati più precisi;
- che i trattamenti siano classificati in base all'efficacia relativa (dato che sono tutti confrontati verso un unico comparatore);
- strumenti che permettano di prendere delle decisioni informate più complete.

Analizzando nello specifico le revisioni di confronti indiretti disponibili per i nuovi anticoagulanti orali, sebbene la maggior parte di esse utilizzino metodi di confronto internazionalmente riconosciuti, emergono alcune criticità dal punto di vista metodologico e clinico che possono influenzare, fino addirittura ad invalidare, i risultati dei confronti indiretti. Tali criticità non possono essere risolte tramite l'impiego di metodi statistici in quanto legate alla mancata applicabilità degli assunti di validità sopra descritti.

Gli studi inclusi in tali revisioni sono lo studio RE-LY, ROCKET-AF e ARISTOTLE che sono stati descritti nel presente capitolo.

I principali elementi di differenziazione e disomogeneità tra questi studi che possono minare la validità dei confronti indiretti sono:

- Differenze nel disegno: gli studi inclusi in tali revisioni sono lo studio RE-LY, ROCKET-AF e ARISTOTLE. Di questi due sono stati condotti in doppio cieco (ROCKET\_AF, ARISTOTLE), mentre lo studio RE-LY è stato condotto secondo un disegno probe.
- Differenze nel case mix dei pazienti: i pazienti arruolati negli studi non erano omogenei per comorbidità, in particolare per la frequenza di importanti fattori di rischio per l'ictus quali precedenti ictus o TIA o embolie sistemiche, LVEF e diabete. Tutte queste condizioni erano più frequenti nello studio Rocket-AF rispetto agli altri due studi. Queste differenze, ed in particolare il LVEF, possono essere inoltre concausa del diverso TTR medio nei diversi trial.
- Differenze negli outcome: gli studi valutavano gli stessi outcome di efficacia (ictus per ogni causa ed embolie sistemiche) e di sicurezza come sanguinamenti maggiori. Tuttavia lo studio ROCKET-AF includeva nella analisi di sicurezza anche i sanguinamenti non maggiori

cl clinicamente rilevanti.

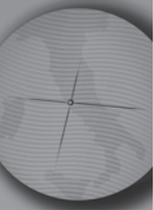
- Differenze nel periodo di osservazione dei pazienti: il periodo di follow-up successivo alla fine del trattamento attivo è stato incluso nell'analisi principale del Rocket-AF mentre era escluso negli altri due trial. In questo periodo, a causa del passaggio critico dalla terapia in studio al warfarin, si è verificato nel braccio sperimentale un eccesso di eventi come dimostrato anche dalle analisi del follow-up dello studio Aristotele.

Le revisioni sopracitate, se pur con qualche differenza metodologica (misura di effetto considerata - RR vs HR- , analisi per sottogruppi specifici di pazienti, analisi ad effetti fissi) concordano nei risultati e nelle conclusioni.

Ma quanto sono affidabili le conclusioni derivate da tali confronti? Bisogna infatti considerare che, nonostante il gruppo di controllo sia lo stesso, la popolazione di pazienti cambia in maniera considerevole soprattutto per quanto riguarda comorbidità e il tempo di osservazione. Pertanto, variazioni nel rischio al basale dei pazienti di uno studio o inclusione nell'analisi di un periodo a maggior rischio di eventi potrebbero influenzare i tassi assoluti degli outcome in quello studio, "confondendo" il confronto tra i due farmaci oggetto dello studio stesso. Sarebbe pertanto difficile attribuire soltanto al farmaco qualunque differenza assoluta di efficacia osservata. Anche in termini relativi, tuttavia, i risultati sarebbero verosimili solo sotto l'assunzione di mancanza totale di interazione tra score e effetto del trattamento.

In conclusione, le differenze riscontrate nei criteri di inclusione ed esclusione, nelle caratteristiche del comparatore, metodi di estrazione e sintesi dei dati e definizione degli outcome possono risultare in residuo confondimento e persistente eterogeneità nelle analisi indirette tra i nuovi farmaci anticoagulanti e rendere perciò poco informativi, se non invalidare, i risultati ottenuti da queste meta-analisi indirette.

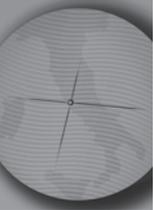




QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 7

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH





QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 7

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH