



*Genova, 15 maggio 2015*

## **Dibattito**

**La TAO nella FA non valvolare: cumadinici o  
nuovi anticoagulanti?**

***Cumadinici: A. Maggioni***

***NAO: G. Agnelli***

**Aldo P Maggioni**  
**Centro Studi ANMCO**  
**Firenze**



# Immaginate questo scenario:

- Avete a disposizione (con piano terapeutico) dabigatran, rivaroxaban, apixaban
- Viene proposta una nuova classe di farmaci: i VKAs
  - Costeranno di meno
  - Hanno già evidenze di beneficio in altri contesti: FA valvolare, protesi valvolari meccaniche
- La domanda: saranno efficaci come il *direct, competitive inhibitor of thrombin (dabigatran)* o i *direct oral factor Xa inhibitor (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)* ?
- La risposta: si pianificano dei trial di non inferiorità

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2009

VOL. 361 NO. 12

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 15, 2011

VOL. 365 NO. 11

Apixaban versus Warfarin in Patients  
with Atrial Fibrillation

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

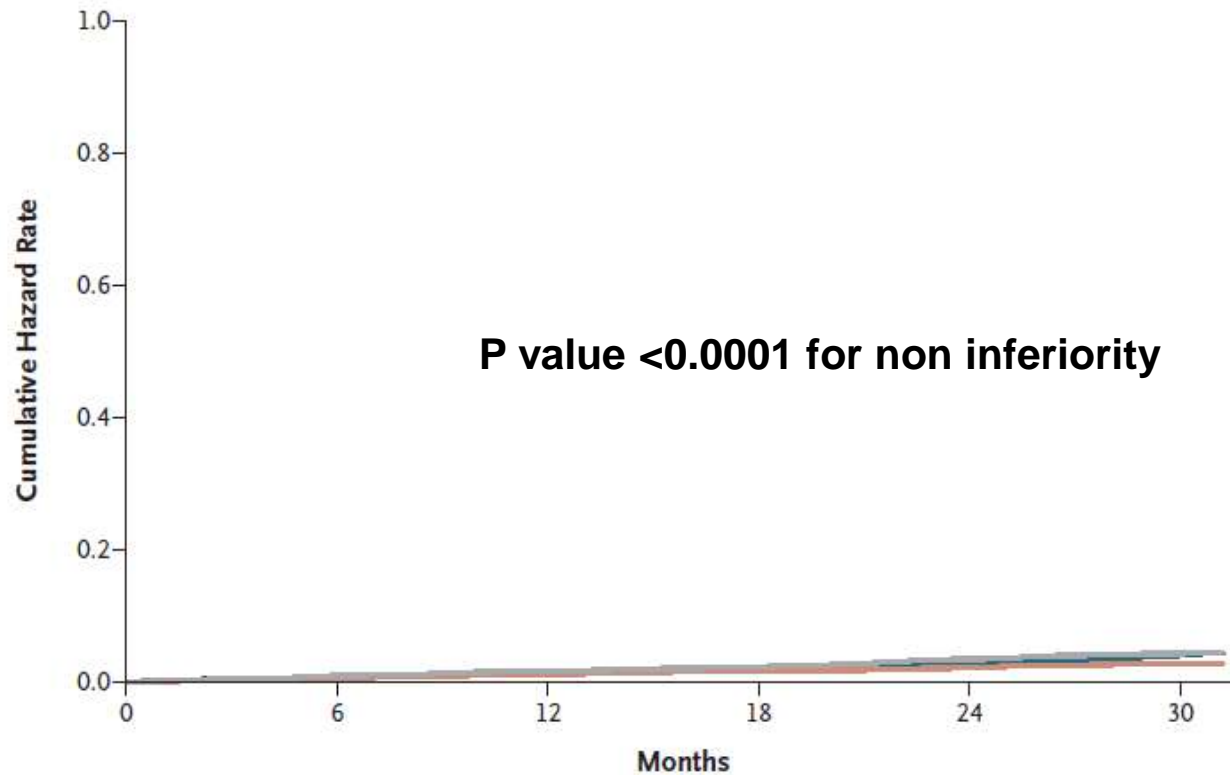
November 19, 2013

Edoxaban versus Warfarin in Patients  
with Atrial Fibrillation

# Agenda

- Le evidenze a favore dei VKA

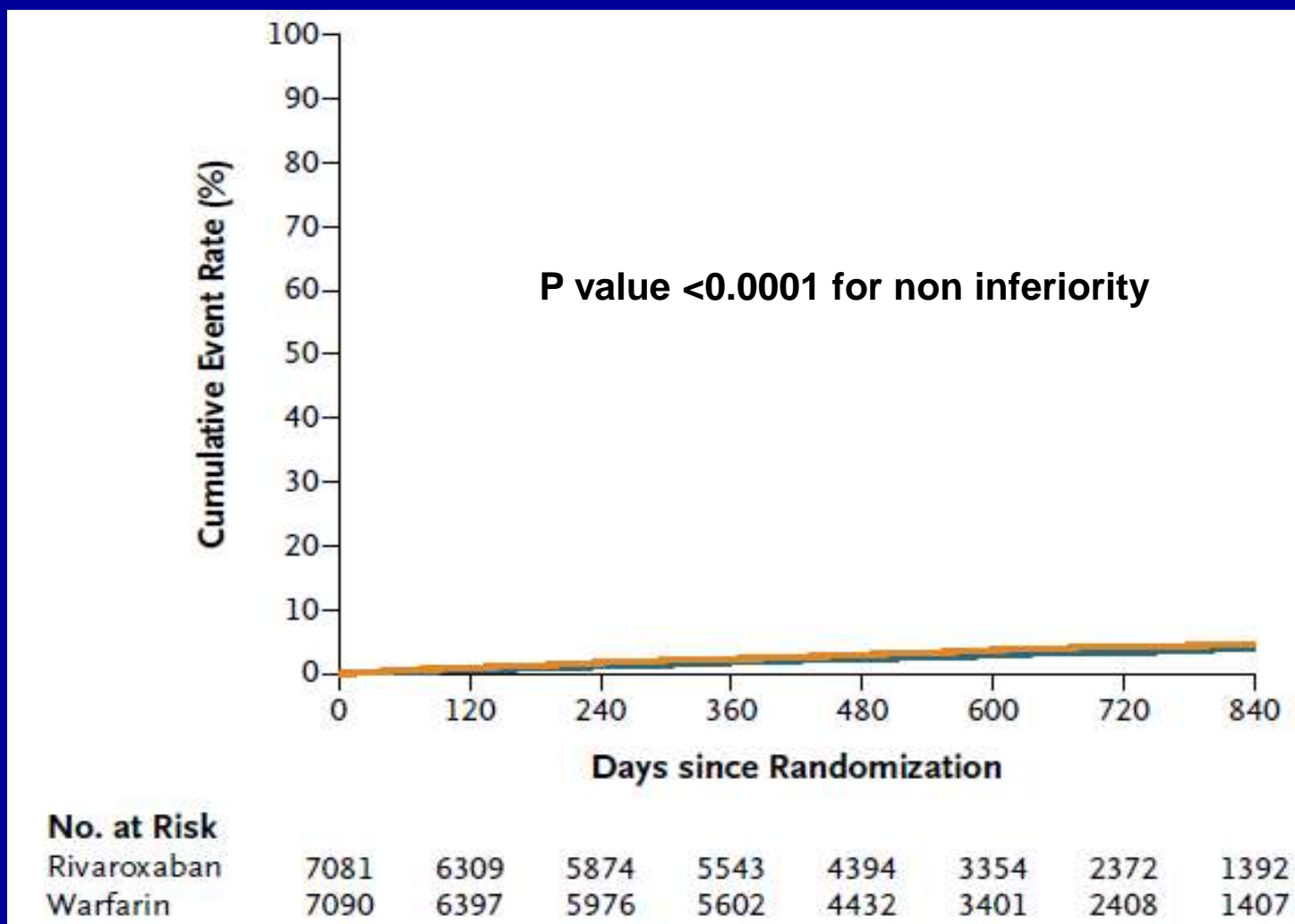
# RE-LY trial: Stroke or Systemic Embolism



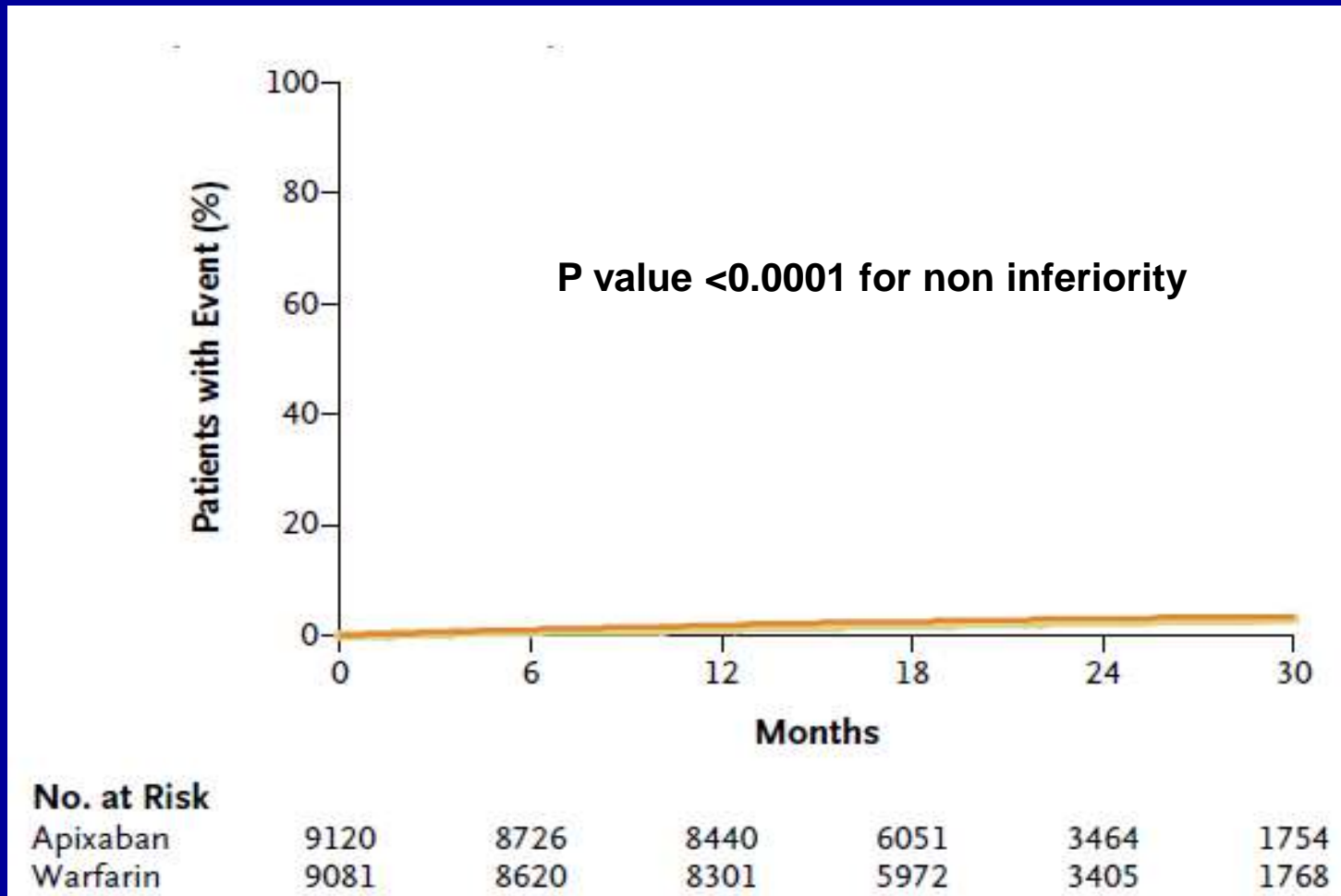
## No. at Risk

Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

# ROCKET-AF: Stroke or Systemic Embolism

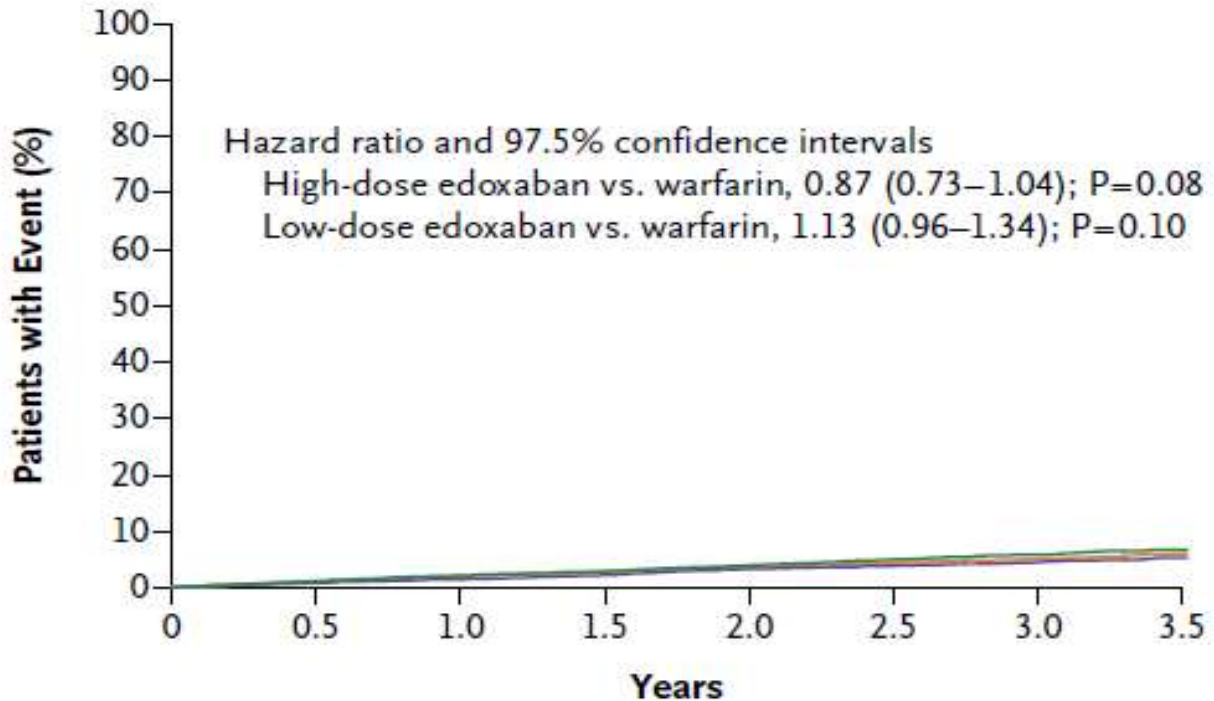


# ARISTOTLE: Stroke or Systemic Embolism





# ENGAGE AF-TIMI 48: Stroke or Systemic Embolic Event



## No. at Risk

Warfarin	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536
High-dose edoxaban	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Low-dose edoxaban	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534

# Agenda

- Le evidenze a favore dei VKA
- Quando usare i VKA

# Quando usare i VKAs

---

- ✓ **Pazienti con FA non valvolare con livelli stabili di anticoagulazione** (*Time in Therapeutic Range (TTR) negli ultimi 6 mesi >60% o percentuale dei controlli in range >50%*)
- ✓ **FA valvolare**
- ✓ **Protesi valvolari meccaniche**
- ✓ **Disfunzione renale severa (GFR < 30 ml/min)**
- ✓ **Nei pazienti in doppia antiagggregazione**
- ✓ **Nei pazienti con pregressa emorragia maggiore gastrointestinale**

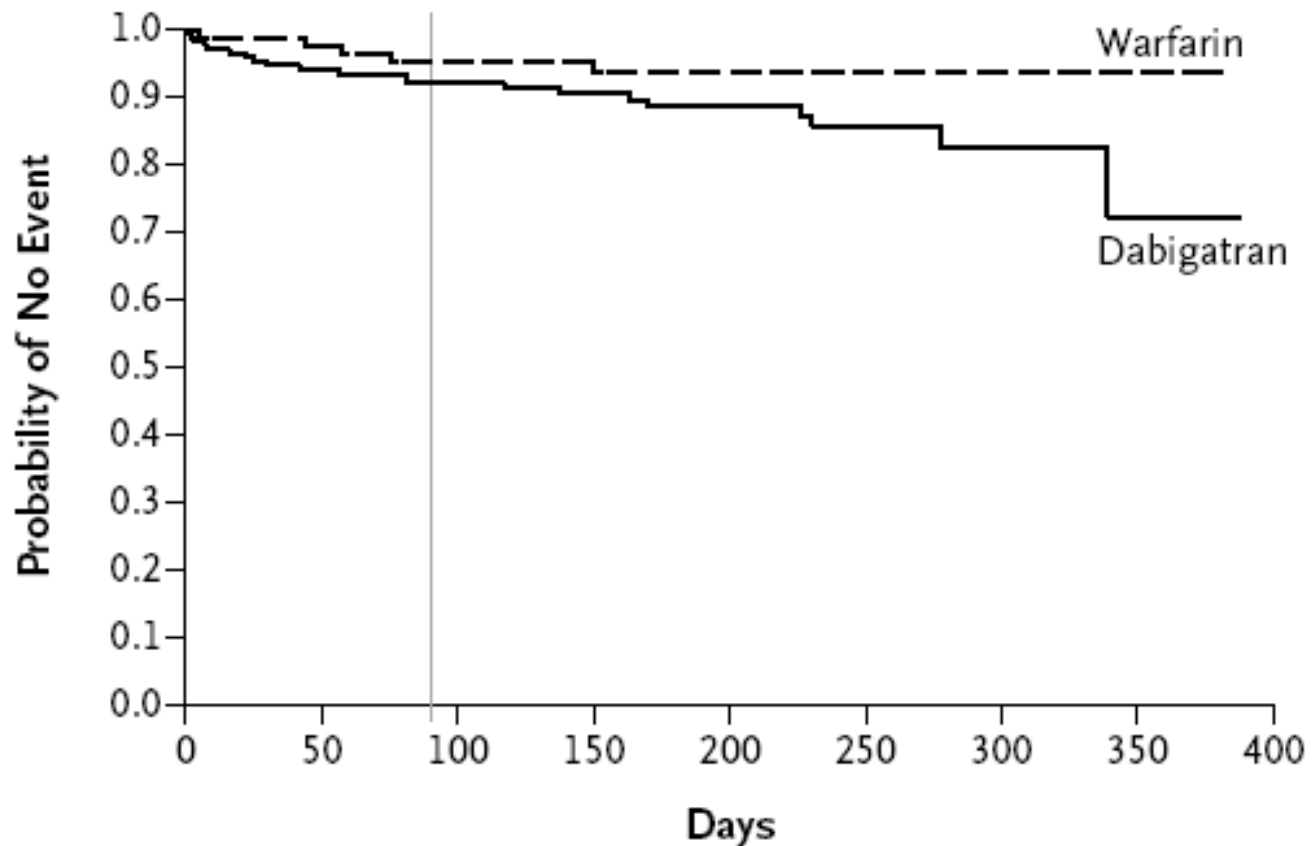
ORIGINAL ARTICLE

## Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves

John W. Eikelboom, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Martina Brueckmann, M.D.,  
Christopher B. Granger, M.D., Arie P. Kappetein, M.D., Ph.D.,  
Michael J. Mack, M.D., Jon Blatchford, C.Stat., Kevin Devenny, B.Sc.,  
Jeffrey Friedman, M.D., Kelly Guiver, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Yasser Khder, M.D.,  
Maximilian T. Lobmeyer, Ph.D., Hugo Maas, Ph.D., Jens-Uwe Voigt, M.D.,  
Maarten L. Simoons, M.D., and Frans Van de Werf, M.D., Ph.D.,  
for the RE-ALIGN Investigators\*

**N Engl J Med 1 September 2013**

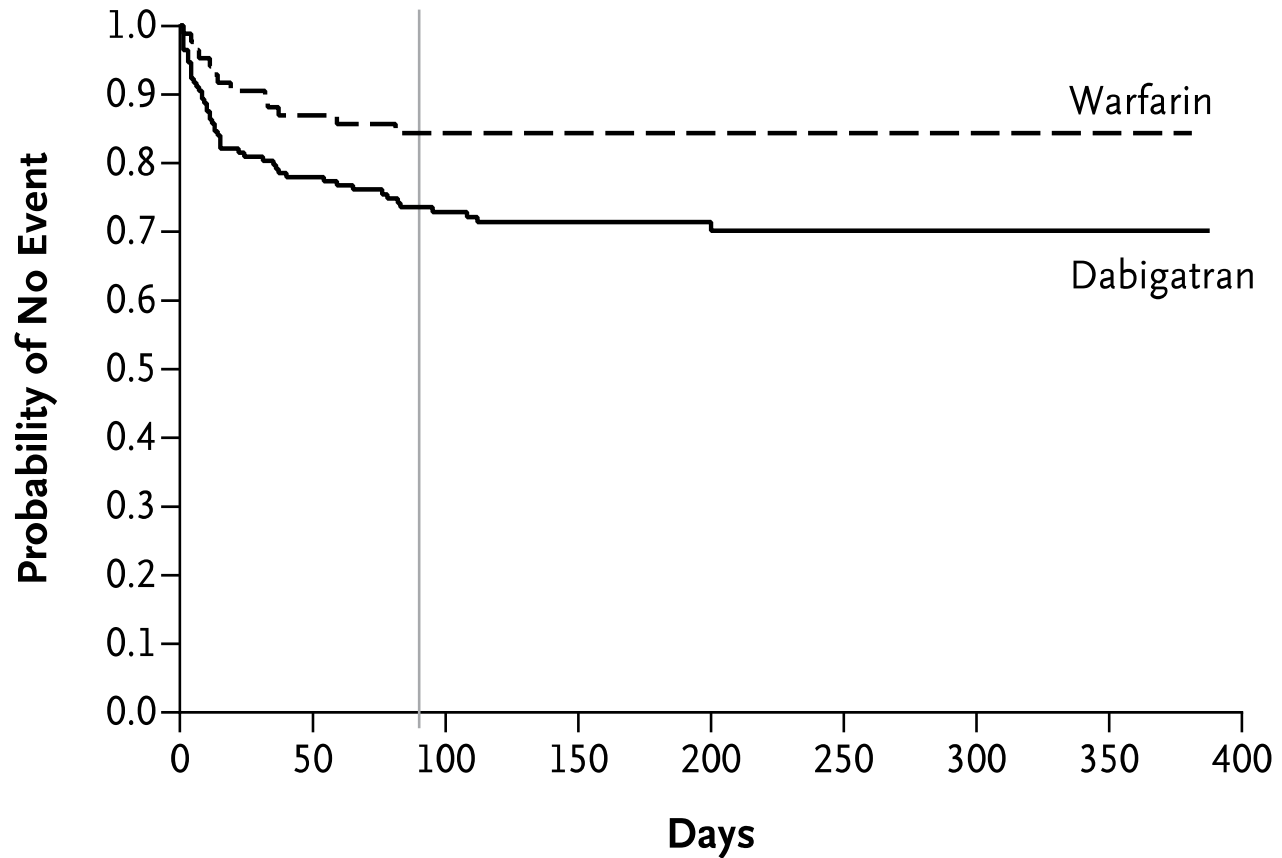
### A First Thromboembolic Event



**No. at Risk**  
 Dabigatran  
 Warfarin

168	156	126	108	73	44	15	7
84	82	66	55	40	22	9	4

## B First Bleeding Event



### No. at Risk

Dabigatran	168	129	103	86	58	32	11	6
Warfarin	84	73	56	50	38	22	11	4

# Agenda

- Le evidenze a favore dei VKA
- Quando usare i VKA
- Quando usare i NAO

---

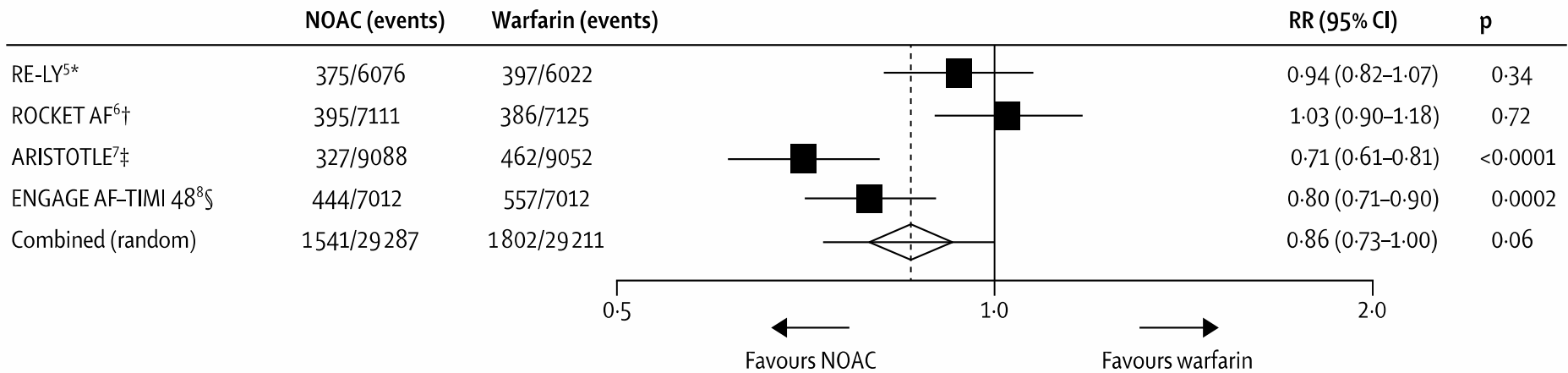
# Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

*Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman*

**Lancet, December 4 , 2013**



# Major bleeding



*Ruff CT et al. Lancet 2013*

# Quando usare i NOACs

---

- ✓ **Pazienti con INR labile**
- ✓ **Elevato rischio emorragico (HAS-BLED >3)**
- ✓ **Pregressa emorragia intracranica o situazioni cliniche associate ad elevato rischio di sanguinamento intracranico, quando la terapia anticoagulante è ritenuta indispensabile dato un rischio embolico molto elevato**
- ✓ **Pazienti ad alto rischio di interazioni farmacologiche con i VKAs**

# Agenda

- Le evidenze a favore dei VKA
- Quando usare i VKA
- Quando usare i NAO
- Uno sguardo ai costi

# The cost of VKAs

Monitoring per patient (mean 21 INR per year)	MD/Nurse per patient	Total cost per year per patient
<b>189,00 €</b>	<b>47,67 €</b>	<b>236,67 €</b>
Yearly drug cost per patient		
<b>146,00 €</b>		<b>146,00 €</b>
		<b>Total</b>
		<b>382,67 €</b>

*F. Spandonaro (Univ. Roma-Tor Vergata) - 36° Congresso nazionale Anmndo, 2009  
G Fattore, Bocconi University. Milan, 2010*

# The comparison with NOACs

<b>Total cost per year per patient New OACs</b>	<b>Cost per year per patient with VKAs</b>	
<b>657,00 €</b>	<b>382,67 €</b>	<b>-42%</b>

# Conclusione

- I VKAs sono non inferiori ai NOACs
- I VKAs sono meno costosi e non necessitano di piano terapeutico
- I VKAs sono superiori ai NOACs nelle forme valvolari e nelle protesi meccaniche
- I VKAs necessitano di monitoraggio, situazione che consente un maggiore continuità di follow-up, e quindi una migliore aderenza alla terapia
- I VKAs diventano di prima linea, limitando i NOACs alle situazioni di alto rischio emorragico e a quelle di INR instabile