

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX : LE POINT DE VUE DU CARDIOLOGUE ?

Maxime Fournet, J-Claude Daubert,

CHU Rennes - Service de Cardiologie - 2 Rue Henri Le Guilloux – 35033 RENNES Cedex 9

I. INTRODUCTION

De nouveaux anticoagulants oraux sont disponibles à la prescription depuis quelques mois. Les molécules actuellement commercialisées sont un inhibiteur direct de la thrombine, le Dabigatran (Pradaxa) et deux inhibiteurs directs du facteur Xa, le Rivaroxaban (Xarelto) et l'Apixaban (Eliquis). Leur utilisation clinique a débuté en orthopédie pour la thrombo-prophylaxie après chirurgie prothétique de hanche ou de genou. Elle s'est récemment étendue à des indications de long cours. Le principal avantage de cette nouvelle classe d'anti-thrombotiques est leur facilité d'utilisation (dose fixe, absence de *monitoring* biologique). Néanmoins, les risques d'hémorragie en cas de surdosage et de thrombose en cas de sous-dosage demeurent, comme pour tout anticoagulant.

Remplacer les antivitamine-K (AVK), dont nous connaissons les contraintes et les limites, par un nouvel anticoagulant oral peut être tentant. Cette mise au point se propose de décrire les situations cliniques où la substitution peut être soit nécessaire, soit potentiellement utile et, à l'inverse, celles où ces nouveaux anticoagulants sont contre-indiqués.

II. PRINCIPALES INDICATIONS VALIDEES OU CONSENSUELLES DE TRAITEMENT ANTICOAGULANT ORAL AU LONG COURS.

1. Maladie veineuse thromboembolique

Les recommandations actuelles se limitent aux AVK. Chez des patients ayant une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, les AVK sont débutés précocement en relais de l'anticoagulation parentérale poursuivie au moins 5 jours et jusqu'à l'obtention d'un *International Normalized Ratio* (INR) supérieur à 2 sur deux dosages consécutifs à 24 heures d'intervalle (recommandation de grade I, B). L'INR cible des patients sous AVK pour une maladie veineuse thromboembolique est de 2,5 (grade 1, B). La durée du traitement anticoagulant dépend des circonstances de survenue et des facteurs de risque de maladie veineuse thromboembolique identifiable.¹

La durée de l'anticoagulation doit être d'au moins 3 mois. La poursuite d'un traitement anticoagulant au-delà de 3 mois est justifiée si le patient a eu un évènement thromboembolique non provoqué et uniquement si le risque de saignement est faible à modéré.

2. Fibrillation atriale non-valvulaire

La prescription d'un traitement anti-thrombotique repose sur l'évaluation personnalisée et régulière du rapport bénéfices/risques. L'évaluation du risque thromboembolique, à l'aide du score CHA₂DS₂-Vasc (**tableau 1**), est essentielle pour guider la prescription du traitement anti-thrombotique en cas de fibrillation atriale non valvulaire. Un score CHA₂DS₂-Vasc ≥ 1 justifie la prescription d'un traitement anticoagulant. Le risque hémorragique est apprécié par le score HAS-BLED (**tableau 2**)². Un score HAS-BLED ≥ 3 est en faveur d'un risque hémorragique élevé. Cependant, ce score ne doit pas contre-indiquer la prescription d'un traitement anticoagulant et doit attirer l'attention sur les facteurs de risque hémorragiques modifiables.³

3. Prothèses valvulaires

Chez des patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique le traitement anticoagulant, à vie par AVK, est recommandé (grade I, B). La cible de l'INR dépend des facteurs de risques liés au patient et du risque thrombogène propre au type de la prothèse implantée. Chez les patients porteurs d'une bio-prothèse, un traitement anticoagulant

oral peut être envisagé, dans les trois premiers mois après la chirurgie, en cas de remplacement valvulaire aortique (grade IIb, C), mitral ou tricuspide (grade IIa, C), ainsi qu'après plastie mitrale (grade IIa, C). Un traitement antiagrégant plaquettaire est institué en relais ou de première intention.⁴

4. Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) reste une maladie rare. La prescription d'un traitement anticoagulant ne doit pas être systématique,⁵ sauf en cas d'HTAP chronique post-embolique (grade I, B). Elle peut être envisagée dans le cadre d'une HTAP idiopathique (grade IIa, C), d'une HTAP familiale liée à une mutation génétique (grade IIa, C), d'une HTAP liée à la prise d'anorexigènes (grade IIa, C) et d'une HTAP associée à une autre pathologie telle que les connectivites, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, l'hypertension portale, les cardiopathies congénitales (grade IIb, C). La cible de l'INR se situe entre 2 et 3.

III. DANS QUELLES INDICATIONS LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX ONT-ILS ÉTÉ ÉVALUÉS ?

1. Maladie veineuse thromboembolique

Dans le cadre du traitement curatif d'un événement thromboembolique veineux, quatre études randomisées, de non-infériorité, ont comparé les nouveaux anticoagulants oraux aux AVK (**tableau 3**).

- **L'étude RE-COVER**,⁶ incluant 2 564 patients, compare le Dabigatran chez des patients victimes d'un événement thromboembolique (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire confirmée objectivée). Le Dabigatran était administré à la dose de 150 mg x 2/j et la Warfarine ajustée à l'INR pour un INR cible à 2,5.
- **L'étude EINSTEIN-DVT**,⁷ incluant 3 449 patients ayant une thrombose veineuse profonde confirmée symptomatique sans signe d'embolie pulmonaire, compare le Rivaroxaban (15 mg x 2/j durant 3 semaines puis 20 mg par jour en 1 prise) à un schéma anticoagulant standard (Enoxaparine en injections sous-cutanées à dose curative avec relais par la Warfarine ou l'Acenocoumarol) La durée du traitement anticoagulant était de 3, 6 ou 12 mois.
- **L'étude EINSTEIN-PE**,⁸ incluant 4 832 patients victimes d'une embolie pulmonaire symptomatique avec ou sans thrombose veineuse profonde, compare le Rivaroxaban aux AVK selon le même schéma thérapeutique que l'étude EINSTEIN-DVT.
- **L'étude AMPLIFY**⁹ incluant 5 395 patients victimes d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombose veineuse profonde proximale symptomatique, compare l'Apixaban (10 mg x 2/j pendant 7 jours puis 5 mg x 2/j pendant 6 mois) à un schéma anticoagulant standard (Enoxaparine en injections sous-cutanées à doses curatives avec relais par la Warfarine pour un INR cible à 2,5).

Dans ces quatre études, les nouveaux anticoagulants se révèlent être non-inférieurs aux AVK sur le risque de récurrence d'un événement thromboembolique. Concernant les données de sécurité et de tolérance, ils sont non-inférieurs au schéma d'anticoagulation standard. Par ailleurs, le Rivaroxaban apporte un bénéfice en diminuant le taux d'hémorragies majeures dans l'étude EINSTEIN-PE ; l'Apixaban diminue d'une part, le taux d'hémorragies majeures et d'autre part, le taux cumulé d'hémorragies majeures et d'hémorragies cliniquement significatives.

Dans le cadre de la prévention secondaire de la récurrence d'événements thromboemboliques veineux, quatre études randomisées (EINSTEIN-EXTENSION,⁷ RE-SONATE,¹⁰ REMEDY,¹⁰ AMPLIFY-EXT¹¹) montrent l'intérêt de la poursuite d'un traitement par un anticoagulant oral (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban) pour une durée de 6 à 12 mois, en relais d'un traitement anticoagulant par AVK indiqué pour une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire. Par ailleurs, le taux de complications hémorragiques est acceptable.

2. Fibrillation atriale

Trois grands essais randomisés, de non-infériorité, ont porté sur les nouveaux anticoagulants oraux *versus* AVK (Warfarine) chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (**tableau 4**).

- **L'étude RE-LY**¹² a inclus 18 111 patients, d'âge moyen 71,5 ans, ayant un score CHADS₂ moyen à 2,1. Deux dosages de Dabigatran (150 et 110 mg, x 2/j) étaient comparés à la Warfarine ajustée à l'INR.
- **L'étude ROCKET-AF**¹³ comparant le Rivaroxaban 20 mg par jour à la Warfarine, a inclus 14264 patients, d'âge moyen 73 ans, ayant un score moyen CHADS₂ élevé à 3,5. La posologie était réduite à 15 mg/j chez des patients insuffisants rénaux avec une clairance de la créatininémie entre 30 et 49 mL/min.
- **L'étude ARISTOTLE**¹⁴ incluant 18201 patients, d'âge moyen 70 ans, ayant un score CHADS₂ moyen de 2,1, comparait l'Apixaban à la posologie de 5 mg x 2/j à la Warfarine ajustée à l'INR. La dose d'Apixaban était réduite à 2,5 mg x 2/j si le patient avait au moins 2 critères suivants : un âge supérieur à 80 ans, un poids inférieur à 60 kg, et/ou une créatininémie supérieure à 133 µmol/L.

Dans ces trois études, les trois nouveaux anticoagulants font preuve de leur non-infériorité concernant le critère primaire (survenue d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique). Par ailleurs, le Dabigatran à la dose de 150 mg x 2/j réduit de plus d'un tiers la survenue du critère primaire et l'Apixaban se révèle supérieur aux AVK. Concernant les données de sécurité (hémorragies majeures et non majeures ayant un impact clinique), si les trois nouveaux anticoagulants se montrent non-inférieurs à la Warfarine, le Dabigatran diminue le risque d'AVC hémorragique, le Rivaroxaban ainsi que l'Apixaban diminuent le risque d'AVC hémorragique et d'hémorragie fatale. La *Food and Drug Administration* déclare que les résultats rassurants concernant les données de sécurité de l'étude RE-LY semblent se confirmer dans une étude post-enregistrement sur l'utilisation du Dabigatran.¹⁵ Néanmoins, nous notons, dans l'étude RE-LY, un taux de survenue d'infarctus du myocarde plus important chez les patients recevant le Dabigatran (150 mg x 2/j) face aux AVK. De plus, la dyspepsie est plus fréquente chez les patients sous Dabigatran comparativement aux AVK. L'Apixaban est le seul nouvel anticoagulant ayant montré une réduction de la mortalité toute cause.

- **L'étude RELY-ABLE**¹⁶ visait à obtenir des renseignements additionnels sur l'innocuité et l'efficacité à long terme (période de suivi de 1 à 3 ans) du Dabigatran à la dose de 150 mg x 2/j et 110 mg/j. Les 2 doses de Dabigatran ont été associées à un taux comparable et faible d'AVC et d'embolies systémiques. Cependant, le taux d'hémorragies majeures est plus élevé sous Dabigatran 150 mg x 2/j.

3. Prothèses valvulaires

- **L'étude RE-ALIGN**¹⁷ est la seule étude portant sur l'utilisation d'un nouvel anticoagulant oral, le Dabigatran, comme alternative aux AVK chez des sujets porteurs d'une prothèse mécanique valvulaire. Cette étude a été interrompue prématurément en décembre 2012, à la lecture des résultats intermédiaires montrant une augmentation des événements thromboemboliques et des hémorragies majeures dans le groupe de patients traités par Dabigatran. Cet essai de phase 2, visait à évaluer le Dabigatran *versus* AVK de manière prospective et randomisée chez 405 patients implantés d'une prothèse mécanique à double ailette en position aortique et/ou mitrale. Les doses de Dabigatran étaient de 150, 200, ou 300 mg x 2/j en fonction de la clairance de la créatininémie.

4. Hypertension artérielle pulmonaire

Aucune étude contrôlée n'a été réalisée dans cette indication.

a) Recommandations cliniques et AMM

Les nouveaux anticoagulants oraux ont bénéficié d'autorisations de mise sur le marché (AMM) récentes, fondées sur les preuves cliniques actuelles, dans deux indications.^{18,19}

o **Maladie veineuse thromboembolique :**

Dans l'indication « *Traitement des thromboses veineuses profondes et prévention des récurrences sous forme de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire suite à une thrombose veineuse profonde aiguë chez l'adulte* », le Rivaroxaban a obtenu l'AMM.

La dose recommandée de Rivaroxaban pour le traitement initial des thromboses veineuses aiguës est de 2 prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du

traitement et la prévention des récurrences sous forme de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatininémie de 30 à 49 mL/min) ou sévère (clairance de la créatininémie de 15 à 29 mL/min), les patients doivent être traités par 2 prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines, puis 1 seule prise par jour de 15 mg.

Cette indication n'a pas encore été transposée dans les recommandations cliniques internationales.

o **b) Fibrillation atriale non valvulaire**

Dans l'indication « *Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique* », le Dabigatran et le Rivaroxaban ont obtenu l'AMM.

b) Dabigatran (Pradaxa)

« La dose quotidienne recommandée est de 300 mg/j en 2 prises, soit 1 gélule à 150 mg x 2/j.

Les patients âgés de 75 à 80 ans doivent être traités par une dose quotidienne de 300 mg, soit 1 gélule à 150 mg x 2/j. Le médecin pourra envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg/j, soit 1 gélule de 110 mg x 2/j, si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé.

Chez les patients âgés de 80 ans ou plus, la dose quotidienne doit être de 220 mg, soit 1 gélule à 110 mg x 2/j du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population.

Pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatininémie comprise entre 30 et 50 mL/min), la dose quotidienne recommandée est également de 300 mg, soit 1 gélule de 150 mg x 2/j. Toutefois, pour les patients à risque élevé de saignement, une réduction de la dose quotidienne à 220 mg, soit 1 gélule de 110 mg x 2/j, devra être envisagée. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale.

En cas d'exposition excessive au Dabigatran chez des patients à risque hémorragique élevé, une dose quotidienne de 220 mg (soit 1 gélule de 110 mg x 2/j) est recommandée. Le traitement doit être arrêté en cas de saignement cliniquement pertinent. Une dose quotidienne de 220 mg, soit 1 gélule de 110 mg x 2/j, peut être envisagée chez les patients ayant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal majeur.

La posologie doit être réduite à 220 mg, soit une gélule de 110 mg x 2/j, chez les patients traités à la fois par Dabigatran et Vérapamil. Dans ce cas, le Dabigatran et le Vérapamil doivent être pris simultanément. »

c) □□□□□□□□□□ (Xarelto)

« La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatininémie de 30 à 49 mL/min) ou sévère (clairance de la créatininémie de 15 à 29 mL/min), la posologie recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. »

IV. A QUI NE PAS PRESCRIRE LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX ?

1. Prothèses valvulaires mécaniques : à ce jour, la prescription des nouveaux anticoagulants oraux n'a pas lieu d'être chez des patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique. Conséquence directe des résultats de l'étude RE-ALIGN, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments a rendu compte aux prescripteurs de la décision de l'Agence Européenne du Médicament de contre-indiquer l'utilisation du Dabigatran, du Rivaroxaban et de l'Apixaban, chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque justifiant d'un traitement anticoagulant. Seul le traitement AVK est indiqué selon les recommandations citées ci-dessus.

2. insuffisance rénale : le Dabigatran est contre-indiqué si la clairance de la créatininémie est inférieure à 30 mL/min, le Rivaroxaban est contre-indiqué si la clairance de la créatininémie est inférieure à 15 mL/min et est à utiliser avec prudence entre 15 et 49 mL/min.

3. Certaines contre-indications sont communes aux nouveaux anticoagulants oraux :

- L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- La grossesse et l'allaitement ;
- L'existence d'un saignement évolutif cliniquement significatif ;
- Une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

V. CHEZ QUI REMPLACER LES AVK PAR LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX ?

Du fait de la simplicité d'utilisation et des moindres contraintes, les praticiens peuvent être tentés de remplacer les AVK par un nouvel anticoagulant oral. Ils vont être de plus en plus souvent sollicités en ce sens par leurs patients.

En pratique, la substitution n'est véritablement souhaitable qu'en cas de difficulté majeure à maintenir un INR stable en zone thérapeutique.²⁰

Dans tous les autres cas, il n'y a pas de justification à remplacer les AVK par un nouvel anticoagulant oral.²⁰

En particulier, il n'y a pas d'argument pour changer le traitement AVK en cas de :

- INR stable sous AVK ;
- Insuffisance rénale sévère ;
- dyspepsie, gastrite, oesophagite, reflux gastro-œsophagien récurrent (effets indésirables plus fréquents sous Dabigatran dans l'étude RE-LY par rapport aux AVK),
- Patient coronarien :²¹ il n'y a pas d'argument pour changer, mais cela reste à confirmer.

De même, le changement du traitement par AVK vers un NACO ne doit pas intervenir en cas de mauvaise observance des AVK. Nous pouvons craindre qu'elle soit encore moins bonne avec le nouvel anticoagulant. De plus, l'absence de *monitoring* biologique ne permet pas de contrôler l'observance.

VI. COMMENT FAIRE EN CAS DE RELAIS ENTRE AVK ET NOUVEL ANTICOAGULANT ORAL OU INVERSEMENT ?

Dans le cadre d'un relais des AVK par le Dabigatran ou le Rivaroxaban, le traitement AVK doit être interrompu avant le début du traitement par le nouvel anticoagulant.²⁰

Il n'y a actuellement aucune recommandation concernant l'Apixaban.

1. Dabigatran

Dans le cadre d'un relais des AVK par le Dabigatran, le Dabigatran peut être instauré quand l'INR ≤ 2 .

Le relais du Dabigatran par un AVK se fait en fonction de la clairance de la créatinine :

- pour une clairance ≥ 50 mL/min : les AVK sont débutés 3 jours avant l'arrêt du Dabigatran ;
- pour une clairance entre 30 et 50 mL/min : les AVK sont débutés 2 jours avant l'arrêt du Dabigatran.

Dans les deux cas, la mesure de l'INR est considérée comme fiable 48 heures au moins après la dernière dose de Dabigatran.

2. Rivaroxaban

Dans le cadre d'un relais des AVK par le Rivaroxaban, il peut être débuté quand l'INR est ≤ 3 .

Dans le cas inverse, les AVK sont débutés avant l'arrêt du Rivaroxaban jusqu'à ce que l'INR avant la dose suivante soit ≥ 2 . La mesure de l'INR est considérée comme fiable 24 heures au moins après la dernière dose de Rivaroxaban.

CONCLUSION

Les nouveaux anticoagulants oraux constituent un indiscutable progrès dans le domaine des traitements anti-thrombotiques au long cours. Leurs indications dans la fibrillation atriale non valvulaire et dans la maladie veineuse thromboembolique sont fondées à partir d'études solides. Néanmoins, il est essentiel de respecter les AMM, et les règles de bon usage.

REFERENCES

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141 :e419S-94S.
2. Fauchier L, Taillandier S, Clementy N. Prise en charge antithrombotique dans la fibrillation atriale. Rev Prat 2013 ; 63 :199-206.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rythm Association. Eur Heart J. 2012;33 :2719-47.
4. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33 :2451-96.
5. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiolgy (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30 :2493-537.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361 :2342-52.
7. EINSTEIN-PE Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B *et al.* Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363 :2499-510.
8. EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AW *et al.* Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366 :1287-97.
9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, *et al.* Oral Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013 (Epub ahead of print).
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK *et al.* Extended use of Dabigatran , warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368 :709-718.
11. Agnelli G, Buller HR, Cohen A *et al.* Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368 :699-708.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361 :1139-51.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365 :883-91.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365 :981-92.
15. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. N Engl J Med 2013;368 :1272-4.
16. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, *et al.* The long-term multi center observational study of Dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. Circulation 2013;128:237-43.
17. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ *et al.* A comparison of Dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves. Am Heart J 2012;163 :931-937.
18. Haute Autorité de santé. Xarelto. Avis de la Commission de la transparence, mars 2012. www.has-sante.fr
19. Haute Autorité de santé. Pradaxa. Avis de la Commission de la transparence, février 2012. www.has-sante.fr
20. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les nouveaux anticoagulants oraux (Dabigatran et Rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir (26/04/2012). ANSM, avril 2012.
21. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012; 172:397-402.