



www.fcsa.it

FEDERAZIONE
CENTRI PER LA DIAGNOSI
DELLA TROMBOSI E LA
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE
ANTITROMBOTICHE (**FC**SA)

**XXIX Congresso nazionale
Bologna 22-23 ottobre 2018**

DOAC vs AVK: l'aderenza alla terapia è ancora un problema?

Francesco Marongiu

**Internal Medicine and
Thrombosis Unit**



**University of Cagliari,
Cagliari, Italy**



Francesco Marongiu

Dichiarazione di conflitto d'interesse

Partecipazione a Congressi come relatore e finanziamenti

ASPEN

Bayer

BMC Pfizer

Novo Nordisk

Roche

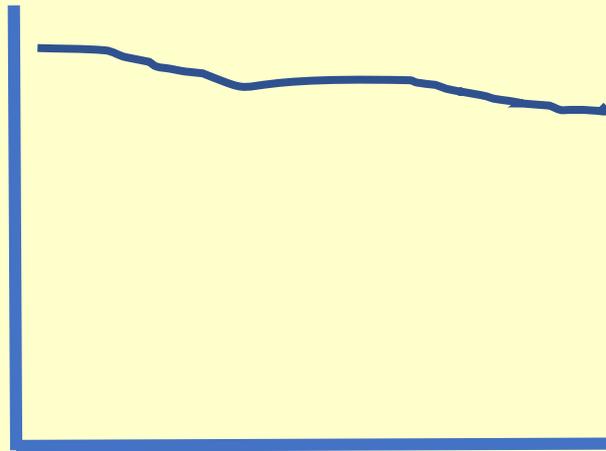
Shire

Werfen

In generale

Osterberg L et al. N Engl J Med
2005;353:487-97.

Aderenza
Persistenza



Condizioni acute

Aderenza
Persistenza



Condizioni croniche



Differenze tra *Trials Clinici* e pratica clinica quotidiana

- 1 *The Hawthorne effect*: gli individui modificano un aspetto del loro comportamento in risposta alla percezione di essere osservati (Trials Clinici)
- 2 Comorbidità (pratica quotidiana)
- 3 Mancanza di un regolare follow-up (pratica quotidiana)
- 4 Politerapia (pratica quotidiana)
- 5 Pazienti meno critici (Trials Clinici)



Aderenza (*Compliance*)

Percentuale di dosi assunte come prescritte

Inizio del trattamento
o dell'osservazione

Fine del trattamento
o dell'osservazione

Giorni in cui si prende la terapia

Persistenza

Esempio di buone e cattive aderenza e persistenza

Domenica	Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Sabato
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X			X		X	
X					X	
		X				

**Buone aderenza e persistenza nelle prime 4 settimane.
Cattivo comportamento dopo.**

La cattiva aderenza è un fenomeno diffuso

Condizione	Aderenza
Ipertensione	26-51 %
Sindrome coronarica	Fino al 20 %
Asma	43 %
Infezione da HIV	37-83 %
Depressione	40-70 %

Pengo V et al. *Thromb Haemost* 2011;106:868-7.

Newby LK et al. *Circulation* 2006; 113: 203–212.

Doggrell SA. *Drugs Aging* 2010; 27: 239–254.

PDC: proportion of days covered

Il PDC è definito come il numero di dosi dispensate in relazione al periodo di trattamento. Il numeratore è dato dal numero di giorni in cui si assume la terapia corretta mentre il denominatore esprime il numero di giorni per cui la terapia è stata prescritta.

$$\text{PDC} = \left\{ \frac{\text{Numero di giorni coperti}}{\text{Giorni di trattamento}} \right\} \times 100 \%$$

$\text{PDC} \geq 0.80$: buona aderenza

Adherence to OACs (PDC \geq 80%), Stratified by Index Medication (N=64 661)

Analisi retrospettiva (US commercial insurance database)

Follow-up mediano: 1.1 anni

	Apixaban n=3900	Dabigatran n=10235	Rivaroxabn n=12336	NOACs n=26471	Warfarin n=38190	P All vs W
All	52.1 %	45.9 %	47.6 %	47.5 %	38.7 %	<0.001
0-1*	40.6 %	28.6 %	30.8 %	30.8 %	25.2 %	<0.001
2-3*	51.9 %	46.9 %	48.8 %	48.3 %	37.3 %	<0.001
>4*	54.1 %	48.7 %	50.1 %	50.1 %	42.0 %	<0.001

CHA₂DS₂-VASc score \geq 4: rischio per ictus 1.96 se 1-3 mesi senza terapia e 3.66 se 6 mesi senza terapia

CHA₂DS₂-VASc score 2 or 3: rischio per ictus 2.73 se >6 mesi senza terapia.

*CHA₂DS₂-Vasc score

**PDC:
Proportion
of days
covered**

Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naive Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013-2014 Data

Joshua D. Brown, PharmD, PhD; Anand R. Shewale, MS; and Jeffery C. Talbert, PhD

9 Months				
	Rivaroxaban n=7,969	Dabigatran n=2,456	Apixaban n=1,858	P Value
PDC ^a				
Mean (SD)	0.66 (0.34)	0.57 (0.35)	0.66 (0.33)	<0.001
≥ 0.80, n (%)	3,753 (47.1)	912 (37.1)	889 (47.9)	<0.001
0.50-0.79, n (%)	1,421 (17.8)	432 (17.6)	356 (19.2)	
< 0.50, n (%)	2,795 (35.1)	1,112 (45.3)	613 (33.0)	
Gaps, ^b n (%)				
≥ 15 days	1,578 (20.8)	591 (25.3)	482 (27.3)	<0.001
≥ 30 days	902 (11.9)	335 (14.3)	280 (15.9)	<0.001
≥ 60 days	408 (5.4)	158 (6.8)	111 (6.3)	0.052
Switch, ^c n (%)				
Other OAC	719 (9.5)	440 (18.8)	185 (10.5)	<0.001
Antiplatelet	256 (3.4)	90 (3.9)	60 (3.4)	0.538

Early non-persistence with dabigatran and, rivaroxaban in patients with atrial fibrillation

Studio di coorte retrospettivo (dati amministrativi canadesi) di pazienti con FA cui venivano prescritti dabigatran o rivaroxaban.

Non-persistenza era definita: mancata prescrizione per >14 giorni.

15 857 dabigatran (età 80.7 ± 6.7 anni) and 10 119 rivaroxaban users (età 77.0 ± 7.1 anni).

Jackevicius CA et al. Heart 2017;103:1331-1338

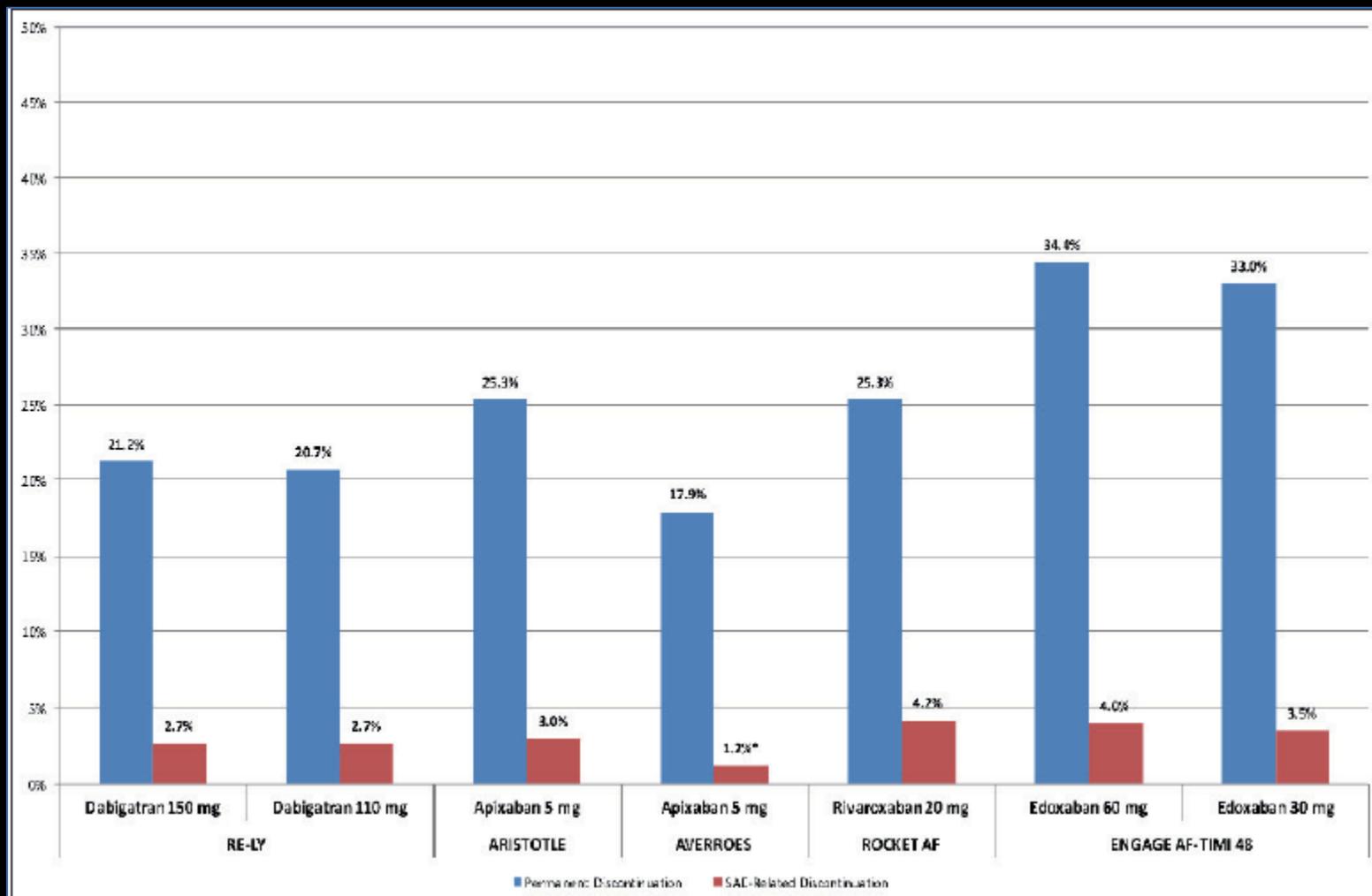
A 6 mesi: 36.4% dei pazienti mostravano non persistenza a dabigatran mentre il 31.9% era non persistente a rivaroxaban.

Stroke/TIA

HR 3.75 (95% IC 2.59-5.43) per dabigatran

**HR 6.25 (95% IC 3.37-11.6) per rivaroxaban
in confronto a chi era persistente**

Trials Clinici: abbandono ed eventi avversi



Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC
A cohort study

Utilizzato: Clinical Practice Research Datalink (CPRD, UK primary care database repeat prescription).

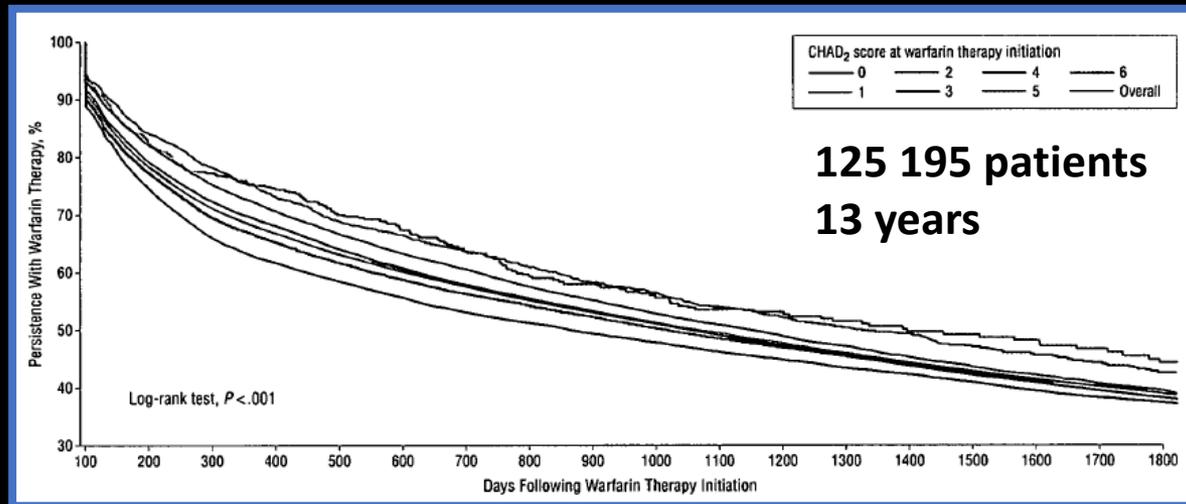
AC	n	90 gg %	180 gg %	270 gg %	365 gg %
CHA2DS2-VASc > 2					
NOAC	775	95.2	88.0	85.6	83.0
VKA	10788	87.5	77.5	70.9	65.3
p		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Limiti:

a) gruppi sbilanciati e b) VKA non seguiti in Centri specialistici

AVK e Persistenza

1 Studi «real world» mostrano che la sospensione degli AVK entro il primo anno di trattamento è elevata: 25-35 % (peggiora poi negli anni), spesso per decisione medica (circa il 40 %).



2 Circa il 40-50 % dei pazienti con FANV non vengono trattati per paura delle emorragie.

Gomes T et al. Arch Intern Med 2012; 172: 1687–1689

Fang MG et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010; 3: 624–631.

Rivaroxaban

Studi osservazionali-retrospettivi (3) e prospettici (2)

Autore	n	Aderenza/ persistenza %	5-anno follow-up
Lalibertè 2014	3654 OR	87.1	78.8
Nelson 2014	7259 OR	79.8	78.8
Beyer-westendorf 2015	1204 OR	81.1	78.8
Camm 2015	6784 OP	79.8	78.8
Hecker 2016	1204 OP	78.8	78.8

80.2 %
IC 95 %:
76.5-83.9

Raparelli V et al. *Thromb Haemost* 2017; 117: 209–218

Dabigatran

Studi osservazionali-retrospettivi

Autore	n	Aderenza/persistenza	Follow-up
Zalesak 2013	3370	63.3	1 anno
Tsai 2013	17691	56.5/62.6	6 mesi
Gorst-Rasmussen 2015	2960	76.8	1 anno
Shore 2015	4863	74	30 giorni

67,7 %

IC 95 %: 52.6-82.6 %

Tutti i DOAC

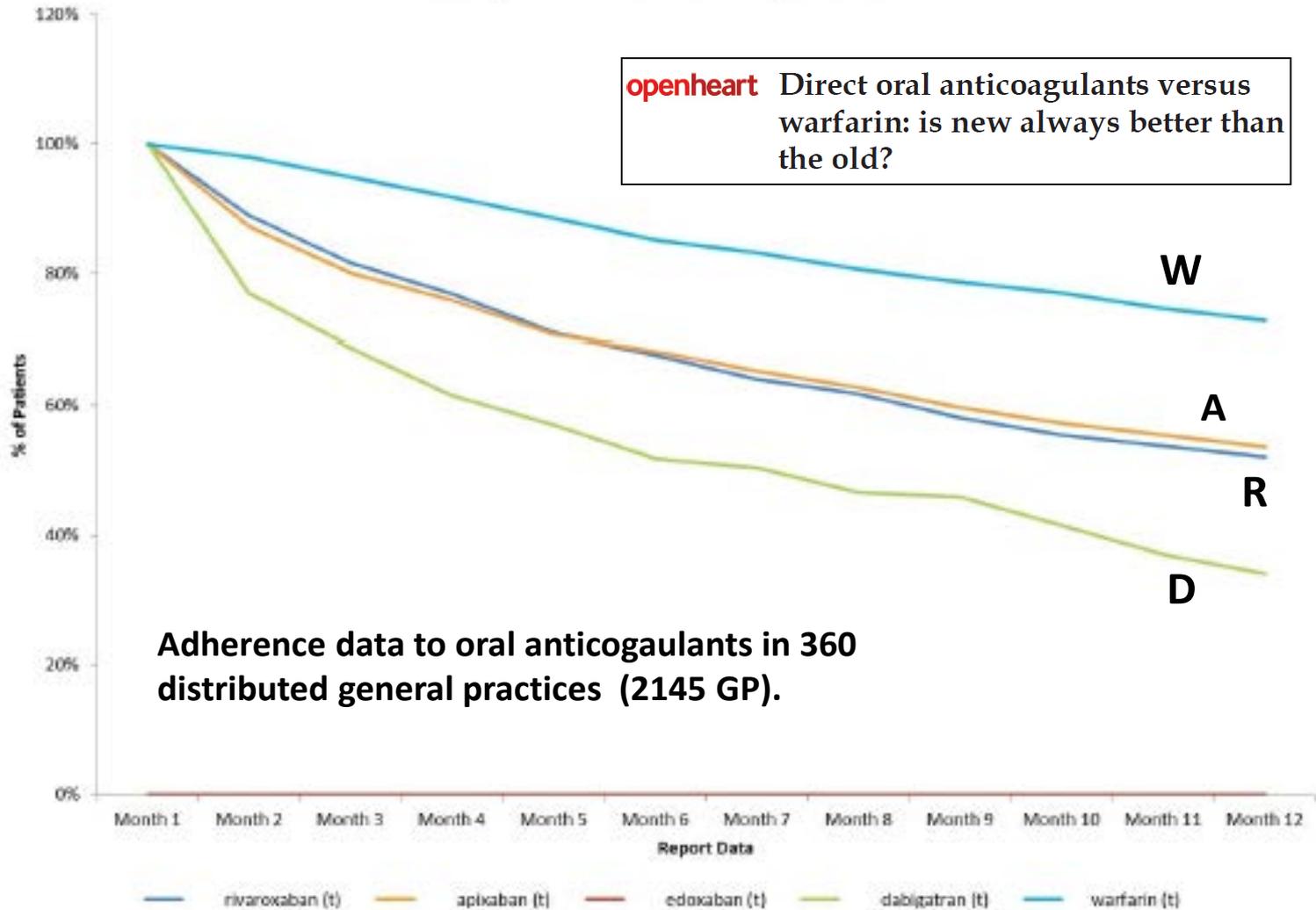
Studi osservazionali-retrospettivi

Autore	n	Aderenza/persistenza	Follow-up
Forslund 2015 P	D 2701 R 2074 A 1352	92.0/74.4 95.7/77.4 93.5/85.9	1 anno
Martinez 2016 R	DRA 914	79.2	1 anno
McHomey 2015 R	D 6548 R 11.95 A 3532	67.2 72.7 69.5	1 anno
Alberts 2016 R	DRA 38868	70.3	

78.0 %
IC 95 %:
59.5-96.4 %

Raparelli V et al. *Thromb Haemost* 2017; 117: 209–218

Compliance - strict. AF patients



346 pazienti, 181 M e 165 F di età pari a 73 anni (26-100 anni) in terapia con AVK
Centri Trombosi di Cagliari e Oristano,

Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)

1) Le capita, a volte, di dimenticare di prendere l'Anticoagulante Orale?	NO	63%	p < 0,0001
	SI	37%	
2) Pensando alle ultime 2 settimane, ci sono stati giorni in cui non ha preso l'AO?	NO	96%	p < 0,0001
	SI	4%	
3) Ha mai interrotto o ridotto l'AO, senza avvertire il medico, perché si sentiva peggio quando lo assumeva?	NO	99%	p < 0,0001
	SI	1%	
4) Quando viaggia o esce di casa, le capita di dimenticare di portare con sé l'AO?	NO	88%	p < 0,0001
	SI	12%	
5) Ha assunto l'AO ieri?	NO	1%	p < 0,0001
	SI	99%	
6) Quando sente che i suoi sintomi sono sotto controllo, le capita di interrompere l'AO?	NO	100%	p < 0,0001
	SI	0%	
7) Le capita di sentirsi infastidito o sente di avere difficoltà ad attenersi al piano terapeutico?	NO	64%	p < 0,0001
	SI	36%	

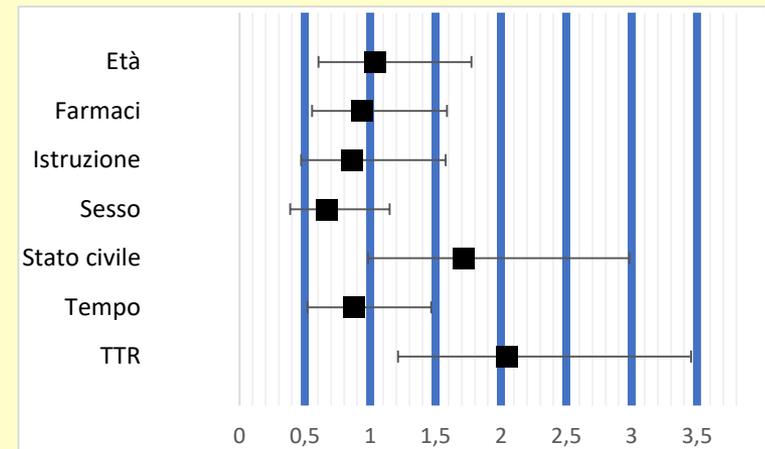
Domanda	Mai	Raramente	Qualche volta	Spesso	Sempre	P
8) Ogni quanto ha difficoltà a ricordarsi di prendere l'AO?	62	26	11	1	0	<0.0001

Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) e TTR

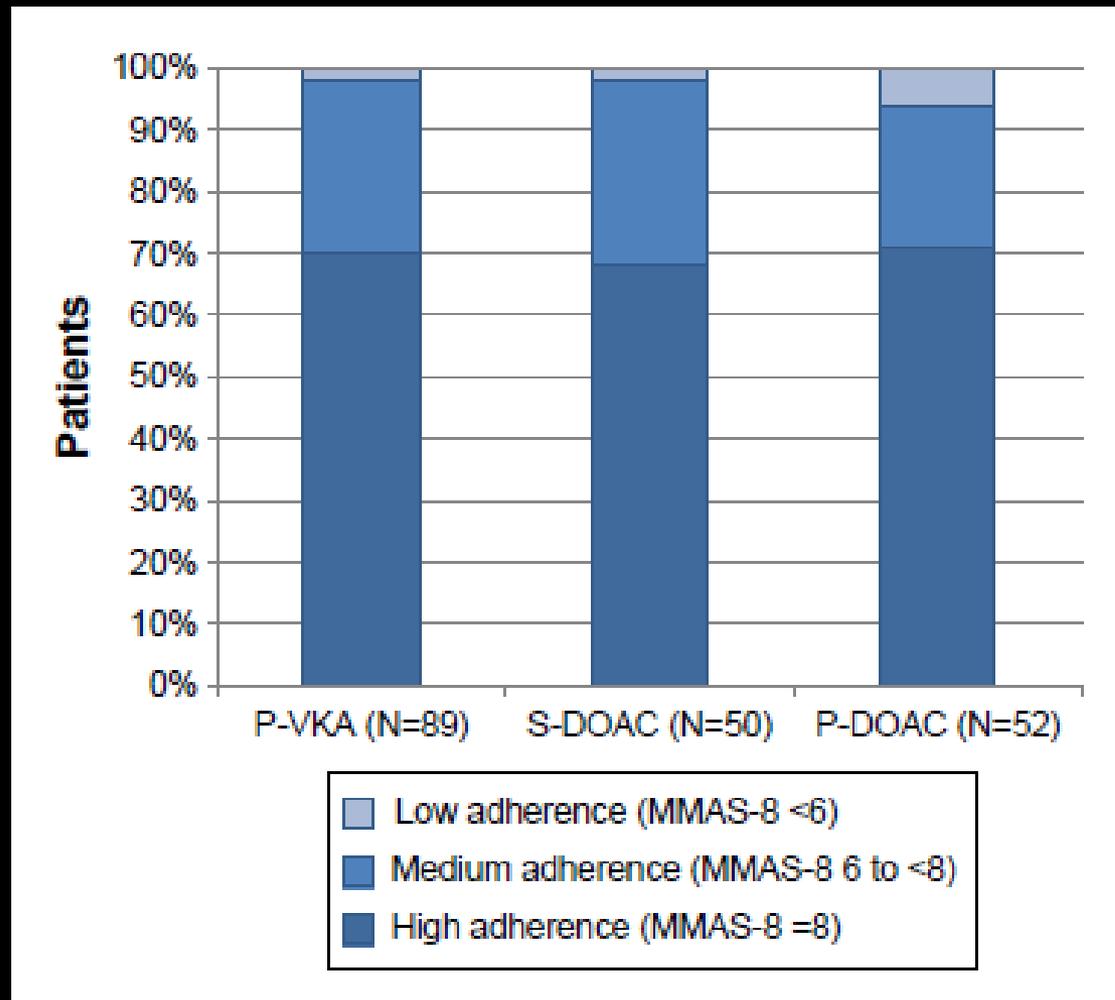
	Centro CA	Centro OR	p
Età	72, 26-92	76, 33-100	0.004
Farmaci	4, 0-18	6, 1-18	0.0004
Follow-up	7, 05-34	4.5, 05-17	0.0001
TTR	80, 24-100	74, 23-100	0.01

	MMAS-8
Centro CA	7, 3.5-8
Centro OR	7, 2.75-8
	p=0.52

Variabile	OR	I.C. 95%
ETÀ	1,0348	0,6035 to 1,7744
FARMACI	0,9378	0,5539 to 1,5878
ISTRUZIONE	0,8630	0,4720 to 1,5778
SESSO	0,6671	0,3872 to 1,1494
STATO CIVILE	1,7134	0,9837 to 2,9843
TEMPO anni	0,8725	0,5191 to 1,4663
TTR	2,0455	1,2113 to 3,4541



Real-life experience of quality of life, treatment satisfaction, and adherence in patients receiving oral anticoagulants for atrial fibrillation



Cause della cattiva aderenza

1 Mancanza di *follow up*

2 Difetti cognitivi

3 Giovane età

4 Politerapia (≥ 5 farmaci/giorni)

5 Profilassi primaria (Ipertensione e Fibrillazione Atriale)

6 Non sapere perché si fa il trattamento anticoagulante.

Il ruolo (negativo) dei medici

1 Cattivo rapporto medico-paziente (visite frettolose senza chiarire il tipo di farmaci disponibili e i pro e i contro della terapia).

2 Il pericolo del sanguinamento (spesso sovrastimato) induce a sotto dosare, a sospendere gli anticoagulanti o, viceversa, a trattare in eccesso (cardiopatía ischemica).

2 Nella mente dei medici spesso il pericolo del sanguinamento sovrasta quello dell'ictus ischemico.

3 Possibile scarsa aderenza dei medici alle linee guida: non rispettate fino al 40 %.

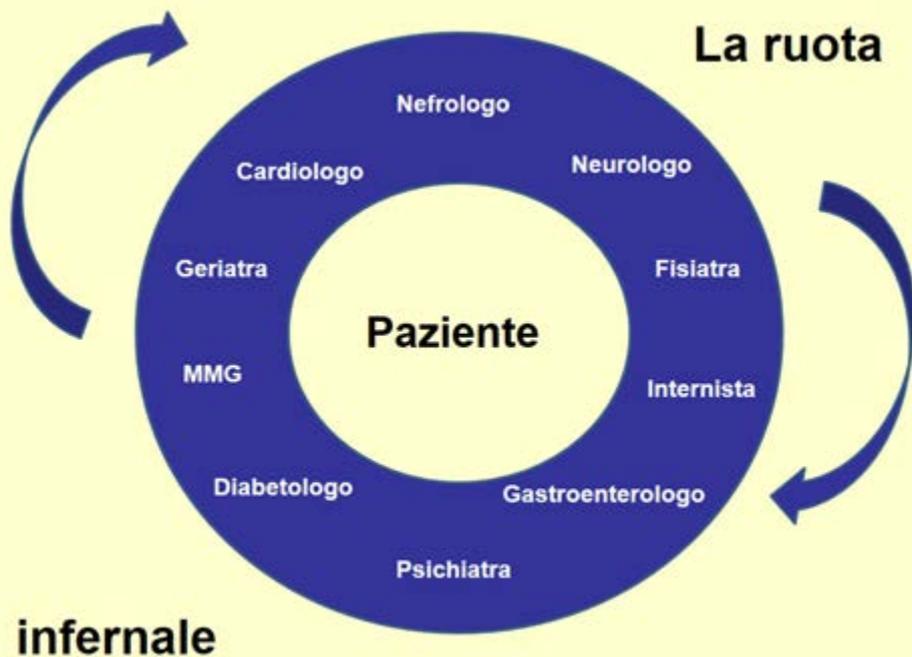
4 Ruolo negativo della medicina difensiva.

**Raparelli V et al. Thromb Haemost 2017; 117: 209–218
Marongiu F: considerazioni personali**

La ruota



infernale



Conseguenze

- a) Perdita di tempo e risorse (visite non necessarie, test di laboratorio inutili etc)**
- b) Ridotta qualità di vita**
- c) Politerapia**

Politerapia



- 1 Ridotta aderenza**
- 2 Eventi avversi da farmaci**
- 3 Aumentata incidenza di sindromi geriatriche**

**Circa il 30 % dei
farmaci prescritti sono
inappropriati o inutili**

Hajjar ER et al. Am J Ger Pharmacotherapy 2007; 5: 345-351

Hajjar ER et al. J Am Geriatr Soc 2005;53:1518-23

POLYPHARMACY

Drugs taken by patients over VKA	Patients <i>n</i> (%)	Patients who would forget to take DOACs <i>n</i> (%)
<6 tablets/die	309 (59 %)	59 (19.1 %)
≥6 tablets/die	214 (41 %)	69 (32.2 %)
	<i>p</i> < 0.0001	<i>p</i> = 0.0009

Alto rischio di scarsa aderenza

Sarebbe bene:

1) Osservare quanti farmaci assume il paziente.

2) Eliminare i farmaci inutili.

3) Considerare che quanti più farmaci assume il paziente tanto peggiore saranno aderenza e persistenza.

Inappropriatezza prescrittiva (245 pazienti ricoverati)		
Variabile	Odds Ratio	IC 95%
Politerapia	2,6089	1,3418 – 5,0726
Ipertensione arteriosa	2,4950	1.3033 – 4,7763
Politerapia*Fascia C	2,4598	1,1529 – 5,2483

4) Nostra esperienza: **45 %** dei farmaci assunti dai pazienti ricoverati sono inappropriati o inutili.

Possibile questionario da sottoporre, ad esempio, ogni 4 mesi (anche per via telematica)

- 1) Ha preso regolarmente le compresse ?**
- 2) Ha praticato regolarmente l'iniezione sotto cute ?**
- 3) Se ha dimenticato la terapia, quante volte è successo ?**
- 4) Ha notato lividi sulla pelle, sangue con le urine, con le feci ?**
- 5) Ha avuto perdita di coscienza, perdita di forza alle braccia ed alle gambe anche per poco tempo ?**
- 6) Si è inceppata la parola anche per poco tempo ?**
- 7) Ha avuto dolore alle gambe ?**
- 8) Si sono gonfiate ?**
- 9) Come giudica il suo stato di salute:
stazionario, migliorato, peggiorato ?**



**Creatininemia, enzimi epatici,
Emocromo (soprattutto anziani)**

Ricerca un *Hawthorne effect* ?

Quarters	Mean (%)	CI 95%	P
Interview (May)			
June–August 2004 vs February–April 2004	13	9.1/16.8	<0.001
Course, brochure, nothing (September)			
October–December 2004 vs June–August 2004	0.6	–2.9/4.1	0.73
January–March 2005 vs October–December 2004	0	–2.3/2.3	0.98
April–June 2005 vs January–March 2005	–0.2	–3.7/3.4	0.93

Un approccio passivo è negativo

Patient education and oral anticoagulant therapy

DORIS BARCELLONA, PAOLO CONTU,* FRANCESCO MARONGIU
Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche; *Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica, University of Cagliari, Italy

Un questionario che ricordi le raccomandazioni date all'inizio della terapia focalizzando l'attenzione sui concetti chiave della terapia anticoagulante.

	<i>n</i>	<i>before</i>	<i>after</i>	<i>p</i>
<70%	34	55%, 9-69%	67.5%, 27-100%	0.0004
>70%	83	95%, 71-100%	91%, 56-100%	0.038

TTR 3 mesi prima e dopo il questionario

Portable coagulometer for vitamin K-antagonist monitoring: the patients' point of view

Centro Emostasi e Trombosi di Cagliari
92 pazienti seguiti in *self-testing*



TTR
77 %

L' 85% dei pazienti è soddisfatto del *self-testing* a casa o in viaggio.

Durante il periodo di *self-testing* la qualità di vita è migliorata nell' 87 % dei pazienti.

Il costo delle strisce reattivo è considerato medio-alto dall'89 % dei pazienti ma il 75 % dichiara che il loro costo vale il miglioramento della qualità di vita.

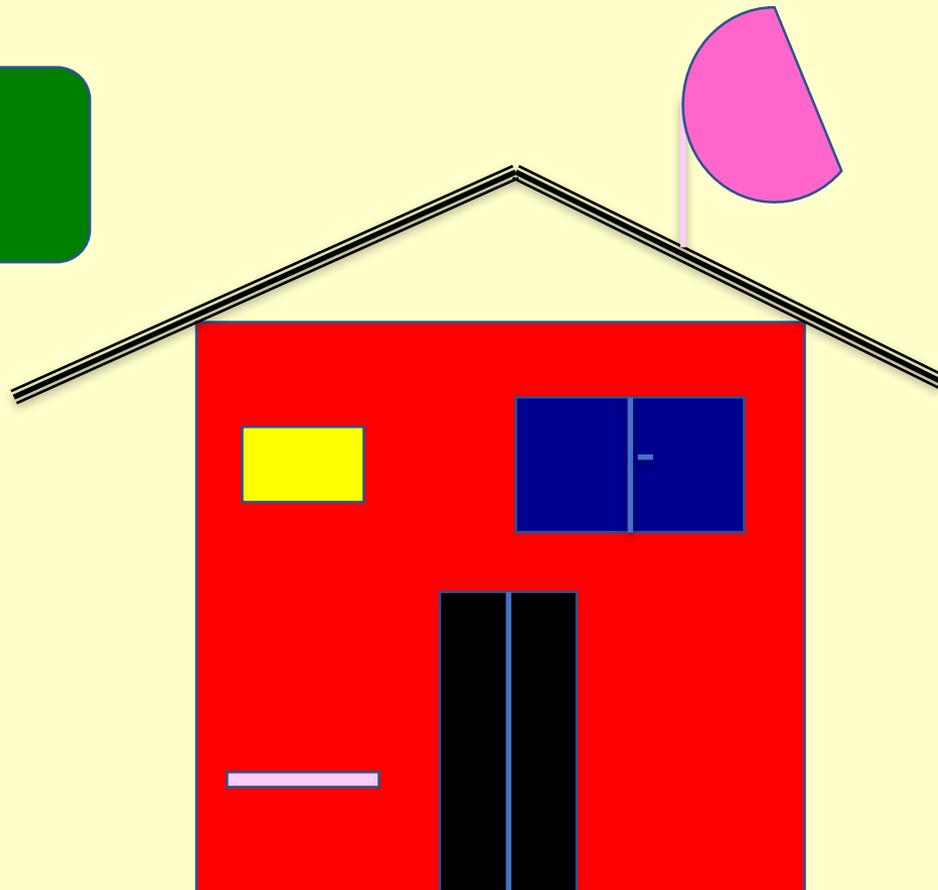
It is difficult to improve adherence and persistence

Across the body of evidence (182 RCTs), effects were inconsistent.

Current methods of improving medication adherence for chronic health problems are mostly complex (intense education, counseling including motivational interviewing or daily treatment support, and sometimes additional support from family or peers) and not very effective, so that the full benefits of treatment cannot be realized.

**Coinvolgimento dei MMG
e dei Farmacisti ?**

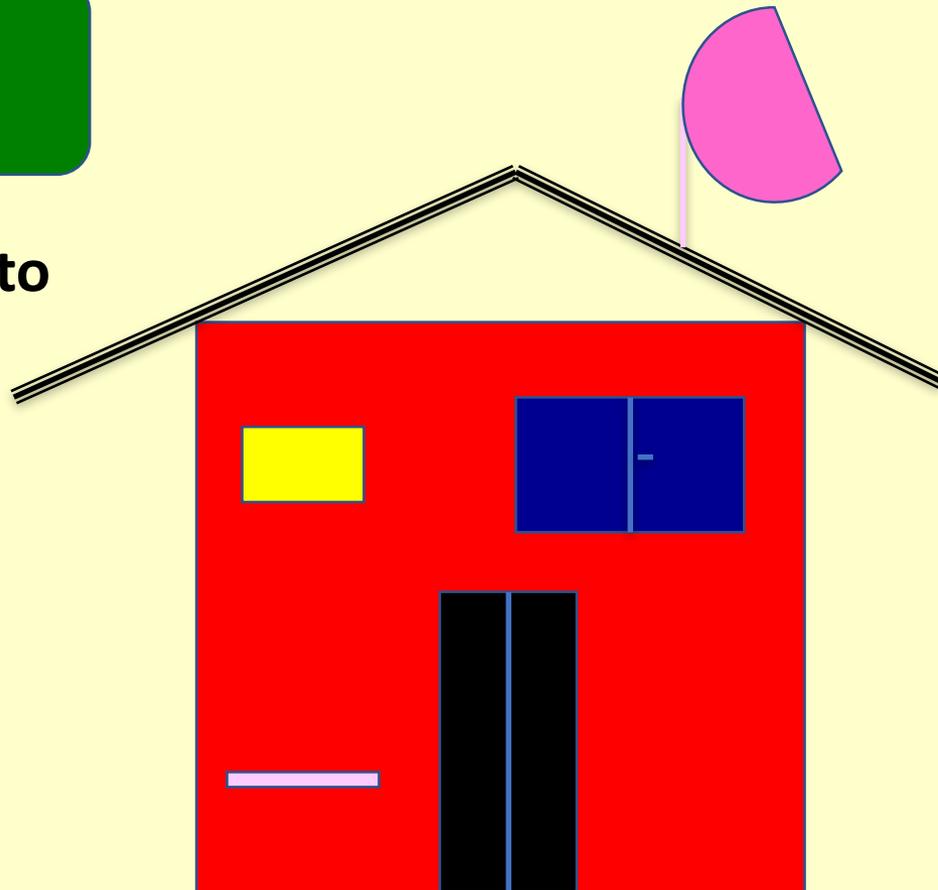
**Centri
Trombosi**



Qualche anno fa qualcuno disse che sarebbero spariti.

Centri Trombosi

Il loro ruolo è stato rivalutato. Dovrebbero proporsi per la prescrizione ed il *follow-up* dei DOAC.



I Centri Trombosi dovrebbero essere un punto di riferimento per ogni Azienda Ospedaliera.

Il *Counselling* è prioritario: occorre prospettare ai pazienti tutte le possibilità terapeutiche arrivando ad una condivisione della scelta terapeutica che tenga conto delle loro esigenze e preferenze. Importante il *follow-up* anche per ricordare ai pazienti i principi generali della TAO e perché la si deve proseguire.

Conclusioni

- 1** Aderenza e persistenza sono due aspetti importanti spesso sottostimati, per tutte le terapie.
- 2** Se scadenti hanno un impatto negativo sulla salute.
- 3** E' difficile migliorare, tuttavia.
- 4** Gli anticoagulanti orali (AVK e DOAC) non si discostano dal problema. I DOACs sembrano comportarsi meglio del Warfarin (anche se i dati non sono riferiti ai Centri Trombosi).
- 5** Il ruolo dei Centri Trombosi è cruciale (prescrizione e follow-up dei DOAC). FCSA deve continuare la sua opera volta ad una loro sempre maggiore emancipazione.