

Ανάλυση Υποομάδων με Ειδική Αναφορά στη Δράση των Νέων από του Στόματος Αντιπηκτικών στην Κολπική Μαρμαρυγή

ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ¹
ΚΑΛΛΙΡΡΟΗ ΚΑΛΑΝΤΖΗ¹
ΘΕΟΔΩΡΑ ΜΠΑΜΠΑΛΗ¹
ΑΘΗΝΑ ΤΑΤΣΙΩΝΗ¹
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΟΡΑΝΤΖΟΠΟΥΛΟΣ¹
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΝΙΚΑΣ¹
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΙΠΙΛΗΣ²
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΤΣΕΛΕΠΗΣ³.

¹ Καρδιολογική Κλινική ΠΠΓΝ Ιωαννίνων

² Α' Καρδιολογική Κλινική Θεραπευτηρίου Υγεία,

³ Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λέξεις Ευρετηρίου:

Κολπική Μαρμαρυγή
Νέα από του Στόματος Αντιπηκτικά
Δαμιπγκατράνη, Ριβαροξαμπάνη
Απιξαμπάνη, Εντοξαμπάνη
Ανάλυση Υποομάδων



Ιωάννης Γουδέβενος
Καθηγητής Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων
Τηλ.: +30 265 10.99347
Fax: +30 265 10.99676
E-mail: igoudev@cc.uoi.gr

Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά (ΝΑΣΑ) – δαμιπγκατράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη - έχουν αλλάξει εντυπωσιακά το τοπίο στην αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) μη βαλβιδικής αιτιολογίας. Σε τέσσερις αντίστοιχες κλινικές μελέτες (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) αποδείχθηκε ότι τα ΝΑΣΑ δεν είναι κατώτερα της βαρφαρίνης.¹⁻⁴ Η μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων/συστηματικών εμβολών (ΑΕΕ/ΣΕ) αποδόθηκε στη σημαντική μείωση των εγκεφαλικών αιμορραγιών.⁵ Η συχνότητα των σοβαρών αιμορραγιών ήταν ίδια, αλλά οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό περισσότερες (Σχήμα 1).

Οι μελέτες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 71.683 (42.411 σε ΝΑΣΑ και 29.272 σε βαρφαρίνη) ασθενείς (μέση ηλικία 71,5 έτη) είχαν τον ίδιο περίπου σχεδιασμό (μη κατωρότητος), τα ίδια περίπου κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού, σημαντικές διαφορές στη συχνότητα ορισμένων κριτηρίων, κοινά καταληκτικά σημεία και χρόνο παρακολούθησης περίπου 2 χρόνια (πίνακας 1).

Το μεγάλο ενδιαφέρον για τη δράση των ΝΑΣΑ στην ΚΜ επισημαίνεται από το γεγονός ότι σε σύντομο σχετικά χρονικό διάστημα έχουν δημοσιευθεί περισσότερες από 20 μετα-αναλύσεις και πολύ περισσότερες ανασκοπήσεις. Εκτός από τις αναλύσεις των υποομάδων που περιγράφονται στις αρχικές δημοσιεύσεις ο κλινικός γιατρός αδυνατεί να παρακολουθήσει και να ερμηνεύσει το μεγάλο αριθμό αναλύσεων των υποομάδων που δημοσιεύονται ακόμη και σε περιοδικά με υψηλό δείκτη απήχησης.

Η ανάλυση υποομάδων συνθίεται στις μεγάλες κλινικές μελέτες με ουδέτερα αποτελέσματα ή χωρίς σαφή διαφορά μεταξύ δυο θεραπευτικών σχημάτων και όταν έχουν χορηγούς φαρμακευτικές εταιρείες.⁶ Η λογική τους είναι να εντοπίσουν υποομάδες που ενδεχομένως θα ωφεληθούν από τη θεραπεία, αφού το συνολικό αποτέλεσμα είναι ουδέτερο. Η ανάλυση των υποομάδων μπορεί να βοηθήσει τον κλινικό γιατρό στην εξατομίκευση της θεραπείας αλλά και να τον παραπλανήσει. Συνεπώς, η πρόκληση για αυτόν που μελετά ιατρικά περιοδικά είναι να ξεχωρίσει τις αξιόπιστες από τις μη αξιόπιστες δράσεις των υπό δοκιμή θεραπειών.⁷

Σκοπός αυτής της κλινικής ανασκόπησης είναι να αναλύσουμε τη δράση των ΝΑΣΑ σε υποομάδες πληθυσμού με μη βαλβιδική ΚΜ.

Μεθοδολογία

Για αυτή την εργασία εφαρμόσαμε τις οδηγίες που έχουν προταθεί για συγγραφή ανασκοπήσεων και ανάλυση υποομάδων.⁷⁻⁹ Ερευνήσαμε τις βάσεις δεδομένων Pubmed και Cochrane με τους όρους novel or new oral anticoagulants, atrial fibrillation, subgroup analysis, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE και ENGAGE – AF TIMI 48 studies, από το 2010 μέχρι τον

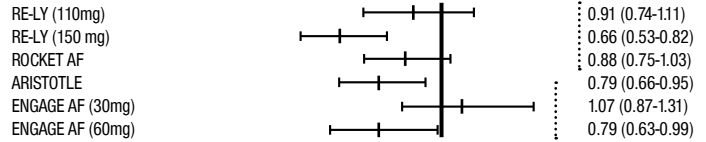
Αύγουστο του 2014.

Κατάλληλες για τη μελέτη ήταν μόνο οι εργασίες και οι μετα-αναλύσεις που ανέφεραν ανάλυση υποομάδων των μελετών RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE και ENGAGE – AF TIMI 48. Περιορίσαμε την ανασκόπηση μόνο σε μελέτες φάσης III που αφορούσαν στη σύγκριση μεταξύ ΝΑΣΑ και βαρφαρίνης. Αποκλείστηκαν υποαναλύσεις των καταληκτικών σημείων, όπως ΑΕΕ, ενδοκράνιες αιμορραγίες, αιμορραγίες από το γαστρεντερικό και με θέμα κόστος-όφελος. Τελικά, κατάλληλες για την παρούσα ανασκόπηση κρίθηκαν 55 ξεχωριστές δημοσιεύσεις από την RE-LY(21), τη ROCKET AF(17) ARISTOTLE(15) και την ENGAGE AF TIMI 48(2).

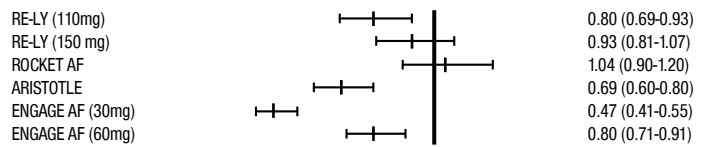
Ανάλυση υποομάδων έχει αναφερθεί σε όλες τις κύριες δημοσιεύσεις των τεσσάρων μελετών.¹⁻⁴ Αυτές αφορούν στην ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη γεωγραφική περιοχή, την υπέρταση, το διαβήτη, την παχυσαρκία, την κάθαρση κρεατινίνης, το ιστορικό ΑΕΕ, την καρδιακή ανεπάρκεια, τη χρήση ασπιρίνης, την εμπειρία με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (ΑΒΚ), τον τύπο της ΚΜ (ARISTOTLE, ROCKET- AF, ENGAGE AF), το βασικό CHADS2 score, την προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου (ARISTOTLE, ENGAGE AF), τη χρήση ανταγωνιστών αντλίας πρωτονίων (RE-LY, ROCKET-AF) και αμιωδαρόνης (RE-LY, ENGAGE AF), τη ρύθμιση του INR (ENGAGE AF TIMI 48), το

Σχήμα 1: Εγκεφαλικά ή συστηματικά έμβολα, σοβαρές αιμορραγίες και ενδοκράνιες αιμορραγίες στις μελέτες σύγκρισης των νέων από του στόματος αντιπηκτικών με βαρφαρίνη στη μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή¹⁻⁴

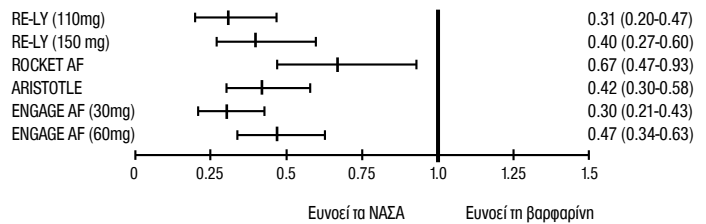
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ Η ΣΥΣΤΗΜΙΚΑ ΕΜΒΟΛΑ



ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ



ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΚΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ



Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών των μελετών ΝΑΣΑ έναντι βαρφαρίνης

ΜΕΛΕΤΕΣ	RE-LY			ROCKET-AF		ARISTOTLE		ENGAGE AF-TIMI 48			ΣΥΝΟΛΟ	
	ΔΑΜΠΙΓΚΑΤΡΑΝΗ 150 mg (n=6076)	ΔΑΜΠΙΓΚΑΤΡΑΝΗ 110 mg (n=6015)	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ (n=6022)	ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΑΝΗ (n=7131)	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ (n=7133)	ΑΠΙΞΑΜΠΑΝΗ (n=9120)	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ (n=9081)	ΕΝΤΟΞΑΜΠΑΝΗ 60mg (n=7035)	ΕΝΤΟΞΑΜΠΑΝΗ 30mg (n=7034)	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ (n=7036)	NOAC (n=42411)	WARFARIN (n=29272)
Ηλικία ≥ 75 έτη	71,5 (8,8) 40%	71,4 (8,6) 38%	71,6 (8,6) 39%	73 (65-78) 43%	73 (65-78) 43%	70 (63-76) 31%	70 (63-76) 31%	72 (64-68) 41%	72 (64-78) 40%	72 (64-78) 40%	71,6 38%	71,5 38%
Γυναίκες	37%	36%	37%	40%	40%	36%	35%	39%	39%	38%	38%	37%
Τύπος Κοιλιακής Μαρμαρυγής												
Εμμένουσα ή Μόνημη	67%	68%	66%	81%	81%	85%	84%	75%	74%	75%	76%	77%
Παροξυσμική	33%	32%	34%	18%	18%	15%	16%	25%	26%	25%	24%	22%
CHADS2	2,2 (1,2)	2,1 (1,1)	2,1 (1,1)	3,5 (0,94)	3,5 (0,95)	2,1 (1,1)	2,1 (1,1)	2,8 (0,97)	2,8 (0,97)	2,8 (0,98)	2,6 (1,0)	2,6 (1,0)
0-1	32%	33%	31%	0	0	34%	34%	<1%	<1%	<1%	17%	17%
2	35%	35%	37%	13%	13%	36%	36%	46%	47%	47%	35%	33%
3-6	33%	33%	32%	87%	87%	30%	30%	54%	53%	53%	48%	50%
Ιστορικό ΑΕΕ ή ΤΙΑ	20%	20%	20%	55%	55%	19%	18%	28%	29%	28%	29%	30%
Καρδιακή ανεπάρκεια	32%	32%	32%	63%	62%	36%	35%	58%	57%	58%	46%	47%
Διαβήτης	23%	23%	23%	40%	40%	25%	25%	36%	36%	36%	31%	31%
Υπέρταση	79%	79%	79%	90%	91%	87%	88%	94%	94%	94%	88%	88%
Ιστορικό ΕΜ	17%	17%	16%	17%	18%	15%	14%	11%	12%	12%	15%	15%
Κάθαρση κρεατινίνης												
< 50 mL/min	19%	19%	19%	21%	21%	17%	17%	20%	19%	19%	19%	19%
50-80 mL/min	48%	49%	49%	47%	48%	42%	42%	43%	44%	44%	45%	45%
> 80 mL/min	32%	32%	32%	32%	31%	41%	41%	38%	38%	37%	36%	36%
Χρήση ΑΒΚ	50%	50%	49%	62%	63%	57%	57%	59%	59%	59%	57%	57%
Λήψη ασπιρίνης	39%	40%	41%	36%	37%	31%	31%	29%	29%	30%	34%	34%
Παρακολούθηση (έτη)	2,0	2,0	2,0	1,9	1,9	1,8	1,8	2,8	2,8	2,8	2,2	2,2
Διάρκεια TTR	Μη διαθέσιμο	Μη διαθέσιμο	67 (54-78)	Μη διαθέσιμο	58 (43-71)	Μη διαθέσιμο	66 (52-77)	Μη διαθέσιμο	Μη διαθέσιμο	68 (57-77)	Μη διαθέσιμο	65 (51-76)

Τροποποιημένος από την 5

ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή ισχαιμικής καρδιοπάθειας (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE).¹⁻⁴ Στη μελέτη RE-LY δεν αναφέρθηκαν τα αποτελέσματα των αιμορραγιών στις υποομάδες.¹

Οι ξεχωριστές αναλύσεις υποομάδων στις τρεις βασικές μελέτες (εκτός της ENGAGE AF TIMI 48) αφορούν ηλικιωμένους, με ιστορικό ΑΕΕ, με ισχαιμική καρδιοπάθεια, χρόνια νεφρική νόσο, εμπειρία από προηγούμενη χρήση ΑΒΚ, τη ρύθμιση του INR, την καρδιακή ανεπάρκεια, τη συνχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, τον τύπο της ΚΜ, τη καρδιοανάταξη, και με προσωρινή ή μόνιμη διακοπή του αντιπηκτικού. Στη διακοπή του αντιπηκτικού στο τέλος των μελετών έχουν αναφερθεί και οι 4 μελέτες. Ανάλυση υποομάδων έχει, επίσης, γίνει το βασικό CHADs score (RE-LY, ARISTOTLE), την περιφερική αρτηριακή νόσο (ROCKET-AF), τη φυλή (εκτός της ARISTOTLE), τους βιοδείκτες (RE-LY, ARISTOTLE), τους γενετικούς παράγοντες (RE-LY), τους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγίες (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE) και τις βαλβιδοπάθειες (ROCKET-AF).

Σε μετα-ανάλυση των υποομάδων από τις τέσσερις μελέτες έγινε ανάλυση σε επίπεδο μελετών των υποομάδων: Ηλικία (έτη) (<75 έναντι ≥75), φύλο, διαβήτης, ιστορικό ΑΕΕ, κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) (<50, 50–80, ≥80), για το βασικό επίπεδο CHADS2 score, (0-1, 2, 3-6), εξοικείωση ή όχι με τη λήψη ΑΒΚ και ρύθμιση του INR.⁵

Αποτελέσματα

Από τις αναλύσεις των υποομάδων των κύριων δημοσιεύσεων μόνο στην ομάδα της απιξαμπάνης οι μη διαβητικοί και οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είχαν σημαντικά λιγότερες αιμορραγίες σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (p for interaction 0,03 και 0,05 αντίστοιχα).³ Στις υπόλοιπες αναλύσεις τα αποτελέσματα ήταν στην ίδια κατεύθυνση με αυτά της κύριας μελέτης (Σχήμα 1). Στη μετα-ανάλυση των υποομάδων των 4 μελετών δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε καμία υποομάδα με εξαίρεση την υποομάδα με φτωχή ρύθμιση του INR που είχε λιγότερες αιμορραγίες στην ομάδα των ΝΑΣΑ.⁵

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Συχνότητα συμβάντων ανάλογα με την ηλικία (έτη)

ΑΕΕ/ΣΕ	ΝΑΣΑ (%)	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ (%)	p FOR INTERACTION
<75	2,74	3,21	0,30
≥75	3,70	4,79	
ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ			
<75	7,13	8,35	0,70
≥75	12,52	12,59	

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ

Κάθε μελέτη ξεχωριστά¹⁻⁴ καθώς και η μετα-ανάλυση των υποομάδων⁵ έδειξαν ότι τα ΑΕΕ/ΣΕ και οι σοβαρές αιμορραγίες συμβαίνουν συχνότερα στα άτομα ηλικίας ≥ 75 ετών σε σύγκριση με αυτά <75 ετών, ανεξάρτητα από το είδος του αντιπηκτικού (πίνακας 2). Η ανάλυση της μελέτης RE-LY έδειξε ότι στους ασθενείς ≥75 ετών η δαμπικατράνη σε δόση 150 mg x 2 παρουσίασε αυξημένο ποσοστό σοβαρών αιμορραγιών σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.¹⁰ Το ποσοστό των ασθενών άνω των 80 ετών ήταν 17% (n:3016) και άνω των 85 ετών 4% (n:7200). Η ανάλυση της μελέτης ROCKET-AF δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ ηλικιωμένων και μη στις ομάδες της ριβαροξαμπάνης και της βαρφαρίνης όσον αφορά στα κύρια καταληκτικά σημεία.¹¹

Προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδας της μελέτης ARISTOTLE έδειξε ότι η υπεροχή της απιξαμπάνης έναντι της βαρφαρίνης ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας και το απόλυτο όφελος ήταν μεγαλύτερο με την αύξηση της ηλικίας.¹² Όφελος παρατηρήθηκε και στους 2436 ασθενείς ≥80 ετών.

ΦΥΛΟ

Οι αναλύσεις της υποομάδας του φύλου στις κύριες μελέτες¹⁻⁴ αλλά και στις μετα-αναλύσεις^{5,13} δεν έδειξαν διαφορά μεταξύ ΝΑΣΑ και βαρφαρίνης στους άνδρες και τις γυναίκες (p for interaction για τα ΑΕΕ/ΣΕ και αιμορραγίες =0.52, =0.29 αντίστοιχα).

ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η σοβαρή αρρυθμιστή υπέρταση αποτελεί αντένδειξη για την αντιπηκτική αγωγή λόγω του αυξημένου κινδύνου για εγκεφαλικές αιμορραγίες. Η υπέρταση ήταν καλά ρυθμισμένη στις μελέτες RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE και ENGAGE AF TIMI 48, όπως φαίνεται από τις διάμεσες συστολικές και διαστολικές τιμές (131/77, 130/80, 130/82 mmHg). Η ανάλυση στις κύριες μελέτες έδειξε ότι η ανταπόκριση των ασθενών με και χωρίς υπέρταση ήταν στη ίδια κατεύθυνση με αυτή των κύριων μελετών.¹⁻⁴

ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ

Σε δύο μετα-αναλύσεις^{5,13} δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ της δράσης των ΝΑΣΑ και της βαρφαρίνης στους διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς (p for interaction για ΑΕΕ/ΣΕ και αιμορραγίες =0.73, =0.12 αντίστοιχα). Η ανάλυση της ARISTOTLE έδειξε ότι οι μη διαβητικοί που ελάμβαναν ΝΑΣΑ σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη είχαν λιγότερες αιμορραγίες από τους διαβητικούς (p for interaction=0,03).

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΕΕ –ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων¹⁴⁻¹⁶ αλλά

και οι μετα-αναλύσεις^{5,17} έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ στους ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ ήταν τουλάχιστον διπλάσια από τη συχνότητα των ασθενών χωρίς ιστορικό ΑΕΕ (πίνακας 3). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ΝΑΣΑ και βαρφαρίνης στην υποομάδα των ασθενών με και χωρίς ιστορικό ΑΕΕ (p for interaction για τη δαμπιγκατράνη στις δόσεις 110 και 150 mg x 2, τη ριβαροξαμπάνη και την απιξαμπάνη =0,62, =0,34, =0,23 και =0,71 αντίστοιχα. Ίδια μεταξύ των ομάδων ήταν και η συχνότητα των αιμορραγιών (p for interaction =0,15, =0,5, =0,36, και =0,69 αντίστοιχα).

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων ασθενών με νεφρική νόσο έχουν πραγματοποιηθεί για τη δαμπιγκατράνη,¹⁸ τη ριβαροξαμπάνη¹⁹ και την απιξαμπάνη.^{20,21} Κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min (για την απιξαμπάνη <25 ml/min) αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού των μελετών. Η δόση της ριβαροξαμπάνης ήταν 15 mg/ημερησίως για τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min και της απιξαμπάνης 2,5mg x 2/ ημερησίως στους ασθενείς με κρεατινίνη ορού >1,5 - ≤ 2.5 mg/dl και αν συνυπήρχε ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος ≤60 kg. Σε όλες τις μελέτες και ανεξάρτητα από το είδος της αντιπηκτικής αγωγής οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είχαν αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ/ΣΕ και αιμορραγίες σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία^{5,22} (πίνακας 4). Η συχνότητα των αιμορραγιών ήταν ίδια για όλες τις υποομάδες με εξαίρεση την ομάδα της απιξαμπάνης όπου οι αιμορραγίες μεταξύ ασθενών με μέτρια προς σοβαρή νεφρική νόσο ήταν λιγότερες (p for interaction <0,03).

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ – CHADS2 SCORE

Για συμμετοχή στη μελέτη ROCKET -AF έπρεπε ο ασθενής να έχει CHADS2 score ≥ 2. Ανάλυση υποομάδων των μελετών RE- LY²³ και ARISTOTLE²⁴ και της μετα- ανάλυσης⁵ έδειξαν ότι ο κίνδυνος για ΑΕΕ/ΣΕ και αιμορραγίες αυξάνει αναλόγως με τη βαρύτητα του CHADS2 score. Τα αποτελέσματα μεταξύ δαμπιγκατράνης και βαρφαρίνης στις υποομάδες των CHADS2 score ήταν στη ίδια κατεύθυνση με της κύριας μελέτης.²³ Η ανάλυση υποομάδας της μελέτης ARISTOTLE²⁴ έδειξε ότι τα εργαλεία δαστρωμάτωσης του θρομβοεμβολικού και αιμορραγικού κινδύνου (CHADS2, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED) ίσως δε χρειάζονται στην περίπτωση των ΝΑΣΑ. Είναι χρήσιμα για την πρόγνωση ισχαιμικών επεισοδίων αλλά όχι για τη καθοδήγηση της θεραπείας και τούτο γιατί οι ίδιοι ασθενείς που θα εκδηλώσουν συμβάντα έχουν τον ίδιο κίνδυνο να εκδη-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Συχνότητα συμβάντων σε ασθενείς με και χωρίς ιστορικό ΑΕΕ/ΣΕ

	ΑΕΕ/ΣΕ			ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ		
	ΝΑΣΑ	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ	p FOR INTERACTION	ΝΑΣΑ	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ	p FOR INTERACTION
Χωρίς Ιστορικό	2,33	2,98	0,30	5,18	6,2	0,70
Με Ιστορικό	4,94	5,73		7,7	6,43	

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Συχνότητα συμβάντων σε ασθενείς με και χωρίς νεφρική νόσο

	ΑΕΕ/ΣΕ %			ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ %		
	ΝΑΣΑ	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ	p FOR INTERACTION	ΝΑΣΑ	ΒΑΡΦΑΡΙΝΗ	p FOR INTERACTION
<50 ml/min	4,49	5,65	0,12	11,74	14,26	0,57
>80 ml/min	4,40	2,42		7,19	7,81	

λώσουν και αιμορραγία. Η ομάδα της απιξαμπάνης πλεονέκτησε της βαρφαρίνης για όλα τα επίπεδα του CHADS2 score σε όλα τα καταληκτικά σημεία (ΑΕΕ/ΣΕ, καρδιαγγειακός θάνατος) σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της κύριας μελέτης

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Προκαθορισμένες αναλύσεις βιοδεικτών (τροπονίνη, νατριουρητικό πεπτιδίο) από τις μελέτες RE- LY^{25,26} και ARISTOTLE^{27,28} έδειξαν ότι η χρήση τους μπορεί να βελτιώσει την προγνωστική αξία των CHADS2 και CHA2DS2-VASc score.

ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΒΑΡΦΑΡΙΝΗΣ

Στις μελέτες RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48 οι ασθενείς ήταν σε αγωγή με ABK ≥61 μέρες ενώ στη μελέτη ROCKET AF ≥6 εβδομάδες. Οι ξεχωριστές αναλύσεις των RE-LY,²⁹ ROCKET-AF³⁰ και ARISTOTLE³¹ και η μετα-ανάλυση⁵ των τεσσάρων μελετών έδειξαν ότι το όφελος με τα ΝΑΣΑ είναι σταθερό και ανεξάρτητο από τον αν ο ασθενής είναι ή όχι εξοικειωμένος με τους ABK.

ΡΥΘΜΙΣΗ INR

Post hoc αναλύσεις των μελετών RE-LY³² και ARISTOTLE³³ έδειξαν ότι το όφελος από τα ΝΑΣΑ ήταν μειωμένο στα κέντρα με καλή ρύθμιση του INR. Οι μελέτες από μόνες τους δεν ήταν ισχυρές για να δείξουν διαφορά. Η μετα-ανάλυση των υποομάδων (με ουδό όριο TTR >66%) έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στη πρόληψη των ΑΕΕ/ΣΕ μεταξύ ΝΑΣΑ και βαρφαρίνης από την καλή ή μη ρύθμιση του INR.⁵ Τουναντίον οι αιμορραγίες με ΝΑΣΑ στους ασθενείς που είχαν δυσκολία στη ρύθμιση του INR ήταν λιγότερες (p for interaction =0,022). Σε νέα ανάλυση οι ερευνητές της RE-LY προσπάθησαν να εξηγήσουν τους λόγους για τη διακύμανση του INR σε διαφορετικές χώρες και κέντρα.³⁴ Ο κύριος

καθοριστικός παράγων που βρέθηκε να ευθύνεται ήταν η κλινική δεξιότητα στις αποφάσεις για τη δόση της βαρφαρίνης.

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ο ορισμός της καρδιακής ανεπάρκειας διέφερε στις τέσσερις μελέτες. Στη μελέτη RE-LY ο ορισμός ήταν κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$ τους προηγούμενους 6 μήνες ή συμπτώματα κατά NYHA>II. Στη μελέτη ROCKET-AF ο ορισμός περιελάμβανε συμπτώματα ή κλάσμα εξώθησης $< 35\%$. Ο ορισμός στη ARISTOTLE ήταν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια στους προηγούμενους 3 μήνες και κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$. Στη ENGAGE AF TIMI 48 ορίζονταν η τρέχουσα καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας Class C ή D. Post hoc αναλύσεις υποομάδων για τη δαμπικατράνη,³⁵ τη ριβαροξαμπάνη³⁶ και την απιξαμπάνη³⁷

Οι ερευνητές δημοσιεύουν υποαναλύσεις για να επαναλαμβάνουν τα αποτελέσματα των κύριων μελετών. Αυτό είναι σε συμφωνία με την αρχή ότι σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη το αποτέλεσμα των υποομάδων πρέπει να είναι ίδιο με αυτό της κύριας μελέτης.

έδειξαν ότι τα αποτελέσματα ήταν στην ίδια κατεύθυνση με αυτά των μελετών και χωρίς σημαντικό p for Interaction ($=0,42$ και $=0,33$ για τα δύο δοσολογικά σχήματα της δαμπικατράνης, $=0,419$ για τη ριβαροξαμπάνη και $0,50$ για την απιξαμπάνη).

Συστηματική ανασκόπηση των τριών μελετών (εκτός από την ENGAGE AF TIMI 48) με 44.563 ασθενείς¹³ έδειξε ότι τα ΝΑΣΑ σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη δε μείωσαν τα ΑΕΕ/ΣΕ στους 21.095 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ($p=0,22$) ενώ τα μείωσαν κατά 24% στους ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ($p<0,0001$).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΜΕ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

Στις μελέτες, η χρήση μικρών δόσεων ασπιρίνης (< 100 mg) ήταν στη διακριτική ευχέρεια του γιατρού ενώ σε όλες (εκτός της RE-LY) δεν επιτρεπόταν η χρήση κλοπιδογρέλης.

Για κάποια χρονική περίοδο της μελέτης RE-LY (66% στα 2 χρόνια διάρκειας) συγχρηγήθηκε αντιαιμοπεταλιακό σε 6.952 ασθενείς (38,4%) (5789 μόνο ασπιρίνη (83,3%), 351 (1,9%) μόνο κλοπιδο-

γρέλη, 812 (4,5%) και τα δύο).³⁸ Post hoc ανάλυση έδειξε ότι σε όλες τις κατηγορίες τα κάθε είδους αιμορραγικά συμβάντα ήταν αυξημένα στις ομάδες των συνδυασμών. Η συνχορήγηση ασπιρίνης απεδείχθη ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για τις ενδοκράνιες αιμορραγίες, αλλά με μικρότερη συχνότητα στην ομάδα της δαμπικατράνης. Με την τριπλή θεραπεία ο αιμορραγικός κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος κατά 2,3 φορές και με τη διπλή κατά 1,6 φορές. Οι ετήσιοι απόλυτοι κίνδυνοι σοβαρών αιμορραγιών στο συνδυασμό της δαμπικατράνης (110 και 150 mg) και βαρφαρίνης με αντιαιμοπεταλιακά ήταν 3,9, 4,4 και 4,8% αντίστοιχα.

Στη μελέτη ARISTOTLE 4.433 ασθενείς (24%) έπαιρναν ασπιρίνη την ημέρα έναρξης τη μελέτης.³⁹ Η ομάδα του συνδυασμού απιξαμπάνης-ασπιρίνης σε σύγκριση με την ομάδα βαρφαρίνης-ασπιρίνης μείωσε το καταληκτικό σημείο κατά 42%, ενώ στις ομάδες χωρίς ασπιρίνη η μείωση ήταν 16%. Η απιξαμπάνη ήταν πιο ασφαλής (λιγότερες αιμορραγίες) από την βαρφαρίνη, ανεξάρτητα από το συνδυασμό με ή χωρίς ασπιρίνη.

ΤΥΠΟΙ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ

Αναδρομική ανάλυση υποομάδας της μελέτης RE-LY έδειξε ότι και οι τρεις τύποι ΚΜ (παροξυσμική, εμμένουσα, μόνιμη) είχαν την ίδια προγνωστική αξία.⁴⁰ Τα αντίστοιχα ετήσια ποσοστά ΑΕΕ/ΣΕ (1,32%, 1,55%, 1,49%) και σοβαρών αιμορραγιών (3,57%, 3,29% και 2,92%) ήταν ίδια. Η δράση και η ασφάλεια των δύο δοσολογικών σχημάτων της δαμπικατράνης σε σύγκριση με την βαρφαρίνη ήταν ίδια και για τις τρεις ομάδες της ΚΜ (p for interaction $=0,83$ και $0,34$).

Σε προκαθορισμένη ανάλυση της μελέτης ARISTOTLE⁴¹ οι ασθενείς με παροξυσμική ΚΜ είχαν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ΑΕΕ/ΣΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς με εμμένουσα και μόνιμη ΚΜ (0,98% έναντι 1,52%, $p=0,003$). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των θεραπειών ανάλογα με το τύπο της ΚΜ για ΑΕΕ/ΣΕ (p for interaction $=0,71$) και σοβαρές αιμορραγίες (p for interaction $=0,50$). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε Post hoc ανάλυση από τη μελέτη ROCKET-AF. Οι ασθενείς με μόνιμη ΚΜ σε σύγκριση με εκείνους με παροξυσμική είχαν περισσότερα επεισόδια ΑΕΕ/ΣΕ (2,18 έναντι 1,73/ ανά 100 - ανθρωποέτη, $p=0,048$) και χειρότερη επιβίωση (4,78 έναντι 3,52, $p=0,006$). Οι συχνότητες των σοβαρών αιμορραγιών ήταν ίδιες (3,55 έναντι 3,31, $p=0,77$). Οι συχνότητες των ΑΕΕ/ΣΕ για τους δύο τύπους ΚΜ δεν διέφεραν από το είδος της αντιπηκτικής αγωγής που χορηγήθηκε (ριβαροξαμπάνη έναντι βαρφαρίνης, p for interaction $= 0,6$).⁴²

ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΤΑΞΗ

Σε post hoc αναλύσεις οι προσεκτικά επιλεγμένοι ασθενείς των μελετών⁴³⁻⁴⁵ που υποβλήθηκαν σε καρδιοανάταξη και ελάμβαναν αγωγή με ΝΑΣΑ είχαν πολύ χαμηλά ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων (<1%) και αιμορραγιών (<0,6%) στις 30 ημέρες συγκρίσιμα με εκείνα της ομάδας της βαρφαρίνης. Στη μελέτη RE-LY έγιναν 1983 (84% ηλεκτρικές) ανατάξεις σε 1270 ασθενείς, στη ROCKET-AF 285 (143 ηλεκτρικές) και στην ARISTOTLE 743 σε 540 ασθενείς (265 υπό απιξαμπάνη και 275 υπό βαρφαρίνη).

ΠΡΟΣΩΡΙΝΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟΥ

Στη μελέτη RE-LY τα ποσοστά διακοπής στα 2 χρόνια για τη δαμπιγκατράνη και τη βαρφαρίνη ήταν 21% και 17% αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών της μελέτης ROCKET-AF που επέζησαν και δεν εμφάνισαν κάποιο καταληκτικό σημείο, τα ποσοστά προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της ριβαροξαμπάνης και της βαρφαρίνης στα 1,9 χρόνια ήταν 24%. Στη μελέτη ARISTOTLE το 25,3% των ασθενών διέκοψε την απιξαμπάνη (3,6% λόγω θανάτου) και το 27,5% (3,8% λόγω θανάτου) τη βαρφαρίνη στα 1,8 χρόνια παρακολούθησης. Στη μελέτη RE-LY χρειάστηκε να γίνουν 4591 διακοπές λόγω χειρουργικών επεμβάσεων.⁴⁶ Το μέσο διάστημα διακοπής πριν την επέμβαση ήταν 2 ημέρες για την δαμπιγκατράνη και 5 ημέρες για τη βαρφαρίνη. Post hoc ανάλυση έδειξε ότι το πρωτογενές καταληκτικό σημείο συνέβη σε 21 ασθενείς (0,5%) κατά τη διάρκεια των 7 ημερών προ και 30 ημερών μετά την επέμβαση. Θεραπεία ζεύξης με ηπαρίνη στις ομάδες βαρφαρίνης και δαμπιγκατράνης είχε χορηγηθεί στο 28,5% και 16% των ασθενών αντίστοιχα. Ο κίνδυνος της περιεγχειρητικής αιμορραγίας ήταν 4-5% (8 φορές μεγαλύτερος από το ΑΕΕ) και ήταν ίδιος για τις δυο ομάδες των ασθενών.

Post hoc αναλύσεις της μελέτης ROCKET AF^{47,48} δείξαν ότι από τους 14.236 ασθενείς οι 4.692 (23%) διέκοψαν τη ριβαροξαμπάνη προσωρινά (3-30 ημέρες, διάμεση 5 ημέρες). Σε 483 ασθενείς (6%) εφαρμόστηκε θεραπεία ζεύξης που ήταν στη δικριπτική ευχέρεια του γιατρού. Ο κίνδυνος για τις ομάδες ριβαροξαμπάνης και βαρφαρίνης στις 30 ημέρες ήταν ίδιος για τη πρόληψη ΑΕΕ/ΣΕ (0,30% έναντι 0,41% αντίστοιχα) και τον κίνδυνο των αιμορραγιών (0,99% έναντι 0,79% αντίστοιχα).

ΔΙΑΚΟΠΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟΥ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Στο τέλος των μελετών ROCKET⁴⁸ και ARISTOTLE⁴⁹ με τη διακοπή του φαρμάκου και την αλλαγή σε άλλο αντιπηκτικό παρατηρήθηκε αυξημένη συχνό-

τητα ΑΕΕ/ΣΕ, παρά το ότι στην ARISTOTLE είχε προταθεί ειδικό πρωτόκολλο μετάβασης. Στη μελέτη ROCKET-AF 9245 ασθενείς (65%) παρέμειναν μέχρι το τέλος της μελέτης. Η συχνότητα των ΑΕΕ/ΣΕ στις 30 ημέρες ήταν 3 φορές μεγαλύτερη όταν ο ασθενής άλλαζε από την τυφλή χορήγηση βαρφαρίνης σε φανερή. Στην μελέτη ARISTOTLE η ετήσια συχνότητα ΑΕΕ/ΣΕ ήταν 4,02% κατά τη μετάβαση από τη τυφλή χορήγηση απιξαμπάνης σε ανοιχτή βαρφαρίνης έναντι 0,99% από την τυφλή χορήγηση βαρφαρίνης σε ανοιχτή βαρφαρίνης. Πληροφορίες για την έκβαση των ασθενών της RE-LY δεν έχουν αναφερθεί, αλλά 5.851 ασθενείς (48%) παρακολουθούνται σε μελέτη καταγραφής χωρίς ομάδα ελέγχου για 2 ακόμη χρόνια.⁵⁰ Στη μελέτη ENGAGE AF TIMI 48 οι ερευνητές με γνώση των αποτελεσμάτων των άλλων μελετών εφήρμοσαν ειδικό πρωτόκολλο αλλαγής στο τέλος της μελέτης και μείωσαν το ποσοστό επιπλοκών.⁵¹ Νέα ανάλυση από τη ROCKET AF με σκοπό τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών συνιστά τη επίτευξη χρόνου INR 2-3 κατά τη διάρκεια της μετάβασης.⁵²

ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Από την αρχική δημοσίευση της μελέτης RE-LY¹ φάνηκε μια αυξημένη συχνότητα εμφραγμάτων μυοκαρδίου. Η αναδρομική επανεξέταση των δεδομένων αναγνώρισε ακόμη 32 αδιάγνωστα εμφράγματα μυοκαρδίου από τα οποία τα 28 ήταν σιωπηλά. Λαμβάνοντας υπ' όψιν και τα καινούργια περιστατικά, η κατά 27% αύξηση του σχετικού κινδύνου δεν ήταν στατιστικά σημαντική (RR 1.27; 95% CI, 0.94-1.71).⁵³ Οι μελέτες ROCKET-AF και ARISTOTLE δεν αναφέρθηκαν στην υποομάδα με έμφραγμα μυοκαρδίου, αλλά με ισχαιμική καρδιοπάθεια και τα αποτελέσματα ήταν ίδια με αυτά των κύριων μελετών.^{54,55}

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Post hoc ανάλυση υποομάδας 830 ασθενών (5,9%) με περιφερική αρτηριακή νόσο της μελέτης ROCKET-AF έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια τόσο της ριβαροξαμπάνης όσο και της βαρφαρίνης μεταξύ των ασθενών με και χωρίς περιφερική αρτηριακή νόσο ήταν η ίδια.⁵⁶

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ

Στη μελέτη RE-LY βρέθηκε ότι η ηλικία ≥ 75 ετών και η δόση δαμπιγκατράνης 150 mg x 2 ήταν οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία.¹⁰

Η μελέτη ROCKET-AF έδειξε ότι οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή αιμορραγία ήταν η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η διαστολική αρτηριακή πίεση (>95 mmHg), το ιστορικό αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα, η προηγηθείσα χρήση ασπιρίνης, η

χρόνια πνευμονοπάθεια και η αναιμία στην έναρξη της μελέτης.⁵⁷ Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία στη μελέτη ARISTOTLE ήταν η μεγάλη ηλικία, το ιστορικό αιμορραγίας και ΑΕΕ, η μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης, ο χαμηλός αιματοκρίτης και η χρήση ασπιρίνης ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.⁵⁸

Σε προκαθορισμένη ομάδα της RE-LY έγινε η υπόθεση ότι γενετικοί παράγοντες μπορεί να ευθύνονται για τη διακύμανση των συγκεντρώσεων της δαμπικατράνης του ορού που σχετίζονται με το όφελος και την ασφάλεια.⁵⁹ Μεταξύ 2.944 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη RE-LY βρέθηκε μετάλλαξη στο ένζυμο που ευθύνεται για τη βιομεταμόρφωση της δαμπικατράνης σε ποσοστό 32,8%. Αυτή η μετάλλαξη είχε ως αποτέλεσμα μικρότερες συγκεντρώσεις στο ορό του πλάσματος και μειωμένο κίνδυνο για αιμορραγίες. Μια μελέτη έδειξε έως και πέντε φορές διακύμανση στις συγκεντρώσεις της δαμπικατράνης στο πλάσμα και ότι αυτές ευθύνονται για τις αιμορραγίες. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις εξαρτιόνταν από τη νεφρική λειτουργία, την ηλικία, το βάρος και το γυναικείο φύλο.⁶⁰ Post hoc αναλύσεις έγιναν και για τον τρόπο αντιμετώπισης και έκβασης των ασθενών που αιμορράγησαν με δαμπικατράνη και ριβαροξαμπάνη.⁶¹⁻⁶² Στην ομάδα της δαμπικατράνης παρατηρήθηκε μια τάση για μειωμένη ολική θνητότητα στις 30 ημέρες παρακολούθησης ($p=0,051$).⁶¹

ΦΥΛΗ

Ο Εθνικός φορέας τροφίμων και φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ απαιτεί από τις μεγάλες μελέτες, μεταξύ των άλλων δημογραφικών, και συμμετοχή διάφορων φυλών. Αναλύσεις έγιναν για τους Ασιάτες και Ιάπωνες⁶³⁻⁶⁶ και έδειξαν ότι τα ΝΑΣΑ μπορεί να αποτελέσουν εναλλακτική επιλογή λόγω της μείωσης των ενδοκράνιων αιμορραγιών που σε αυτή την ομάδα του πληθυσμού είναι αυξημένη.

ΒΑΛΒΙΔΟΠΑΘΕΙΕΣ

Οι ασθενείς με στένωση μιτροειδούς και με μηχανικές προσθετικές βαλβίδες συνιστούσε κριτήριο αποκλεισμού από τις μελέτες.⁶⁷ Στη ROCKET-AF συμμετείχαν 2003 ασθενείς (14,1%) με υποκείμενη βαλβιδοπάθεια της μιτροειδούς ή της αορτής. Ο κίνδυνος για ΑΕΕ/ΣΕ και αιμορραγίες ήταν ίδιος για τις ομάδες με και χωρίς βαλβιδοπάθεια.⁶⁷ Η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης ήταν ίδια με της βαρφαρίνης στις δύο ομάδες (p for interaction=0,76), αλλά η ασφάλεια ήταν μικρότερη, αφού στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σημειώθηκαν περισσότερες αιμορραγίες (p for interaction=0,034).

Συζήτηση

Για να αξιολογηθεί ένα αποτέλεσμα ανάλυσης υποομάδας που θα δείξει διαφορά πρέπει να αποδειχθεί ότι η διαφορά δεν οφείλεται σε τυχαίο γεγονός (σημαντικό p for interaction). Η υποομάδα πρέπει να είναι προκαθορισμένη και όχι αναδρομική (ad hoc και όχι post hoc) και το μέγεθος της ικανό. Το αποτέλεσμα από την ανάλυση να είναι σταθερό σε όλες τις μελέτες και αν είναι δυνατόν να έχει επαναβεβαιωθεί (replication). Ακόμη, για τη διαφορά που θα προκύψει από τη θεραπεία πρέπει να υπάρχει βιολογική εξήγηση και αν είναι δυνατό να έχει προηγηθεί έλεγχος υπόθεσης.⁷⁻⁹

Σπάνια οι κλινικές μελέτες έχουν ικανού μεγέθους υποομάδες για να δείξουν διαφορές. Αυτό αποτελεί και την κύρια κριτική που τους γίνεται, δηλαδή ότι ενώ είναι αρκετά πειστικές στην εκτίμηση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου είναι αδύναμες στις ανάλυση υποομάδων. Στη παρούσα μελέτη από το σύνολο των αναλύσεων δεν προέκυψε σαφής διαφορά σε κάποια υποομάδα με εξαίρεση τους μη διαβητικούς και νεφροπαθείς στη ομάδα της απιξαμπάνης. Τα αποτελέσματα συμφωνούσαν με εκείνα των αρχικών μελετών και η εντύπωση που δίνεται είναι ότι οι ερευνητές δημοσιεύουν υποαναλύσεις για να επαναλαμβάνουν τα αποτελέσματα των κύριων μελετών. Αυτό είναι σε συμφωνία με την αρχή ότι σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη το αποτέλεσμα των υποομάδων πρέπει να είναι ίδιο με αυτό της κύριας μελέτης. Σημαντικός αριθμός των αναλύσεων δεν ήταν προκαθορισμένος. Έλεγχος υπόθεσης έγινε στις προκαθορισμένες αναλύσεις για τους βιοδείκτες,²⁵⁻²⁹ για να εξηγηθεί η αιτία για τη διακύμανση του INR μεταξύ χωρών³⁴ και ο λόγος για τη αυξημένη συχνότητα παρενεργειών κατά την αλλαγή στο τέλος της μελέτης ROCKET AF.⁵¹ Προσπάθεια για βιολογική εξήγηση για την αυξημένη συχνότητα των αιμορραγιών έγινε στις περιπτώσεις όπου μελετήθηκαν γενετικοί παράγοντες⁵⁸ και μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της δαμπικατράνης στον ορό.⁵⁹ Επιβεβαίωση (replication) δεν έγινε, αφού δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπειών σε καμία υποομάδα.

Σε όλες τις υποαναλύσεις επιβεβαιώθηκε ότι ήταν ήδη γνωστό για τους ABK. Ότι, δηλαδή, η ηλικία, το ιστορικό ΑΕΕ, η νεφρική νόσος, οι υψηλού κινδύνου ασθενείς, η συγχορήγηση ασπιρίνης, και η ασιατική φυλή είναι παράγοντες υψηλού κινδύνου για ΑΕΕ/ΣΕ ή /και αιμορραγίες.

Τα δεδομένα για την χορήγηση ΝΑΣΑ σε νεφροπαθείς δεν είναι επαρκή²² και αυτός είναι ένας από τους λόγους που οι επιστημονικές εταιρείες δεν συμφωνούν στις οδηγίες.⁷⁵ Παρόμοιο πρόβλημα

υφίσταται και για τους ηλικιωμένους και ιδιαίτερα για ≥ 80 ετών. Δεδομένου δε ότι το σενάριο ηλικιωμένος με νεφρική νόσο και συνυπάρχουσες παθήσεις (πχ. καρδιακή ανεπάρκεια) είναι σύνθετες, η ανάγκη για περισσότερες πληροφορίες στη χρήση των αντιπηκτικών σε αυτές τις ομάδες ασθενών θεωρείται απαραίτητη.

Σε αντίθεση με προηγούμενα δεδομένα οι αναλύσεις δείχναν ότι το όφελος και η ασφάλεια με τα ΝΑΣΑ είναι σταθερά και ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής είχε εμπειρία (ήταν εξοικειωμένος) ή όχι με τους ΑΒΚ και ανεξάρτητα από την καλή ή μη ρύθμιση του INR. Απάντηση στο ερώτημα αν ο σταθερός στη βαρφαρίνη ασθενής θα ωφεληθεί από την αλλαγή σε ΝΑΣΑ δεν μπορεί να απαντηθεί από τις παρούσες μελέτες. Η συχνότητα διακοπής ήταν περίπου ίδια για όλα τα ΝΑΣΑ με αυτή της βαρφαρίνης και ο κίνδυνος από τη διακοπή (προσωρινή ή μόνιμη) είναι μεγάλος και συνιστάται προσοχή στις αλλαγές.

Η περιεχειρητική διαχείριση των ΝΑΣΑ λόγω των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων (ταχεία έναρξη, βραχεία διάρκεια δράσης) είναι λιγότερο χρονοβόρα και η θεραπεία ζεύξης λιγότερο απαραίτητη. Το μεγάλο ενδιαφέρον φαίνεται από το πλήθος των εργασιών στην χρήση των ΝΑΣΑ και σε περιπτώσεις που δεν πραγματοποιήθηκαν οι μελέτες (πχ κατάλυση ΚΜ).⁷⁰ Οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των ΝΑΣΑ αποτελούν πρόβλημα για τη συμμόρφωση και όπως έδειξαν οι αναλύσεις η προσωρινή όσο και η μόνιμη διακοπή εγκυμονούν υψηλό κίνδυνο για ΑΕΕ/ΣΕ και αιμορραγίες. Οι post hoc αναλύσεις για τους τύπους της ΚΜ, την καρδιοανάταξη, την καρδιακή ανεπάρκεια, και τις άλλες περιπτώσεις προσφέρουν μεγάλο όγκο κλινικών πληροφοριών. Στην καθ' ημέρα πράξη η χρήση αντιπηκτικών στην παροξυσμική ΚΜ γίνεται σε μικρότερο βαθμό από αυτόν της μόνιμης ΚΜ⁷¹ και παρά τις οδηγίες για ίδια αντιμετώπιση η συζήτηση παραμένει.⁷² Το σύνολο των αναλύσεων, με εξαίρεση λίγες περιπτώσεις, συμφωνεί με το κύριο αποτέλεσμα των μελετών. Οι μελέτες των ΝΑΣΑ στην ΚΜ δεν έδωσαν πληροφορίες για την τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, την οξεία φάση των ΑΕΕ (<14 ημέρες), τη συνύπαρξη ΚΜ και οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και για το συνδυασμό με κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη. Για αρκετά από αυτά τα θέματα υπάρχουν μελέτες σε εξέλιξη. Πολλά από τα αποτελέσματα των αναλύσεων των υποομάδων ελέγχονται και αναλόγως επιβεβαιώνονται ή όχι με νέες μελέτες και καταγραφές. Συνολικά όλα τα ευρήματα θα δείξουν το κατά πόσο και σε ποιο βαθμό θα επηρεάσουν τις αποφάσεις του γιατρού στη καθ' ημέρα πράξη.⁷³⁻⁷⁵

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

INR: international normalized ratio

TTR: Time in therapeutic range (χρόνος μέσα στα θεραπευτικά Όρια, ποσοτικός δείκτης ελέγχου του INR)

EM: έμφραγμα μυοκαρδίου

TIA: transient ischemic attack (παροδικό ΑΕΕ)

RE-LY: Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy

ROCKET AF: Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition. Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

ARISTOTLE: Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

ENGAGE-AF-TIMI 48: Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48

ΑΒΚ: ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, ΑΕΕ/ΣΕ; Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια/συστηματικά έμβολα, ΚΜ; Κολπική μαρμαρυγή, ΝΑΣΑ: Νέα από του στόματος αντιπηκτικά.

Βιβλιογραφία

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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
- Sun X, Briel M, Busse JW, et al. The influence of study characteristics on reporting of subgroup analyses in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2011;342:i10.1136/bmj.d1569
- Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ* 2010; 340:c117
- Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to Use a Subgroup Analysis: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA* 2014;311: 405-411
- Murad MH, Montori VM, Ioannidis JPA, et al. How to Read a Systematic Review and Meta-analysis and Apply the Results to Patient Care Users: Guides to the Medical Literature. *JAMA* 2014; 312:171-179
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Circulation* 2011;123: 2363-2372
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly

- patients with nonvalvular atrial fibrillation in the ROCKET AF trial. *Circulation* 2014;130:138-46
12. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: Observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart Journal* 2014; 35: 1864–1872
 13. Ahmad Y, Lip GY, Apostolakis S. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of gender, heart failure, diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:1471–1480
 14. Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al, for the RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–63
 15. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al, for the ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315–22
 16. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 503–11
 17. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-k-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 3298-3304
 18. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: A RE-LY trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-970
 19. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394
 20. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–2830
 21. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 429-435
 22. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:431-42
 23. Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660-7
 24. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: A secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1749-58
 25. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Importance of persistent elevation of cardiac biomarkers in atrial fibrillation: a RE-LY substudy. *Heart* 2014;100:1193-200
 26. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a RE-LY substudy. *Circulation* 2012;125:1605–1616
 27. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. NT-proBNP for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2274–2284
 28. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:52-61
 29. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naive and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 2246–53
 30. Mahaffey KW, Wojdyl D, Graeme J, et al. Clinical Outcomes With Rivaroxaban in Patients Transitioned From Vitamin K Antagonist Therapy. A Subgroup Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2013;158:861-868
 31. Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J* 2013;166: 549–558
 32. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of INR for stroke prevention in atrial fibrillation. An analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83
 33. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, and the ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 127: 2166–76
 34. Spall HGC, Wallentin L, Yusuf S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: An analysis of patients receiving warfarin in the RE-LY trial. *Circulation* 2012; 126: 2309-2316
 35. Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1053–1061.
 36. van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients with Heart Failure and Non-Valvular Atrial Fibrillation: Insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail* 2013;6:740–747
 37. McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, ARISTOTLE Committees and Investigators. Left Ventricular Systolic Dysfunction, Heart Failure, and the Risk of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:451–460
 38. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation* 2013;127:634–640
 39. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:224-32
 40. Ezekowitz M, Yusuf S, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Results from the RE-LY study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:854-6
 41. Al-Khatib S, Thomas L, Wallentin L, et al. Outcomes of apixaban vs warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013;34:2464-71
 42. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2014 doi:10.1093/eurheartj/ehu359
 43. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-6
 44. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes

- after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1998-2006
45. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients following cardioversion for atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;64:1082-7
 46. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the RE-LY trial. *Circulation* 2012;126:343-348
 47. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of Temporary Interruption of Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results from ROCKET AF. *Circulation* 2014;129: 1850-9
 48. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:651-8
 49. Granger CB, Alexander JH, Hanna M, et al. Events after discontinuation of randomized treatment at the end of the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33 Suppl 1:685-6
 50. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation* 2013;128:237-43
 51. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:576-84
 52. Mahaffey KW, Hellkamp AS, Patel MR, et al. End of study transition from study drug to open label vitamin K antagonist therapy: the ROCKET AF experience. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:470-8
 53. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation* 2012;125:669-76
 54. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, for the ROCKET AF Investigators. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:233-241
 55. Bahit MC, Lopes RD, Hohnloser SH, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE Trial. *Circulation* 2012;126: A13026
 56. Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: Insights from ROCKET AF. *Eur Heart J* 2014;35:242-249
 57. Goodman SG, Wojdyla DM, Picini JP, et al. Bleeding risk factors Associated With Major Bleeding Events Insights From the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:891-900
 58. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin in the ARISTOTLE Trial: Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014 ;63 :2141-47
 59. Paré G, Eriksson N, Lehr T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation* 2013; 127: 1404-1412
 60. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:321-328
 61. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128:2325-2332
 62. Piccini JP, Garg J, Patel MR., et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET-AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35:1873-1880
 63. Hori M, Connolly SJ, Zhu J, et al. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke* 2013; 44:1891-1896
 64. Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz L, et al. Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation—sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J* 2011;75:800-805
 65. Wong KSL, Hu DY, Oomman A, et al. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF Trial. *Stroke* 2014;45:1739-47
 66. Chung N, Jeon HK, Lien MN, et al. Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2011;105: 535-44
 67. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014 epub ahead of print
 68. Kaatz S, Mahan CH. Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Stroke* 2014; 45:2497-2505
 69. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence From a Meta-analysis of Randomized Trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:857-864
 70. Providencia R, Albenque JP, Combes S, et al. Safety and efficacy of dabigatran versus warfarin in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014;100:324-35
 71. Pipilis A, Farmakis D, Kaliambakos S, Antoniou A, Lekakis J, Goudevenos J, on behalf of the RAFTING Investigators. Anticoagulant therapy is prescribed less often in paroxysmal than in permanent atrial fibrillation regardless of thromboembolic risk: results from the Registry of Atrial Fibrillation To Investigate the implementation of New Guidelines (RAFTING). *Intern J Cardiol* 2014 In press.
 72. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2014 in press
 73. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014 in press
 74. Azoulay L, Dell'Aniello S, Teresa A, Renoux SC, Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J* 2014; 35: 1881-1887
 75. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjoth F, Rosenzweig M, Lip GY. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin: an observational study among patients with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2014;127:650-6