

Progressi diagnostico-terapeutici nella fibrillazione atriale

**INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA:
UNA RIVOLUZIONE TERAPEUTICA?**

P.M. Mannucci

**Direzione Scientifica, IRCCS Fondazione Cà Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano**

FIBRILLAZIONE ATRIALE (FA)



FIBRILLAZIONE ATRIALE (FA)

- **FA è la più comune aritmia cardiaca**
- **1 individuo su 4 di 40 anni di età svilupperà FA nel corso della vita**
- **Sono più di 700.000 in Italia!**
- **Come conseguenza dell'invecchiamento della popolazione, ci si aspetta un raddoppio della prevalenza di FA nei prossimi 30 anni**

CONSEGUENZE CLINICHE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE

- **↑ mortalità (2-3 volte rispetto ai controlli)**
- **↑ rischio di ictus cardioembolico (5-7 volte rispetto ai controlli)**
- **↑ rischio di ictus silente**
- **↑ rischio di demenza**

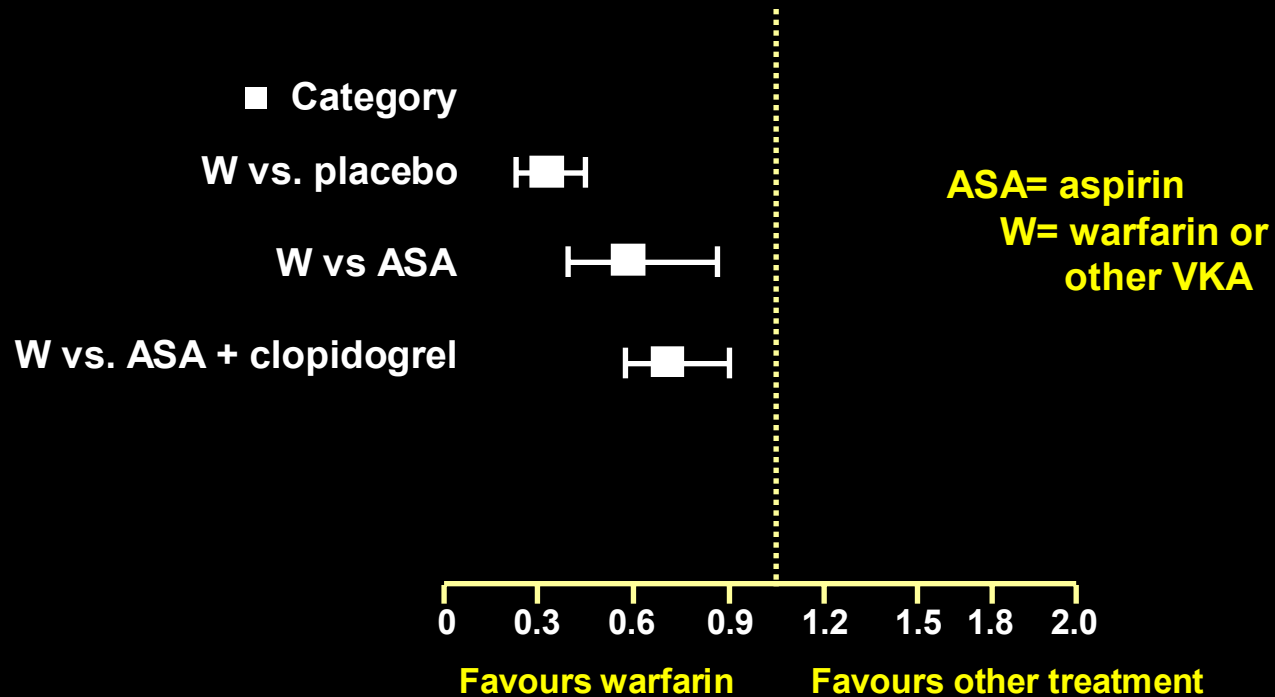
GRAVITA' CLINICA DELL'ICTUS CARDIOEMBOLICO



GRAVITA' CLINICA DELL'ICTUS CARDIOEMBOLICO

- **20% dei casi muoiono in fase acuta**
- **50% muoiono entro il primo anno**
- **60% esitano in grave invalidità (arteria cerebrale media)**
- **Impatto economico: 3000 Euro/anno paziente**

META-ANALYSIS OF THROMBOPROPHYLAXIS OF ISCHAEMIC STROKE OR SYSTEMIC NON-CNS EMBOLISM



WARFARIN OR ASPIRIN?

Adjusted-dose warfarin reduces stroke by 60%, while aspirin alone reduces the risk of stroke by about 22%

Lip GHY, Lancet 2007

TROMBOPROFILASSI DELL'ICTUS TROMBOEMBOLICO

Linee strategiche generali in rapporto
al grado di rischio (CHADS₂)

- CHADS₂ 0 **Aspirina**
- CHADS₂ 1 **Aspirina o warfarin**
- CHADS₂ ≥2 **Warfarin a vita**

APPLICAZIONE DELLA PROFILASSI ANTITROMBOTICA

-

APPLICAZIONE DELLA PROFILASSI ANTITROMBOTICA

- **Non più del 50% dei pazienti ad alto rischio ($\text{CHADS}_2 \geq 2$) è trattato con warfarin o altri dicumarolici**
- **Non più del 35% degli ultraottantenni!**

RAGIONI PER L'ATTUALE INADEGUATEZZA DELLA TROMBOPROFILASSI NELLA FA



RAGIONI PER L'ATTUALE INADEGUATEZZA DELLA TROMBOPROFILASSI NELLA FA

- **I dicumarolici hanno un margine terapeutico stretto**
 -
- **I pazienti in dicumarolici passano in media solo metà del loro tempo all'interno del range terapeutico dell'INR**
- **L'uso dei dicumarolici è complicato dalle numerose interazioni con altri farmaci e con gli alimenti**

LA PROFILASSI IDEALE DELL'ICTUS



LA PROFILASSI IDEALE DELL'ICTUS

- **Efficacia almeno equivalente all'attuale gold standard (dicumarolici)**
 -
- **% di emorragie cerebrali e/o in altre sedi critiche inferiore vs l'attuale gold standard (dicumarolici)**
- **Nessuna necessità di monitoraggio INR**
- **Basse interazioni con altri farmaci e alimenti**
- **Un regime di dosaggio conveniente per una terapia a lungo termine**

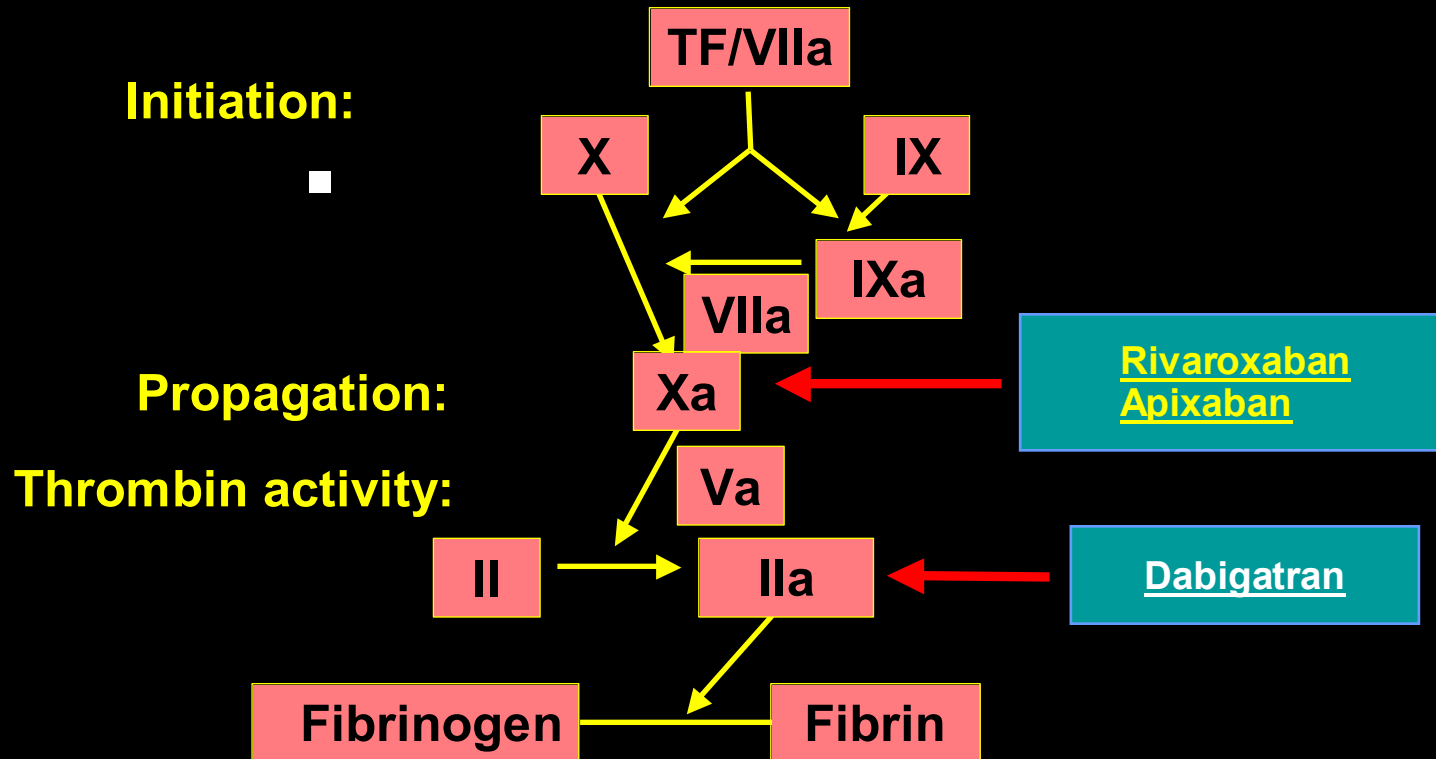
FALLITI TENTATIVI DI INNOVAZIONI TERAPEUTICHE NELLA FA

- **Ximelagatran (inibitore diretto della trombina)**
 - ↑ **transaminasi**
- **Idraparinux (inibitore del fattore Xa)**
 - **Emorragie maggiori 20% (contro 11% con warfarin)**
- **Aspirin + clopidogrel (Active-W)**
 - ↑ **ictus, infarto e morte vascolare**

Lancet 2008; 371: 315; Stroke 2008; 39: 1483

THE NEW ORAL ANTICOAGULANTS

Coagulation cascade

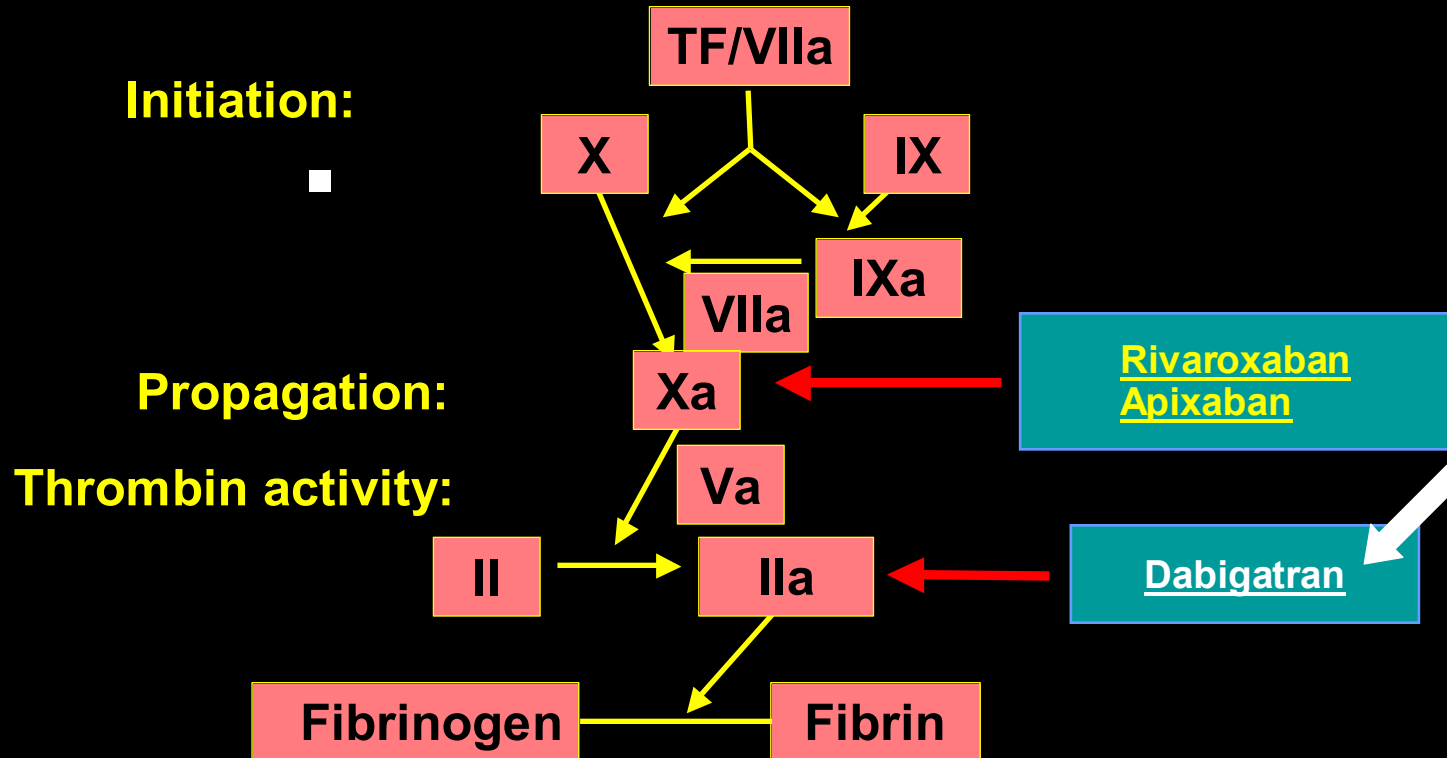


NUOVI ANTICOAGULANTI NELLA FA

- **Dati clinici (studi di fase 3) già disponibili soprattutto per dabigatran, più recentemente anche per rivaroxaban e apixaban**
- **Pro e Contro**

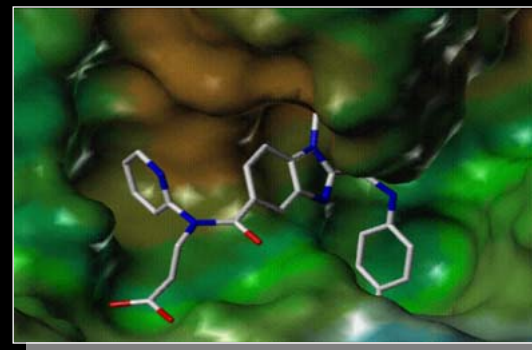
THE NEW ORAL ANTICOAGULANTS

Coagulation cascade



DABIGATRAN ETEXILATO: UN NUOVO INIBITORE DIRETTO DELLA TROMBINA (DTI)

- Profarmaco orale, convertito a dabigatran
- Emivita 12-17 h
- ~ 80% escreto per via renale
- Biodisponibilità 6.5%
- Effetto anticoagulante rapido, prevedibile e riproducibile
- Ridotto potenziale di interazioni con farmaci e alimenti
- Non necessità di monitoraggio di laboratorio



Stangier J et al *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007, DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02899. Sorbera LA et al *Dabigatran/Dabigatran Etexilate Drugs of the Future* 2005; 30 (9): 877-885. Belch S et al. *DMB* 2007; doi:10.1124/dmb. 107.019083

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

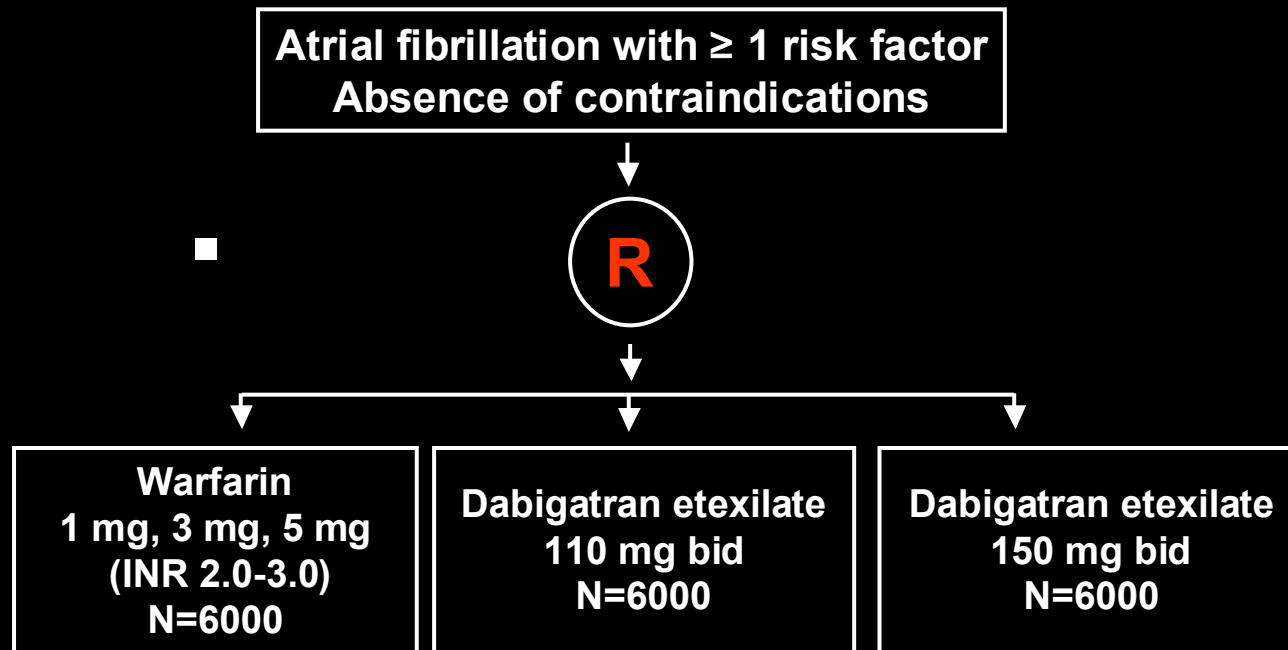


The RE-LY[®] Study:
Randomized Evaluation of
Long-term anticoagulant therapY

***Dabigatran Compared to Warfarin in 18,113
Patients with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke***

Connolly SJ., et al. *NEJM* 2009

RE-LY[®] – STUDY DESIGN



- Primary objective: To establish the non-inferiority of dabigatran etexilate to warfarin
- Minimum 1 year follow-up, maximum of 3 years and mean of 2 years of follow-up

BASELINE CHARACTERISTICS

Characteristic	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin
Mean age (years)	71.4	71.5	71.6
CHADS2 score (mean)	2.1	2.2	2.1
1	32.6%	32.2%	30.9%
2	34.7%	35.2%	37.0%
3+	32.7%	32.6%	32.1%
Prior stroke/TIA (%)	19.9	20.3	19.8
Prior MI (%)	16.8	16.9	16.1
CHF (%)	32.3	31.8	31.9

Connolly SJ., et al. *NEJM* 2009

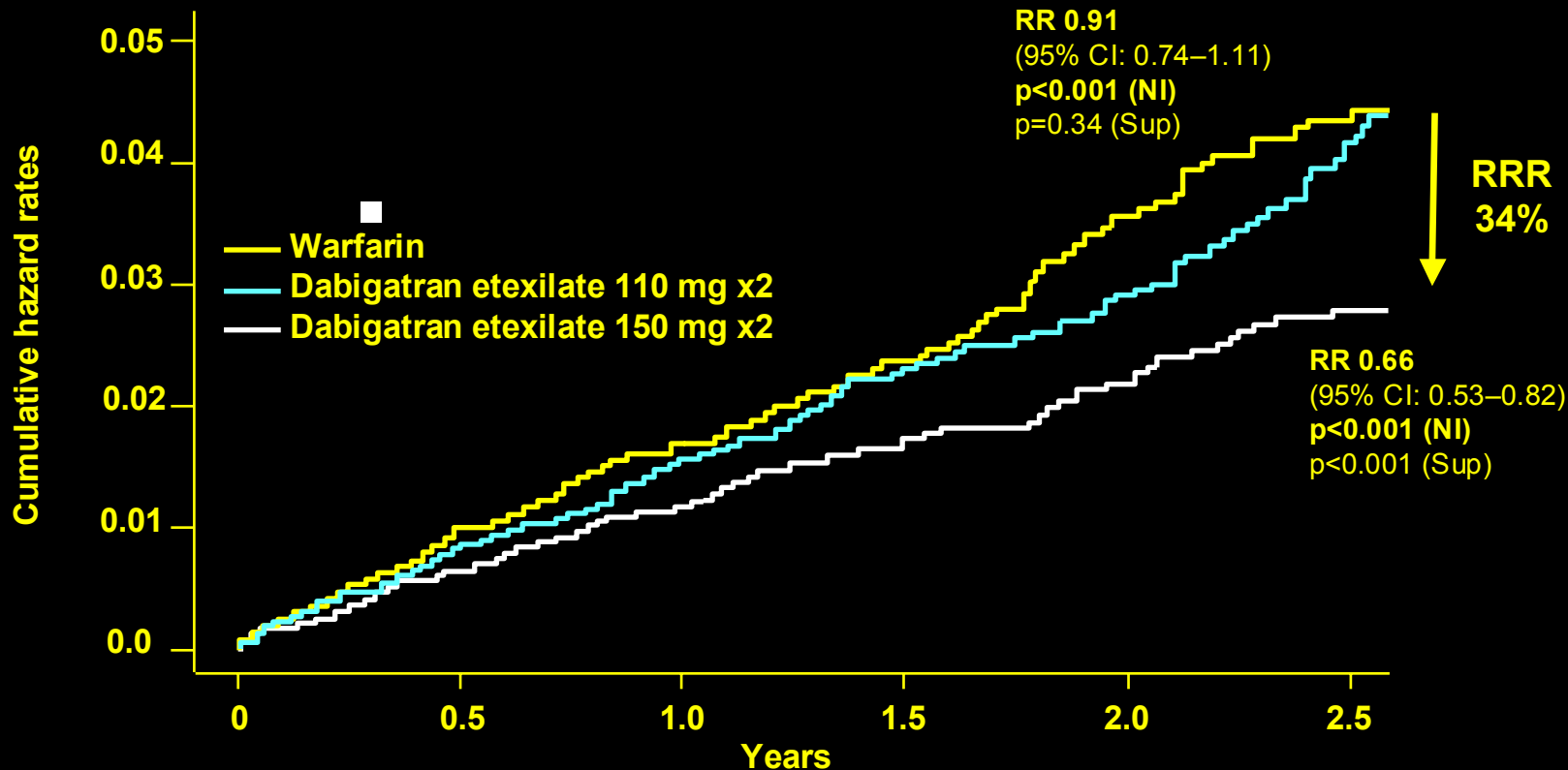
RE-LY[®] – TRIAL CONDUCT

- **Percent Time of INR in Therapeutic Range (TTR)**
 - **67 % warfarin-experienced**
 - **61 % warfarin-naïve**

Connolly SJ., et al. *NEJM* 2009

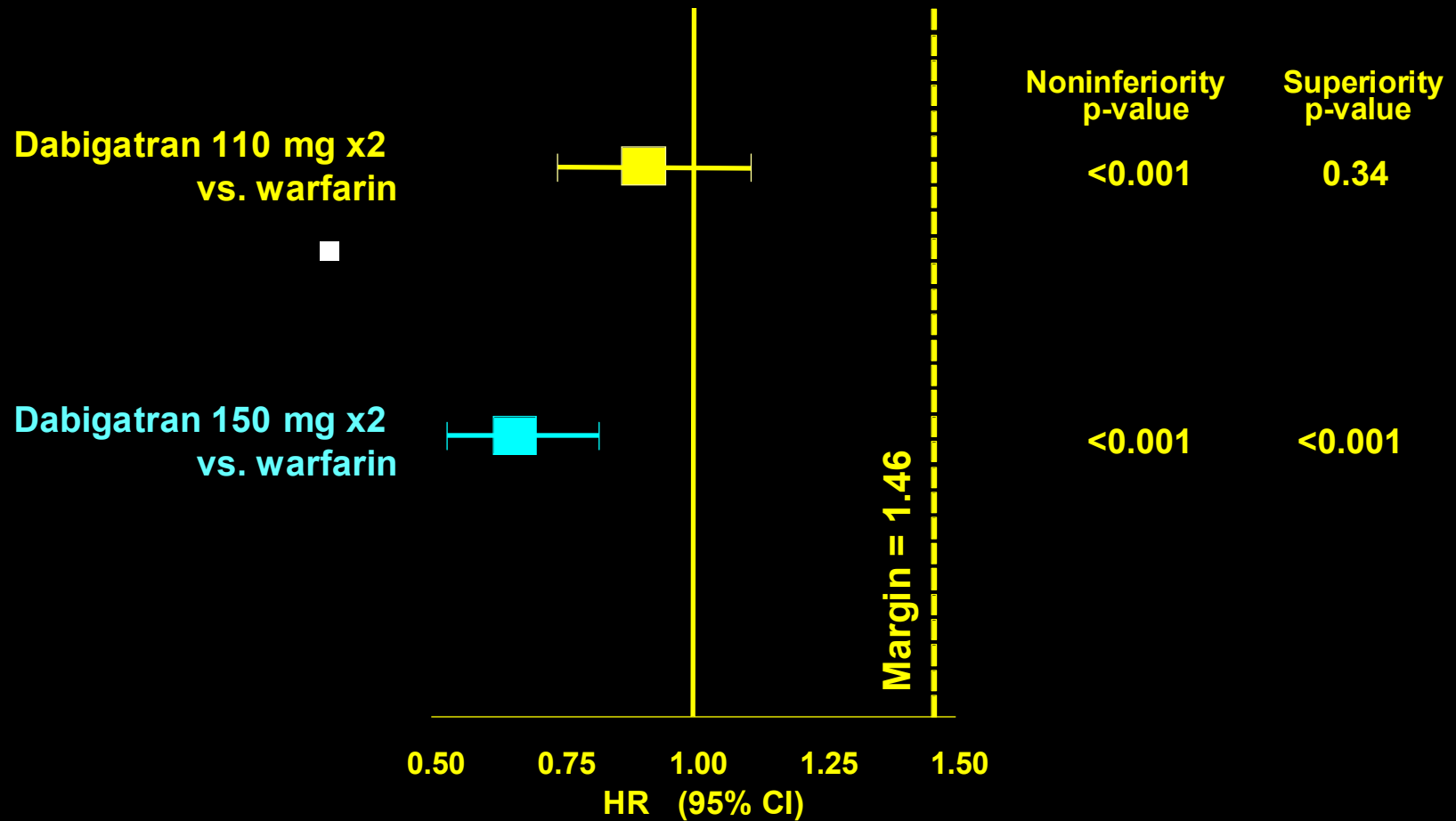
RELY MAIN RESULTS

Time to first stroke / systemic embolism

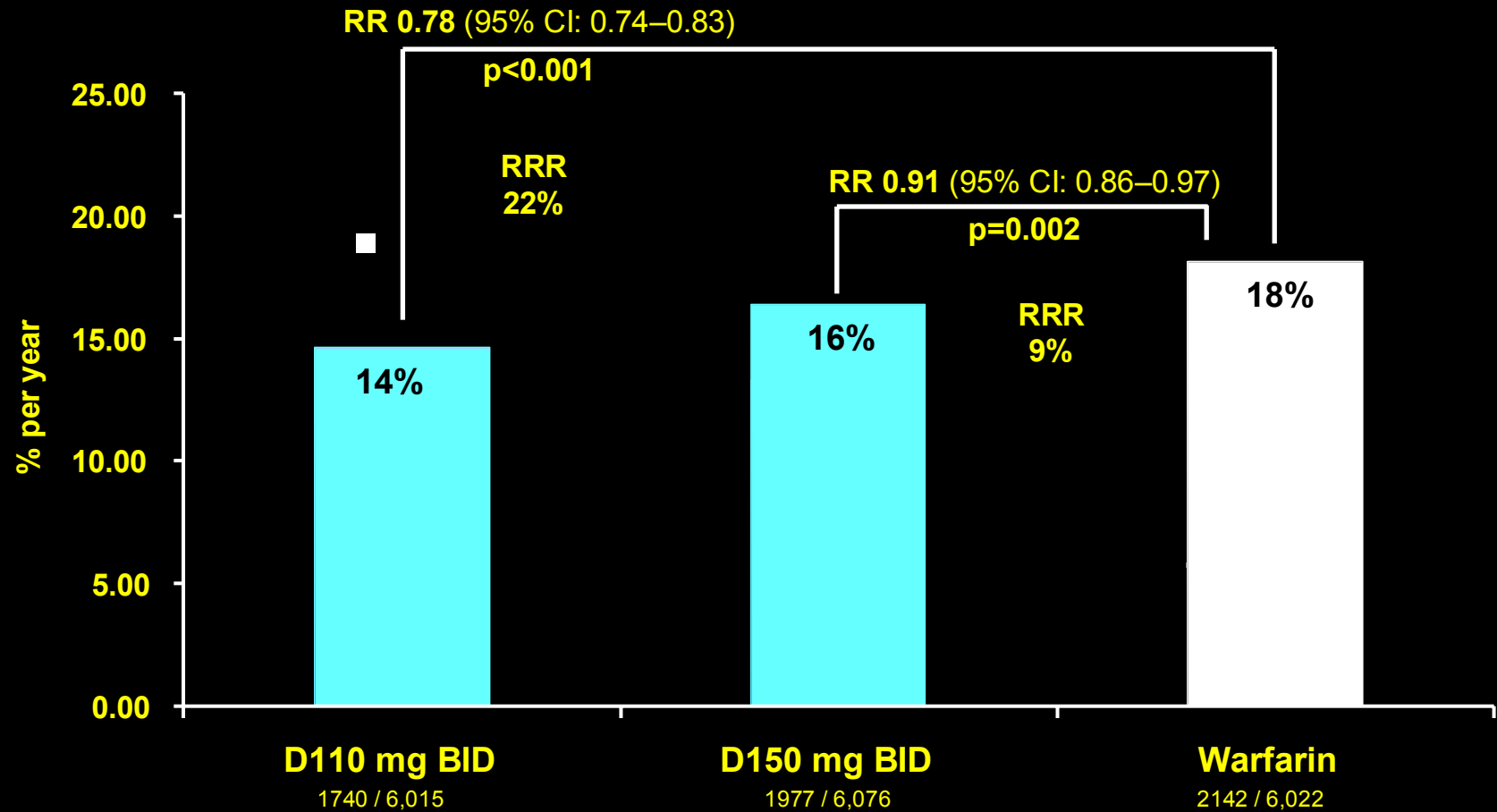


RR, relative risk; CI, confidence interval; NI, non-inferior; Sup, superior

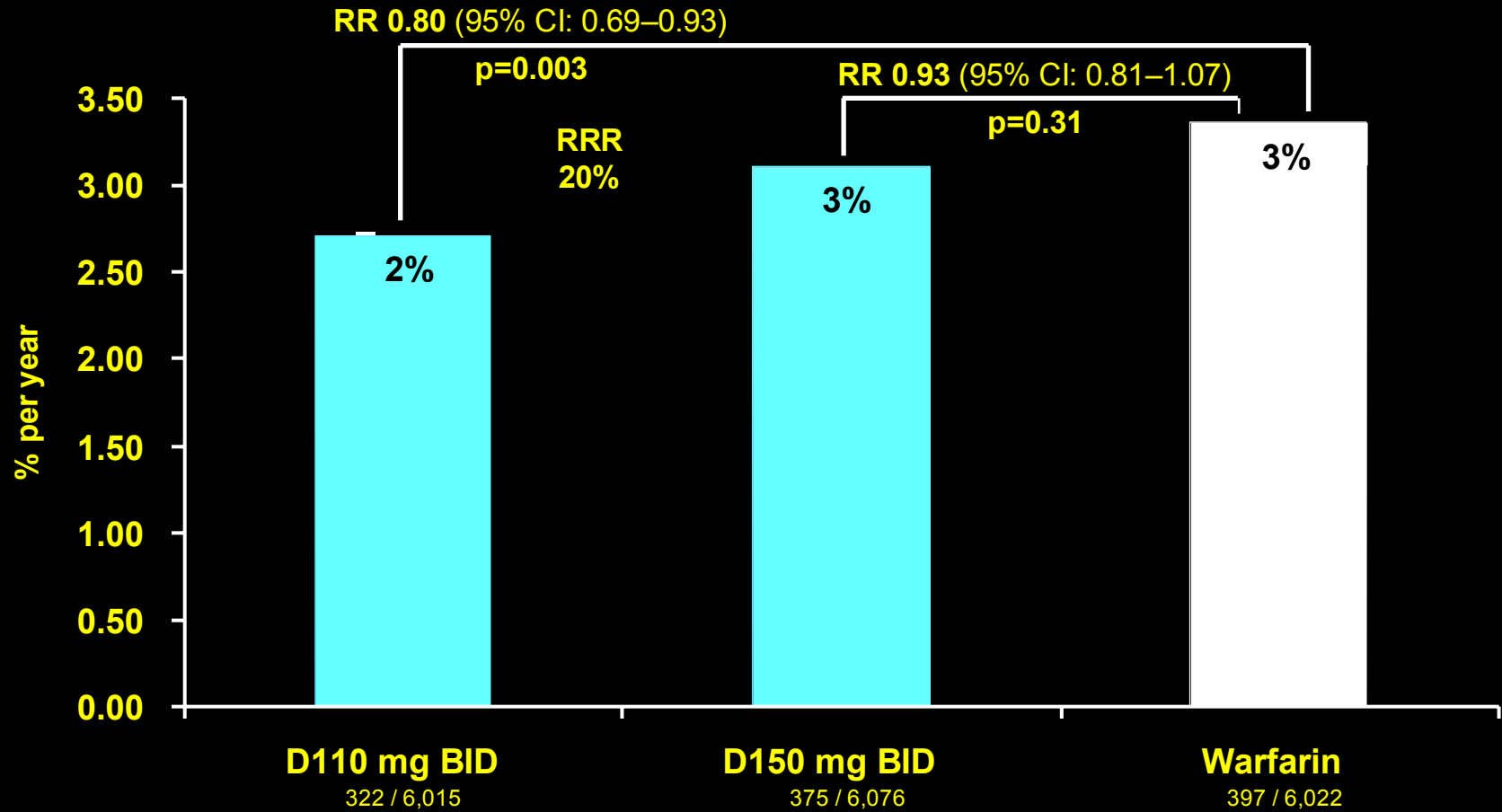
STROKE OR SYSTEMIC EMBOLISM



TOTAL BLEEDING RATES



MAJOR BLEEDING RATES



STUDIO RE-LY: BENEFICIO CLINICO NETTO (% eventi anno)

Caratteristica	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin	P 110 mg vs W	P 150 mg vs W
Beneficio clinico netto	7,09	6,91	7,64	0,10<0,0 01 (NI)	0,04
Stroke/SS	■1,53	1,11	1,69	0,34 (sup)	<0,001 (NI) <0,001 (sup)
Morte	3,75	3,64	4,13	0,13	0,051
Major bleeding	2,71	3,11	3,36	0,003	0,31
PE	0,12	0,15	0,09	0,56	0,21
MI	0,72	0,74	0,53	0,07	0,048

SSE: embolismo sistemico, MBE: evento emorragico maggiore, PE embolia polmonare, MI infarto miocardico

STUDIO RE-LY: BENEFICIO CLINICO NETTO (% eventi anno)

Caratteristica	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin	P 110 mg vs W	P 150 mg vs W
Beneficio clinico netto	7,09	6,91	7,64	0,10<0,0 01 (NI)	0,04
Stroke/SS	■1,53	1,11	1,69	0,34 (sup)	<0,001 (NI) <0,001 (sup)
Morte	3,75	3,64	4,13	0,13	0,051
Major bleeding	2,71	3,11	3,36	0,003	0,31
PE	0,12	0,15	0,09	0,56	0,21
MI	0,72	0,74	0,53	0,07	0,048

SSE: embolismo sistemico, MBE: evento emorragico maggiore, PE embolia polmonare, MI infarto miocardico

STUDIO RE-LY: BENEFICIO CLINICO NETTO (% eventi anno)

Caratteristica	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin	P 110 mg vs W	P 150 mg vs W
Beneficio clinico netto	7,09	6,91	7,64	0,10<0,0 01 (NI)	0,04
Stroke/SS	■1,53	1,11	1,69	0,34 (sup)	<0,001 (NI) <0,001 (sup)
Morte	3,75	3,64	4,13	0,13	0,051
Major bleeding	2,71	3,11	3,36	0,003	0,31
PE	0,12	0,15	0,09	0,56	0,21
MI	0,72	0,74	0,53	0,07	0,048

SSE: embolismo sistemico, MBE: evento emorragico maggiore, PE embolia polmonare, MI infarto miocardico

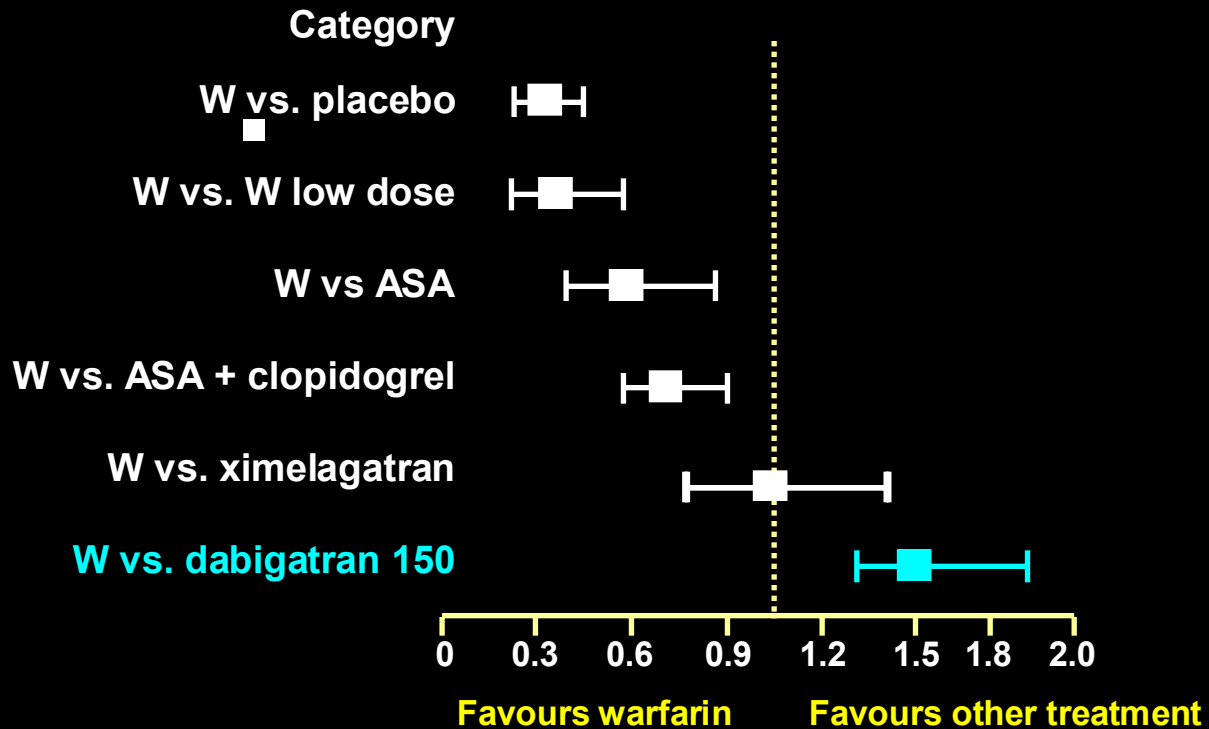
MOST COMMON ADVERSE EVENTS

	Dabigatran 110 mg %	Dabigatran 150 mg %	Warfarin %
Dyspepsia*	11.8	11.3	5.8
Dyspnea	9.3	9.5	9.7
Dizziness	8.1	8.3	9.4
Peripheral edema	7.9	7.9	7.8
Fatigue	6.6	6.6	6.2
Cough	5.7	5.7	6.0
Chest pain	5.2	6.2	5.9
Arthralgia	4.5	5.5	5.7
Back pain	5.3	5.2	5.6
Nasopharyngitis	5.6	5.4	5.6
Diarrhea	6.3	6.5	5.7
Urinary tract infection	4.5	4.8	5.6
Upper respiratory tract infection	4.8	4.7	5.2

*Occurred more commonly on dabigatran p<0.001

RE-LY® IN PERSPECTIVE

Meta-analysis of ischaemic stroke or systemic embolism



LO STUDIO RELY

PRO

- **Riduzione mortalità totale (p=0.051)**
- **Plausibilità della relazione fra dosaggio, efficacia e emorragie**

LO STUDIO RELY CONTRO

- **Mancanza di doppia cecità**
- **■ Aumento dei casi di MI?**
- **Ridotta tolleranza GI**

POSIZIONAMENTO DI DABIGATRAN NELLA TERAPIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE (FA)



POSIZIONAMENTO DI DABIGATRAN NELLA TERAPIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE (FA)

La popolazione target potrebbe essere:

- Pazienti nuovi alla tromboprofilassi**
- Pazienti eleggibili ai dicumarolici ma non attualmente trattati**
- Pazienti eleggibili ai dicumarolici in terapia non ottimale e/o inappropriata (ASA, ASA+Clopidogrel)**
- Pazienti trattati con dicumarolici ma instabili (poorly controlled) e/o con una scadente qualità della vita**

SCELTA DELLA DOSE

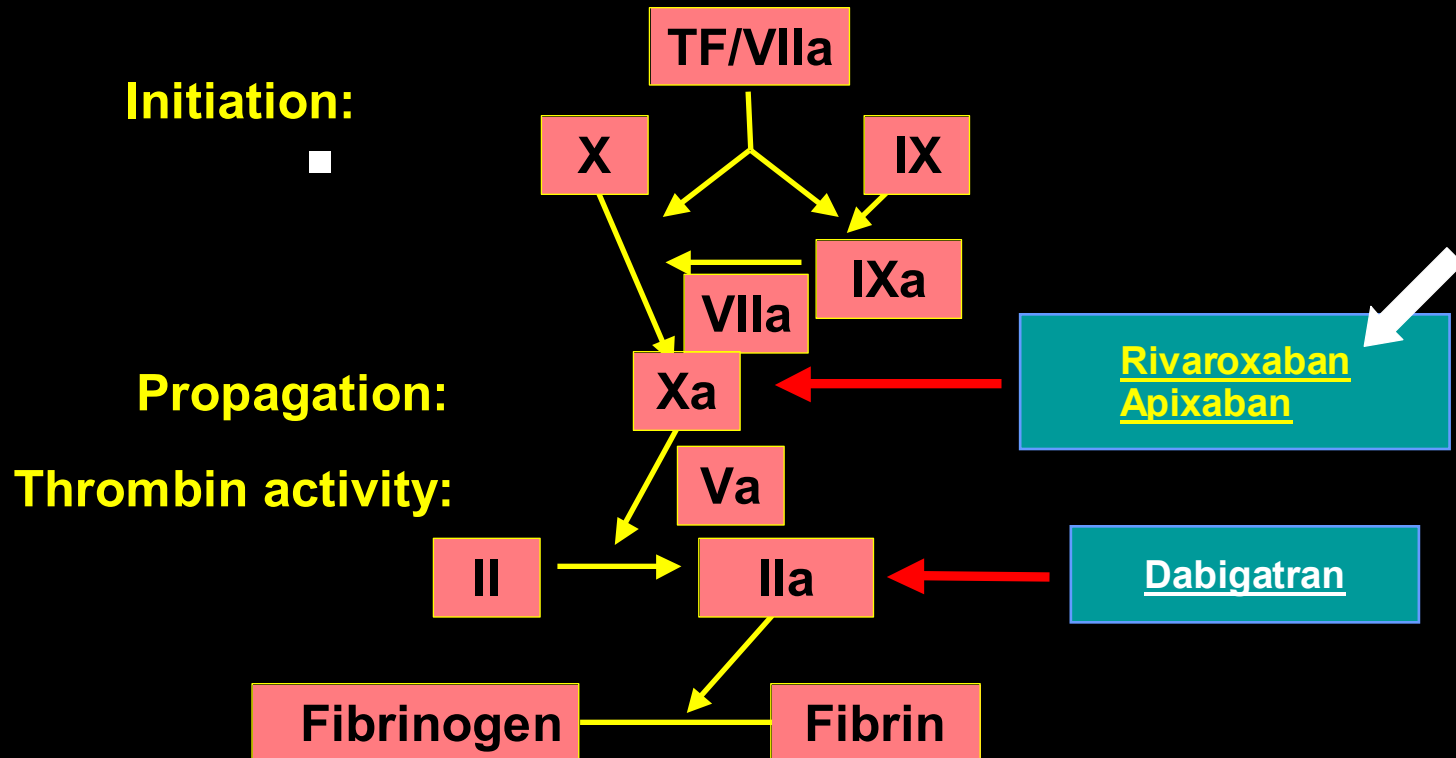


SCELTA DELLA DOSE

- **110 mg x 2= pazienti ad alto rischio di sanguinamento e a rischio relativamente basso di eventi tromboembolici**
- **150 mg x 2= pazienti ad alto rischio tromboembolico e a basso rischio emorragico**

THE NEW ORAL ANTICOAGULANTS

Coagulation cascade



RIVAROXABAN (INIBITORE DEL Xa) E FIBRILLAZIONE ATRIALE NON-VALVOLARE (AF) The ROCKET Study

- Tipo di studio: randomizzato, doppia cecità, più di 14.000 pazienti con AF
- Scopo dello studio: dimostrare la non inferiorità di 20 mg rivaroxaban (singola dose giornaliera) paragonato con warfarin nella prevenzione dell'ictus e di altre embolie sistemiche non SNC

American Heart Association (AHA), Chicago, Nov 15, 2010, Abstract

THE ROCKET STUDY

Risultati



American Heart Association (AHA), Chicago, Nov 15, 2010, Abstract

THE ROCKET STUDY

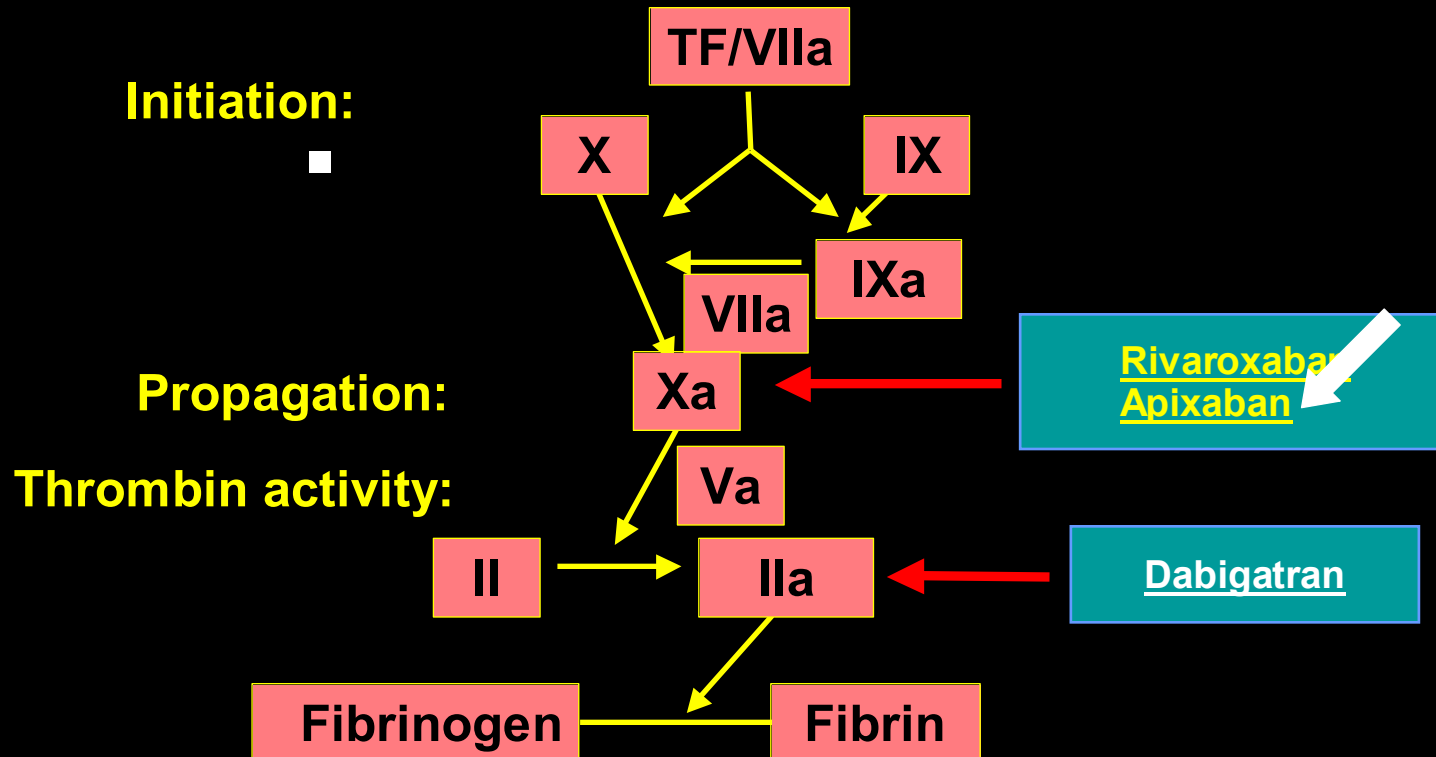
Risultati

- **Rivaroxaban è risultato non-inferiore a warfarin (Intention-to-treat: 2.12% vs 2.42%) nella frequenza di ictus e embolie sistemiche non SNC**
- **Rivaroxaban è risultato superiore nella popolazione “on treatment” (1.70% vs 2.15; p=0.015)**
- **Simile complessivamente la frequenza di emorragie**
- **Rivaroxaban determina meno emorragie cerebrali (HR=0.67, CI 0.47-0.94, p=0.019)**

American Heart Association (AHA), Chicago, Nov 15, 2010, Abstract

THE NEW ORAL ANTICOAGULANTS

Coagulation cascade



AVERROES

Apixaban (5 mg bid) vs ASA (324 mg day)

- **In patients with atrial fibrillation, apixaban reduces the relative risk of stroke and systemic embolism to 0.46 (CI 0.33-0.54, $p < 0001$)**
- **No significant difference for bleeding complications**

NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI

PRO

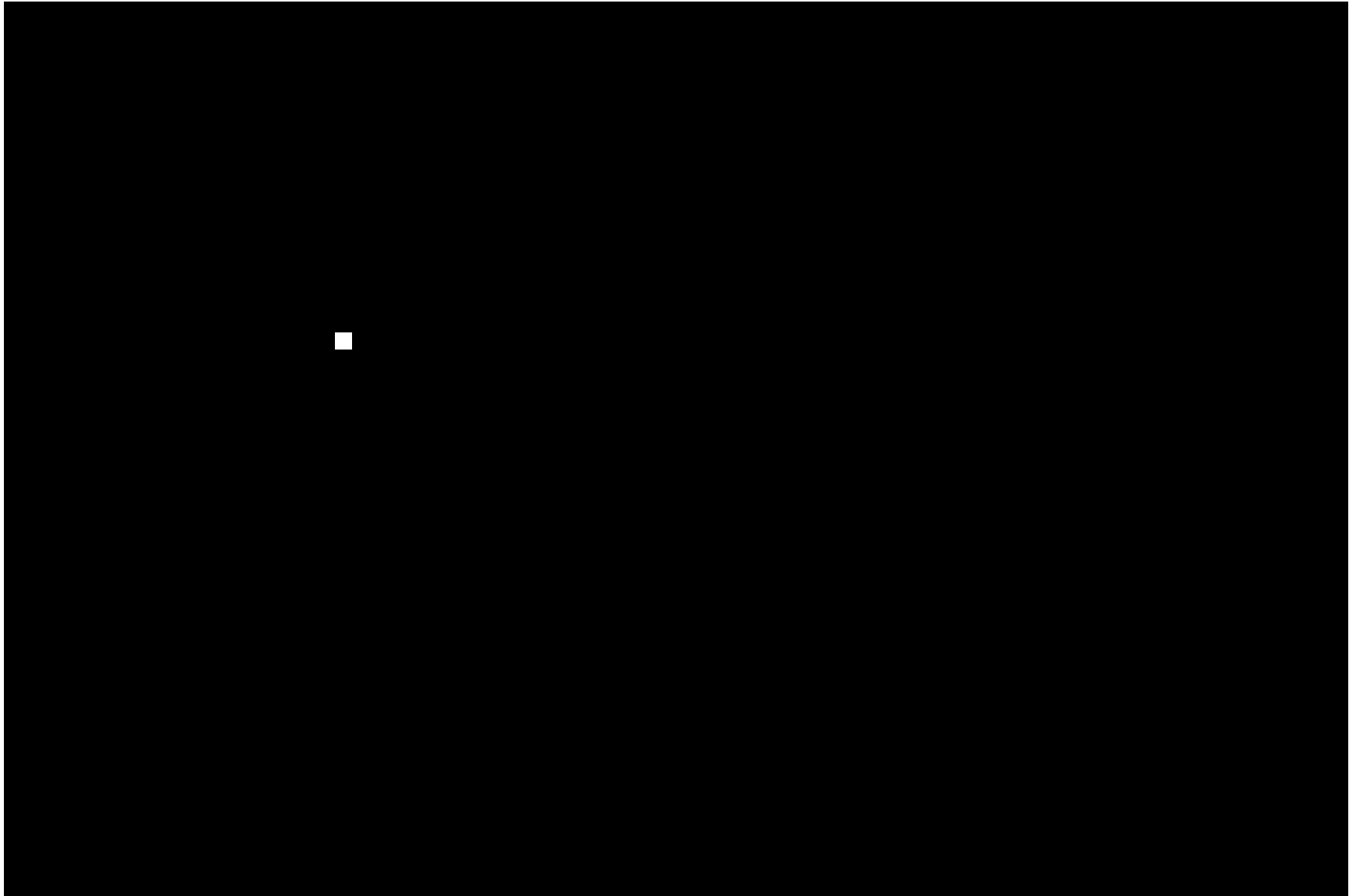
- **Non necessario monitoraggio di laboratorio**
 -
- **Rapido sviluppo dell'effetto anticoagulante**
- **Minima interazione con cibo e farmaci**
- **Somministrazione via orale**

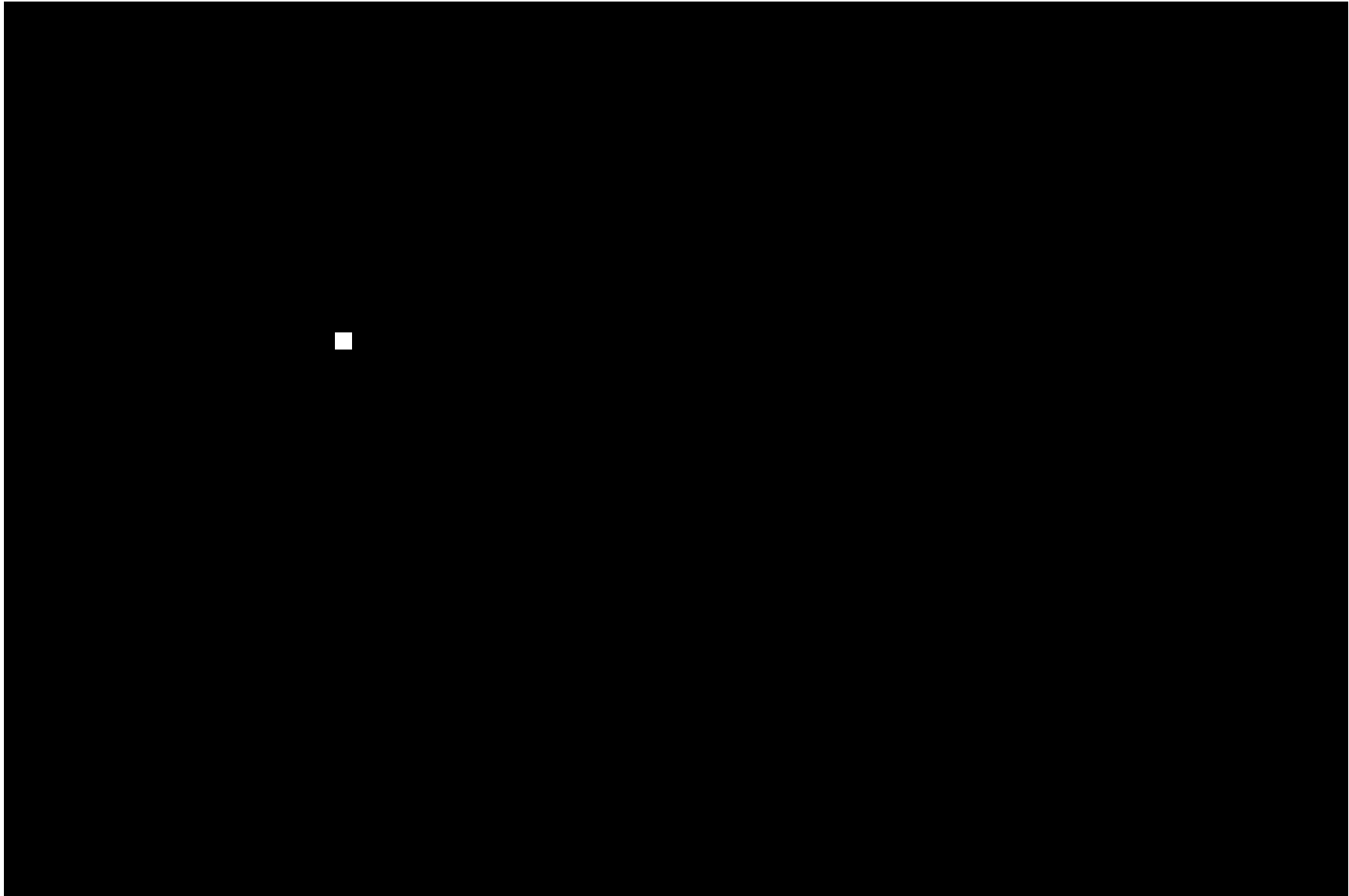
NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI: CONTRO

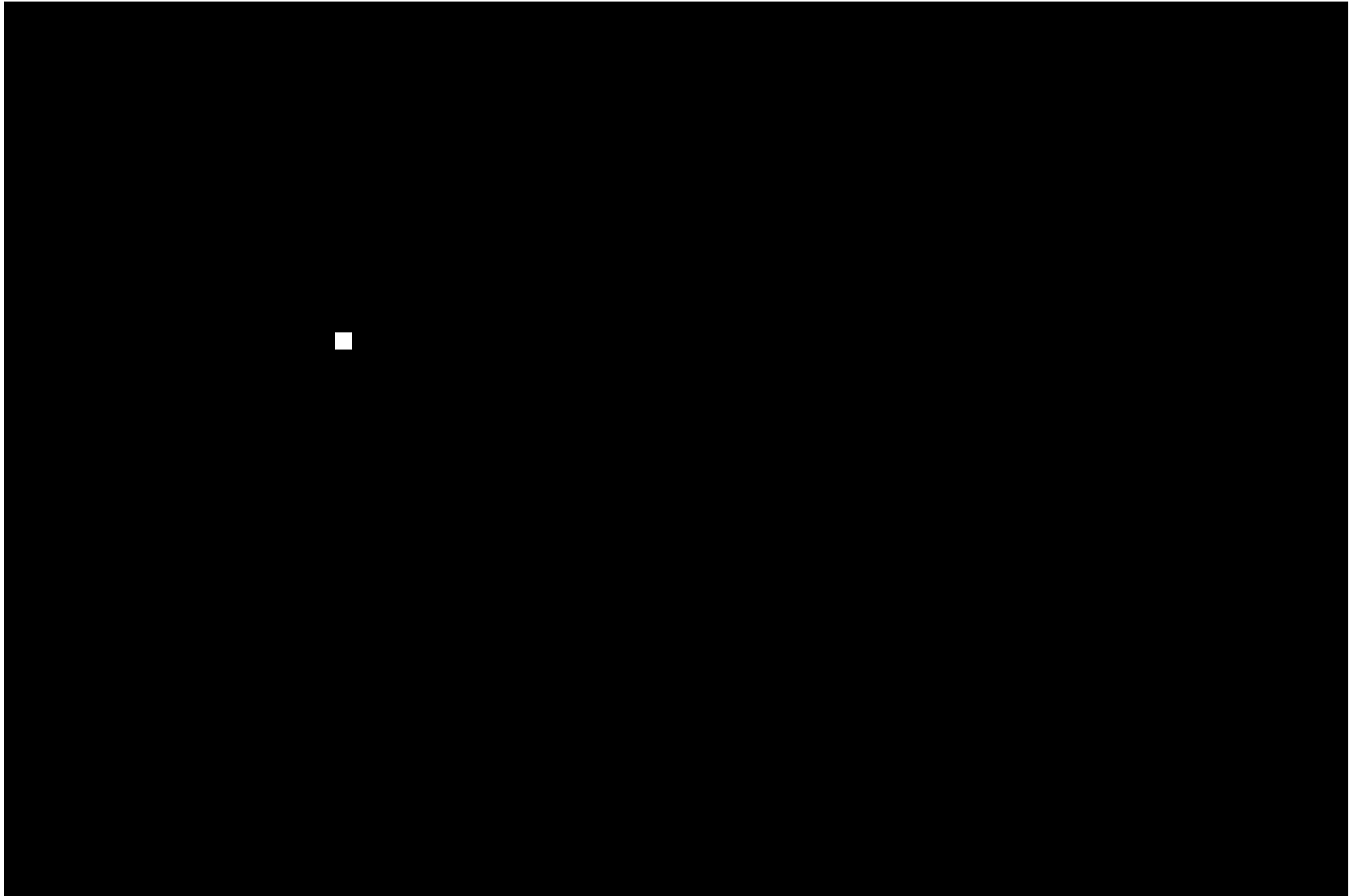
- **Mancanza di antidoti**
- **Difficoltosa valutazione della compliance**
- **Ridotta coscienza da parte dei pazienti dei rischi emorragici**
- **Rischio di loro auto-aggiustamento della dose**

CONCLUSIONI

- **Inibitori diretti della trombina: una rivoluzione terapeutica?**
 -
- **Rispondo affermativamente, anche se in maniera del tutto preliminare perché i dati disponibili dai trials necessitano conferma nella pratica clinica**







DABIGATRAN ETEXILATO

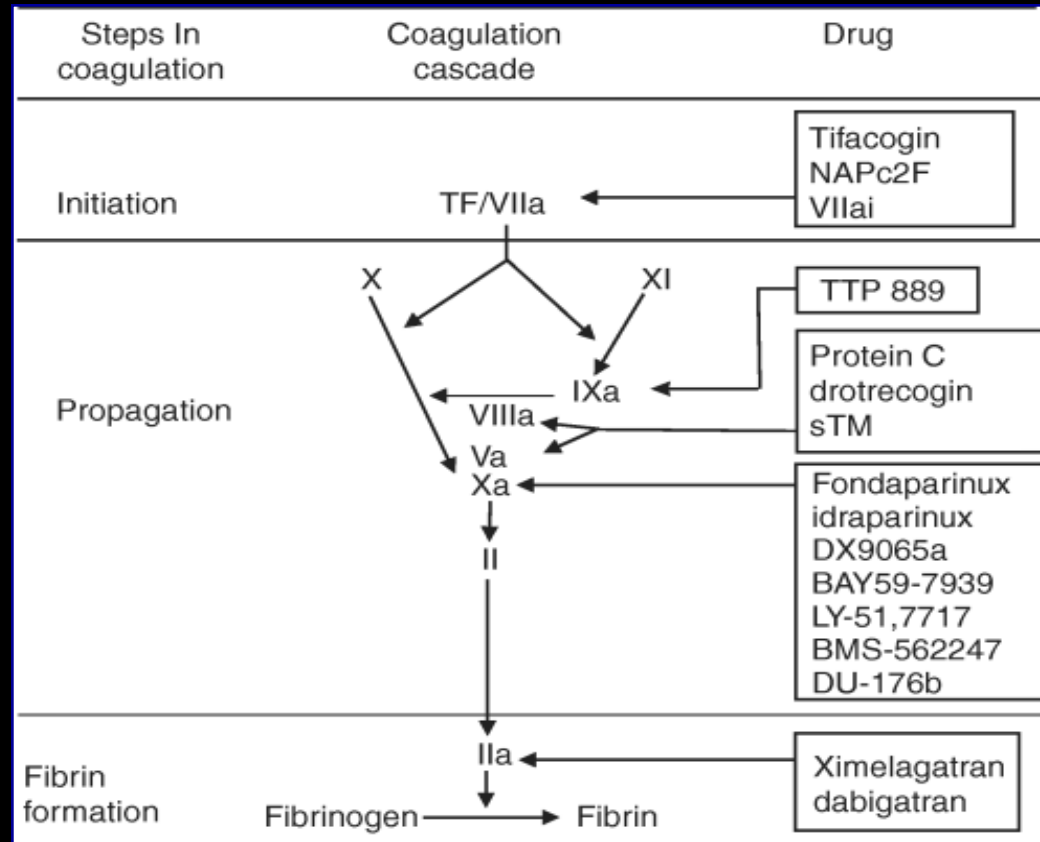
Vantaggi nella pratica clinico

- **Somministrazione orale a dose fissa**
- **Effetto anticoagulante prevedibile**
- **Nessuna interazione con alimenti**
- **Basso potenziale di interazione farmacologiche (non interagendo con il CYP450)**
- **Non necessita di monitoraggio della coagulazione o della conta piastrinica**

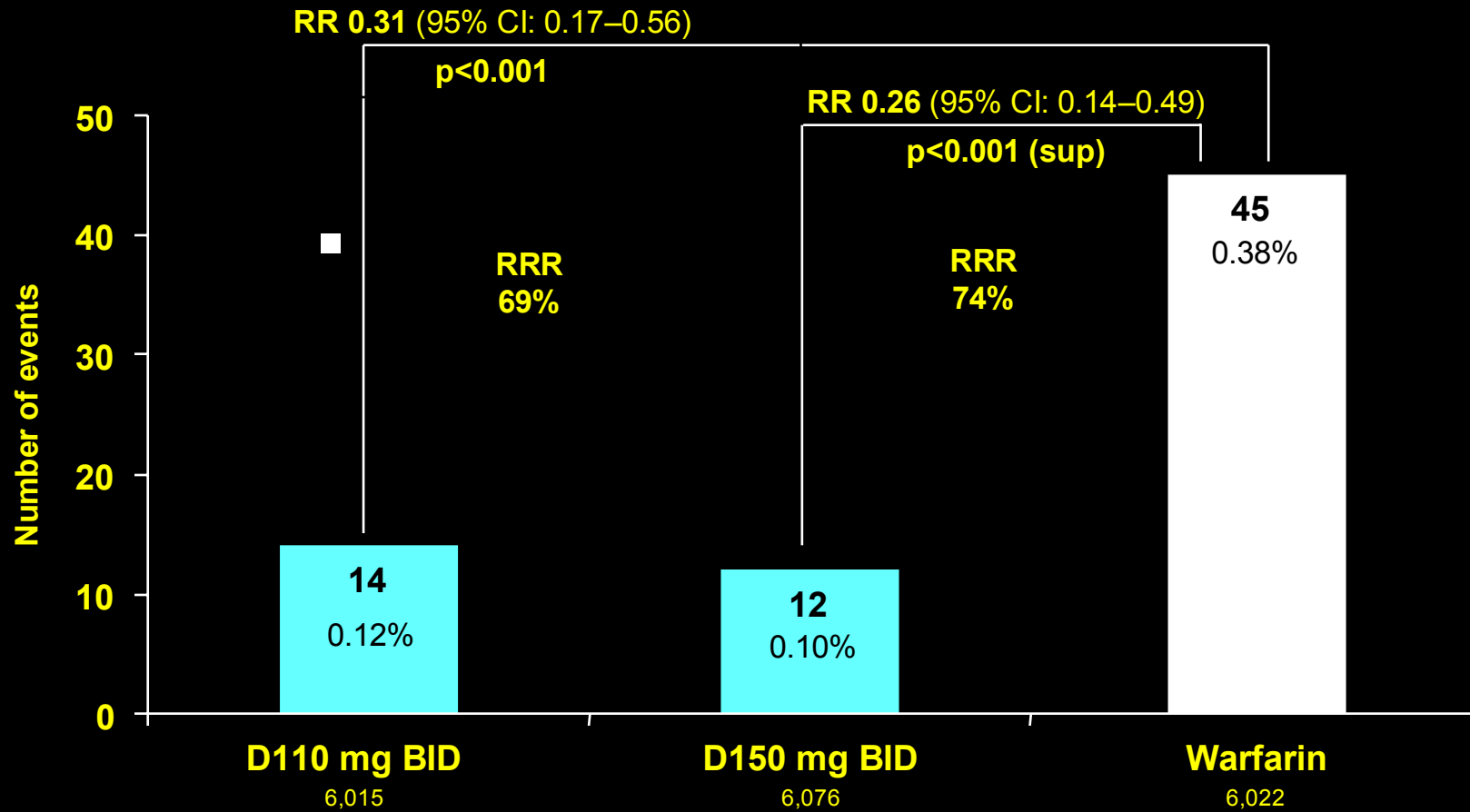
RAGIONI PER L'ATTUALE INADEGUATEZZA DELLA TROMBOPROFILASSI NELLA FA

- **In Italia, solo il 25% dei pazienti è seguito in maniera adeguata nei centri TAO.**
- **Almeno il 22% dei pazienti richiede assistenza per effettuare le visite per il monitoraggio INR (le visite durano almeno 58 minuti, a cui si devono sommare i costi e tempi di trasporto)**
- **Questi disagi comportano spesso una bassa aderenza alla terapia, uno scarso controllo dell'INR, e risultati clinici scoraggianti**

NEW ANTICOAGULANTS AND THEIR TARGETS IN THE COAGULATION PATHWAY



HEMORRHAGIC STROKE



SAFETY OUTCOMES ACCORDING TO TREATMENT GROUP

Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	no. of patients		no. of patients		no. of patients		Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
	%/yr	%/yr	%/yr	%/yr	%/yr	%/yr						
MAJOR BLEEDING	322	2.71	375	3.11	397	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003	1.03 (0.81–1.07)	0.31	1.16 (1.00–1.34)	0.05
MINOR BLEEDING	1566	13.16	1787	14.84	1931	16.37	0.79 (0.74–0.84)	<0.001	0.91 (0.85–0.97)	0.005	1.16 (1.08–1.24)	<0.001
Major or minor bleeding	1740	14.62	1977	16.42	2142	18.15	0.78 (0.74–0.83)	<0.001	0.91 (0.86–0.97)	0.002	1.16 (1.09–1.23)	<0.001
Intracranial bleeding	27	0.23	36	0.30	87	0.74	0.31 (0.20–0.47)	<0.001	0.40 (0.27–0.60)	<0.001	1.32 (0.80–2.17)	0.28
Extracranial bleeding	299	2.51	342	2.84	315	2.67	0.94 (0.80–1.10)	0.45	1.07 (0.92–1.25)	0.38	1.14 (0.97–1.33)	0.11
Net clinical benefit outcome†	844	7.09	832	6.91	901	7.64	0.92 (0.84–1.02)	0.10	0.91 (0.82–1.00)	0.04	0.98 (0.89–1.08)	0.66

* Data are shown for all patients who had at least one event. All analyses were based on the time to the first event. Hemorrhagic stroke was a subcategory of stroke in the efficacy analysis and in the safety analysis is also counted as major, life-threatening bleeding and as part of intracranial bleeding.

† Gastrointestinal bleeding could be life threatening or non-life threatening.

‡ The net clinical benefit outcome was the composite of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, death, or major bleeding.

DABIGATRAN VERSUS WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

- Randomized trial comparing the use of dabigatran, at doses of 110 mg twice daily or 150 mg twice daily, with warfarin in 18,113 patients who had atrial fibrillation

Outcomes

- The primary study outcome was stroke or systemic embolism
- The primary safety outcome was major hemorrhage
- Secondary outcomes were stroke, systemic embolism and death
- Other outcomes were myocardial infarction, pulmonary embolism, transient ischemic attack and hospitalization

RE-LY® – INCLUSION CRITERIA

- 1) Documented atrial fibrillation and**
- 2) At least one additional risk factor for stroke:**
 - a) History of previous stroke, TIA or systemic embolism**
 - b) LVEF less than 40%**
 - c) Symptomatic Heart Failure, NYHA Class II or greater**
 - d) Age of 75 years or more**
 - e) Age of 65 years or more and one of the following additional risk factors: Diabetes mellitus, CAD or Hypertension**

RE-LY[®] – OUTCOME MEASURES

Primary efficacy endpoint	Secondary efficacy endpoints	Safety criteria include
<ul style="list-style-type: none"> • All stroke (ischaemic + haemorrhagic) and systemic embolism 	<ul style="list-style-type: none"> • All stroke (ischaemic + haemorrhagic) • Systemic embolism • All death 	<ul style="list-style-type: none"> • Bleeding events (major and minor)
	<ul style="list-style-type: none"> • All stroke (ischaemic + haemorrhagic) • Systemic embolism • Pulmonary embolism • Acute MI • Vascular death (incl. deaths from bleeding) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intracranial haemorrhage • Cerebral haemorrhage • Subdural haematoma • Subarachnoid haemorrhage
		<ul style="list-style-type: none"> • Elevations in liver enzymes or hepatic dysfunction

DABIGATRAN ETEXILATO

Caratteristiche

- **Pro-farmaco, convertito in dabigatran dopo rapido assorbimento**
- **Inibisce sia la trombina libera sia quella legata al coagulo**
- **Biodisponibilità ~6.5%**
- **Emivita 12-17 ore**
- **Escrezione renale ~85%**
- **Basso potenziale di legame con le proteine plasmatiche**
- **PK/PD* prevedibili e riproducibili, non influenzati dall'assunzione di alimenti**
- **Assenza di metabolizzazione da parte del Cyt P-450**

***PK/PD=farmacocinetica e farmacodinamica**

Sorbera LA et al. Dabigatran/Dabigatran Elexilate drugs of the future 2005; 30: 877-85
Biech S et al Drug Metab Dispo 2008; 36: 386-99

RE-LY summary results

110 mg dose versus warfarin

Comparable rates of stroke/systemic embolism

Statistically significant reduction in hemorrhagic stroke

Statistically significant reduction in major bleeding rates

Significant reduction in total bleed

150 mg dose v. warfarin

Statistically significant reduction in stroke/systemic embolism

Statically reduction in hemorrhagic stroke

Statically significant reduction in vascular mortality

Comparable rates of major bleeding rates

Significant reduction in total bleeds, life threatening bleeds and intracranial bleeds

Fibrillazione atriale con ≥ 1 fattore di rischio
Assenza di controindicazioni

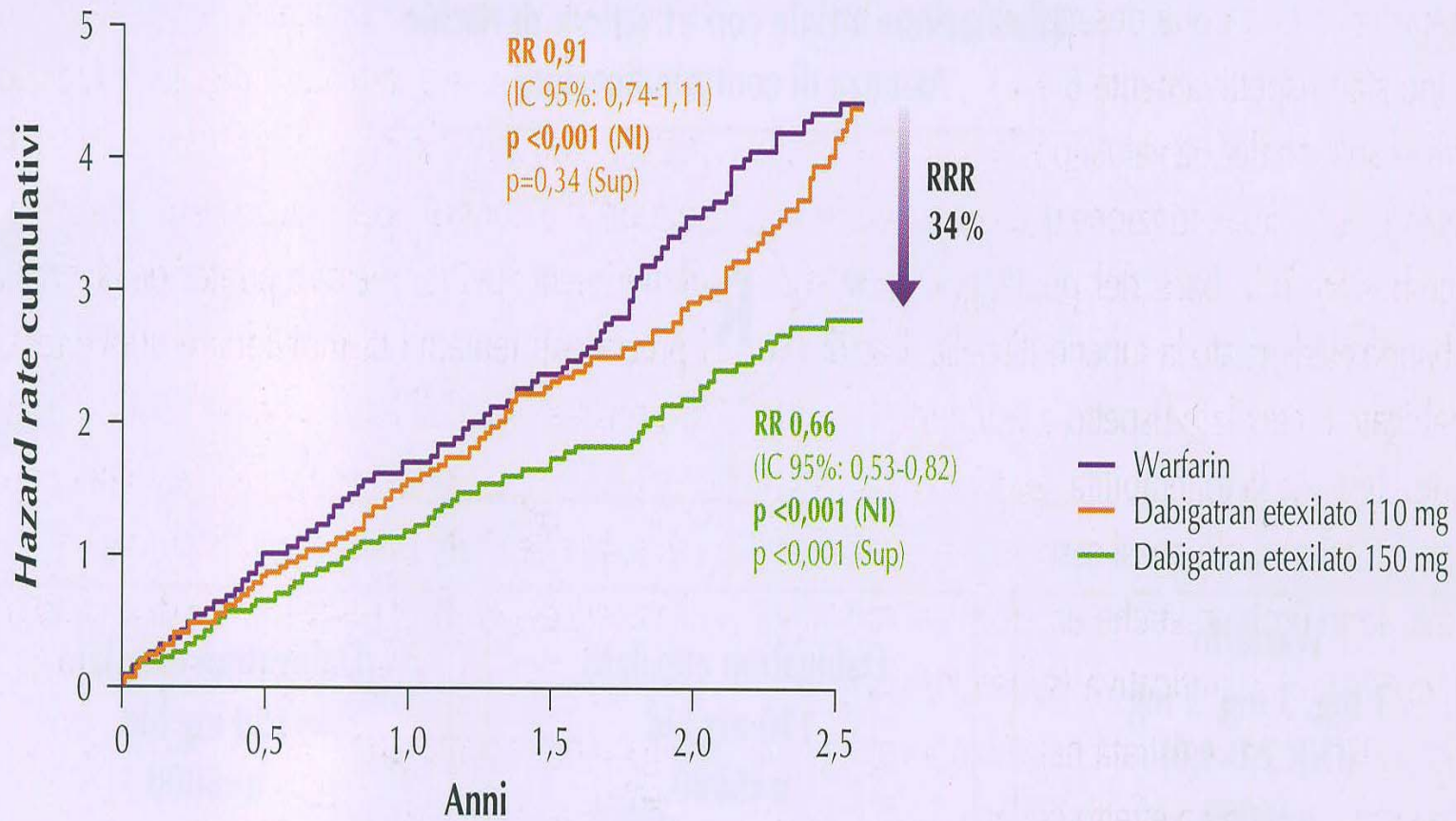
R

Warfarin
1 mg, 3 mg, 5 mg
(INR 2,0-3,0)
n=6000

Dabigatran etexilato
110 mg bid
n=6000

Dabigatran etexilato
150 mg bid
n=6000

- Obiettivo primario: dimostrare la non inferiorità di dabigatran etexilato rispetto a warfarin
- *Follow-up* minimo di 1 anno, massimo di 3 anni e medio di 2 anni



RR: rischio relativo; IC: intervallo di confidenza; NI: non inferiore; Sup: superiore

Tabella 1. Studio RE-LY: beneficio clinico netto

Caratteristica	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin	p 110 mg vs W	p 150 mg vs W
Numero di pazienti	6.015	6.076	6.022		
Beneficio clinico netto	7,09	6,91	7,64	0,10	0,04
<i>Stroke/SSE</i>	1,53	1,11	1,69	<0,001 (NI) 0,34 (Sup)	<0,001 (NI) <0,001 (Sup)
Morte	3,75	3,64	4,13	0,13	0,051
MBE	2,71	3,11	3,36	0,003	0,31
PE	0,12	0,15	0,09	0,56	0,21
MI	0,72	0,74	0,53	0,07	0,048

SSE: embolismo sistemico; MBE: evento emorragico maggiore; PE: embolia polmonare; MI: infarto miocardico

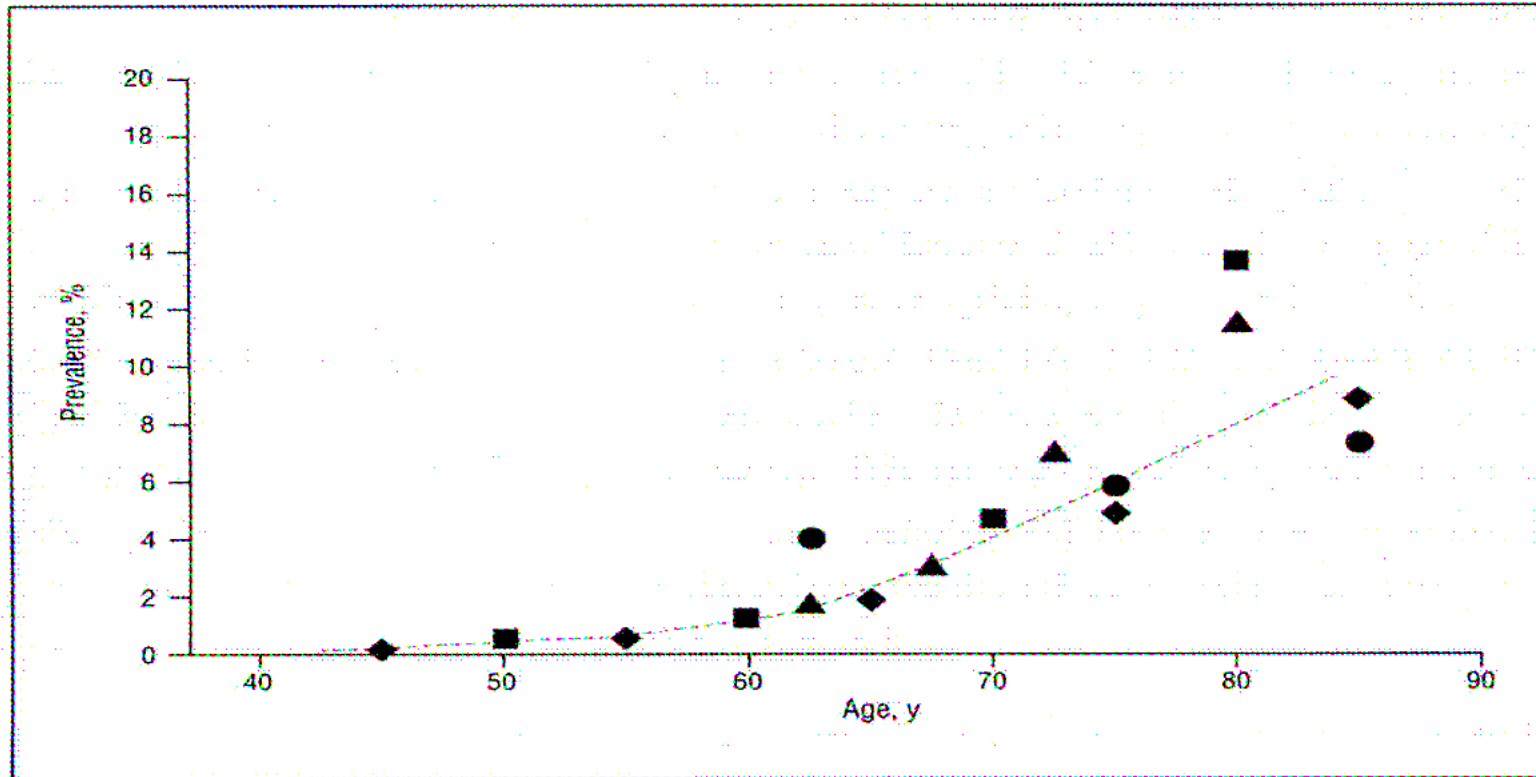
Tutti i dati rappresentano %/anno

EFFICACY OUTCOMES ACCORDING TO TREATMENT GROUP

Table 2. Efficacy Outcomes, According to Treatment Group.

Event	Dabigatran, 110 mg (N=6015)		Dabigatran, 150 mg (N=6076)		Warfarin (N=6022)		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	no. of patients	% /yr	no. of patients	% /yr	no. of patients	% /yr	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Stroke or systemic embolism*	182	1.53	134	1.11	199	1.69	0.91 (0.74–1.11)	<0.001 for noninferiority, 0.34	0.66 (0.53–0.82)	<0.001 for noninferiority, <0.001	0.73 (0.58–0.91)	0.005
Stroke	171	1.44	122	1.01	185	1.57	0.92 (0.74–1.13)	0.41	0.64 (0.51–0.81)	<0.001	0.70 (0.56–0.89)	0.003
Hemorrhagic	14	0.12	12	0.10	45	0.38	0.31 (0.17–0.56)	<0.001	0.26 (0.14–0.49)	<0.001	0.85 (0.39–1.83)	0.67
Ischemic or unspecified	159	1.34	111	0.92	142	1.20	1.11 (0.89–1.40)	0.35	0.76 (0.60–0.98)	0.03	0.69 (0.54–0.88)	0.002
Nondisabling stroke	60	0.50	44	0.37	69	0.58	0.86 (0.61–1.22)	0.40	0.62 (0.43–0.91)	0.01	0.72 (0.49–1.07)	0.10
Disabling or fatal stroke	112	0.94	80	0.66	118	1.00	0.94 (0.73–1.22)	0.65	0.66 (0.50–0.88)	0.005	0.70 (0.53–0.94)	0.02
MYOCARDIAL INFARCTION	86	0.72	89	0.74	63	0.53	1.35 (0.98–1.87)	0.07	1.38 (1.00–1.91)	0.048	1.02 (0.76–1.38)	0.88
Pulmonary embolism	14	0.12	18	0.15	11	0.09	1.26 (0.57–2.78)	0.56	1.61 (0.76–3.42)	0.21	1.27 (0.63–2.56)	0.50
Hospitalization	2311	19.4	2430	20.2	2458	20.8	0.92 (0.87–0.97)	0.003	0.97 (0.92–1.03)	0.34	1.06 (1.00–1.12)	0.04
Death from vascular causes	289	2.43	274	2.28	317	2.69	0.90 (0.77–1.06)	0.21	0.85 (0.72–0.99)	0.04	0.94 (0.79–1.11)	0.44
Death from any cause	446	3.75	438	3.64	487	4.13	0.91 (0.80–1.03)	0.13	0.88 (0.77–1.00)	0.051	0.97 (0.85–1.11)	0.66

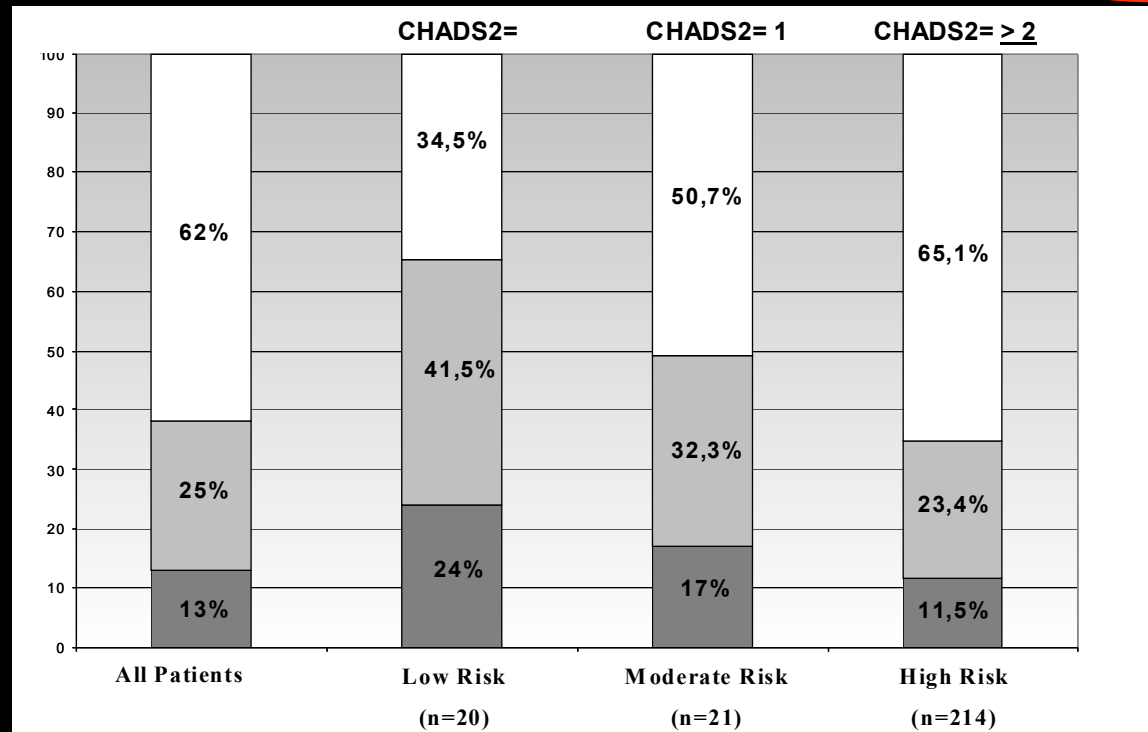
La prevalenza della FA aumenta da meno di 1% in persone di età inferiore a 60 anni fino a 10% o più oltre gli 80 anni



Prevalence of atrial fibrillation at various ages

- **↑ incidenza di AMI: possibile attivazione piastrinica da dabigatran?**
- **↑ efficacia del warfarin in questa malattia?**

UNDERUSE OF WARFARIN AND RELATED ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN ITALY



Open boxes: anticoagulants; gray boxes: aspirin; black boxes: no treatment.



PROGETTO REPOSI

**Registro dei pazienti per lo studio
delle polipatologie e politerapie
in reparti della Società Italiana di
Medicina Interna (SIMI)**



REGISTRO REPOSI

Uso subottimale della terapia anticoagulante nella FA

- **53%: nessun trattamento**
- **34%: antiplastrinici**
- **13%: anticoagulanti**

Marcucci et al, Eur J Intern Med, 2010

RE-LY[®] – SUMMARY RESULTS

110 mg x2 vs. warfarin

- Comparable rates of stroke/systemic embolism **SIMILAR EFFICACY**
- Significant reduction in hemorrhagic stroke
- Significant reduction in major bleeding **LESS BLEED**
- Significant reduction in total bleeds, life threatening bleeds and intracranial bleeds

150 mg x2 vs. warfarin

- Significant reduction in stroke/systemic embolism **GREATER EFFICACY**
- Significant reduction in hemorrhagic stroke
- Comparable rates of major bleeding **SIMILAR BLEED**
- Significant reduction in total bleeds, life threatening bleeds and intracranial bleeds

AVERROES

Apixaban vs ASA in atrial fibrillation Bleeding complications

Outcome	Apixaban annual rate	ASA annual rate	Api <u>vs</u> ASA P value
Major bleed	1.4	1.2	0.56
Clinical bleeding, non major	3.0	2.6	0.28
Intracranial bleeding	0.4	0.2	0.80