



***Dabigatran nella prevenzione del  
tromboembolismo nella Fibrillazione Atriale***

## **Lo Studio RE-LY**

### **Le Prove di Efficacia dal Trial di fase III**

Il dabigatran è un inibitore diretto della trombina attivo per via orale.

Nello studio RE-LY(1) 18.113 pazienti con fibrillazione atriale (FA) e rischio di ictus (CHADS2 score medio 2.2) sono stati randomizzati in cieco singolo a

1. dabigatran al dosaggio di 110 bid,
2. dabigatran al dosaggio di 150 mg bid,
3. warfarin a dosi aggiustate in base ai valori di INR.

***Lo studio può quindi essere considerato un insieme di due diversi trial. Nel primo, il dabigatran 110 mg è stato confrontato con il warfarin e, nel secondo, il dabigatran 150 mg è stato anch'esso confrontato con lo stesso warfarin, come se i due dosaggi fossero, di fatto, due farmaci "diversi" tra loro.***

Il follow-up medio è stato di 2 anni. L'endpoint primario composito era costituito dall'incidenza di ictus ed embolia sistemica.

Durate il follow up l'incidenza dell'endpoint primario è stata dell'1.69%/anno nel gruppo warfarin contro l'1.53%/anno nel gruppo dabigatran 110 mg (rischio relativo 0.91; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.74-1.11;  $p < 0.001$  per non inferiorità) e l'1.11%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg (rischio relativo 0.66; IC 95% 0.53-0.82;  $p < 0.001$  per superiorità).

L'incidenza di emorragie maggiori è stata del 3.36%/anno nel gruppo warfarin contro il 2.71%/anno nel gruppo dabigatran 110 mg ( $p = 0.003$ ) e il 3.11%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg ( $p = 0.31$ ). L'incidenza di ictus emorragico è stata dello 0.38%/anno nel gruppo warfarin contro lo 0.12%/anno nel gruppo dabigatran 110 mg ( $p < 0.001$ ) e lo 0.10%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg ( $p < 0.001$ ). L'incidenza di mortalità è stata del 4.13%/anno nel gruppo warfarin contro il 3.75%/anno nel gruppo dabigatran 110 mg ( $p = 0.13$ ) e il 3.64%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg ( $p = 0.051$ ).

***Nei pazienti con FA, il dabigatran 110 mg è risultato associato ad una incidenza di ictus ed embolia sistemica simile a quella riscontrata nei pazienti trattati con warfarin, a fronte di una minore incidenza di emorragie maggiori. [FIGURA 1]***

***Il dabigatran 150 mg rispetto al warfarin è risultato associato ad una minore incidenza di ictus ed embolia sistemica a parità di incidenza di emorragie maggiori. [FIGURA 2]***

Una ulteriore analisi dello studio dimostra, inoltre, che il dabigatran 150 mg è associato ad un beneficio clinico netto significativamente superiore [0.91 (0.82–1.00)  $p=0.04$ ] rispetto a Warfarin. Il dabigatran 150, infatti, riduce del 9% il rischio dell'endpoint composito di stroke, embolismo sistemico, embolia polmonare, infarto miocardico, morte o emorragie maggiori. Il dabigatran 110 mg, invece, ha dimostrato un beneficio clinico netto sovrapponibile a warfarin, dimostrando un trend favorevole (riduzione endpoint composito dell'8%) sebbene statisticamente non significativo ( $p=0.1$ ).

La solidità di questi risultati emerge anche dal fatto che la popolazione di soggetti in Warfarin dello studio RE-LY si caratterizzava per una stretta aderenza al trattamento col dicumarolico. Nel RE-LY, infatti, i pazienti trattati con Warfarin presentavano un elevato valore di TTR (tempo in range terapeutico), che risultava pari al 64%.

## ANZIANI

Una interessantissima e recente ri-analisi del RE-LY ha cercato di chiarire gli effetti dei due dosaggi di dabigatran in relazione all'età [2].

Dabigatran 150 mg: riduce il rischio di stroke o embolismo sistemico in tutte le classi di età [-37% in pz<75 aa, -35% in pz con età compresa tra 75 e 79 aa, -33% pz con età compresa tra 80 e 84 aa, -30% pz ≥ 85 aa]. Ciò si associa ad una netta riduzione del rischio di emorragia intracranica [-57% in pz<75 aa, -77% in pz con età compresa tra 75 e 79 aa, -45% pz con età compresa tra 80 e 84 aa, -39% pz ≥ 85 aa]. **[FIGURA 3]**

Dabigatran 110 mg: riduce il rischio di stroke o embolismo sistemico: -7% in pz<75 aa, -25% pz con età compresa tra 80 e 84 aa, -48% pz ≥ 85 aa]. Ciò si associa ad una netta riduzione del rischio di emorragia intracranica [-78% in pz<75 aa, -49% in pz con età compresa tra 75 e 79 aa, -70% pz con età compresa tra 80 e 84 aa, -87% pz ≥ 85 aa]. **[FIGURA 4]**

**La sostanziale sovrapposizione dei dati circa i sanguinamenti maggiori tra Dabigatran 110 mg e Warfarin fanno preferire il dosaggio di 110 mg negli individui con età > 80 aa.**

## CLEARANCE RENALE RIDOTTA

L'elevato tasso di eliminazione renale del Dabigatran (quasi l'80% del farmaco) ha creato remore circa il suo utilizzo in pazienti con ridotta funzionalità dell'organo emuntorio. In realtà, tali preoccupazioni risultano alquanto pregiudiziali e per certi aspetti infondati.

In primo luogo è fondamentale riportare l'analisi di Böhm et al. relativa al RE-LY(3) che ha mostrato come, in realtà, i pz che assumevano Dabigatran nel RE-LY presentavano un ridotto declino della loro funzione renale rispetto a chi era stato sottoposto ad anticoagulazione con Warfarin. In effetti, l'eGFR si riduceva di  $3.68 \pm 0.24$  ml/min in pz con Warfarin rispetto a Dabigatran 110 mg ( $-2.57 \pm 0.24$  ml/min;  $p = 0.0009$  vs. warfarin) e Dabigatran 150 mg ( $-2.46 \pm 0.23$  ml/min;  $p = 0.0002$  vs. warfarin). **[FIGURA 5]**

In secondo luogo, una sottoanalisi del RE-LY (4) ha chiarito alcuni aspetti circa il complesso rapporto tra Dabigatran e funzionalità renale. In termini di prevenzione del rischio di stroke ed embolismo sistemico, Dabigatran 110 mg e 150 mg sono non inferiori rispetto a Warfarin nel prevenire l'occorrenza dell'outcome primario, rivelando comunque una tendenza verso la riduzione degli eventi rispetto al cumarolico.

Dabigatran 110 mg: riduce la mortalità globale fino a valori di eGFR di 50 ml/min. A ciò si associa un ridimensionamento netto del rischio di sanguinamenti minacciosi per la vita e sanguinamenti intracranici rispetto a Warfarin. Per quanto concerne i sanguinamenti maggiori, Dabigatran 110 mg si presenta come non inferiore rispetto a Warfarin in pz con clearance della creatinina < 50 ml/min. **[FIGURA 6]**

Dabigatran 150 mg: si conferma la netta riduzione dei tassi di sanguinamento intracranico rispetto a Warfarin anche in pazienti con eGFR< 50 ml/min, nonché la riduzione degli eventi ischemici cerebrali e trombo embolici sistemici anche in presenza di compromissione più spiccata della funzione renale. Risultano sostanzialmente sovrapponibili i dati circa l'occorrenza di sanguinamenti maggiori o minacciosi per la vita in individui con eGFR< 50 ml/min.**[FIGURA 6]**

**I dati emergenti dalle sotto-analisi del RE-LY permettono di concludere che:**

- **Dabigatran protegge da un rapido declino della funzione renale rispetto a Warfarin**
- **Per valori di clearance renale (eGFR) prossimi a 30 ml/min, Dabigatran 150 mg e 110 mg sembrano proteggere meglio il pz dal rischio trombo-embolico, con rischio di occorrenza di sanguinamenti maggiori sostanzialmente sovrapponibile a quello con Warfarin.**

## **CARDIOVERSIONE ELETTRICA**

L'uso dei NOACs come bridge-to-electrical cardioversion rimane ancora un tema discusso. Le valutazioni metanalitiche ci consentono di ribadire la sostanziale capacità dei NOACs di essere non inferiori a Warfarin nel garantire non solo protezione nei confronti dell'occorrenza di eventi emorragici, ma anche e soprattutto della manifestazione di stroke ed embolismo sistemico (5,6).

Sia Dabigatran 150 mg che Dabigatran 110 mg si sono dimostrati non inferiori a Warfarin nel determinare una riduzione dell'endpoint primario di stroke ed embolismo sistemico a 30 gg dalla procedura.

Dabigatran 150 mg, in realtà, presenta un trend favorevole per la riduzione dell'outcome primario rispetto a Warfarin (5,6).

**In generale, Dabigatran è in grado di ridurre dell'8% l'occorrenza di ictus e tromboembolismo sistemico in pazienti sottoposti a cardioversione elettrica di fibrillazione atriale non valvolare, sebbene tale dato non sia statisticamente significativo rispetto al confronto diretto con Warfarin [FIGURA 7].**

## **ABLAZIONE FIBRILLAZIONE ATRIALE**

Il tema dell'anticoagulazione in corso di terapia ablativa percutanea di fibrillazione atriale rappresenta tuttora un hot topic in tema di trattamento della fibrillazione atriale.

La valutazione meta-analitica di Zhao et al. (7) mette in evidenza la sostanziale **sicurezza dell'uso dei NOAC in ambito di ablazione trans catetere con una significativa riduzione degli eventi emorragici, eventi particolarmente temuti durante e dopo l'intervento di ablazione**. In particolare, emerge che (7) **[FIGURA 8]:**

- La maggior mole di dati deriva da studi sul Dabigatran [1883 (70%)pz in Dabigatran coinvolti su un totale di 2685 pz in terapia con NOACs]
- L'uso dei NOACs risulta più sicuro di Warfarin usato in maniera continuativa nel trattamento di ablazione transcatetere di FA.

Il RE-CIRCUIT, trial randomizzato, multicentrico, controllato, open-label, ha valutato gli effetti dell'anticoagulazione in corso di ablazione trans catetere di fibrillazione atriale parossistica e persistente (8), dimostrando aspetti peculiari **[FIGURA 9]:**

- **Si tratta di un trial randomizzato**
- **Coinvolge un numero di pazienti superiore ad analisi precedenti (635 pz vs 248 del trial registrativo VENTURE-AF concernente l'uso di Rivaroxaban nell'ablazione) (8, 9)**
- **Dimostra una riduzione del 77% del Rischio Relativo di eventi emorragici maggiori in pz sottoposti ad ablazione trans catetere di FA ed in trattamento ininterrotto con Dabigatran rispetto Warfarin (8).**
- **Dimostra una riduzione del 5.3% del Rischio Assoluto di eventi emorragici maggiori (8).**

## DAL RE-LY AL REAL WORLD

### Stati Uniti

Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato Dabigatran 150 mg bid e Dabigatran 75 mg per i pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) inferiore a 30 ml/min. Pertanto, negli USA anche i pazienti anziani con VFG vicini ai 30 ml/min ricevono abitualmente il dosaggio di 150 mg.

La decisione di non usare il 110 mg è stata presa adducendo come pretesto la mancanza di beneficio netto di tale dose rispetto al 150 mg nella popolazione del RE-LY, nonché per il timore che i medici ed i pazienti facessero largo ed improprio uso del 110 mg rispetto alla dose di 150 mg che dovrebbero meritare (10). La decisione è stata, tra l'altro, avallata solo da studi di farmacocinetica e non da valutazioni su di una popolazione generale (11). Tuttavia, in virtù della numerosa serie di dati dei registri osservazionali che hanno mostrato la sostanziale sovrapposizione di efficacia terapeutica del 110 mg rispetto a Warfarin, associata ad un rischio di sanguinamento talora statisticamente inferiore rispetto al cumarolico, diventa preminente enfatizzare quanto già espresso da Hernandez I circa la necessità di revisione delle scelte di commercializzazione di Dabigatran negli USA da parte della FDA approvando anche il dosaggio di 110 mg per i pazienti con ridotta clearance renale o ad alto rischio di sanguinamento (12).

SICUREZZA ed EFFICACIA di Dabigatran nello studio RE-LY si confermano anche nei dati dal *real world*. I risultati del RE-LY sono riprodotti nel *real world* [FIGURA 10].

Riduzione del 14% degli eventi tromboembolici nei pazienti trattati con Dabigatran rispetto al warfarin (HR: 0,86, 95% IC: 0,79 - 0,93).

Riduzione del 49% del rischio di ictus emorragico

Riduzione significativa del 12% del rischio di infarto miocardico (13,14).

### Europa

Anche i dati derivanti da studi osservazionali europei confermano quanto dimostrato dal trial registrativo di riferimento [FIGURA 11] (15,16). Confrontando i diversi trattamenti (dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg, e warfarin), non sono state riscontrate importanti differenze in termini di eventi cardiovascolari totali (4,10% vs 4,15% vs 4,75% per anno). Tuttavia, il dabigatran 110 mg è risultato significativamente migliore del warfarin. Anche la sottanalisi per l'infarto del miocardio ha dimostrato un trend favorevole per i due dosaggi di dabigatran rispetto al warfarin.

### Asia

L'analisi condotta da Chan et al. e sponsorizzata dal Ministero della scienza e tecnologia di Taiwan (17), ha analizzato outcome di efficacia e sicurezza nei pazienti trattati con warfarin o dabigatran. Come riportato nella FIGURA 12, si è osservato un più basso rischio di sanguinamenti maggiori, emorragie intracraniche, infarto del miocardio e morte da tutte le cause nei pazienti trattati con dabigatran rispetto a quelli trattati con warfarin. In particolare, si è osservato che il tasso di infarto del miocardio è risultato inferiore nei pazienti trattati con dabigatran (110 o 150 mg) rispetto a quelli sottoposti a terapia con warfarin.

## **Sintesi**

### **EFFICACIA**

**L'EFFICACIA DI DABIGATRAN NELLA PREVENZIONE DEL TROMBOEMBOLISMO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE E' DIMOSTRATA NELLO STUDIO RELY E NEI REGISTRI OSSERVAZIONALI DI REAL LIFE.**

**I DATI DI EFFICACIA SONO SOLIDI E INEQUIVOCABILI.**

**DABIGATRAN E' SUPERIORE A WARFARIN PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI ICTUS ISCHEMICO, INFARTO MIOCARDICO E MORTE DA TUTTE LE CAUSE.**

### **EVIDENZE DI SICUREZZA**

Nello studio RE-LY dabigatran 110 mg ha significativamente ridotto del 20% l'incidenza di emorragie maggiori rispetto a Warfarin ( $p=0.003$ ), mentre il dabigatran 150 mg è risultato non inferiore rispetto a Warfarin per quanto attiene l'incidenza di emorragie maggiori ( $p=0.31$ ).

In termini di ictus emorragico, dabigatran 110 mg e dabigatran 150 mg sono risultati superiori a Warfarin nel ridurre tale endpoint (69% e addirittura 74% rispettivamente).

L'incidenza di mortalità è stata del 4.13%/anno nel gruppo warfarin contro il 3.75%/anno nel gruppo dabigatran 110 mg ( $p = 0.13$ ) e il 3.64%/anno nel gruppo dabigatran 150 mg ( $p = 0.051$ ).

Il complesso dei dati di registro conferma, ancora una volta, quanto emerso nello studio RE-LY. In particolare, anche in una nuova ulteriore analisi dei registri nazionali danesi (18) il dabigatran 110 mg si dimostra più sicuro del warfarin in termini di riduzione globale degli eventi emorragici.

## **Sintesi**

### **SICUREZZA**

***Il dabigatran dispone di evidenze solide di sicurezza, provenienti sia dallo studio registrativo RE-LY che dal mondo reale.***

***Dabigatran 110 è superiore a warfarin in termini di riduzione del rischio emorragico.***

***Dabigatran 110 mg e Dabigatran 150 mg riducono significativamente i tassi di emorragie intracraniche e stroke emorragico.***

***In soggetti con età <75 aa, entrambe le dosi di Dabigatran riducono nettamente l'incidenza di emorragie intracraniche ed extracraniche nonché di emorragie maggiori. In soggetti con età ≥75 aa, entrambe le dosi hanno effetti comparabili rispetto al Warfarin nel ridurre l'incidenza di sanguinamenti intracranici.***  
**[19]**

### **I BASSI DOSAGGI: CONSIDERAZIONI**

La natura di "trial-nel-trial" del RE-LY presenta risvolti scientifici importanti soprattutto quando si vanno ad analizzare i dati dei "bassi dosaggi" dei NOACs e la loro applicazione in ambito clinico.

Solo il RE-LY ha sistematicamente e scientificamente valutato i due dosaggi del farmaco testato. La **FIGURA 13** mostra chiaramente il basso numero di pazienti coinvolti negli altri trials. Addirittura appena 428 sono i pz che assumevano Apixaban 2.5 mg nell'ARISTOTLE.

Tale dato non va sottovalutato se si considera che, dati di spesa farmaceutica italiani alla mano **[FIGURA 14]**, il numero di pz in trattamento con i bassi dosaggi raggiunge circa il 40% del totale per singolo farmaco.

Poiché, come prevedibile, analisi del registro ORBIT-AF (20) hanno mostrato che sovra- e sottodosaggio dei NOACs comportano un incremento dei tassi di mortalità da tutte le cause, ospedalizzazione ed altri endpoints "hard" **[FIGURA 15]**, è facile intuire la necessità di ottenere dati scientificamente corretti prima di procedere con l'adozione sistematica di trattamenti farmacologici.

D'altro canto, solo per il 110 mg abbiamo evidenze scientifiche derivanti dal trial registrativo su endpoint di efficacia e sicurezza, dati che mancano nettamente quando consideriamo gli altri NOACs **[FIGURA 16]**.

In realtà, si potrebbe obiettare che la randomizzazione dei dosaggi del Dabigatran nel trial registrativo possa compromettere la riproducibilità dei dati in vita reale in relazione al non rispetto delle indicazioni di scheda tecnica europea per la somministrazione degli stessi. A tal proposito, dirimente diviene il lavoro di Lip et al. (21) i quali hanno eseguito un'analisi post-hoc del database del RE-LY concernente nel confronto dei soli pazienti che assumevano il Dabigatran secondo le indicazioni europee con i corrispettivi controlli in Warfarin **[FIGURA 17]**. Anche in questo caso, Dabigatran **[FIGURA 18]**:

- **ENDPOINTS EFFICACIA**
  - a. **riduceva significativamente rischio di stroke/embolismo sistemico (26%)**
  - b. **riduceva significativamente mortalità totale (14%)**
- **ENDPOINTS SICUREZZA**
  - a. **Riduceva significativamente emorragia intracranica (72%)**
  - b. **Riduceva significativamente sanguinamenti maggiori (15%)**
  - c. **Determinava simili tassi di sanguinamento gastrointestinale rispetto a Warfarin**

#### **DABIGATRAN 150 mg vs DABIGATRAN 110 mg: SCELTA DEL DOSAGGIO**

I due dosaggi "europei" del dabigatran (150 mg bid e 110 mg bid) permettono di conseguire risultati di efficacia importanti, come confermato anche dal RELY-ABLE (22) che ha permesso di seguire i pazienti del trial RE-LY nel lungo periodo (4.6 anni di follow-up mediano).

Il RE-LY ABLE ha arruolato i pz del RE-LY che non avevano interrotto l'assunzione del Dabigatran al termine dello studio di registrazione. Tali pz sono, dunque, rientrati in un programma di valutazione della durata di 28 mesi dopo i 2.3 anni (valore mediano) del RE-LY. In totale, sono stati arruolati 5851 pz.

La valutazione a lungo termine ha mostrato:

- trend favorevole per la riduzione del rischio di stroke/embolismo sistemico con Dabigatran 150 mg
- tasso inferiore di emorragie maggiori con Dabigatran 110 mg rispetto a Dabigatran 150 mg
- simili tassi di mortalità totale tra i due dosaggi
- il tutto valutato con un follow-up complessivo estremamente lungo (4.6 aa), valutazione unica tra i trials di registrazione degli inibitori orali diretti della coagulazione

Nel complesso, il dosaggio di 150 mg garantisce la massima efficacia e si accompagna ad un beneficio clinico netto (riduzione dell'insieme degli eventi ischemici, emorragici e della mortalità totale) decisamente superiore al warfarin.

**Il dosaggio di 110 mg, inoltre, riduce in modo consistente il rischio emorragico, garantendo al contempo una efficacia del tutto sovrapponibile al warfarin.**

**Dabigatran 110 mg, in realtà, rivela una sostanziale unicità di azione rispetto agli altri anticoagulanti somministrati a basso dosaggio:**

- **deriva da un vero e proprio trial di registrazione (RE-LY) creato “ad hoc” per testarne l’efficacia e la sicurezza: tale condizione è simile, per certi aspetti, a quanto avvenuto per Edoxaban, ma i risultati derivanti dal confronto Dabigatran 110 mg vs Warfarin sono di gran lunga migliori rispetto a Edoxaban 30-15 mg vs Warfarin**
- **Valutazioni recenti derivanti dai registri internazionali dimostrano per il 110 mg (18):**
  - a. **trend verso una riduzione degli eventi trombo embolici rispetto a Warfarin**
  - b. **unico DOAC (rispetto a rivaroxaban 15 mg e apixaban 2.5 mg) a presentare una riduzione statisticamente significativa dei tassi di sanguinamento**
  - c. **riduce in maniera statisticamente significativa l’incidenza di morte da tutte le cause rispetto a Rivaroxaban 15 mg e Apixaban 2.5 mg [FIGURA 19]**



## REFERENCES

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
2. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, Oldgren J, Nakamya J, Wang J, Connolly SJ Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart*. 2017 Feb 17. pii: heartjnl-2016-310358. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310358. [Epub ahead of print]
3. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 16;65(23):2481-93
4. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014 Mar 4;129(9):961-70.
5. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123(2):131-6.
6. Renda G, Ricci F, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Cardioversion in Atrial Fibrillation: An Updated Meta-analysis. *Am J Med*. 2016 Oct 15. pii: S0002-9343(16)31030-0. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.023. [Epub ahead of print]
7. Zhao Y, Yang Y, Tang X, Yu X, Zhang L, Xiao H. New oral anticoagulants compared to warfarin for perioperative anticoagulation in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation: a meta-analysis of continuous or interrupted new oral anticoagulants during ablation compared to interrupted or continuous warfarin. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;48(3):267-282.
8. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M; RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017 Mar 19. doi: 10.1056/NEJMoa1701005. [Epub ahead of print]
9. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hügl BJ, Balasubramaniam R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A; VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(28):1805-11.
10. Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for Pradaxa. 2010 [cited 2015 May 28]; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022512Orig1s000Approv.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000Approv.pdf).
11. Kooiman J, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran 75 mg b.i.d. in Patients With Severe Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 24;67(20):2442-4
12. Hernandez I. Time to reconsider dabigatran 110 mg in the USA. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015 Oct;15(5):307-9
13. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64.

14. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(4). pii: e001798. doi: 10.1161/JAHA.115.001798.
15. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, Lip GY. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am CollCardiol.* 2013;61(22):2264-73.
16. Sørensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, Olesen JB, Fosbøl EL, Hvidtfeldt MW, Karasoy D, Lamberts M, Charlot M, Køber L, Weeke P, Lip GY, Hansen ML. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open.* 2013;3(5). pii: e002758. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002758.
17. Chan YH, Yen KC, See LC, Chang SH, Wu LS, Lee HF, Tu HT, Yeh YH, Kuo CT. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks of Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2016;47(2):441-9.
18. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2017 Feb 10;356:j510. doi: 10.1136/bmj.j510.
19. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123(21):2363-72.
20. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel J, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(24):2597-2604.
21. Lip GY, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly SJ, Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):933-42.
22. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, Brueckmann M, Pogue J, Alings M, Amerena JV, Avezum A, Baumgartner I, Budaj AJ, Chen JH, Dans AL, Darius H, Di Pasquale G, Ferreira J, Flaker GC, Flather MD, Franzosi MG, Golitsyn SP, Halon DA, Heidbuchel H, Hohnloser SH, Huber K, Jansky P, Kamensky G, Keltai M, Kim SS, Lau CP, Le Heuzey JY, Lewis BS, Liu L, Nanas J, Omar R, Pais P, Pedersen KE, Piegas LS, Raev D, Smith PJ, Talajic M, Tan RS, Tanomsup S, Toivonen L, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Wang SQ, Duffy CO, Themeles E, Yusuf S. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation.* 2013;128(3):237-43.

## LEGENDA FIGURE

Figura 1. Rielaborazione dati di efficacia Dabigatran vs Warfarin dal RE-LY.

Figura 2. Rielaborazione dati di sicurezza Dabigatran vs Warfarin dal RE-LY.

Figura 3. Dabigatran 150 mg ed età anagrafica: sottoanalisi del RE-LY. [Ref. 2](#)

Figura 4. Dabigatran 110 mg ed età anagrafica: sottoanalisi del RE-LY. [Ref. 2](#)

Figura 5. Declino della funzione renale durante terapia anticoagulante orale: Dabigatran vs Warfari. [Ref. 3](#)

Figura 6. Relazione tra Dabigatran e Funzione Renale. [Ref. 4](#)

Figura 7. Cardioversione elettrica ed anticoagulazione orale: risultati metanalitici. [Ref. 6](#)

Figura 8. L'anticoagulazione in corso di ablazione trans catetere di fibrillazione atriale: valutazioni metanalitiche. [Ref. 7](#)

Figura 9. Trial RE-CIRCUIT: overview dei risultati. [Ref. 8](#)

Figura 10. Studio RE-LY e dati del registro osservazionale americano MEDICARE a confronto. [Ref. 1,13.](#)

Figura 11. Dati di efficacia nell'uso di Dabigatran in ambito europeo. [Ref. 15.](#)

Figura 12. Valutazione comparativa endpoint di sicurezza ed efficacia tra studio RE-LY e registro di Taiwan. [Ref. 17.](#)

Figura 13. Confronto alti e bassi dosaggi nei trial registrativi dei NOACs.

Figura 14. Uso di bassi e alti dosaggi in Italia (dati IMS 2016/2017).

Figura 15. Effetto di sovra- e sottodosaggio dei NOACs su endpoint di sicurezza ed efficacia: i dati dell'ORBIT-AF. [Ref. 20](#)

Figura 16. Effetto bassi ed alti dosaggi su endpoint di sicurezza ed efficacia: confronto tra trials.

Figura 17. Design dell'Eu Label Analysis. [Ref. 21](#)

Figura 18. Risultati dell'Eu Label Analysis e confronto con gli altri trials di registrazione. [Ref. 21](#)

Figura 19. Performances dei bassi dosaggi degli inibitori diretti della coagulazione nella prevenzione dei sanguinamenti: valutazione dei dati su warfarin, dabigatran, apixaban e rivaroxaban provenienti dal registro nazionale danese. [Ref. 18.](#)