

# CCE\_DOACs SICILIA

Dossier



Perchè è utile

abilitare i **Cardiologi Convenzionati Esterni**  
alla prescrizione dei DOACs



## Responsabili Scientifici – Gruppo di Lavoro Cardiologi SIMES

- **Virginia Crisafulli**      Presidente SIMES (Società Italiana Medici Specialisti del Territorio) Sicilia
- **Achille Giuseppe Dato**      Consigliere ARCA (Associazione Regionale Cardiologi Ambulatoriali) Sicilia
- **Marco Di Franco**      Segretario Naz. ANCE (Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri)
- **Salvatore Gibiino**      Presidente On. SIMES (Società Italiana Medici Specialisti del Territorio) Sicilia
- **Sergio Licata**      Presidente ARCA (Associazione Regionale Cardiologi Ambulatoriali) Sicilia
- **Giuseppe Scaccianoce**      Presidente ANCE (Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri) Sicilia

## INDICE

Titolo	Pag.
1. Ictus: Mortalità, Disabilità e Prevenzione. Il rischio ictus nella Fibrillazione Atriale	3
2. Evidenza dati di consumo e tassi di ospedalizzazione dei pazienti con ictus in rapporto alla FA	5
3. PDTA per la prevenzione del rischio di ictus nel paziente con FA in Sicilia: quali criticità funzionali nel flusso gestionale di cura	9
4. Analisi dei costi sanitari	12
5. Ipotesi di risparmio economico per il SSR e sostenibilità economica	13
6. Considerazioni e proposta dei Cardiologi Convenzionati Esterni della Sicilia	19
7. Bibliografia e Sitografia	21
<b><u>ALLEGATO A</u></b>	22
A.1 Criteri di eleggibilità dei pazienti con FA non valvolare alla terapia anticoagulante	22
A.2 Terapia anticoagulante “vecchia”: I farmaci anti-vitamina K (AVK)	24
A.3 I Nuovi Anticoagulanti Orali (DOACs)	26
A.3.1 Dabigatran	26
A.3.2 Rivaroxaban	27
A.3.3 Apixaban	29
A.3.4 Edoxaban	30
A.3.5 Considerazioni generali	31
A.4 I DOACs e le interazioni	32
A.4.1 Tabelle delle interazioni dalle linee guida EHRA	33
A.5 I DOACs e la sicurezza	41

## **1. Ictus: Mortalità, Disabilità e Prevenzione. Il rischio ictus nella Fibrillazione Atriale.**

*L'ictus è definito come un improvviso deficit neurologico dovuto ad un'ischemia o ad un'emorragia al livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), a causa di una irreversibile lesione strutturale del tessuto nervoso.*

*In Italia, ogni anno circa 200.000 persone vengono colpite da ictus cerebrale, il 75% dei casi di ictus colpisce le persone con più di 65 anni e circa 10.000 eventi si manifestano in soggetti di età inferiore di 55 anni. Il 10-20% dei soggetti colpiti da ictus cerebrale muore entro un mese, mentre il 10% non sopravvive al primo anno. Della quota rimanente, un terzo dei pazienti sopravvive con un grado di **disabilità elevato** (non autonomia con necessità di ricovero in struttura protetta), un terzo presenta un grado di disabilità lieve o moderato (parziale autonomia con possibilità di assistenza domiciliare) e un terzo riacquista la totale autonomia.*

**L'ictus cerebrale rappresenta la seconda causa di morte a livello mondiale** e la terza causa di morte nei paesi industrializzati, dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie. **Nel 2014 (ultimi dati disponibili) in Italia la mortalità per ictus cerebrale rimane seconda e sono morti per ictus cerebrale come causa primaria 57mila230 persone.** Tra le regioni spiccano, per mortalità, Sicilia e Campania, per entrambi i generi, mentre l'Emilia Romagna e il Friuli Venezia Giulia presentano un tasso più basso. *L'incidenza dell'ictus, come la prevalenza, aumenta progressivamente con l'età raggiungendo il valore massimo negli ultra-ottantacinquenni.* [1]

**L'ictus rappresenta anche la prima causa di disabilità nell'anziano con un rilevante impatto individuale, familiare e sociosanitario** [2]. Nel 35% dei pazienti colpiti da ictus, globalmente considerati, residua una disabilità grave. Il tasso di *prevalenza di ictus* nella popolazione anziana (età 65-84 anni) italiana è del 6,5%, più alto negli uomini (7,4%) rispetto alle donne (5,9%) [3]. **Quasi un milione di persone vivono attualmente con gli effetti invalidanti di un ictus.** [4]

Tuttavia la **prevenzione** con stili di vita salutari e un *controllo farmacologico* nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare globale, dovuto appunto per la combinazione di più fattori di rischio, può aiutare a **ridurre quasi della metà gli eventi seguendo accuratamente e rigorosamente le terapie.**

È urgente mettere in campo il massimo dell'organizzazione clinica per rispondere ai bisogni di salute dei pazienti coinvolti per evitare quanto i dati ci evidenziano: mortalità e disabilità. È il momento della "cooperazione" tra i clinici specialisti Cardiologi e Medici di Medicina Generale che sono preposti, in prima linea, a promuovere comportamenti e abitudini di stili di vita sani, individuare fattori di rischio cardiovascolare e stratificazione del rischio, anticipare la **diagnostica della fibrillazione atriale (FA)**, condizione predittiva per insorgenza di ictus, per provvedere adeguatamente.

Ed è proprio **la Fibrillazione Atriale uno dei più alti fattori di rischio per l'ictus cerebrale**. La fibrillazione atriale (FA) è la forma più comune di aritmia ed è un problema legato alla frequenza del ritmo cardiaco. Durante un'aritmia il cuore può battere troppo velocemente, troppo lentamente o in maniera irregolare. La FA avviene se i segnali elettrici rapidi e caotici provocano la fibrillazione delle due camere superiori del cuore, gli atri.

Nella FA, il cuore non si contrae con la forza con la quale dovrebbe. Questo può provocare un ristagno di sangue nel cuore con conseguente formazione di coaguli. Quando questi coaguli di sangue si spostano possono avanzare fino al cervello, dove rischiano di rimanere intrappolati in un'arteria cerebrale ristretta, bloccando così la circolazione e provocando un ictus. La letteratura suggerisce che più del 90% dei coaguli di sangue responsabili dell'ictus nei pazienti affetti da FA viene generato in una sacca nella parte sinistra del cuore, chiamata auricola atriale sinistra (LAA).

**A fronte di questi dati, deve essere considerato che spesso questa condizione è asintomatica e misconosciuta, tanto che in molti pazienti ricoverati in unità neurovascolari o in altri reparti ospedalieri per ictus viene rilevata una FA preesistente mai diagnosticata.**

Questo aspetto ci fa considerare come sia importante mettere in atto una serie di interventi proattivi mirati all'anticipazione diagnostica della FA. Già la palpazione del polso è un atto che, se effettuato a tappeto sui soggetti a rischio, potrebbe portare ad una più precoce diagnosi di FA nella popolazione assistita. Le linee guida europee per l'ipertensione riportano come raccomandazione di evidenza 1B *"...che tutti i pazienti ipertesi si sottopongano alla palpazione del polso al fine di determinare la frequenza cardiaca e di ricercare la presenza di aritmie, soprattutto la fibrillazione atriale"*. Inoltre, dovrebbero attuarsi tutte quelle misure in grado di intercettare efficacemente la presenza di FA silente in molti pazienti, con grande beneficio in termini di *riduzione di incidenza di ictus cardioembolico*.

**Gli stroke correlati alla FA tendono a essere più invalidanti, con tassi di recidiva e mortalità più elevati.** Nell'85-90% dei casi parliamo di *Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV)*, cioè fibrillazione atriale in assenza di protesi valvolari meccaniche o stenosi mitralica moderato-grave, per la quale sono stati condotti tutti gli studi con gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOACs). Va inoltre ricordato che la prevalenza stimata della FA aumenta con l'età, arrivando intorno all'8% nei soggetti con più di 80 anni. L'età media dei pazienti con FA è intorno ai 77 anni [5], e circa il 70% dei pazienti è compreso fra i 65 e gli 85 anni. Questi dati sono di grande importanza pratica, in quanto sottolineano come la FA sia una patologia che interessa prevalentemente la popolazione anziana, che come si sa tende progressivamente ad aumentare, e riveste quindi un rilevante peso in termini di salute pubblica.

La FA colpisce circa l'1,5-2% della popolazione generale mondiale (Dati OMS). Oltre 6 milioni di Europei presentano questa forma di aritmia e si prevede che la sua prevalenza raddoppierà nei prossimi 50 anni con il progressivo invecchiamento della popolazione.

**L'incidenza di ictus risulta incrementata di 4-5 volte nei pazienti affetti da FA [1].** Complessivamente, si stima che la FA sia responsabile per circa il 15% di tutti gli ictus e per il 20% di tutti gli ictus ischemici. Con l'invecchiamento della popolazione, il peso a livello globale dell'ictus correlato a FA continuerà ad aumentare.

Per ridurre il rischio di ictus correlato alla FA, **la European Society of Cardiology (ESC) consiglia l'avvio della terapia anticoagulante.**

**L'agente antitrombotico ideale** dovrebbe avere le caratteristiche di **efficacia** (benefici dimostrati in tutti i sottogruppi di Fibrillazione Atriale e prevedibilità di risposta), **sicurezza** (ampia finestra terapeutica e bassa incidenza e gravità di effetti locali e sistemici anche negli anziani) e **confidenza** (ben tollerato dal paziente, grazie ad una dose orale fissa, all'assenza di interazioni con farmaci e alimenti e alla non necessità di monitoraggio continuo dei parametri coagulativi).

## **2. Evidenza dati di consumo e tassi di ospedalizzazione dei pazienti con ictus in rapporto alla FA\***

\*Si prendono in considerazione i dati del 2017 in quanto ultimo anno di cui si ha disponibilità dei dati SDO. Sono i dati sdo pubblicati nel 2019 che si riferiscono al 2017.

Il rapporto Osmed 2017, dell'Agenzia Aifa sull'uso dei farmaci in Italia, afferma che, al 31 dicembre 2017, sono **725.690 i pazienti che risultano in trattamento con gli anticoagulanti orali diretti (DOACs).**

Inoltre, l'età mediana dei pazienti trattati con questi farmaci è di 78 anni (range 18-106) e comprende anche ultracentenari, mentre non ci sono particolari differenze nel genere.

La distribuzione dei pazienti, trattati per regione, evidenzia che il **37,7% dei soggetti in trattamento con DOACs è distribuito in tre regioni (Lombardia, Campania e Lazio)**, che sono anche quelle con il più alto numero di residenti. [11]

**In Sicilia, i DOACs sono stati ammessi alla rimborsabilità, a partire dal 2013, per la prevenzione dell'ictus cerebrale e dell'embolia sistemica per i pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV), e per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti. I DOACs, ad oggi, disponibili sono quelli descritti al punto 1.3: Apixaban, Dabitraban, Edoxaban, Rivaroxaban.**

I dati della Tabella 2.1 (Rapporto Osmed 2018, dati 2017) descrivono il trattamento con i DOACs nelle regioni italiane (rif. anno 2017). In particolare **si evidenzia che l'utilizzo dei DOACs in Sicilia è pari a 1,05%, al di sotto della media nazionale che è pari a 1,33% (+0,28).**

Regione	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran	Rivaroxaban	2017 Totale N. PZ. in tratt. DOACs	Popolazione Residente al 1/1/18	% Pz. in tratt. DOACs su pop. regionale
Liguria	9.722	1.991	8.999	9.912	30.624	1.556.981	1,97%
Umbria	5.801	761	3.998	5.612	16.172	884.640	1,83%
Sardegna	7.758	1.246	9.310	9.917	28.231	1.648.176	1,71%
Basilicata	2.711	710	1.915	3.939	9.275	567.118	1,64%
Puglia	18.122	4.103	19.506	20.879	62.610	4.048.242	1,55%
Marche	6.502	1.757	5.398	8.964	22.621	1.531.753	1,48%
Toscana	16.216	5.459	15.333	16.599	53.607	3.736.968	1,43%
Lazio	26.183	3.984	25.093	28.987	84.247	5.896.693	1,43%
Piemonte	18.503	2.925	19.459	17.418	58.305	4.375.865	1,33%
Valle d'Aosta	540	82	464	583	1.669	126.202	1,32%
Abruzzo	5.272	973	3.468	7.521	17.234	1.315.196	1,31%
Campania	23.132	4.491	20.238	27.492	75.353	5.826.860	1,29%
Molise	852	151	777	2.183	3.963	308.493	1,28%
Friuli-Venezia G.	4.369	898	4.454	5.613	15.334	1.215.538	1,26%
Lombardia	39.155	8.354	35.341	30.940	113.790	10.036.258	1,13%
Calabria	6.372	1.291	6.716	7.660	22.039	1.956.687	1,13%
<b>Sicilia</b>	<b>15.924</b>	<b>3.798</b>	<b>12.986</b>	<b>20.310</b>	<b>53.018</b>	<b>5.026.989</b>	<b>1,05%</b>
Veneto	15.890	3.910	11.302	18.474	49.576	4.905.037	1,01%
PA Trento	919	165	865	799	2.748	539.898	0,51%
PA Bolzano	1.353	309	1.286	1.479	4.427	527.750	0,84%

Emilia-Romagna							
<b>ITALIA</b>	<b>225.296</b>	<b>47.358</b>	<b>206.908</b>	<b>245.281</b>	<b>724.843</b>	<b>56.031.344</b>	<b>1,33%</b>

Esclusa Emilia Romagna perché dati non completi

Tabella 2.1. Distribuzione dei pazienti trattati con i DOACs, per regione, in ordine decrescente di % pazienti su popolazione regionale. Anno di riferimento: 2017.

**Inoltre, in Sicilia nell'anno 2017, si registra uno dei più alti tassi di ospedalizzazione per ictus, fra tutte le regioni italiane.** Nella tabella 2.2 sono riportati i valori dei tassi di ospedalizzazione per codice di diagnosi, in particolare, per ictus ischemico (comprensivo di TIA e altre poche malattie cerebrovascolari), riferiti all'anno 2017 (Fonte SDO Ministero della Salute Gennaio 2019). Inoltre, è stato calcolato il numero di pazienti ospedalizzati per ictus legato alla FA, equivalenti al 20% degli ictus ischemici. [11b]

Regione	Pop. Residente al 1/1/18	2017 Tasso std.to per 100000 ab. Ric. Osp. (Cod. Diagn.434-437) Maschi+Femmine	2017 N. pazienti Osp.zione Ictus Isch.	2017 N. pazienti Osp.zione FA (20%)
Liguria	1.556.981	647,8	10.086	2.017
Umbria	884.640	682,9	6.041	1.208
Sardegna	1.648.176	574,5	9.469	1.894
Basilicata	567.118	685,2	3.886	777
Puglia	4.048.242	618,9	25.055	5.011
Marche	1.531.753	583,9	8.944	1.789
Toscana	3.736.968	626,6	23.416	4.683
Lazio	5.896.693	597,8	35.250	7.050
Piemonte	4.375.865	490,2	21.450	4.290
Valle d'Aosta	126.202	994,2	1.255	251
Abruzzo	1.315.196	835	10.982	2.196
Campania	5.826.860	804,8	46.895	9.379
Molise	308.493	984,7	3.038	608
Friuli-Venezia G.	1.215.538	538,2	6.542	1.308
Lombardia	10.036.258	477	47.873	9.575
Calabria	1.956.687	608,8	11.912	2.382
<b>Sicilia</b>	<b>5.026.989</b>	<b>826,8</b>	<b>41.563</b>	<b>8.313</b>
Veneto	4.905.037	526,9	25.845	5.169
PA Bolzano	527.750	687,8	3.630	726
PA Trento	539.898	549,8	2.968	594
Emilia-Romagna		-	-	-
<b>ITALIA</b>	<b>56.031.344</b>	<b>667,09</b>	<b>346.099</b>	<b>69.220</b>

Esclusa Emilia Romagna perché dati non completi

Tabella 2.2. Distribuzione tassi di ospedalizzazione (Ricoveri ordinari per ictus, Fonte SDO Ministero della Salute, ultimi dati disponibili:2017). L'ultima colonna evidenzia il 20% di pazienti ricoverati per Ictus ischemico dovuto a FA [11b].

**In Sicilia, la prescrizione dei DOACs, può avvenire secondo quanto descritto nell'aggiornamento n. 10 PTOR della regione Sicilia (Prot. N. 89714 del 16.11.2016) : ... La prescrizione è riservata alle UU.OO. formalmente riconosciute, pubbliche e private accreditate, di cardiologia, medicina interna, neurologia,**

*geriatria, e ematologi di centri di trombosi ed emostasi nonché da parte degli specialisti delle stesse branche convenzionati interni.”. In concreto, però, essendo i centri prescrittori presenti prevalentemente nelle aree metropolitane, restano disagiate proprio le aree più decentrate rispetto all’accesso terapeutico dei DOACs. **Non sono stati abilitati alla prescrivibilità dei DOACs i Cardiologi convenzionati esterni (circa 90 in tutta la regione Sicilia) che andrebbero a colmare il gap appena evidenziato.***

I dati esposti (Utilizzo DOACs e tasso di ospedalizzazione) conducono a formulare alcune ipotesi circa le criticità presenti nel percorso di cura del sistema sanitario regionale siciliano:

- a. Scarsa diagnosi (spesso non viene diagnosticata una patologia che poi non consente di ottenere una attività terapeutica appropriata ed efficace)
- b. Scarso monitoraggio delle terapie con warfarin per la non presenza capillare di centri predisposti al controllo della terapia anticoagulante (Centri TAO)
- c. Accesso alle cure con i DOACs non immediato per tutti i pazienti affetti da FA
- d. Abilitazione alla prescrizione dei DOACs ai soli Cardiologi Ospedalieri
- e. Prescrizione dei DOACs inibita ai Cardiologi Convenzionati Esterni

**Si analizza, nel prossimo paragrafo, il PDTA che la regione Sicilia ha implementato al fine di rendere più funzionale il percorso di cura e prevenzione ictus da FA** evidenziando le linee essenziali di criticità per un’applicazione utile nella pratica clinica quotidiana.



### **3. PDTA per la prevenzione del rischio di ictus nel paziente con FA in Sicilia: quali criticità funzionali nel flusso gestionale di cura**

I Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) sono una metodologia mirata alla condivisione dei processi decisionali e dell'organizzazione dell'assistenza per un gruppo specifico di pazienti durante un periodo di tempo ben definito. L'obiettivo di un PDTA è incrementare la qualità dell'assistenza migliorando gli outcome e promuovendo la sicurezza dei pazienti, aumentando la soddisfazione dell'utenza ed ottimizzando l'uso delle risorse [12].

Per rendere realmente utile un PDTA, è necessario un cambiamento di modalità operativa tra tutti i professionisti coinvolti nel percorso terapeutico, al fine di garantire un'integrazione trasparente che dia conto di come il paziente è preso in carico e costantemente gestito facilitandone il suo processo di cura evitando *ridondanza clinica e lungaggini burocratiche*.

Il PDTA disegnato dall'Assessorato della Salute della regione siciliana [13], dovrebbe rispondere ad esigenze organizzativo-funzionali tali da favorire l'equità di accesso alle terapie anticoagulanti in pazienti con FA, soprattutto per quelle aree della regione nelle quali sono meno presenti i centri abilitati alla loro prescrizione. In effetti il flusso tracciato sembra "svantaggiare" proprio quei pazienti geograficamente lontani dai centri urbani e causa un onere particolare che porta a non iniziare o ad abbandonare la terapia con i DOACs!

Si prenda in considerazione, in particolare, il *flow chart 5* per l'avvio della terapia DOACs [13]. Nella rappresentazione si sono evidenziati i flussi da ottimizzare (percorso in rosso con percorso in verde per evitare al paziente continui "cambi" clinico-burocratici):

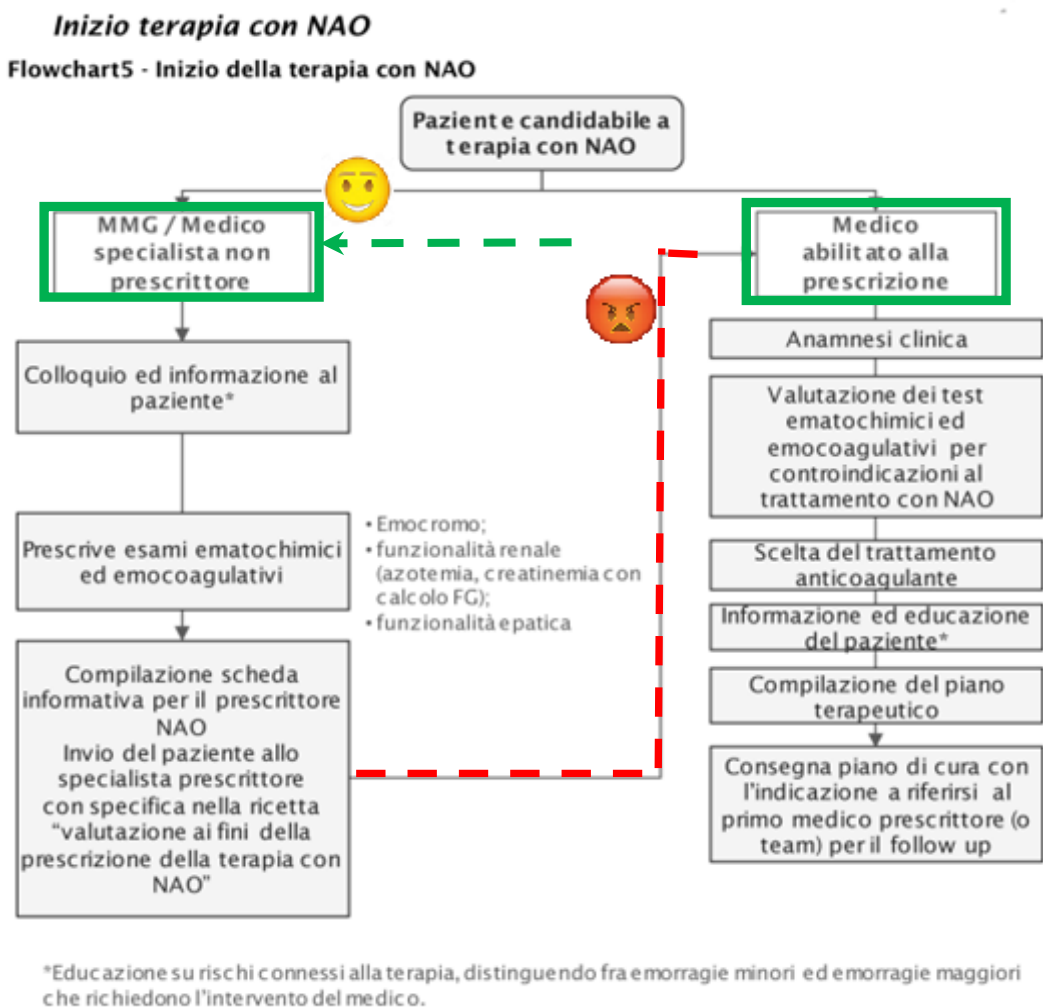


Fig. 1 flow chart 5 PDTA Regione Sicilia (PDTA per la prevenzione del rischio di ictus nel paziente con FA)

**Le strutture specialistiche cardiologiche convenzionate esterne (attualmente non abilitate alla prescrizione dei DOACs)**, una volta verificato il profilo di rischio cardio-embolico ed emorragico, in accordo alle Linee Guida AIFA, qualora il paziente fosse eleggibile alla terapia con i DOACs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), **sono costrette**, a seguito della visita generale cardiologica (897CA) effettuata nella propria struttura, **a richiedere, duplicandola, una nuova richiesta di visita cardiologica** presso una struttura ospedaliera per ottenere la prescrizione della terapia.

Nel flow chart 5 della regione Sicilia, Fig.1, si è evidenziato in rosso il percorso “clinico-burocratico” che crea, nel concreto, un intasamento allo svolgersi del percorso terapeutico, perché mette il paziente in una grave situazione di rischio di ictus ischemico, a causa di un ritardato inizio della terapia.

**La criticità che si induce è quella della duplicazione del flusso di gestione del paziente che si sottopone a grave stress psicologico, economico, familiare, lavorativo** per soddisfare la richiesta della

messa a punto del piano terapeutico. Questo “stop and go” rispetto al cambio di “cardiologo” comporta una serie di ostacoli, a danno di tutti (Paziente, SSR, Cardiologo Convenzionato Esterno che già ha preso in carico il paziente): richiesta cup ASP, appuntamento dopo alcuni mesi, scarso interesse professionale, rischio di interruzione terapia o terapia inadeguata, scarsa compliance,...

Quindi si possono riassumere le criticità rispetto all’attuale PDTA, sinteticamente, in questi cinque punti:

- 1. Gestione non ottimale del paziente**
- 2. Ridondanza visite specialistiche**
- 3. Intasamento liste di attesa**
- 4. Rischio di posticipare l’inizio della terapia (anche fino a 8 mesi!)**
- 5. Aumento del rischio tromboembolico per mancata prevenzione farmacologica**

#### 4. Analisi dei costi sanitari

In Italia i costi diretti per il SSN sono stimati in 16 miliardi di euro all'anno ai quali si aggiungono 5 miliardi in termini di costi indiretti, calcolati in generale, come perdita di produttività[14].

Il *costo medio annuo di trattamento con i DOACs è di 510 euro per paziente* (a carico del SSN).

Per quanto riguarda le degenze e i ricoveri le tariffe di riferimento sono le seguenti:

Tariffe alla dimissione ospedaliera (D.R.G. 559)	Ricoveri ordinari degenza > 1 giorno [d]	Ricoveri ordinari degenza < 1 giorno (trasferiti o deceduti) [d]
Ictus ischemico acuto con uso di agenti trombolitici	6.073 €	608 €

Il *costo di ricovero (degenza entro la soglia) è pari a 6.073 euro*, la media dei gg di degenza è circa 10. **Oltre i costi di ospedalizzazione si devono considerare gli ulteriori costi di riabilitazione post ricovero ospedaliero.** I costi di riabilitazione sono stimati in circa novemila euro per paziente secondo un percorso d'assistenza di 30gg ad una tariffa giornaliera di 300 euro [e].

Il Rapporto 2018 sull'ictus, realizzato dall'Osservatorio Ictus Italia, afferma che nel nostro Paese, **le persone che hanno avuto un ictus e sono sopravvissute, con esiti più o meno invalidanti, sono oggi circa 940.000.** L'ictus è la principale causa di disabilità e la seconda causa di demenza con perdita di indipendenza nelle attività quotidiane.

La riabilitazione viene valorizzata in base a una tariffa giornaliera regionale che varia in base al tipo di riabilitazione (post acuta, cronica, ecc.) e al setting riabilitativo (in regime di ricovero, ambulatoriale o domiciliare).

**Ricovero ospedaliero e percorso di riabilitazione, 30-40% fase acuta e 15-35% servizi di riabilitazione, sono le voci che incidono nella spesa sanitaria.**[15]

**Si stima che per un paziente il SSN spenda 20mila euro, a cui si aggiungono i costi sociali a carico della famiglia e della collettività 30mila euro.**[15]

## 5. Ipotesi di risparmio economico per il SSR e sostenibilità economica

I dati presentati nelle varie sezioni di questo Dossier resterebbero “vuoti” se per un sistema sanitario regionale (e quindi nazionale) non fossero connessi a valori economici in termini di spesa sanitaria (e valutazioni costo/beneficio). Ci riferiremo, come già fatto nelle sezioni precedenti, all’anno 2017 poiché è l’ultimo anno di cui si hanno a disposizione i dati SDO (Ministero della Salute) su cui effettuare delle valide considerazioni con i dati di trattamento e consumo DOACs.

Sulla base delle tabelle mostrate nella sezione 2 (tabelle 2.1 e 2.2) mostriamo come facendo delle supposizioni di utilizzo più appropriato dei DOACs non solo, come è stato indicato a livello terapeutico/preventivo, il paziente coinvolto ci guadagna in salute e aspettativa di vita, ma anche il SSR, in particolare, risparmierebbe notevolmente grazie ad un efficace prevenzione primaria.

Regione	2017 Totale N. PZ. in tratt. DOACs [10b]	Pop. Residente al 1/1/18	% Pz. in tratt. DOACs su pop. regionale	2017 Tasso std.to per 100000 ab. Ric. Osp. (Cod. Diagn.434-437) Maschi+Femmine	2017 N. pazienti Osp.zione	2017 N. pazienti Osp.zione FA (20%) [11b]
Liguria	30.624	1.556.981	1,97%	647,8	10.086	2.017
Umbria	16.172	884.640	1,83%	682,9	6.041	1.208
Sardegna	28.231	1.648.176	1,71%	574,5	9.469	1.894
Basilicata	9.275	567.118	1,64%	685,2	3.886	777
Puglia	62.610	4.048.242	1,55%	618,9	25.055	5.011
Marche	22.621	1.531.753	1,48%	583,9	8.944	1.789
Toscana	53.607	3.736.968	1,43%	626,6	23.416	4.683
Lazio	84.247	5.896.693	1,43%	597,8	35.250	7.050
Piemonte	58.305	4.375.865	1,33%	490,2	21.450	4.290
Valle d’Aosta	1.669	126.202	1,32%	994,2	1.255	251
Abruzzo	17.234	1.315.196	1,31%	835	10.982	2.196
Campania	75.353	5.826.860	1,29%	804,8	46.895	9.379
Molise	3.963	308.493	1,28%	984,7	3.038	608
Friuli-Venezia G.	15.334	1.215.538	1,26%	538,2	6.542	1.308
Lombardia	113.790	10.036.258	1,13%	477	47.873	9.575
Calabria	22.039	1.956.687	1,13%	608,8	11.912	2.382
<b>Sicilia</b>	<b>53.018</b>	<b>5.026.989</b>	<b>1,05%</b>	<b>826,8</b>	<b>41.563</b>	<b>8.313</b>
Veneto	49.576	4.905.037	1,01%	526,9	25.845	5.169
PA Bolzano	4.427	527.750	0,84%	687,8	3.630	726
PA Trento	2.748	539.898	0,51%	549,8	2.968	594
Emilia-Romagna	-	-	-	-	-	-
<b>ITALIA</b>	<b>724.843</b>	<b>56.031.344</b>	<b>1,33%</b>	<b>667,09</b>	<b>346.099</b>	<b>69.220</b>
Esclusa Emilia Romagna perché dati non completi						

Tabella 5.1 Distribuzione dei pazienti trattati con i DOACs, per regione, in ordine decrescente di % pazienti su popolazione regionale e ospedalizzazione. Anno di riferimento: 2017.

La tabella 5.1, ci mostra nel dettaglio, per la regione Sicilia, che a un basso utilizzo dei DOACs corrisponde un alto tasso di ospedalizzazione!

Di seguito i costi relativi ai dati della tabella 5.1 (Sicilia, anno 2017; tariffe esposte al punto 4) cui sono stati aggiunti i costi di Riabilitazione (vedasi nota 4. per calcolo):

Costo <sup>[d]</sup> Ricovero Ordinario per Ictus (>1g)/Pz.	SICILIA 2017 <sup>[c]</sup> N. Pazienti Ospedalizzati (Ictus)	SICILIA 2017 Costo Totale Pz. Ricoveri Ordinari (Ictus)	SICILIA 2017 <sup>[11b]</sup> Costo Totale Pz. Ricoveri Ordinari (Ictus FA)	SICILIA 2017 <sup>[e]</sup> Costo Totale Pz. Riabilitazione (Ictus FA)
€ 6.073	41.563	€ 252.412.099	€ 50.484.849	€ 74.817.000

Secondo i costi sopra esposti, per la regione Sicilia nell'anno 2017, presentiamo tre possibili "proiezioni" come scenari plausibili circa la **sostenibilità economica per un maggior uso appropriato dei DOACs**, tramite tre tabelle riepilogative.

La prima proiezione viene formulata come raffronto della regione Sicilia con la regione Lazio; dall'osservazione dei dati d'insieme di queste due regioni, come da tabella 5.1, essendo la base di popolazione assimilabile (869.704 la differenza fra le popolazioni regionali) diventa un'ipotesi operativa "raggiungibile" a fronte di un notevole risparmio!

Le altre due proiezioni sono basate su percentuali ipotetiche del 10% e del 15% di riduzione numero di ospedalizzazioni (FA)

## Proiezione 1

**Se la Regione Sicilia avesse i seguenti parametri della regione Lazio:**

- ✓ un tasso d'utilizzo DOACs pari a **1,43%**
- ✓ un tasso di ospedalizzazione (per Ictus) pari a **597,8**

quale risparmio economico ne conseguirebbe?

Selezioniamo le righe della tabella 5.1 che riguardano i dati delle regioni Lazio e Sicilia:

Regione	2017 Totale N. PZ. in tratt. DOACs [10b]	Pop. Residente al 1/1/18	% Pz. in tratt. DOACs su pop. regionale	2017 Tasso std.to per 100000 ab. Ric. Osp. (Cod. Diagn.434-437) Maschi+Femmine	2017 N. pazienti Osp.zione	2017 N. pazienti Osp.zione FA (20%) [11b]
Lazio	84.247	5.896.693	1,43%	597,8	35.250	7.050
Sicilia	53.018	5.026.989	1,05%	826,8	41.563	8.313

Nelle ipotesi espresse sopra avremmo:

1. Per la regione Sicilia il n. di pazienti trattati con i DOACs diventerebbero 71.885 e rispetto al numero attuale di 53.018 **si curerebbero in più 18.867 pazienti**. Il costo aggiuntivo sarebbe pari a euro 9.622.000.
2. Per la regione Sicilia risulterebbero 11.502 pazienti ospedalizzati in meno, ed in particolare, si avrebbero **2.302 pazienti ospedalizzati in meno riferiti a FA**. Il costo di ospedalizzazione sarebbe pari a euro 13.980.000 e il costo di riabilitazione euro 20.718.000.

**La seguente tabella di sostenibilità economica riassume la proiezione completa sopra descritta:**

## **SOSTENIBILITÀ ECONOMICA**

**Caso in cui nella regione Sicilia  
la % di pazienti trattati con i DOACs e  
il tasso di ospedalizzazione (ictus, FA)  
fossero pari a quelli della regione Lazio**

<b>SICILIA</b>	
<b>(Ipotesi sui dati 2017)</b>	
<b>Costi da sostenere per i nuovi pazienti per trattamento DOACs</b>	<b>€ 9.622.000</b>
<b><u>Costi evitabili per Ricoveri Ospedalieri (Ictus FA)</u></b>	<b>€ 13.980.000</b>
<b><u>Costi evitabili Riabilitazione post ictus (FA)</u></b>	<b>€ 20.718.000</b>
<b>Risparmio Netto</b>	<b>€ 25.076.000</b>



## Proiezione 2

Se la Regione Sicilia avesse:

- ✓ un tasso d'utilizzo DOACs pari alla media nazionale cioè uguale a **1,33%**
- ✓ un tasso di ospedalizzazione (per Ictus FA) ridotto del **10%**

quale risparmio economico ne conseguirebbe?

## SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Caso in cui nella regione Sicilia  
la % di pazienti trattati con i DOACs  
da **1,05%** fosse pari alla media nazionale **1,33%**

SICILIA	
(Ipotesi sui dati 2017)	
<b>Costi da sostenere per i nuovi pazienti per trattamento DOACs</b>	<b>€ 7.058.886</b>
<u>Costi evitabili per Ricoveri Ospedalieri (Ictus FA)</u> <b>-10%</b>	<b>€ 5.046.663</b>
<u>Costi evitabili Riabilitazione post ictus (FA)</u>	<b>€ 7.479.000</b>
<b>Risparmio Netto</b>	<b>€ 5.466.777</b>

**Riduzione Ricoveri Ospedalieri (Ictus, FA) = N. 831**

La riduzione delle ospedalizzazioni del **10%** farebbe *recuperare risorse* per trattare un maggior numero di pazienti (come nella media nazionale = 1,33%) e farebbe **ottenere un risparmio per il SSR pari a 5.466.777 euro!**

### Proiezione 3

Se la Regione Sicilia avesse:

- ✓ un tasso d'utilizzo DOACs pari alla media nazionale cioè uguale a **1,33**
- ✓ un tasso di ospedalizzazione (per Ictus FA) ridotto del **15%**

quale risparmio economico ne conseguirebbe?

## **SOSTENIBILITÀ ECONOMICA**

**Caso in cui nella regione Sicilia  
la % di pazienti trattati con i DOACs  
da **1,05%** fosse pari alla media nazionale **1,33%****

SICILIA	
(Ipotesi sui dati 2017)	
<b>Costi da sostenere per i nuovi pazienti per trattamento DOACs</b>	<b>€ 7.058.886</b>
<u>Costi evitabili per Ricoveri Ospedalieri (Ictus FA)</u> <b>-15%</b>	<b>€ 7.566.958</b>
<u>Costi evitabili Riabilitazione post ictus (FA)</u>	<b>€ 11.214.000</b>
<b>Risparmio Netto</b>	<b>€ 11.722.072</b>

**Riduzione Ricoveri Ospedalieri (Ictus, FA) = N. 1.246**

Se la **riduzione delle ospedalizzazioni fosse pari al 15%** farebbe *recuperare risorse per trattare un maggior numero di pazienti* (come nella media nazionale = 1,33%) e farebbe ottenere un importante risparmio economico per il SSR pari a **11.722.072 euro!**

## **6. Considerazioni e proposta dei Cardiologi Convenzionati Esterni della Sicilia**

Alla luce delle argomentazione descritte nelle pagine precedenti il Gruppo di lavoro, **evidenzia quanto sia importante per i pazienti che i Cardiologi Convenzionati Esterni possano prescrivere i DOACs:**

### **1. L'accesso alla terapia con i DOACs più capillare (anche nelle aree non metropolitane) comporta**

- a. Gestione ottimale del percorso di cura di tutti i pazienti eleggibili
- b. Riduzione tasso di ospedalizzazione
- c. Minor rischio di mortalità

### **2. Si manifestano questi vantaggi per il paziente eleggibile**

- a. Accesso immediato alle cure
- b. Maggiore protezione da eventi cerebro-vascolari
- c. Maggior benessere di cura
- d. Maggior aspettativa di vita
- e. Risparmio economico-sociale

### **3. Si evidenziano questi vantaggi per il SSR**

- a. Maggiore qualità delle cure
- b. Riduzione costi di ospedalizzazione
- c. Riduzione costi complessivi di gestione del paziente nel percorso di cura e riabilitazione

I Cardiologi del Territorio Accreditati Esterni visitano oltre il 70% dei pazienti affetti da FA, non potendo prescrivere i DOACs nel corso della loro visita cardiologica, sono costretti ad inviare il paziente ai pochi cardiologi ospedalieri abilitati.

Ciò comporta un inutile aggravio alla Regione del costo di quest'altra visita e, fatto ben più grave, un ritardo terapeutico di qualche mese in quanto il paziente dovrà nuovamente telefonare al CUP e prenotare un'altra visita cardiologica (tempi di attesa medi 2-3 mesi, si arriva anche a otto mesi!)[16a].

Nell'ultimo report sull'uso dei DOACs, realizzato dal Centro regionale di coordinamento di Farmacovigilanza dell'Assessorato della salute siciliano, si evidenzia quanto segue: *"Dall'analisi delle*

*prescrizioni effettuate nel corso del 2018 è emerso un maggior impiego di tali medicinali da parte delle Aziende Ospedaliere nelle Aree metropolitane e dai presidi ospedalieri nelle altre province regionali. Per contro, il contributo dei poliambulatori alla prescrizione dei NAO è risultato piuttosto ridotto nonostante tali strutture dovrebbero essere quelle preferenzialmente indicate all'impiego di tali prodotti per via della loro capillare distribuzione sul territorio regionale e delle caratteristiche intrinseche della patologia e dei pazienti. In tale contesto, **potrebbe essere utile procedere ad una rivalutazione dei Centri Prescrittori al fine di ottimizzare la distribuzione degli stessi a livello regionale.**"[16].*

Un ulteriore conferma alla proposta evidenziata con questo dossier ... di abilitare alla prescrizione dei DOACs i Cardiologi Convezionati Esterni! Basterebbe ricordare che **Il ritardo prescrittivo comporta un aumento del rischio di eventi cardio-embolici potenzialmente letali, invalidanti per il paziente e sicuramente onerosi per il SSR.**

## 7. Bibliografia e Sitografia

- [a] Dati ISTAT al primo gennaio 2018 e Rapporto Annuale Istat 2018.
- [b] Rapporto annuale Istat 2017.
- [c] Rapporto annuale attività di ricovero ospedaliero dati SDO 2017 – Gennaio 2019.
- [d] GU serie gen n.23 del 28/01/2013.
- [e] Decr. 18/10/12 (cod.75, cod 56 30gg).

[1] Rapporto Ictus 2018, a cura dell'Osservatorio Ictus Italia.

[2] <http://www.iso-spread.it/>

[3] <https://sua.it/per-il-pubblico/ictus/ictus-i-numeri-in-italia/> (Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa)

[4] <https://www.ondaosservatorio.it/>

[5] <https://www.giornaledicardiologia.it/> Di Pasquale e altri.

[6] Stöllberger (2017): Drug interactions with new oral anticoagulants in elderly patients, Expert Review of Clinical Pharmacology, DOI: 10.1080/17512433.2017.1370369

[7] Steffel; European Heart Journal (2018) 00, 1–64; doi:10.1093/eurheartj/ehy136

[8] Bathala MS, et al., Pharmacokinetics, Biotransformation, and Mass Balance of edoxaban, a Selective, Direct Factor Xa Inhibitor, in Humans. Drug Metab Dispos 2012;40(12):2250-2255

[9] Linee guida EHRA. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Autori: J. Steffel, P.Verhamme, et al.

[10] AIFA, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>

[10b] Rapporto Osmed 2018

[11] Rapporto OSMED 2017

[11b] [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/cvd\\_report.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/cvd_report.pdf) (Acc.: 29.01.20).

[12] <http://e-p-a.org/sito-internet-e-p-a/percorsi-diagnostici-terapeutici-e-assistenziali-pdta/>

[13] Suppl. ord. N. 3 GURS (p.l) n. 20 del 12-5-2017 (n. 16). Documento di indirizzo regionale: percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la prevenzione del rischio di ictus nel paziente con fibrillazione atriale.

[14] <https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2017-09-28/giornata-mondiale-cuore-costi-malattie-cardiovascolari-e-burden-ipercolesterolemia-151903.php?uuid=AEpTKNbC> il Sole24ore

[15] sole24ore sanità dic2018 e rapporto 2018 sulla malattia realizzato dall'Osservatorio Ictus Italia dossier.

[16] "Trend d'uso dei Nuovi Anti Coagulanti Orali in Sicilia negli anni 2013 – 2018. Analisi di farmacoutilizzazione e farmacovigilanza" – Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza Servizio 7 Farmaceutica – Assessorato della Salute della Regione Sicilia (a cura di: A. Oteri, C. Minore, C. La Cavera, P. Cananzi)

[16a] Giornale di Sicilia, pag. 30 – ed. 1/7/2017

## ALLEGATO A

### A.1 Criteri di eleggibilità dei pazienti con FA non valvolare alla terapia anticoagulante

La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) richiede una accurata valutazione del rischio tromboembolico e del rischio emorragico individuale.

#### ***Come valutare il rischio tromboembolico ed emorragico?***

La terapia anticoagulante orale (TAO) è indicata nella maggioranza dei pazienti affetti da FA non valvolare ad eccezione dei pazienti realmente a basso rischio: età <65 anni e forme “*lone atrial fibrillation*”. In pratica vanno esclusi gli uomini con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0 e le donne con score = 1. Nel sottogruppo con score = 1 l’indicazione alla TAO non è pressante come per gli score più elevati. In questo caso il punteggio andrebbe integrato ad altre variabili che hanno dimostrato la loro utilità:

- a) Tipo di FA (permanente > persistente > parossistica);
- b) Burden aritmico;
- c) Insufficienza renale cronica;
- d) Sindrome delle apnee notturne;
- e) Funzione e morfologia auricolare sn (ETE);
- f) BNP e cTnI;
- g) Dilatazione atriale sinistra

#### ***Valutazione del rischio tromboembolico:***

**La valutazione del rischio trombo-embolico** si ottiene con lo score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, in grado di individuare i pazienti con FA a più elevato rischio di ictus, per i quali è indicata la TAO (Tabella 1).

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc punteggio attribuito a ciascun fattore di rischio		Punteggio CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc totale	Rischio di eventi cardioembolici per i diversi punteggi % paz. per anno (IC)
Pregresso ictus/TIA	2		
Età ≥75 anni	2		
Età 65-74 anni	1		
Sesso femminile	1		
Scopenso cardiaco recente	1		
Ipertensione arteriosa	1		
Diabete	1		
Vasculopatia	1		
Nessuno dei precedenti	0		
		0	0.78 (0.58 - 1.04)
		1	2.01 (1.70 - 2.36)
		2	3.71 (3.36 - 4.09)
		3	5.92 (5.53 - 6.34)
		4	9.27 (8.71 - 9.86)
		5	15.26 (14.35 - 16.24)
		6	19.74 (18.21 - 21.41)
		7	21.50 (18.75 - 24.64)
		8	22.38 (16.29 - 30.76)
		9	23.64 (10.62 - 52.61)

**Tabella 1.** Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc per la valutazione del rischio trombo embolico individuale e rispettive percentuali di rischio per ogni punteggio espressi come % paz. per anno. (Lip Y et al. Chest 2010; 2010;137;263-272, Olesen JB et al. BMJ 2011;342:d124).

### Valutazione del rischio emorragico individuale

Tutte le terapie anticoagulanti, benché efficaci nel ridurre il rischio embolico, sono gravate da un rischio non trascurabile di emorragie maggiori e di emorragie intracraniche che a seconda degli studi e dei farmaci analizzati, vanno rispettivamente dall'1.3% al 3.6% per anno e dallo 0.2% allo 0.5% per anno. Analogamente a quanto è stato fatto sul versante trombo embolico, sono stati sviluppati score per la stratificazione del rischio emorragico dei pazienti in terapia con AVK. Uno di questi score (HAS-BLED) è riportato nella Tabella 2 con il rischio di emorragie maggiori corrispondenti ai singoli punteggi.

HAS-BLED punteggio attribuito a ciascun fattore di rischio		Punteggio HAS-BLED totale	Rischio di emorragie maggiori per i diversi punteggi % paz./anno
Pregresso ictus/TIA	1	0	1.13
Età ≥ 65 anni	1	1	1.02
Storia di emorragia o tendenza emorragica	1	2	1.88
Ipertensione arteriosa	1	3	3.74
Farmaci interferenti con emostasi	1	4	8.70
Alcool	1	5	12.50
INR instabile	1	6	...
Ridotta funzionalità epatica o renale (1 punto ciascuna)	1	7	...
Nessuno dei precedenti	0	8	...
		9	...

**Tabella 2.** Score HAS-BLED per la valutazione del rischio emorragico individuale e rispettive percentuali di rischio di emorragie maggiori per ogni punteggio espressi come % di paz. per anno. (Pisters R et al. 2010).

### Da sottolineare che:

- ogni terapia anticoagulante, sia con i DOACs sia con gli AVK, non è scevra da rischi; va quindi intrapresa dopo una valutazione attenta ed individualizzata del rapporto rischio/beneficio in quanto una quota di pazienti a basso rischio potrebbe avere benefici minimi o dubbi.
- lo score HAS-BLED può essere di aiuto nel processo decisionale in merito alla terapia anticoagulante, ma il ruolo clinico maggiore è svolto dagli score di rischio embolico.

- nei casi in cui il rapporto rischio-beneficio non è evidente, il clinico deve anche considerare il diverso peso da attribuire alle une e alle altre complicanze più probabili nel singolo caso clinico.

## **A.2 Terapia anticoagulante “vecchia”: I farmaci anti-vitamina K (AVK)**

*Gli AVK, in uso da oltre 50 anni, sono probabilmente tra i farmaci più studiati in uso nella pratica clinica e rappresentano come detto lo standard di cura nella FA cronica per la loro elevata efficacia nel ridurre il rischio di ictus embolico.*

Nello stesso tempo l'uso di questi farmaci presenta diversi problemi gestionali, il che probabilmente ha contribuito ad una loro diffusione sub-ottimale: recenti dati epidemiologici Italiani, in linea con quelli della letteratura internazionale, evidenziano come **solo un terzo circa dei pazienti con FA che in base alle Linee Guida correnti richiederebbero trattamento con AVK, ricevono effettivamente questa terapia** (Mazzaglia G et al 2010). Una prima problematica degli AVK è lo stretto indice terapeutico, per cui questi farmaci richiedono un regolare monitoraggio della coagulazione e una attenta gestione dei dosaggi e delle interazioni (farmaci e abitudini alimentari), il che può comportare disagi e oggettive difficoltà di accesso a tale terapia per alcune categorie di pazienti.

**Condizione indispensabile per ottenere i migliori risultati dalla terapia anticoagulante con AVK è una buona gestione della stessa;** più elevata è la percentuale del tempo in cui il paziente è in range terapeutico (INR tra 2 e 3), maggiori saranno le probabilità di successo del trattamento. Si considera che **il miglior indice della qualità del trattamento anticoagulante sia il Time in Therapeutic Range (TTR)**, calcolato secondo le raccomandazioni di letteratura (Rosendaal FR et al. 1993). Recenti studi hanno dimostrato che l'efficacia clinica degli AVK per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA è ottimale per valori di TTR >70% e accettabile per valori di TTR fra 61% e 70% (Gallagher AM et al. 2011). Inoltre, i pazienti con TTR <60% hanno una maggiore mortalità annuale (4.2% versus 1.7%), più emorragie maggiori (3.9% versus 1.6%) e più ictus ed embolie periferiche (2.1% versus 1.1%) rispetto a quelli con TTR >70% (White HD et al. 2007). Infine, studi retrospettivi hanno dimostrato che un miglioramento del 7% del TTR riduce in modo significativo le emorragie maggiori e tale riduzione è quantizzabile in un evento in meno ogni 100 anni-paziente (Wan Y et al 2008).

Un secondo problema della terapia con AVK è il rischio emorragico, specie di emorragie intracraniche (EIC). Studi datati, ma riferiti alla popolazione italiana in terapia con AVK seguita da Centri specializzati, riportano un'incidenza di emorragie maggiori dell'1.1 per 100 anni-paziente, di emorragie fatali dello



0.25 per 100 anni-paziente e di EIC dello 0.44 per 100 anni-paziente (Palareti G et al 1996). Va segnalato che in questo studio la qualità del controllo della terapia anticoagulante era eccellente (TTR medio = 68%), che i pazienti con FA costituivano meno del 20% della popolazione studiata, e che l'età media dei pazienti era di 64 anni per gli uomini e 61 per le donne, inferiore quindi a quella dei pazienti attualmente in terapia con AVK per FA. Le complicanze emorragiche sono particolarmente temute nei soggetti anziani. Dati recentemente pubblicati dalla FCSA sulla qualità terapeutica della TAO nei pazienti ultraottantenni seguiti da Centri specialistici hanno mostrato una elevata efficacia e sicurezza del trattamento con warfarin. In particolare i 4.093 pazienti studiati avevano una età media di 84 anni (range 80-102), nel 73% dei casi erano in terapia con AVK per FA ed il loro TTR medio era 62%; nel periodo valutato corrispondente a 9.603 pazienti/anno l'incidenza di emorragie maggiori è stata dell'1.87 per 100 anni-paziente, e quella di emorragie intracraniche dello 0.55 per 100 anni-paziente (Poli D et al 2011).

### ***In sintesi***

I farmaci anti-vitamina K (AVK) hanno dimostrato una elevata efficacia in numerosi studi clinici; il loro uso che dura ormai da mezzo secolo, ha consentito di acquisire una buona esperienza per quanto riguarda sia la tollerabilità sia le criticità d'impiego nella pratica clinica. Le principali criticità che li caratterizzano sono:

- la variabilità individuale nella risposta per effetto della variabilità dei livelli plasmatici di vitamina K, delle interazioni farmacologiche, delle patologie concomitanti e della compliance del paziente;
- la necessità di continui aggiustamenti posologici da parte di personale competente e di un monitoraggio dei valori di INR;
- il rischio emorragico non trascurabile, specie di emorragia intracranica (incidenza stimata in uno studio italiano di circa 0.44 per 100 anni-paziente).

### **A.3 I Nuovi Anticoagulanti Orali (DOACs)**

La ricerca farmacologica si è proposta di ovviare alle criticità degli AVK cercando di sviluppare farmaci orali con caratteristiche di sicurezza almeno sovrapponibili e con un meccanismo d'azione che ne renda più semplice la gestione del dosaggio e ne riduca le interazioni farmacologiche. Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) disponibili e utilizzabili per la prevenzione dell'ictus ischemico in corso di FA sono - in ordine di commercializzazione - Dabigatran (inibitore diretto del fattore II), Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban (inibitori diretti del fattore X attivato). In generale si può affermare che tutti i DOAC hanno in comune la caratteristica di essere inibitori diretti di fattori coinvolti nella via comune della coagulazione, di avere una emivita relativamente breve (fra 8 e 15 ore) e un rapido onset d'azione ( $C_{max}$  1,5 - 4 ore). Studi clinici randomizzati di ampie dimensioni e di buona qualità metodologica (come validità interna), oltre a varie metanalisi ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza in studi della durata media di 2-3 anni, rispetto al warfarin, candidandoli a diventare il trattamento di prima scelta per una quota di pazienti con FA non valvolare (FANV), ovvero in assenza di stenosi mitralica moderata/severa o protesi meccanica (Steffel; *European Heart Journal* (2018) 00, 1–64; doi:10.1093/eurheartj/ehy136).

Descriviamo nel dettaglio, di seguito, le caratteristiche e i risultati degli studi dei quattro farmaci.

#### **A.3.1 DABIGATRAN**

Il Dabigatran è stato confrontato con il warfarin per la prevenzione degli ictus ischemici nei pazienti con FA nello studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) (Connolly SJ et al. *N Engl J Med.* 2010;363:1875-1876.)

##### **Studio RE-LY: materiali e metodi**

Studio multi-centrico, internazionale, randomizzato, a gruppi paralleli che ha arruolato 18,113 pz, confrontando due dosaggi di dabigatran in cieco, 110 mg x 2 (6,015 pz) e 150 mg x 2 (6,076 pz), con un gruppo warfarin in aperto, alla dose necessaria per mantenere INR tra 2 e 3 (6,022 pz). I criteri di reclutamento prevedevano che alla FA non valvolare fosse associato almeno uno dei fattori di rischio tromboembolico dello score CHADS<sub>2</sub>. In particolare, il punteggio CHADS<sub>2</sub> medio era di 2,1, in percentuale così distribuito nella popolazione: 0-1 nel 31-32%, 2 nel 35-37%, ≥3 nel 32-33%. L'età media era di 71,5 anni, e il 50% dei pazienti aveva in precedenza già assunto warfarin. L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare la non inferiorità del dabigatran rispetto al warfarin e prevedeva

che, una volta dimostrata la non inferiorità, venisse verificata la superiorità. L'esito primario di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke (ischemico ed emorragico) o di eventi embolici sistemici. L'esito primario di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori. Gli esiti erano valutati in un periodo medio di 2 anni di follow up.

### **Studio RE-LY: risultati**

Il dabigatran al dosaggio di 110 mg x 2 si è dimostrato non inferiore al Warfarin (con una percentuale media di INR in range del 64% del tempo) nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in soggetti con fibrillazione atriale; in particolare il valore di Rischio Relativo è stato di 0.91 (95% IC 0.74-1.11), con una riduzione significativa dello stroke emorragico con dabigatran 110 mg rispetto a warfarin (RR, 0.31; 95% CI, 0.17-0.56). Nessuna differenza nello stroke ischemico (RR, 1.11; 95% IC 0.89-1.40), mortalità CV (RR 0.90; 95% IC 0.77-1.06) e mortalità per tutte le cause (RR 0.91; 95% IC 0.80-1.03); unica eccezione nell'incidenza di infarto del miocardio, risultata essere più elevata con dabigatran 110 mg rispetto a warfarin (RR, 1.35; 95% CI, 0.98 to 1.87). Per quanto riguarda gli eventi avversi, sono risultati significativamente inferiori rispetto al warfarin le emorragie totali (NNT/anno di 29), quelle maggiori (NNT/anno di 154), quelle minori (NNT/anno di 31) e le emorragie intracraniche (NNT/anno di 196). Il dabigatran al dosaggio di 150 mg x 2 si è dimostrato superiore al warfarin (in range di INR nel 64% del tempo) sull'esito primario (riduzione di stroke + embolie sistemiche): in particolare il valore di Rischio Relativo è stato di 0.66 (95% IC 0.53-0.82), con NNT/anno di 173. Per quanto riguarda gli esiti secondari, dabigatran ha ridotto rispetto a warfarin i casi di stroke (NNT/anno di 179) e la mortalità CV (NNT/anno di 244), mentre gli infarti del miocardio sono risultati più frequenti (NNH/anno di 476). Per quanto riguarda gli eventi avversi sono risultati statisticamente meno frequenti le emorragie intracraniche (NNT/ anno di 227), il totale delle emorragie (NNT/anno di 58) e quelle minori (NNT/ anno di 66); non si è osservata alcuna differenza per quanto riguarda le emorragie maggiori. Le emorragie gastrointestinali sono invece risultate più frequenti rispetto al warfarin NNH/anno di 204). Una rivalutazione degli esiti successiva alla pubblicazione dello studio (in particolare della mortalità e di altri esiti eventualmente occorsi nei pazienti deceduti) non ha portato a sostanziali modifiche dei risultati (*Connolly SJ et al. 2009*).

### **A.3.2 RIVAROXABAN**

Il Rivaroxaban è stato confrontato con il warfarin per la prevenzione degli ictus ischemici nei pazienti con FA nello studio ROCKET (Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition

Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) (*Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365:883-891.*)

### **Studio ROCKET: materiali e metodi**

Lo studio è stato condotto in doppio cieco e doppia finzione (double-dummy) su 14.264 pazienti con FANV ed ha confrontato rivaroxaban alla dose di 20 mg/die (15 mg nei pz. con clearance della creatinina fra 30-49 ml/min) (7131 pz.), con warfarin alla dose necessaria per mantenere INR fra 2 e 3 (7133 pz.). I criteri di reclutamento prevedevano che i pazienti presentassero una FANV a rischio medio alto di ictus, vale a dire con pregresso ictus o TIA o embolia sistemica oppure 2 dei seguenti fattori di rischio: scompenso cardiaco o FE <30%, ipertensione arteriosa, età >75 anni, diabete mellito. Tali criteri corrispondono sostanzialmente ad un punteggio dello score CHADS2  $\geq$  2. In particolare, nessun paziente aveva un punteggio CHADS2 di 0-1, il 13% un CHADS2= 2, il 43% un CHADS2= 3, e il 28% un CHADS2 > 4. L'età mediana dei pazienti era di 73 anni; il 62% dei pz aveva in precedenza assunto warfarin. L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare la non inferiorità del rivaroxaban rispetto al warfarin e prevedeva che, una volta dimostrata la non inferiorità, che venisse verificata la superiorità. L'esito primario di efficacia era costituito dalla frequenza di ictus (ischemico ed emorragico) o embolie sistemiche. L'esito primario di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti. Gli esiti erano valutati dopo un tempo mediano di circa 2 anni di follow up.

### **Studio ROCKET: risultati**

Rivaroxaban 20 mg si è dimostrato non inferiore rispetto al warfarin (con una percentuale mediana di INR in range del 58% del tempo) per l'esito primario di efficacia (riduzione di ictus ischemico o emorragico + embolismo sistemico) con un valore di hazard ratio di 0,79 (95% IC 0,66-0,96) al test di non inferiorità, mentre nel test di superiorità rivaroxaban non ha raggiunto la superiorità verso warfarin (HR, 0.88; 95% IC 0,74-1,03). Eventi emorragici maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti si sono verificati in 1475 pazienti del gruppo rivaroxaban (14.9%/anno) e in 1449 del gruppo warfarin (14.5%/anno) (hazard ratio 1.03; IC 95% 0.96-1.11; p=0.44). Anche per l'esito secondario (mortalità totale) i due farmaci non hanno mostrato differenze (hazard ratio di 0,85; 95% IC 0,70-1,02). Per quanto riguarda l'esito primario di sicurezza (frequenza di sanguinamenti clinicamente rilevanti maggiori e minori) non ci sono state differenze tra i due farmaci (hazard ratio di 1,03; 95% IC 0,96-1,11), mentre si è avuta con rivaroxaban una minore frequenza di emorragie intracraniche (NNT/anno di 500) e di emorragie fatali (NNT/anno di 333).

### **A.3.3 APIXABAN**

Apixaban è stato confrontato con il warfarin per la prevenzione degli ictus ischemici nei pazienti con FA nello studio ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) (*Granger CB et al. N Engl J Med. 2011;365:981-992.*)

#### ***Studio ARISTOTLE: materiali e metodi***

Lo studio randomizzato, in doppio cieco, con doppia finzione ("double dummy"), multicentrico, ha incluso 18.201 pazienti con fibrillazione atriale (FA) e ha confrontato Apixaban 5 mg x 2 (con riduzione a 2,5 mg due volte al giorno in pazienti con almeno due delle seguenti caratteristiche: età > 80 anni, peso corporeo < 60Kg o creatinina sierica > 1,5 mg/dL) (9.120 pz.) con warfarin alla dose necessaria per mantenere l'INR fra 2 e 3 (9.081 pz.). I criteri di reclutamento prevedevano che i pazienti presentassero una FA non valvolare associato ad almeno uno dei fattori di rischio tromboembolico dello score CHADS<sub>2</sub>. In particolare, il valore medio dello score CHADS<sub>2</sub> nella popolazione studiata è stato 2.1, con un punteggio di 0-1 nel 34%, 2 nel 36%, ≥3 nel 30% della popolazione. L'età mediana era di 70 anni e il 57% della popolazione aveva assunto warfarin in precedenza. L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare la non inferiorità di apixaban rispetto al warfarin e prevedeva che, una volta dimostrata la non inferiorità, venisse verificata la superiorità. L'esito principale di efficacia era costituito dalla frequenza di stroke (ischemico ed emorragico) o embolie sistemiche; l'esito principale di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori (secondo i criteri dell'International Society of Thrombosis and Hemostasis). Gli esiti erano valutati dopo un tempo mediano di 1,8 anni di follow up.

#### ***Studio ARISTOTLE: risultati***

Apixaban ha dimostrato la superiorità rispetto al warfarin (con una percentuale mediana di INR in range del 66% del tempo) per l'esito primario di efficacia (riduzione di ictus o embolismo sistemico) con un valore di hazard ratio di 0.79 (95% IC 0,66 – 0,95) con un NNT/anno di 303. L'apixaban ha dimostrato la superiorità rispetto al warfarin anche sull'esito secondario (riduzione mortalità totale) con un NNT/anno di 238. Vanno però sottolineati alcuni aspetti quali: basso rischio della popolazione arruolata (CHADS<sub>2</sub> medio 2.1) e, se si escludono i dati di uno dei centri dove è stato condotto lo studio, in Cina, si perde la significatività statistica (sono state successivamente scoperte delle irregolarità riguardo questi dati (*Seife Ch. Research Misconduct identified by the uS Food and Drug Administration. out of Sight, out of Mind, out of the Peer-Reviewed literature. JAMA intern Med. 2015;175(4):567577.*). Con apixaban si è anche avuta una minore frequenza di: emorragie maggiori (NNT/anno di 104),

emorragie maggiori e non maggiori ma clinicamente rilevanti (NNT/anno di 52) ed emorragie intracraniche (NNT/anno di 213).

#### **A.3.4 EDOXABAN**

Edoxaban è stato confrontato con il warfarin per la prevenzione degli ictus e/o degli eventi embolici sistemici nei pazienti con FA non valvolare nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48) (Giugliano RP et al, for the ENGAGE-AF TIMI 48 Investigators; *N Engl J Med.* 2013)

##### **Studio ENGAGE AF-TIMI 48: materiali e metodi**

Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, con doppia finzione (double-dummy) condotto su 21.105 pazienti con FANV, che ha confrontato edoxaban 60 mg/die (7.035 pazienti), edoxaban 30 mg/die (7.034 pazienti) con warfarin alla dose necessaria per mantenere l'INR fra 2 e 3 (7.036 pazienti). I dosaggi di edoxaban erano dimezzati nel caso la stima di clearance della creatinina fosse compresa tra 30 e 50 ml/min, o il peso fosse < 60 kg o in caso di uso concomitante di potenti inibitori delle glicoproteine P (P-gp). I criteri di reclutamento prevedevano che i pazienti avessero un valore di CHADS<sub>2</sub> ≥ 2. In particolare, il 77% dei pazienti aveva un punteggio CHADS<sub>2</sub> compreso tra 2 e 3 e il 23% un punteggio > 4, con un valore medio complessivo di CHADS<sub>2</sub> score di 2.8. L'età mediana era di 72 anni e aveva in precedenza assunto warfarin il 59% dei pazienti. L'esito principale di efficacia era costituito dalla frequenza di ictus (ischemico ed emorragico) o embolie sistemiche; l'esito principale di sicurezza era costituito dalla frequenza di emorragie maggiori (secondo i criteri dell'International Society of Thrombosis and Hemostasis). L'obiettivo era dimostrare la non inferiorità di edoxaban verso warfarin, e una volta dimostrata la non inferiorità, veniva verificata la superiorità. Gli esiti erano valutati dopo un tempo mediano di 2,8 anni di follow up.

##### **Studio ENGAGE AF-TIMI 48: risultati**

Edoxaban si è dimostrato non inferiore al warfarin (con una percentuale mediana di INR in range terapeutico del 68% del tempo) sull'esito primario di efficacia (riduzione di stroke o embolie sistemiche). In particolare, i valori di hazard ratio sono 0,79 (95% IC 0,63-0,99) per il dosaggio 60 mg/die da ridurre a 30 mg/die in presenza dei criteri prespecificati; l'analisi di superiorità tra edoxaban e warfarin mostra solo un trend verso la superiorità con un hazard ratio di 0,87 (95% IC 0,73 – 1,04; p value 0.08) per il dosaggio 60 mg/die con riduzione a 30 mg in presenza dei criteri per la riduzione. Edoxaban si è inoltre dimostrato superiore al warfarin sull'esito primario di sicurezza (riduzione dei

sanguinamenti maggiori); in particolare, il valore di HR è di 0,80 (95% IC 0,71-0,91) per i dosaggi da 60 con riduzione a 30 mg/die, con un NNT per anno di 147. Edoxaban 60mg/30 mg/die ha inoltre mostrato una riduzione statisticamente significativa rispetto al warfarin nella mortalità cardiovascolare con un hazard ratio di 0,86 (95% IC 0,77-0,97). Tra gli esiti secondari, edoxaban nei dosaggi 60 mg/die con riduzione a 30 mg/die in presenza dei suddetti criteri, ha mostrato di ridurre rispetto al warfarin:

- Le emorragie maggiori e le maggiori non maggiori ma clinicamente rilevanti (NNT/anno di 52);
- le emorragie intracraniche (NNT/anno di 218);
- Le emorragie intracraniche fatali (NNT/anno di 834);
- L'ictus emorragico (NNT/anno di 477);

Un'analisi per sottogruppi (*Kato et al. J Am Heart Assoc (2016) 5:e003432.*) ha mostrato che l'età non influisce sugli esiti di efficacia e sicurezza (valutando i risultati in sottogruppi di pazienti con età: <65 anni, 65-74 anni, >75 anni e successivamente, in un'analisi post hoc, in pazienti con età >80 e >85 anni).

### **A.3.5 Considerazioni generali**

**I trial clinici randomizzati di fase III sulla fibrillazione atriale non valvolare hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dei DOACs nell'ambito della prevenzione dell'ictus.** L'ampia diffusione di questa strategia terapeutica rende necessaria l'acquisizione di informazioni addizionali per la valutazione del profilo di rischio/beneficio nel mondo reale. **Il vantaggio legato alla riduzione degli eventi emorragici della terapia con DOAC rispetto alla terapia con antagonisti della vitamina K (AVK) ha infatti incoraggiato l'utilizzo di queste molecole, anche nei sottogruppi di pazienti considerati particolarmente a rischio come quelli anziani.** Pertanto, la qualità complessiva delle evidenze rappresenta un parametro molto importante nella definizione di raccomandazioni sia per quanto riguarda la direzione (negativa o positiva) sia per quanto riguarda la forza della raccomandazione, ovvero quanto siamo sicuri di produrre più benefici che rischi/danni ai pazienti e a quale quota di pazienti eleggibili al trattamento si possa raccomandare o meno di utilizzare uno specifico farmaco. Constatato che si tratta di studi clinici randomizzati e standardizzati, che hanno incluso una popolazione selezionata e meno eterogenea di quella del mondo reale, è importante sottolineare che questi rappresentano un grande investimento in termini di informazioni disponibili, e che vanno valutati anche nelle loro differenze. Infatti, il confronto tra i DOACs e il warfarin dipende anche dalla qualità media del controllo ottenuto con warfarin che negli studi oscilla da un TTR di 58% nel ROCKET e

al 68% nello studio ENGAGE AF-TIMI 48. Un ulteriore elemento di cui tener conto è la notevole differenza fra la popolazione arruolata negli studi RE-LY ed ARI-STOTLE rispetto agli studi ROCKET e ENGAGE AF-TIMI. Infatti, la quota di pazienti a più elevato rischio embolico, corrispondenti ad un punteggio CHADS2 > 3, era intorno al 30% nei primi due studi, mentre nell'ENGAGE era del 53% e nel ROCKET dell'87%. Inoltre, gli studi ROCKET ed ENGAGE non avevano arruolato pazienti a rischio embolico basso, corrispondenti ad un punteggio CHADS2 = 0-1, che invece costituivano il 30% circa della popolazione degli altri due studi, e avevano arruolato una percentuale all'incirca doppia di pazienti scompensati. Ultimo elemento da considerare rispetto alla trasferibilità dei risultati riguarda il dosaggio dei DOACs; ***nella pratica clinica stanno emergendo abitudini prescrittive che tendono a sottodosare questi farmaci, in assenza delle motivazioni cliniche per cui tale dosaggio è stato previsto.***

Con l'avvento dei nuovi anticoagulanti orali la gestione della terapia dovrebbe essere più semplice poiché non sono richiesti controlli periodici pressanti. I Nuovi Anticoagulanti Orali hanno un ottimo profilo di efficacia e sicurezza e il loro uso appropriato, anche rispetto all'apparente alto costo, può contribuire a realizzare un alto profilo costo-efficacia.

Si può, quindi, affermare che i DOACs (Nuovi Anticoagulanti Orali) clinicamente efficaci, maneggevoli e con un buon profilo di sicurezza, hanno modificato radicalmente lo scenario della prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

#### **A.4 I DOACs e le interazioni**

Le interazioni farmacologiche dei DOACs sono dovute a diversi meccanismi dovuti all'assunzione di farmaci concomitanti che possono alterare:

- L'attività piastrinica;
- L'attività degli isoenzimi del citocromo P450 3A4, 2J9 e della P glicoproteina;
- Vari meccanismi del metabolismo dei farmaci concomitanti;
- Solo per il dabigatran: Cambiamento del PH gastrico [6]

In particolare per quanto riguarda le interazioni dei DOACs con i citocromi [7][8]:

- Il metabolismo e l'escrezione di rivaroxaban, apixaban ed edoxaban sono modulati dalla P-gp, CYP3A4 e CYP2C9.
- L'assunzione concomitante di inibitori del citocromo può porre i pazienti a rischio di sanguinamento e l'assunzione di induttori del citocromo può porre i pazienti a rischio di tromboembolismo.



- Ci sono evidenze che l'intensità di questi effetti può variare tra i diversi NOAC. È stato dimostrato che il citocromo CYP 3A4 è coinvolto in maniera trascurabile nel metabolismo epatico di edoxaban (<4%)<sup>1</sup> e non per rivaroxaban (~18%) e apixaban (~ 25%)<sup>1</sup>.
- Il metabolismo epatico è rilevante per rivaroxaban (~65%) e apixaban (~ 73%)<sup>1</sup>.
- Le interazioni farmacologiche, soprattutto quanto combinate ad altri fattori che possono alterare i livelli plasmatici dei NOAC, sono un aspetto importante e vanno prese in considerazione nella scelta del NOAC specifico per il paziente specifico

Infine, le interazioni dei DOACs con la P-glicoproteina evidenziano[7]:

- La P-gp gioca un ruolo importante nel meccanismo d'interazione di tutti i NOAC;
- L'inibizione competitiva delle P-gp può portare a un incremento dei livelli plasmatici dei NOAC e molti farmaci utilizzati nei pazienti con FA inibiscono le P-gp;
- Tra gli studi di Fase III solo lo studio ENGAGE AF-TIMI 48 ha previsto la riduzione della dose di edoxaban in pazienti trattati con potenti inibitori delle P-gp

#### **A.4.1 Tabelle delle interazioni dalle linee guida EHRA**

**Le Linee Guida EHRA 2018** [9] analizzano uno spettro ampio di possibili interferenze con farmaci comunemente utilizzati insieme ai DOACs. Mentre tutti i DOACs potenzialmente interagiscono con i farmaci che interferiscono con la glicoproteina-P, l'interazione con il citocromo P450 epatico è rilevante solo per Rivaroxaban ed Apixaban.

Effetti delle Interazioni farmacologiche e dei fattori clinici sui livelli plasmatici dei DOACs

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%) <sup>131</sup>
<b>Antiarrhythmic drugs</b>					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12 to 60% <sup>SmPC</sup>	No PK data <sup>a</sup>	+40% <sup>132-134</sup>	Minor effect <sup>a</sup>
Digoxin	P-gp competition	No effect <sup>SmPC</sup>	No effect <sup>135</sup>	No effect	No effect <sup>SmPC</sup>
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect <sup>SmPC</sup>	+40% <sup>136</sup>	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70 to 100% (US: 2 × 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% <sup>b</sup>	Moderate effect, should be avoided
Quinidine	P-gp competition	+53% <sup>SmPC</sup>	No data yet	+77% <sup>137</sup> (no dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12 to 180% <sup>SmPC</sup> (if taken simultaneously)	No PK data	+53% (SR) <sup>137,142</sup> (no dose reduction required by label)	No effect
<b>Other cardiovascular drugs</b>					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	No relevant interaction	No data yet	No effect	No effect
Ticagrelor	P-gp competition	+25% <sup>SmPC</sup> (give loading dose 2h after dabigatran) <sup>d</sup>	No data	No data	No data
<b>Antibiotics</b>					
Clarithromycin; Erythromycin	Moderate P-gp competition and strong CYP3A4 inhibition	+15 to 20%	+60% AUC +30% C <sub>max</sub>	+90% <sup>SmPC</sup>	+34% (Erythromycin)/ +54% (Clarithromycin) <sup>SmPC129</sup>
Rifampicin	P-gp/BCRP and CYP3A4/ CYP2J2 inducers	Minus 66% <sup>SmPC</sup>	Minus 54% <sup>138</sup>	Minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50% <sup>SmPC</sup>
<b>Antiviral drugs</b>					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase <sup>SmPC</sup>	No data yet	Up to +153% <sup>129</sup>

Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered) <sup>SmPC</sup>
Itraconazole; Ketoconazole; Voriconazole	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140 to 150% (US: 2x 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	+100% <sup>134</sup>	+87 to 95% <sup>132</sup> (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160% <sup>SmPC</sup>
Posaconazole	Mild to moderate P-gp inhibition	SmPC	SmPC		SmPC
Others					
Naproxen	P-gp competition; pharmacodynamically increased bleeding time	No data yet	+55% <sup>139</sup>	No effect	No data yet
H2B; PPI; Al-mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12–30%	No effect	No effect <sup>SmPC</sup>	No effect <sup>140</sup>
St. John's wort	P-gp/BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers				
Other factors					
Age ≥80 years	Potential for increased plasma levels		b	c	
Age ≥75 years	Potential for increased plasma levels			c	
Weight ≤60 kg	Potential for increased plasma levels		b	b	
Renal function	Increased plasma level	See Figure 4			
Other increased bleeding risk		<ul style="list-style-type: none"> <li>Concomitant antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants</li> <li>History of GI bleeding</li> <li>Recent surgery on critical organ (brain; eye)</li> <li>Frailty/falls risk</li> <li>St.p bleeding or predisposition (anaemia, thrombocytopenia)</li> </ul>			

The hatched colour coding indicates no clinical or PK data available, and recommendations are based on the respective NOAC SmPC (where available) or expert opinion. White: No relevant drug–drug interaction anticipated.

Yellow: Consider dose adjustment or different NOAC if 2 or more 'yellow' factors are present (see Figure 3).

Orange: Consider dose adjustment or different NOAC (see Figure 3).

Red: contraindicated/not recommended.

Brown: Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.

Blue: The label for edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant. Since not tested prospectively, however, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible.

BCRP, breast cancer resistance protein; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; H2B, H2-blockers; PPI, proton pump inhibitors; P-gp, P-glycoprotein; GI, gastrointestinal.

<sup>132</sup>Based on *in vitro* investigations, comparing the IC<sub>50</sub> for P-gp inhibition to maximal plasma levels at therapeutic dose, and/or on interaction analysis of efficacy and safety endpoints in the Phase-3 clinical trials.<sup>29,30</sup> No direct PK interaction data available.

<sup>134</sup>Dose reduction based on published criteria (see Table 13, Figure 3).

<sup>139</sup>Age had no significant effect after adjusting for weight and renal function.

<sup>140</sup>Data from Phase I study. Evidence from Re-DUAL PCI indicate safety in the (small) subgroup on dabigatran and ticagrelor.<sup>141</sup>

## Effetti attesi dei farmaci antineoplastici sui livelli plasmatici dei DOACs

	Via <sup>142</sup>	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>P-gp substrate</b>		<b>Yes</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>
<b>CYP3A4 substrate</b>		<b>No</b>	<b>Yes (≈25%)</b>	<b>No (&lt;4%)</b>	<b>Yes (≈18%)</b>
<b>Antimitotic agents</b>					
Paclitaxel	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinblastine	Strong P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition				
Docetaxel, Vincristine	Mild CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinorelbine	Mild CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
<b>Antimetabolites</b>					
Metotrexate	P-gp competition; no relevant interaction anticipated				
Pemetrexed, Purine analogs, Pyrimidine analogs	No relevant interaction anticipated				
<b>Topoisomerase inhibitors</b>					
Topotecan	No relevant interaction anticipated				
Irinotecan	CYP3A4/P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Etoposide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
<b>Anthracyclines/Anthracenediones</b>					
Doxorubicin	Strong P-gp induction, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Idarubicin	Mild CYP3A4 inhibition; P-gp competition				

Daunorubicin	P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Mitoxantrone	No relevant interaction anticipated				
<b>Alkylating agents</b>					
Ifosfamide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				
Ciclophosphamide	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				
Lomustine	Mild CYP3A4 inhibition				
Busulfan	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Bendamustine	P-gp competition; No relevant interaction anticipated				
Chlorambucil, Melphalan, Carmustine, Procarbazine, Dacarbazine, Temozolomide	No relevant interaction anticipated				
<b>Platinum-based agents</b>					
Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin	No relevant interaction anticipated				
<b>Intercalating agents</b>					
Bleomycin, Dactinomycin	No relevant interaction anticipated				
Mitomycin C	No relevant interaction anticipated				
<b>Tyrosine kinase inhibitors</b>					
Imatinib, Crizotinib	Strong P-gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Nilotinib, Lapatinib	Moderate-to-strong P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Vemurafenib	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				

Dasatinib	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Vandetanib, Sunitinib	Strong P-gp induction; CYP3A4 competition				
Erlotinib, Gefitinib	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
<b>Monoclonal antibodies</b>					
Brentuximab	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Rituximab, Alemtuzumab, Cetuximab, Trastuzumab, Bevacizumab	No relevant interaction assumed				
<b>Hormonal agents</b>					
Abiraterone	Moderate CYP3A4 inhibition, strong P-gp inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Enzalutamide	Strong CYP3A4 induc- tion, strong P-gp inhibi- tion; CYP3A4/P-gp competition				
Bicalutamide	Moderate CYP3A4 inhibition				
Tamoxifen	Strong P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4 competition				
Anastrozole	Mild CYP3A4 inhibition				
Flutamide	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Letrozole, Fulvestrant	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				
Raloxifene, Leuprolide, Mitotane	No relevant interaction anticipated				
<b>Immune-modulating agents</b>					
Cyclosporine	Strong-to-moderate P- gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				

Dexamethasone	Strong CYP3A4/P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition				
Tacrolimus	Strong-to-moderate P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition	SmPC			
Prednisone	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4 competition				
Temsirolimus, Sirolimus	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition				
Everolimus	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated				

Purine analogs: Mercaptopurine, Thioguanine, Pertostatin, Cladribine, Clofarabine, Fludarabine.  
Pyrimidine analogs: Fluorouracil, Capecitabine, Cytarabine, Gemcitabine, Azacitidine, Decitabine.  
Anticipated effects of common anticancer drugs on NOACs plasma levels.<sup>344</sup>  
The hatched colour coding indicates no clinical or PK data available, and recommendations are based on the respective NOAC SmPC (where available) or expert opinion. Some of the colour codes will likely require adaptation as more data become available over time.  
White: No relevant drug-drug interaction anticipated.  
Yellow (light): Caution is needed in case of polypharmacy or in the presence of  $\geq 2$  bleeding risk factors.  
Yellow: Consider dose adjustment or different NOAC if 2 or more 'yellow' factors are present (see Figure 3).  
Orange: Consider dose adjustment or different NOAC (see Figure 3).  
Red: contraindicated/not recommended.  
Brown (dark): Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.  
Brown (light): Use with caution or avoid. Either expert opinion or the NOAC label mentions that co-administration is possible despite a decreased plasma level, which is deemed not clinically relevant (nevertheless, since not tested prospectively, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible).  
Where no data or SmPC instructions were available, expert opinion was based on the following principles:

- Strong CYP3A4 and/or P-gp inducer—should not be used (dark brown).
- Moderate CYP3A4 or P-gp inducer—use with caution or avoid (light brown).
- Strong CYP3A4 and/or inhibitor—should not be used (red).
- Moderate CYP3A4 or P-gp inhibitor—use with caution, consider dose reduction or different NOAC (orange).
- Mild CYP3A4 and/or P-gp inducers or inhibitors—caution is needed with polypharmacy or in the presence of  $\geq 2$  bleeding risk factors (yellow).

## Effetti attesi dei farmaci antiepilettici sui livelli plasmatici dei DOACs

	Via <sup>142,145,146</sup>	Dabigatran etexilate	Apixaban <sup>130</sup>	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
Drug					
Carbamazepine	Strong CYP3A4/P-gp induction; CYP3A4 competition	SmPC	-50% <sup>SmPC</sup>	-35% <sup>SmPC</sup>	SmPC, Ref. <sup>147</sup>
Ethosuximide	CYP3A4 competition; No relevant interaction known/assumed				
Gabapentin	No relevant interaction known/assumed				
Lamotrigine	P-gp competition; No relevant interaction known/assumed				
Levetiracetam	P-gp induction; P-gp competition				
Oxcarbazepine	CYP3A4 induction; P-gp competition				
Phenobarbital	Strong CYP3A4/P-gp induction; P-gp competition		SmPC	SmPC	SmPC
Phenytoin	Strong CYP3A4/P-gp induction; P-gp competition	SmPC, Ref. <sup>148</sup>	SmPC	SmPC	SmPC
Pregabalin	No relevant interaction known/assumed				
Topiramate	CYP3A4 induction; CYP3A4 competition				
Valproic acid	CYP3A4/P-gp induction				Ref. <sup>149</sup>
Zonisamide	CYP3A4 competition; No relevant interaction known/assumed				

Anticipated effects of common antiepileptic drugs on NOACs plasma levels.<sup>147,150</sup>

The hatched colour coding indicates no clinical or PK data available, and recommendations are based on the respective NOAC SmPC, where available, or expert opinion. Some of the colour codes will likely require adaptation as more data become available over time.

White: No relevant drug-drug interaction anticipated.

Brown (dark): Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.

Brown (light): Use with caution or avoid—either the label for the respective NOAC mentions that co-administration is possible despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant (nevertheless, since not tested prospectively, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible) or expert opinion.

Where no data or SmPC instructions were available, expert opinion was based on the following principles:

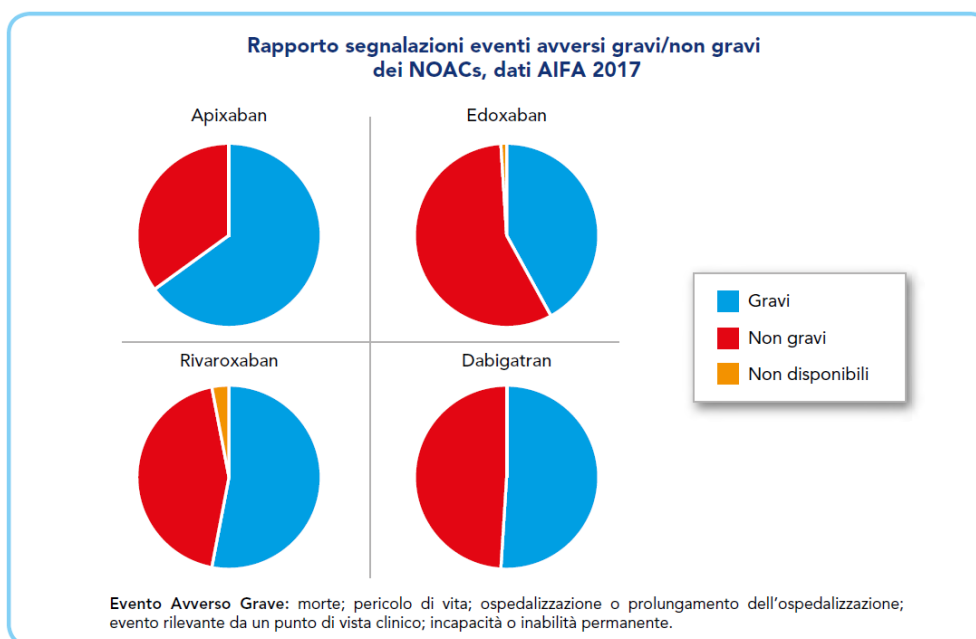
- Strong CYP3A4 and/or P-gp inducer—should not be used (dark brown).
- Moderate CYP3A4 or P-gp inducer—use with caution or avoid (light brown).
- Strong CYP3A4 and/or inhibitor—should not be used (red).
- Moderate CYP3A4 or P-gp inhibitor—use with caution, consider dose reduction or different NOAC (orange).
- Mild CYP3A4 and/or P-gp inducers or inhibitors—caution is needed with polypharmacy or in the presence of ≥2 bleeding risk factors (yellow).



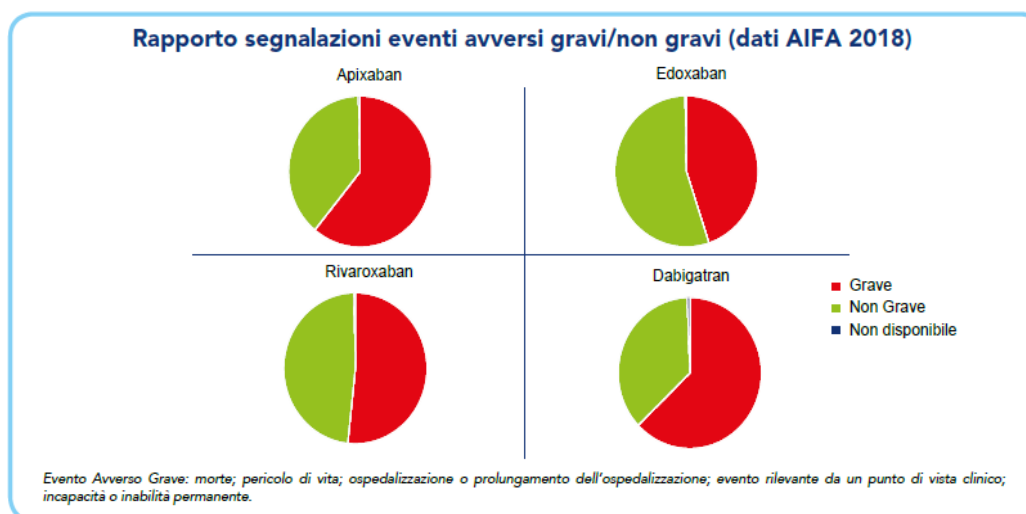
## A.5 I DOACs e la sicurezza

In riferimento alla sicurezza dei DOACs l'AIFA rende disponibile al pubblico un sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a medicinali (ADR) effettuate dagli operatori sanitari, registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

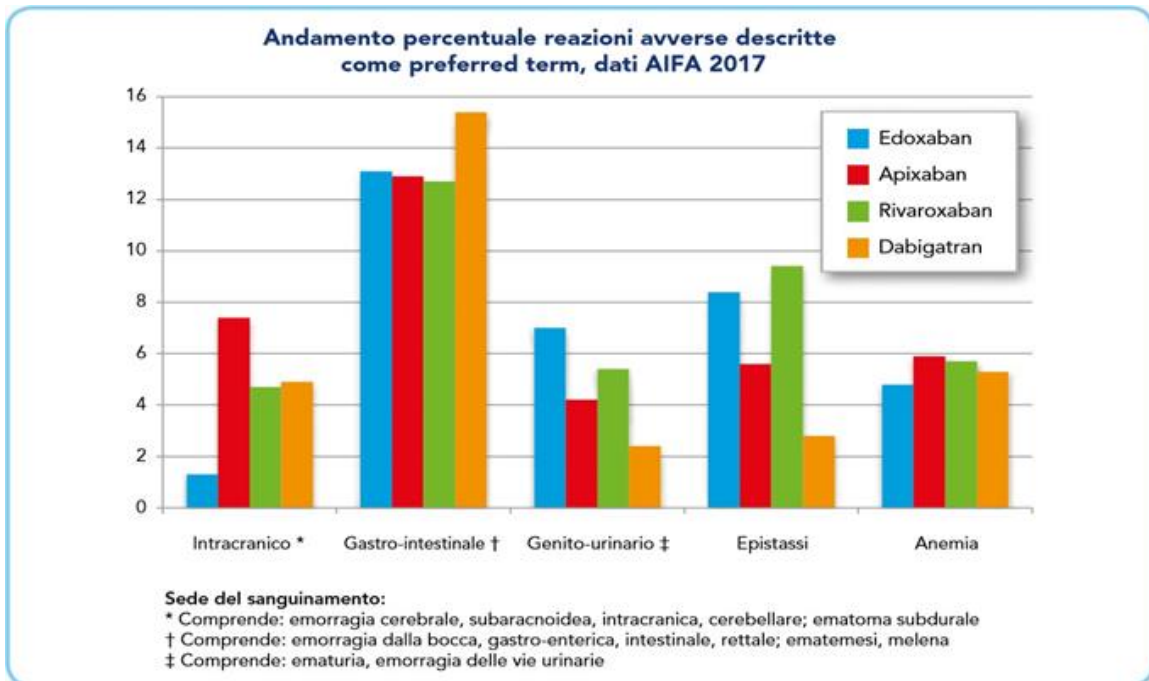
Valutando il rapporto tra eventi avversi gravi/non gravi segnalati, *Edoxaban*, nel 2017, si caratterizza come il NOAC con la minor percentuale di eventi gravi segnalati, come evidenziato dai grafici sotto[10]:



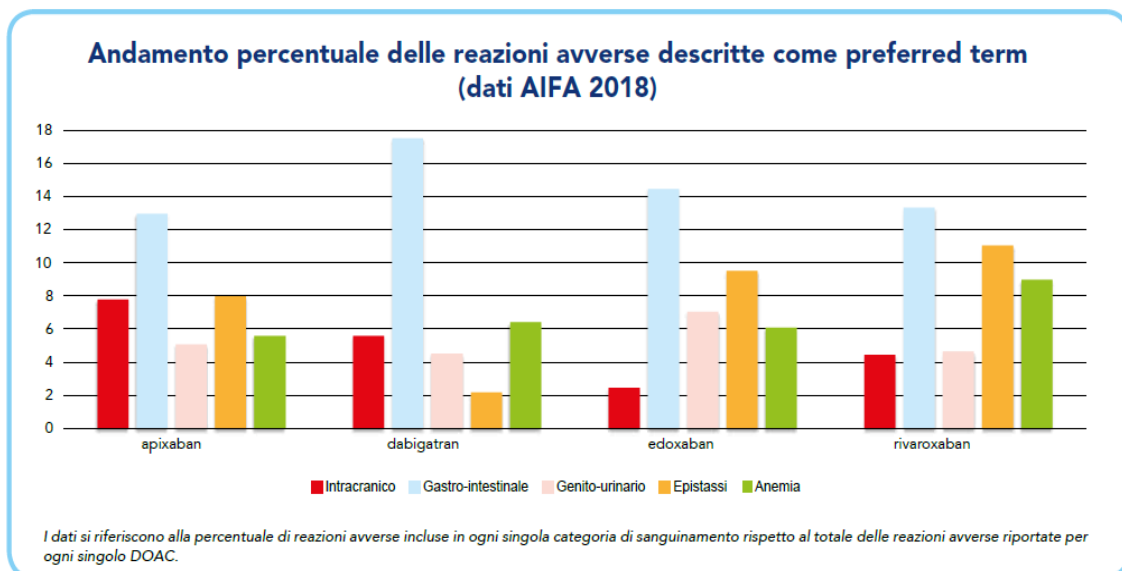
Il trend è confermato anche nel 2018:



La valutazione dei dati provenienti dal sistema RAM (Reazioni Avverse a Medicinali, AIFA) evidenzia *tassi di eventi avversi emorragici assolutamente in linea con quelli degli altri anticoagulanti diretti, con la rilevante eccezione dell'incidenza marcatamente più bassa di segnalazioni di eventi emorragici cerebrali all'interno della classe.* Ecco la rappresentazione grafica riferita al 2017:



La rappresentazione grafica riferita all'anno 2018:



Grazie al contributo incondizionato di



Progetto a cura di

