

NOACs vs warfarin for AF after surgical valve bioprosthesis implantation.

Nome e Cognome Del P.I. : Guglielmo Saitto

Affiliazione : Centro Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini

Email : guglielmo.saitto@gmail.com

Tipo Di Studio:

Retrospettivo

Titolo

Validazione dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) come terapia anticoagulante nei pazienti sottoposti a impianto di bioprotesi valvolari chirurgiche affetti da fibrillazione atriale e.

Premessa con referenze:

Le patologie delle valvole cardiache riguardano più di 100 milioni di persone nel mondo [1] e rappresentano una delle principali indicazioni ad intervento chirurgico. La fibrillazione atriale affligge circa lo 0.5-1% della popolazione generale ed è responsabile di una significativa incidenza di eventi tromboembolici, in particolare quando è associata a una valvulopatia cardiaca [2]. Per ridurre il rischio tromboembolico spesso si rende necessario l'utilizzo di una terapia anticoagulante orale (TAO), che è stata negli ultimi anni rappresentata dagli inibitori della vitamina K (VKAs). [3-5] Nell'ultimo decennio sono stati studiati numerosi farmaci racchiusi in un gruppo abbastanza eterogeneo e sono comunemente chiamati "nuovi anticoagulanti orali" (NOACs) che non necessitano di un costante controllo della loro azione mediante l'INR. Ad oggi sono stati approvati dall'FDA quattro nuovi anticoagulanti orali di comune utilizzo clinico: 1) dabigatran (inibitore diretto della trombina), 2) rivaroxaban, 3) apixaban and 4) edoxaban (questi ultimi tre inibitori del Fattore Xa). Questi hanno dimostrato in questo contesto un'efficacia clinica pari a quella dei VKAs [6] e le recenti linee guida hanno ribadito e supportato l'utilizzo dei NOACs per la fibrillazione atriale anche nei pazienti con specifiche valvulopatie. Controindicazioni assolute all'utilizzo dei NOACs sono la stenosi valvolare mitralica e protesi valvolari meccaniche.

Nei pazienti affetti da fibrillazione atriale, portatori di protesi valvolari biologiche (dopo il terzo mese dall'impianto), le linee guida 2017 della European Society of Cardiology (ESC)/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), in considerazione dei risultati ottenuti dai NAOs, suggeriscono (Classe IIa, livello di evidenza C) la possibilità di utilizzare i NAOs in alternativa ai VKAs. [7] Le linee guida dell' American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC), in considerazione della mancanza di dati robusti a supportare questa evidenza non hanno inserito questa raccomandazione. [8] Alcune recenti metaanalisi hanno concluso riguardo la sicurezza e l'efficacia dei NOACs risultati sovrapponibili ai VKAs nei pazienti affetti da valvulopatie e fibrillazione atriale non valvolare (intesa come assenza di stenosi valvolare mitralica o pz portatori di protesi valvolari meccaniche) [9-11]. Recentemente il RIVER Trial [12] ha dimostrato nei pazienti portatori di bioprotesi mitralica la "non inferiorità" dei NOACs (Rivaroxaban) vs il Warfarin in 1005 in un RCT ponendo allargando le prospettive terapeutiche nei pazienti già operati e sottoposti a impianto di protesi valvolari biologiche.

Scopo Dello Studio:

Lo studio ha lo scopo di creare un'evidenza riguardo l'uso dei NOACs nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a impianto di una protesi valvolare biologica chirurgica aortica e/o mitralica. La concomitanza sempre maggiore di fibrillazione atriale (pre e postoperatoria) in terapia anticoagulante nei pazienti affetti che necessitano un intervento di sostituzione valvolare costituirà la popolazione oggetto dello studio.

Le complicanze più frequentemente legate alla terapia anticoagulante orale sono dovute, ovviamente, a problematiche di tipo emorragico e/o trombotico e impattano negativamente e in maniera significativa sulla qualità di vita dei pazienti.

End-Points Primari e secondari:

La dimostrazione della "non inferiorità" dei NOACs rispetto ai VKAs in termini di MACCE ed in particolare di eventi emorragici e/o ischemici (e di SVD) nella gestione della fibrillazione atriale nella specifica categoria dei pazienti portatori di protesi valvolari biologiche aggiungerebbe un dato importante nella gestione clinica di questi pazienti e attualmente solo supposto.

Tempi previsti di arruolamento (in mesi): 24

Punti di forza: semplicità dello studio e in caso di larga adesione possibilità di elevata valenza scientifica e clinica

Eventuali limiti: scarso numero di eventi e rischio di una scarsa potenza statistica in caso di bassa numerosità; verosimilmente saranno necessari almeno 1000 pazienti.

Fondi/Costi previsti: da valutare, probabilmente saranno sufficienti risorse interne.

Eventuali sponsorizzazioni esterne (pubbliche o private): non previste, si può valutare se esaminare solo un farmaco dei 4 NOACs attualmente sul mercato.

Numero minimo di pazienti da arruolare per Centro per partecipare: dal 2012 al 2021 verosimilmente almeno 50.

References

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005–11.
2. Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyoshi R, Teixeira R, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106.
3. Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, Wygant G, Patel P, Hauch O. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1668–74.
4. Lorga Filho AM, Azmus A, Soeiro A, Quadros A, Avezum Junior A, Marques A, et al. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101:01–93.
5. Erwin JP, Iung B. Current recommendations for anticoagulant therapy in patients with valvular heart disease and atrial fibrillation: the ACC/AHA and ESC/EACTS Guidelines in Harmony... but not Lockstep! *Heart* 2018;heartjnl-2017-312758.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.

7. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017;1–53.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:e1159–95.
9. Caldeira D, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;4(2):111–18.
10. Pan K, Singer DE, Ovbiagele B, Wu Y, Ahmed MA, Lee M. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005835.
11. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1363–71.
- 12.. H.P. Guimarães, R.D. Lopes, P.G.M. de Barros e Silva et al. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med* 2020;383:2117-26.