

**In che paziente oggi  
preferisco usare la warfarina**

*Marco Moia*

Centro Emofilia e Trombosi A. Bianchi Bonomi  
Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

*Vicenza, 12 ottobre 2016*

# Conflitto di interessi

- Onorari ricevuti come speaker o partecipazione ad advisory-boards
  - Bayer
  - Boheringer Ingelheim
  - Daiichi-Sankyo
  - IL Werfen

**Ma, per il warfarin,**

**Main sponsor,  
since 1987...**



*Delicção*  
DELICCSO

*Sprejudicção*  
SOLGINDICSO

*Deprecção*  
DEPLECSO

In January 2010 Giancarlo Agnelli asked me this outstanding questions:

Will warfarin still be in use in 2015 and why?



# Warfarin in 2015 ?

## *YES*

- Well monitored warfarin is probably as effective and safe as newer anticoagulants
- Compliance is constantly under control
- No long-term side effects (except for hemorrhages)
- A lot of clinical experience (antidotes, patients with co-morbidities...)
- Inexpensive (desirable for somebody...)

# Warfarin in 2015 ?

## **NO**

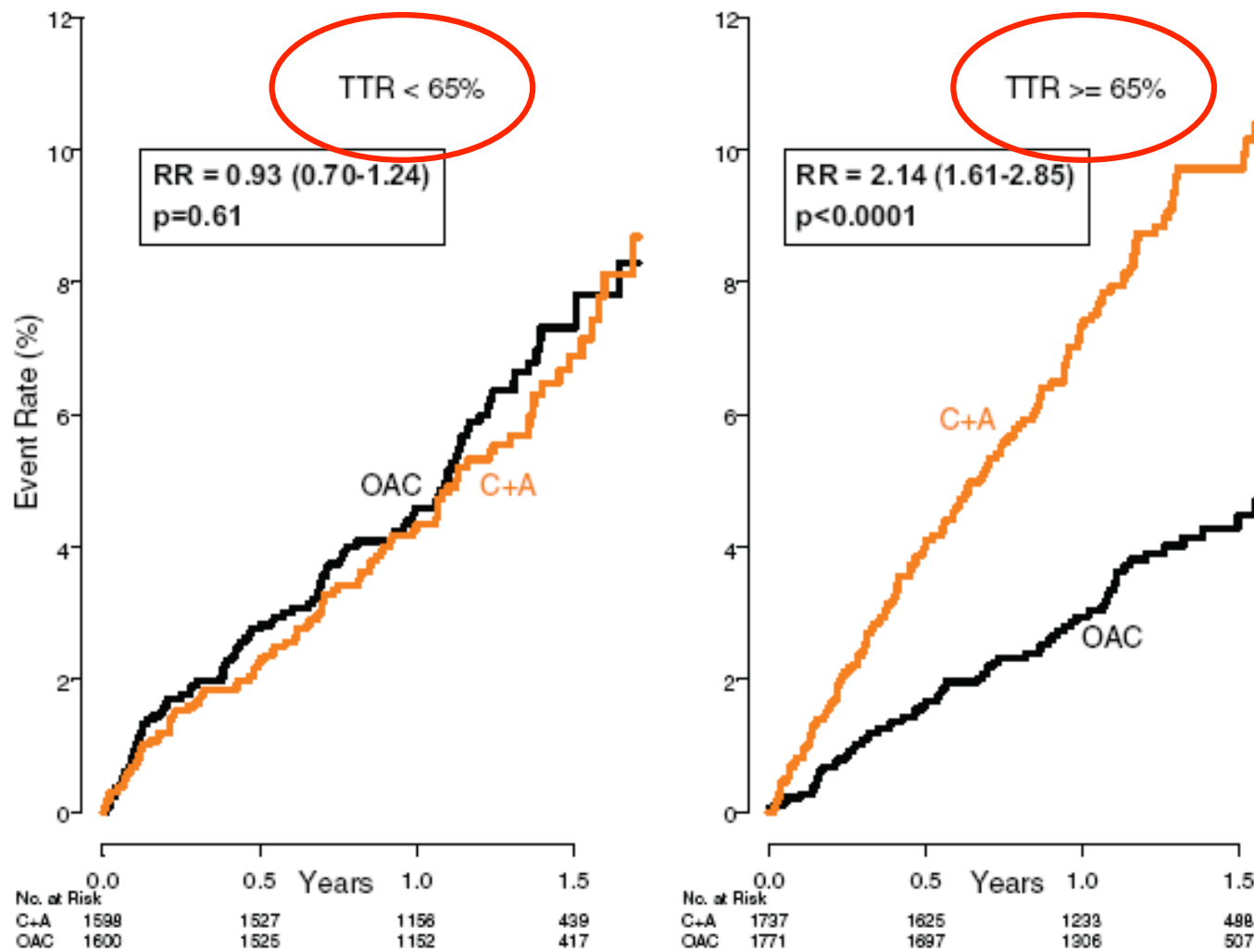
- Monitoring is (sometimes) complicated and expensive
- Slow start of the antithrombotic effect = complex bridging procedures needed
- Many interferences/interactions (drugs, food, hepatic or renal diseases...)
- Inexpensive (not desirable for somebody...)

**A very important issue in  
warfarin treatment**

The quality of treatment !



Cumulative risk of stroke, MI, systemic embolism, or vascular death for patients treated at centers with a **TTR below or above the study median (65%)**.



CA =  
Clopidogrel  
+ ASA

**Connolly SJ. Circulation. 2008;118:2029-2037 (ACTIVE W)**

---

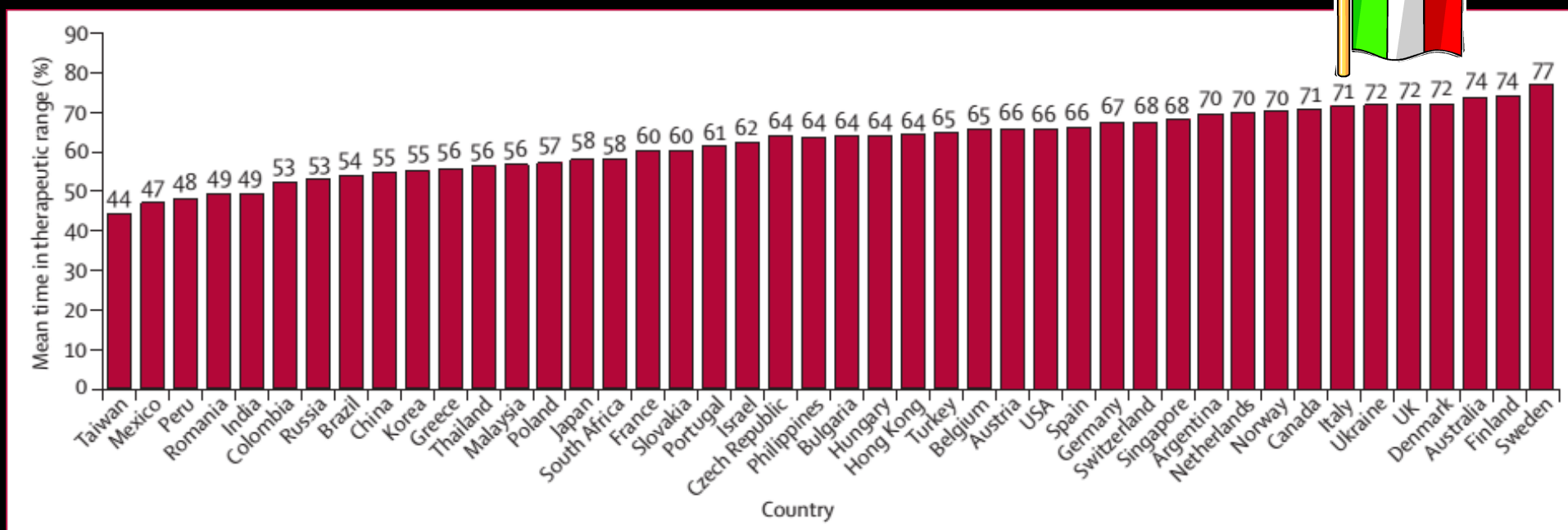
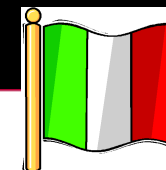
Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial



Lars Wallentin, Salim Yusuf, Michael D Ezekowitz, Marco Alings, Marcus Flathe, Maria Grazia Franzosi, Prem Pais, Antonio Dans, John Eikelboom, Jonas Oldgren, Janice Pogue, Paul A Reilly, Sean Yang, Stuart J Connolly, on behalf of the RE-LY investigators

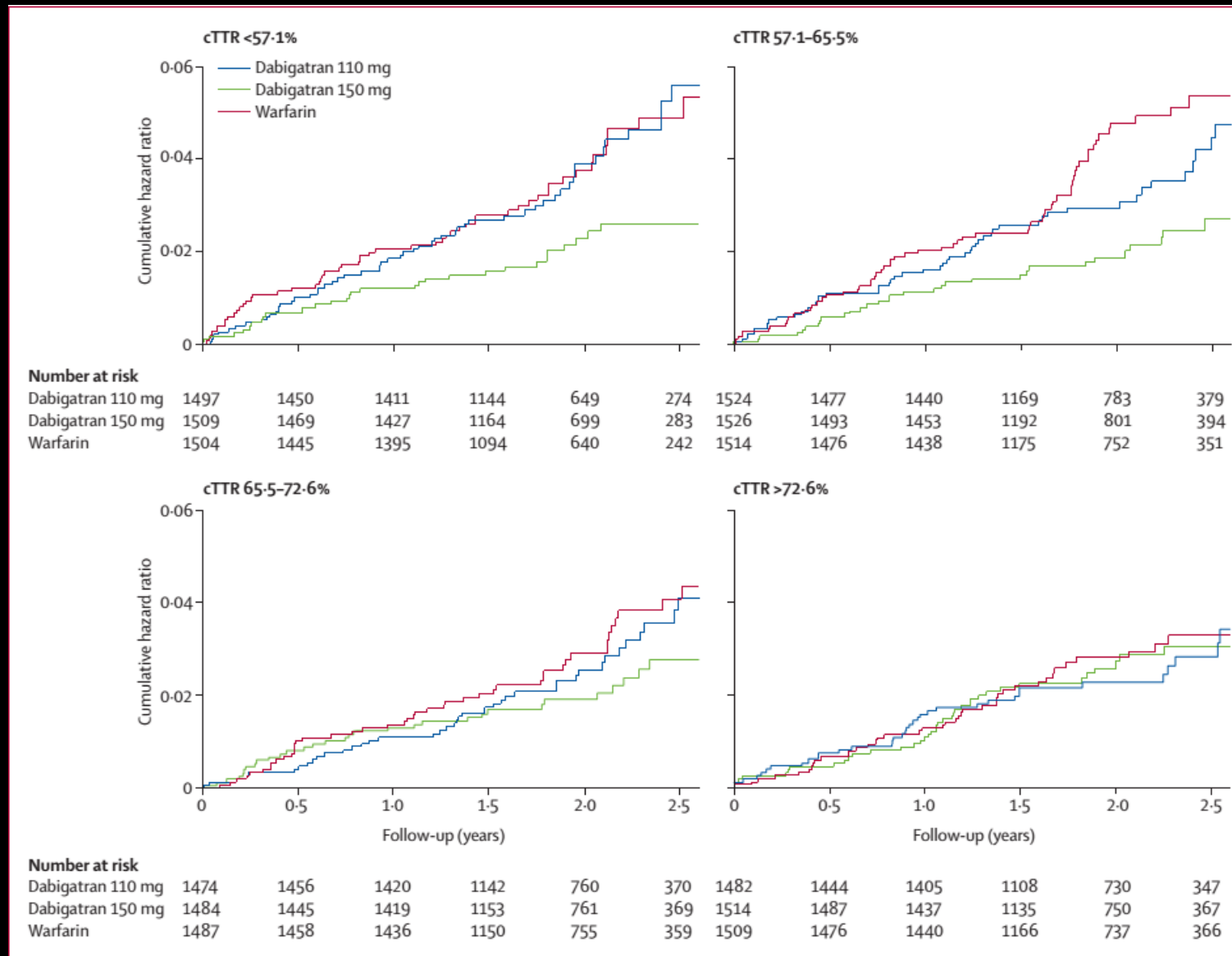
*Lancet 2010; 376: 975–83*

# Country distribution of mean time in therapeutic range in the RE-LY trial

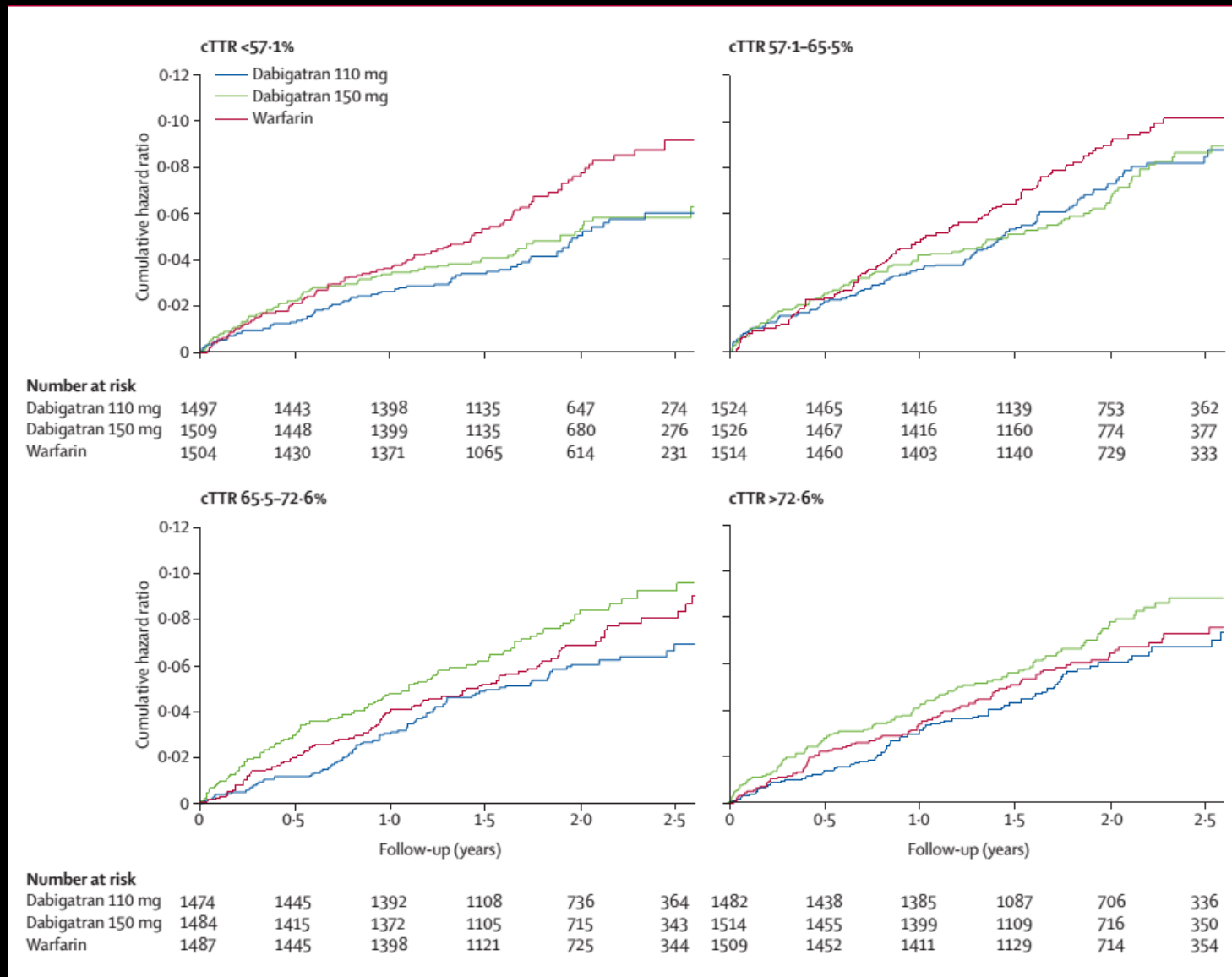


*Lancet 2010; 376: 975–83*

# Time to primary outcome in each quartile of centre's mean time in therapeutic range



# Time to major bleeding event in each quartile of centre's mean time in therapeutic range



# Conclusions

*Wallentin L et al, Lancet 2010; 376: 975–83*

- For all vascular events, non-haemorrhagic events, and mortality, advantages of dabigatran were greater at sites with poor INR control
- Overall, these results show that local standards of care affect the benefits of use of new treatment alternatives

EDITORIAL



## Can We Rely on RE-LY?

Brian F. Gage, M.D.

- ...patients already taking warfarin with excellent INR control have little to gain by switching to dabigatran



FEDERAZIONE  
CENTRI PER LA DIAGNOSI  
DELLA TROMBOSI E LA  
SORVEGLIANZA DELLE TERAPIE  
ANTITROMBOTICHE (FCSA)

www.fcsa.it

## PROGRAMMA DI CONTROLLO DELLA QUALITA' TERAPEUTICA

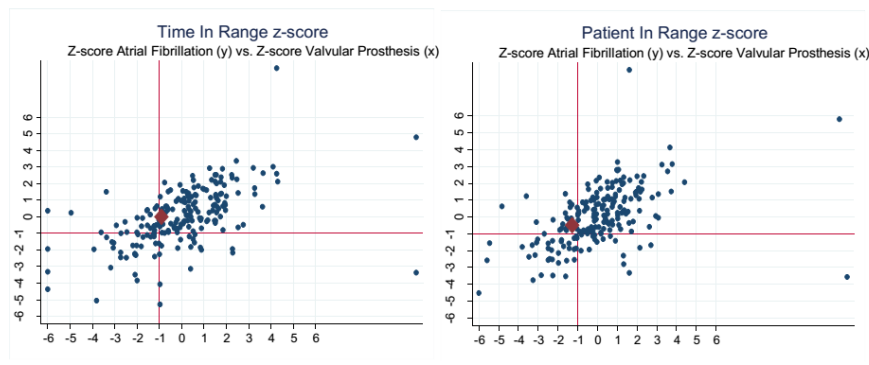
Periodo Gennaio 2013 - Dicembre 2013

### Riassunto dati per il Centro FCSA n. 80

CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI A. BIANCHI BONOMI FONDAZIONE IRCCS CA'  
GRANDA, OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO - MILANO

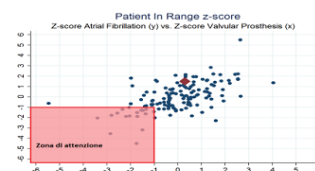
Software utilizzato: PARMA

47964 controlli	3269 Pazienti	2467,65	anni/paz.
Tutti i Centri		Vostro Centro	
INR medio:	2,47	2,43	
Intervallo medio (giorni):	19,21	21,33	
% in range:	59,00%	58,08%	z = -0,30
% tempo in range:	67,89%	68,18%	z = 0,10
% tempo in range pazienti con FA:	68,29%	68,88%	



### Legenda

% in range: Percentuale dei controlli in range  
% tempo in range: Percentuale giorni trascorsi in range  
indice z: distanza standardizzata dalla media  
z>0 risultato molto buono;  
-1<z<0 risultato soddisfacente;  
z<-1 risultato da rivalutare







**FLUSSO DI LAVORO**

**TERAPIA AVK**

- Con appuntamento 39
- Accettati
- Con risultato
- Con prescrizione
- Validati 9
- Consegnati 172

**ANTICOAGULANTI DIRETTI**

- Con appuntamento 1
- Accettati
- Con prescrizione
- Validati
- Consegnati 4

**RICOVERATI**

- Tutti
- In attesa
- Accettati
- Da validare
- Validati
- Consegnati

**PANNELLO DI CONTROLLO**

- Statistiche
- Monitoraggio server

Statistiche/Liste

TTR per centro

**Filtro**

Centro di: Paziente Centro TAO: Includi gerar...

Famiglia di farmaco:

Famiglia diagnosi: CARDIOPATIA FIBRILLAZIONE ATRIALE CRONICA

Classificazioni:  Validata da:

Da: 11/11/2014 A: 11/11/2015

Numero minimo di giorni per calcolare il TTR: 60 Numero massimo di giorni fra due visite per ...: 60

Controlli da escludere dopo inizio TP: 0 Controlli da escludere dopo fine ricovero: 0

Controlli da escludere dopo evento clinico: 0 Controlli da escludere dopo farmaco interfere...: 0

Escludere controlli eseguiti dopo N giorni dal...: 30 Escludere controlli eseguiti dopo N giorni dal...: 0

Escludere controlli eseguiti dopo N giorni do...: 0 Escludere controlli eseguiti dopo N giorni do...: 0

Tipo di range: Range INR

Percentuale modifica range: 0

Modifica Range delta: 0

Escludere visite durante farmaco interferente:

Centro TAO	TTR (sotto, entro, sopra...)	Numero di pazienti	Numero di terapie	Giorni in terapia
Policlinico Milano	16% - 72% - 12%	1162	18552	365085
<b>Totale</b>	<b>16% - 72% - 12%</b>	<b>1162</b>	<b>18552</b>	<b>365085</b>

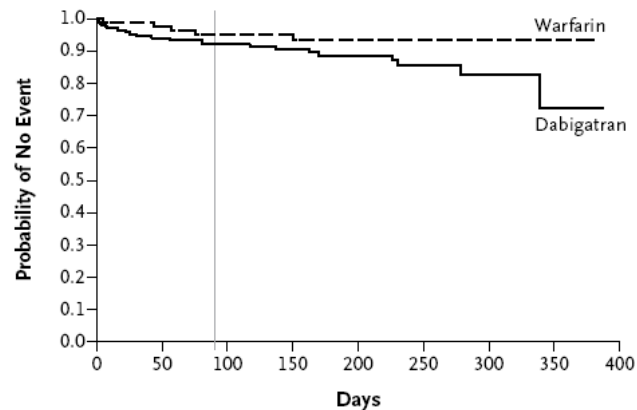
# **In quali pazienti preferisco oggi iniziare una terapia con cumarinici**

- Protesi valvolari cardiache meccaniche

# Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves

*Eikelboom JW et al, N Eng J Med, September 2013*

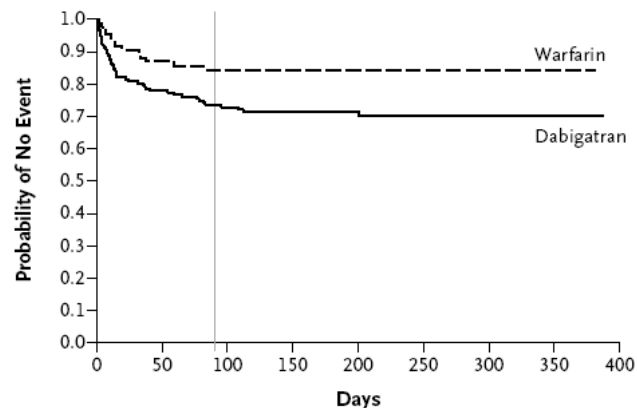
**A First Thromboembolic Event**



**No. at Risk**

Dabigatran	168	156	126	108	73	44	15	7
Warfarin	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

## Conclusioni

...nessun beneficio ed un eccesso di rischio nei pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche.

# In quali pazienti preferisco oggi iniziare una terapia con cumarinici

- Protesi valvolari cardiache meccaniche
- Controindicazioni ai DOAC (grave deficit di funzione renale, piastrinopenia, cirrosi)
- Con APS catastrofica

# **In quali pazienti preferisco oggi iniziare una terapia con cumarinici (ma vorrei non farlo domani)**

- Con TEV ed età < 18 anni
- Con doppia antiaggregazione
- Con APS
- Trombosi venose viscerali (porto-cavali, sovraepatiche)
- Trombosi venose cerebrali

# **In quali pazienti preferisco oggi continuare una terapia con cumarinici**

- Nei pazienti elencati prima
- Nei pazienti con elevato TTR (>70%), a patto che possano e vogliano proseguirla
- In pazienti “speciali”

# Warfarin forever ?

RMA GTS - ANTHEMAWEB - v.1

ParmaGTS

GIUSEPPE [REDACTED] ID - 3803674

barison

Per : Nominativo

BRSGPP10D30B848D

Data inizio TP: 19/08/2001    Durata terapia: Sine die    **TROMBOSI VENOSA PROFONDA**

Farmaco: Coumadin 5mg    Range INR: 2-3 (2,5)

Classificazione: Centro TAO    Inizio terapia:

Centro: Policlinico Milano

**Storico**

Data	INR	Dose sett.	1° gio...	Giornali...	Appunta...	Alg	Commenti	Fiala	Nominativo	Centro TAO	F
21/08/15 15:18	2,08	17,5			18/09/2015	PS			Braham , Simon	Policlinico...	2
24/07/15 14:53	2,46	17,5			21/08/2015	OK			Braham , Simon	Policlinico...	2
26/06/15 14:56	2,13	17,5			24/07/2015	OK			Braham , Simon	Policlinico...	2
29/05/15 15:14	2,2	17,5			26/06/2015	OK			Braham , Simon	Policlinico...	2

Terapia validata da Moia , Marco (18/09/2015 14:48)

TTR: 31% 69%    Rischio:    CHADS2: -    CHADS-VASc: -    HAS-BLED: -

INR: 1,87    Data: 18/09/2015 14:50

Dose: 17,5 PS18.75 Coumadin 5mg    Dose giornalier

Ripartizione: Lun 2 Mer 2 Gio 2 Ven 2 Sab 2 Dom 2    1° gior... 3

Appuntame... 09/10/2015 Policlinico Milano    12.00-14.30

Confidenziale

Commento

**Notifica**

- Impegnativa esaurita
- INR fuori range
- Paziente non atteso in data odierna

Terapia    Accettazione    Questionario    Altri risultati    Esami richiesti    Risultato analitico

Schermo...    Paziente    Prog. terapeutico    Accettazione    Altro...    Valida&Stampa    Stampa    Esci

Referti    Ammi

Chiedimi qualcosa

Windows taskbar: Chiedimi qualcosa, File Explorer, Edge, Home, Mail, Start, Chrome, Edge, S, ParmaGTS, PowerPoint, System tray icons.

# Warfarin forever !

RMA GTS - ANTHEMAWEB - v.1

ParmaGTS

GIUSEPPE 30/04/1910 (105 anni)  
ID - 3803674

barison

Per : Nominativo

BRSGPP10D30B848D

Data inizio TP: 19/08/2001  
Durata terapia: Sine die  
Farmaco: Coumadin 5mg  
Range INR: 2-3 (2,5)  
Classificazione: Centro TAO  
Inizio terapia:  
Centro: Policlinico Milano

TROMBOSI VENOSA PROFONDA

FLUSSO DI LAVORO  
15.51

TERAPIA AVK

- Con appuntamenti
- Accettati
- Con risultato
- Con prescrizione
- Validati
- Consegnati

ANTICOAGULANTI DI

- Con appuntamenti
- Accettati
- Con prescrizione
- Validati
- Consegnati

RICOVERATI

- Tutti
- In attesa
- Accettati
- Da validare
- Validati
- Consegnati

PANNELLO DI CONTR

- Statistiche
- Monitoraggio serv

Storico

Data	INR	Dose sett.	1° gio...	Giornali...	Appunta...	Alg	Commenti	Fiala	Nominativo	Centro TAO	F
21/08/15 15:18	2,08	17,5			18/09/2015	PS			Braham , Simon	Policlinico...	2
24/07/15 14:53	2,46	17,5			21/08/2015	OK			Braham , Simon	Policlinico...	2
26/06/15 14:56	2,13	17,5			24/07/2015	OK			Braham , Simon	Policlinico...	2
29/05/15 15:14	2,2	17,5			26/06/2015	OK			Braham , Simon	Policlinico...	2

Terapia validata da Moia , Marco (18/09/2015 14:48)

TTR: 31% 69% Rischio: CHADS2: - CHADS-VASc: - HAS-BLED: -

INR: 1,87 Data: 18/09/2015 14:50

Dose: 17,5 PS18.75 Coumadin 5mg Dose giornalier

Ripartizione: Lun 2 Mer 2 Gio 2 Ven 2 Sab 2 Dom 2 1° gior... 3

Appuntame... 09/10/2015 Policlinico Milano 12.00-14.30

Confidenziale

Commento

Notifica

- Impegnativa esaurita
- INR fuori range
- Paziente non atteso in data odierna

Terapia Accettazione Questionario Altri risultati Esami richiesti Risultato analitico

Schermo... Paziente Prog. terapeutico Accettazione Altro... Valida&Stampa Stampa Esci

Referti Ammi

Chiedimi qualcosa

Windows taskbar icons: File Explorer, Mail, Home, Edge, Chrome, S, Recycle Bin, PowerPoint



# **Pregi della terapia con AVK, se ben gestita**

- Elevata efficacia
- Buona sicurezza
- Basso costo per la sanità
  
- L'uso di coagulometri portatili (POC) può minimizzare i disagi dei controlli

## Warfarin

Geoffrey A Don

Whatever happens, there is a high probability that the days of warfarin are numbered

Where next?

The place of these new drugs in AF needs to be established. In the short term, dabigatran and ximelagatran will replace warfarin in patients for whom there is evidence of a favourable risk-to-benefit ratio. The target population consists of patients with AF plus at least one risk factor. More information about the effect of raising the INR on thrombotic events will probably not be available until phase IV studies are completed. Combination antiplatelet drugs need to be tested further—perhaps even triple therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole—if the results of ACTI are encouraging. The place of surgical procedures and devices to control rhythm and prevent stroke is unclear. Whatever happens, there is a high probability that the days of warfarin are numbered.

*Lancet Neurol.*  
**2004;3:305-8**

**Days since that paper:**

4.380



***“ The reports of my death  
have been greatly  
exaggerated.”***

*Mark Twain*