

## Pericolo in vista, attenzione ai confronti indiretti!

Lip GYH, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen KH  
*Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation*  
 J Am Coll Cardiol 2012; 60: 738-746

L'arrivo sul mercato di nuove classi di anticoagulanti orali ha segnato l'inizio di una nuova era nella lotta alle malattie cardiocircolatorie, costituendo una valida alternativa al warfarin, l'antagonista della vitamina K, che per mezzo secolo ha rappresentato l'unica terapia farmacologica disponibile.

La principale indicazione degli anticoagulanti orali è rappresentata dalla prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, e quindi di conseguenza ad alto rischio di embolia, costituendo nella maggior parte dei casi una terapia continuativa a lungo termine per milioni di pazienti.

La Food and Drug Administration (FDA) ha già approvato due nuovi anticoagulanti, mentre un terzo verrà autorizzato alla fine di quest'anno. Ci sono due classi principali di farmaci che attualmente sono in corso di sperimentazione o sono già state valutate in studi clinici randomizzati: gli inibitori diretti della trombina (dabigatran)<sup>1</sup> e gli inibitori del fattore X attivato (Xa) (rivaroxaban<sup>2</sup>, apixaban<sup>3</sup>, edoxaban<sup>4</sup>). In questi studi, che coinvolgono un alto numero di pazienti, l'efficacia dei nuovi farmaci viene confrontata con quella del warfarin.

### L'EFFICACIA

Ad oggi sono stati pubblicati tre grandi studi, per un totale di oltre 50.000 pazienti con fibrillazione atriale, che confrontano uno dei nuovissimi anticoagulanti con il warfarin. In tutti gli studi essi hanno mostrato una efficacia simile o superiore ad esso, proponendosi come valida alternativa nella prevenzione dell'ictus.

Trovandosi di fronte a queste recenti opzioni terapeutiche, come possono i medici scegliere la più appropriata? Ci sono differenze nell'efficacia e sicurezza di questi nuovi farmaci, che

possano supportare la decisione clinica di prescrivere un agente al posto di un altro?

Poiché ad oggi non esistono trial che abbiano confrontato direttamente i nuovi anticoagulanti, Lip e colleghi hanno provato a rispondere a tali domande attraverso uno studio nel quale utilizzano tecniche statistiche di confronto indiretto. Partendo dal fatto che nel trial clinico di ciascun nuovo farmaco vi era un braccio (o gruppo) di controllo, essi hanno considerato quest'ultimo simile in tutti gli studi sui nuovi anticoagulanti e guardato al beneficio (o danno) relativo che ciascun farmaco mostrava nei confronti del gruppo di controllo.

In particolare gli autori hanno utilizzato il metodo Bucher per confrontare gli hazard ratio del nuovo anticoagulante con quelli del farmaco di confronto per cercare di determinarne l'efficacia relativa.

Nell'effettuare tali comparazioni, tuttavia, bisogna procedere con estrema attenzione: tentativi di confronto indiretto tra farmaci fibrinolitici – attivatore tissutale del plasminogeno, streptochinasi, anistreplasi – sono stati già effettuati in passato: per questi farmaci, la riduzione relativa della mortalità era rispettivamente del 25%, 25% e 50%<sup>5-7</sup> in studi randomizzati versus il placebo. Sulla base di questi risultati, si sarebbe potuto concludere come l'anistreplasi fosse superiore agli altri due farmaci; tuttavia, nello studio ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival), dove si confrontavano i farmaci tra loro, non si riscontrò alcuna differenza in termini di efficacia<sup>8</sup>.

I risultati ottenuti con i confronti indiretti possono, dunque, essere ingannevoli e bisogna prestare molta attenzione nell'usare tali metodologie con lo scopo di trarre conclusioni certe sull'efficacia di un farmaco.

### L'EFFETTO RELATIVO

Tornando allo studio di Lip, dopo aver valutato l'efficacia di ciascun nuovo agente, gli autori hanno calcolato una media pesata di tutti gli agenti combinati tra loro per stimare l'effetto relativo di "qualunque nuovo agente anticoagulante" verso il warfarin.

Quest'ultimo approccio rappresenta un tentativo di sintetizzare o meglio 'metanalizzare' i ri-

sultati provenienti dai diversi studi e fornisce un quadro generale plausibile dell'efficacia dei nuovi farmaci anticoagulanti visti come 'classe'. Gli autori mostrano come questa classe di farmaci riduca significativamente il rischio di:

1. ictus o embolia sistemica del 21% ( $p < 0,001$ );
2. ictus del 23% ( $p < 0,001$ );
3. ictus emorragico del 53% ( $p < 0,001$ );
4. la mortalità per tutte le cause del 12% ( $p < 0,001$ ).

Inoltre per ogni nuovo agente è stata osservata una riduzione del 13% ( $p < 0,001$ ) del rischio di sanguinamento maggiore, se confrontato con il warfarin. Da questa chiara, e statisticamente solida, analisi dei dati verrebbe da sostenere con forza l'utilizzo dei nuovi agenti anticoagulanti rispetto al warfarin.

Quando invece i singoli farmaci vengono confrontati indirettamente, il quadro generale che ne deriva appare piuttosto confuso. Se da un lato Lip e collaboratori riportano nel loro studio un "rischio di ictus o embolia sistemica significativamente più basso (del 26%) per il dabigatran (nella posologia di 150 mg due volte al giorno) rispetto al rivaroxaban", dall'altro essi concludono di non aver trovato differenze significative in termini di efficacia tra apixaban e dabigatran (entrambe le dosi) o rivaroxaban. Inoltre non vengono riportate differenze significative tra i tre nuovi agenti anche per i tassi di infarto del miocardio; eppure, all'interno degli studi dove ciascun farmaco veniva sperimentato, il tasso di infarto del miocardio era decisamente più alto con il dabigatran, mentre non lo era per nessuno dei due agenti inibitori del fattore Xa<sup>2,3</sup>.

## CONCLUSIONI

Questi risultati contraddittori portano a concludere come tali metodi di confronto indiretto tra farmaci possano non essere molto accurati, a causa delle diverse fonti di confondimento presenti.

Gli autori riconoscono infatti l'esistenza di numerosi limiti quando si confrontano studi diversi: nonostante il gruppo di controllo sia lo stesso, la popolazione di pazienti cambia in maniera considerevole. Inoltre, variazioni nel rischio al baseline dei pazienti di uno studio potrebbero

influenzare i tassi assoluti degli outcome in quello studio, "confondendo" il confronto tra i due farmaci oggetto dello studio stesso.

Ad esempio, lo studio ROCKET (Rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) reclutava pazienti anziani con il punteggio di rischio più alto in termini di CHADS<sub>2</sub> (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Prior Stroke); per tale motivo, sarebbe facile aspettarsi tassi più alti di sanguinamento e ictus, che potrebbero fortemente influenzare l'effetto legato al farmaco in questo studio.

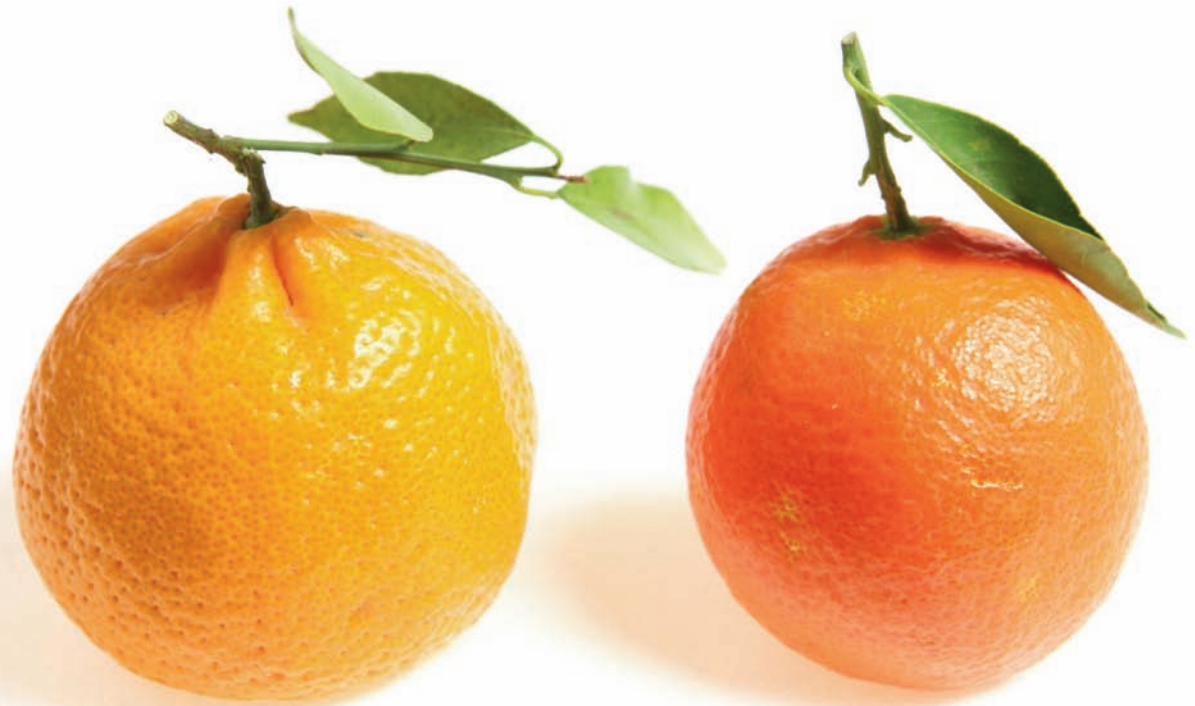
Quindi, due variabili – il farmaco che viene sperimentato e la popolazione di pazienti – potrebbero essere molto diverse nei due studi quando si confronta lo stesso outcome. Sarebbe pertanto difficile attribuire soltanto al farmaco qualunque differenza di efficacia osservata.

Allo stesso modo anche l'uso ottimale del warfarin (misurato in termini di "tempo nel range terapeutico") differiva in questi studi, risultando in un'altra possibile fonte di confondimento in grado di influenzare l'efficacia relativa dei farmaci.

L'efficacia di un farmaco viene generalmente determinata attraverso i risultati provenienti dai trial clinici randomizzati. Infatti, l'FDA registra ed approva soltanto quelle indicazioni terapeutiche da essi suggerite.

Da tali studi clinici si possono, dunque, trarre le seguenti considerazioni sull'efficacia dei nuovi farmaci rispetto al warfarin:

1. il dabigatran (dose 150 mg, assunto due volte al giorno) riduce significativamente il rischio di ictus ed embolia sistemica (e in particolare l'ictus ischemico), presentando un rischio analogo di sanguinamento maggiore<sup>1</sup>;
2. il dabigatran nella dose 110 mg (non ancora approvata dall'FDA) riduce significativamente il rischio di ictus ed embolia sistemica, presentando un rischio inferiore di sanguinamento maggiore<sup>1</sup>;
3. l'apixaban riduce significativamente il rischio di ictus/embolia sistemica, sanguinamento maggiore e mortalità<sup>3</sup>;
4. il rivaroxaban non mostra alcuna differenza di rischio per ictus/embolia sistemica e sanguinamento maggiore<sup>2</sup>.



Dai risultati qui sopra elencati, se da una parte emerge la superiorità di alcuni dei nuovi farmaci anticoagulanti verso il comparatore (warfarin), dall'altra non è possibile stabilire con certezza quale, tra essi, sia il più efficace. Questi dubbi, sostengono Lip e i suoi collaboratori, non possono essere risolti basandosi sui confronti indiretti soltanto perché rappresentano gli unici dati comparativi a disposizione. Come già suggerito da altri autori<sup>9</sup>, da questi studi emergono più somiglianze che differenze tra i nuovi farmaci. Inoltre, tenendo conto delle limitazioni statistiche dei confronti effettuati è chiaro come le evidenze riportate per alcuni outcome non siano solide abbastanza da diventare la base scientifica su cui impostare la terapia nei pazienti affetti da fibrillazione atriale. All'evidenza cosiddetta "indiretta" raccomandiamo, dunque, ai clinici di preferire le indicazioni terapeutiche provenienti direttamente dagli studi randomizzati, di modo da scegliere l'anticoagulante più appropriato, alla dose consigliata, per la tipologia di pazienti sui quali esso è stato sperimentato.

**Eliana Ferroni**

*Acute Respiratory Infections Group  
Cochrane Collaboration, Roma*

## BIBLIOGRAFIA

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
4. 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 AFTIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160: 635-641.
5. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, et al: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; 2: 525-530.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
7. AIMS Trial Study Group: Long-term effects of intravenous anistreplase in acute myocardial infarction: final report of the AIMS study. *Lancet* 1990; 335: 427-431.
8. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-770.
9. Mega JL: A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1052-1054.