



Escuela de Verano
Medicina Interna

Ronda, Málaga
Palacio de Congresos
Convento de Santo Domingo
29Junio/2Julio_2011

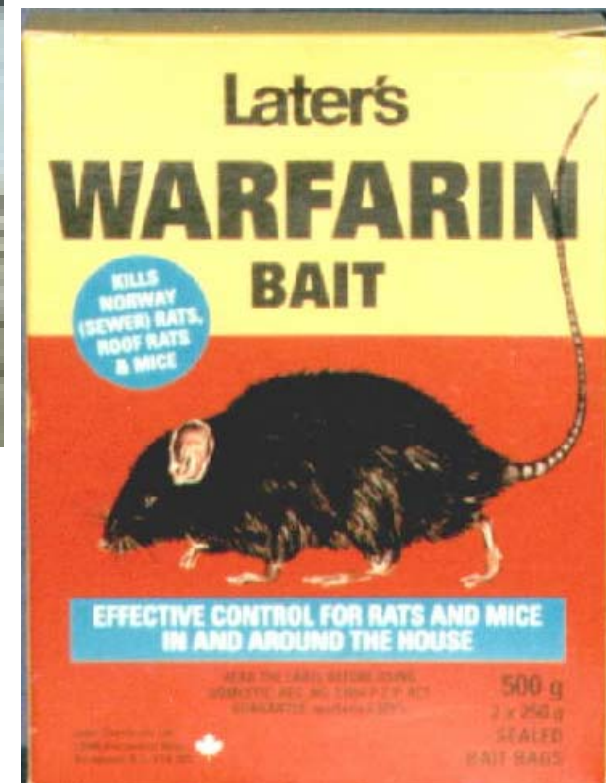
NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

A. RIERA MESTRE
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE



1. LIMITACIONES de AVK
2. NUEVOS ACO
 1. EVIDENCIA CIENTIFICA (ECR)
3. VENTAJAS / INCOVENIENTES

1. Limitaciones de los AVK



***Hirudo
medicinalis***

Aprox. el 50% de los pacientes con indicación, reciben AVK

Rowan et al. JACC 2007

Respuesta
impredecible

Intervalo terapéutico
limitado (INR 2-3) 

Monitorización
peródica del INR

Ajustes frecuentes de
la dosis



**El tratamiento
con AVK tiene
varias
limitaciones
que dificultan
su uso en la
práctica**

Lentitud en el
inicio/finalización de la
acción

Diversas interacciones
con alimentos

Diversas interacciones
farmacológicas

Resistencia a
warfarina



Ansell J, et al. *Chest* 2008

Umer Ushman MH, et al. *J Interv Card Electrophysiol* 2008

Nutescu EA, et al. *Cardiol Clin* 2008

Sobieraj-Teague M, et al. *Sem Thromb Hemost* 2009



Anticoagulante ideal

- Inicio de acción rápido →
 - rápida progresión trombo
- Margen terapéutico ancho
- Efectos 2 mínimos
- Vía oral
- Respuesta predecible
- Sin interacciones ni sangrados
- Disponibilidad de antídoto
- Coste-eficaz
- Sin necesidad de solapar Heparina
- No monitorización
- Mayor adherencia
- Comodidad
- Dosis fijas
- Mayor seguridad
- Capaz de revertir sangrado o IQ
- EFICIENCIA

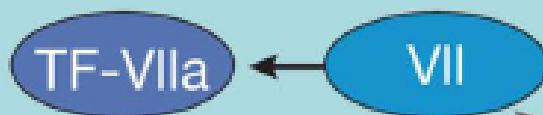
2. *NUEVOS ACO*

Coagulation
process

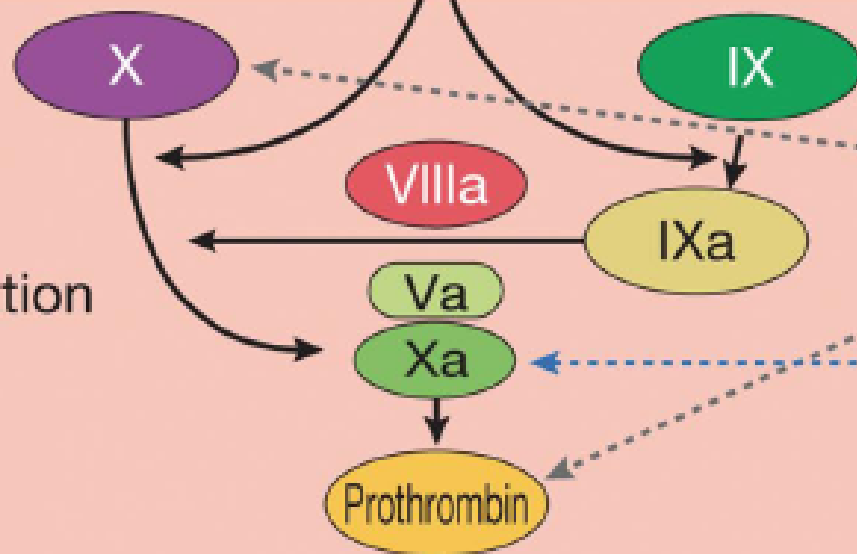
Coagulation cascade

Anticoagulant

Initiation



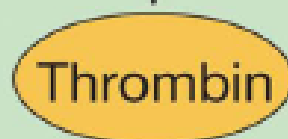
Propagation



Vitamin K antagonist
Warfarin

Factor Xa inhibitor
Rivaroxaban
Apixaban

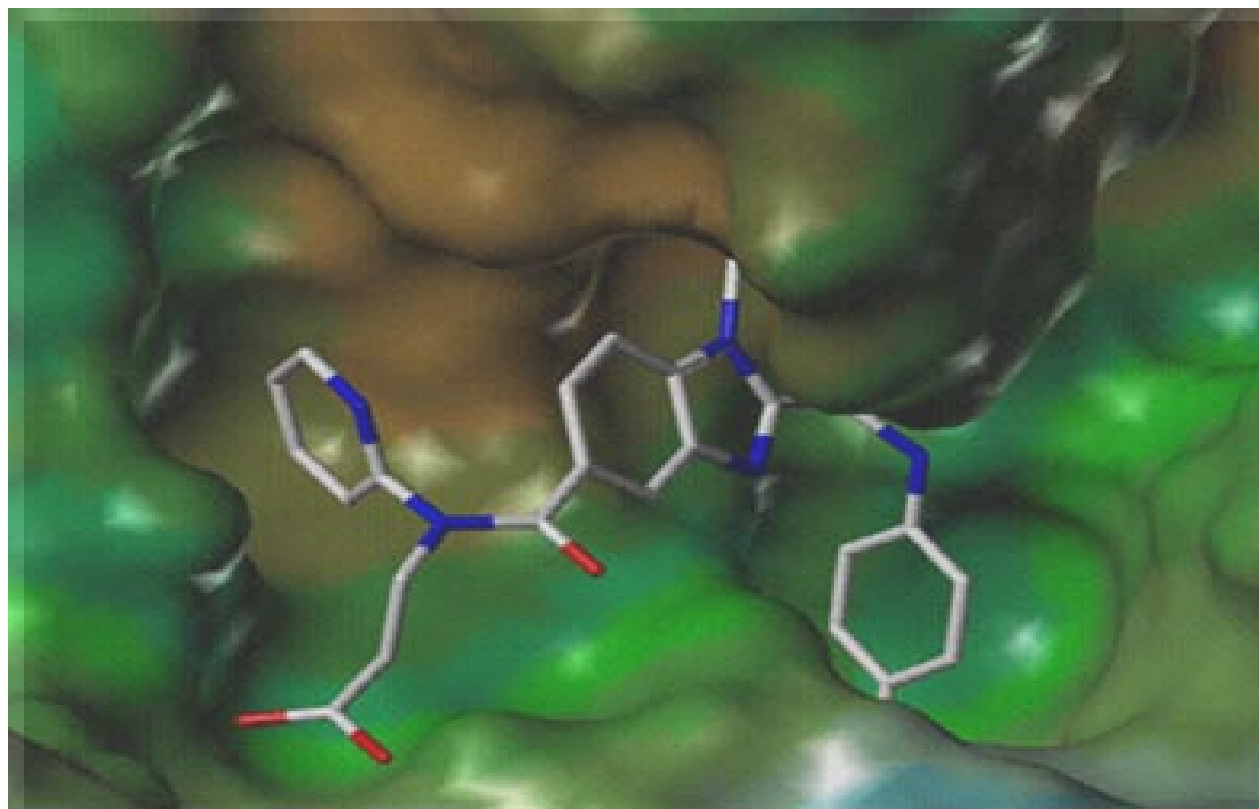
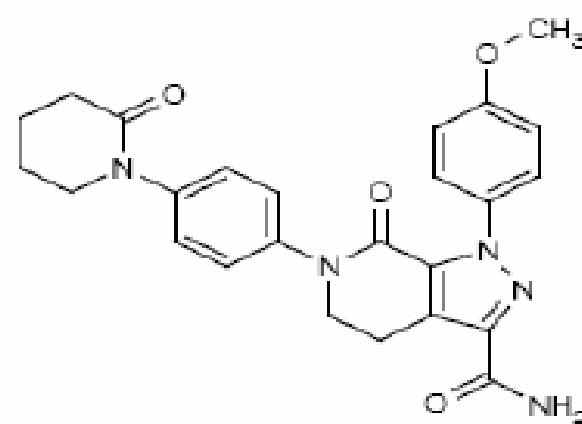
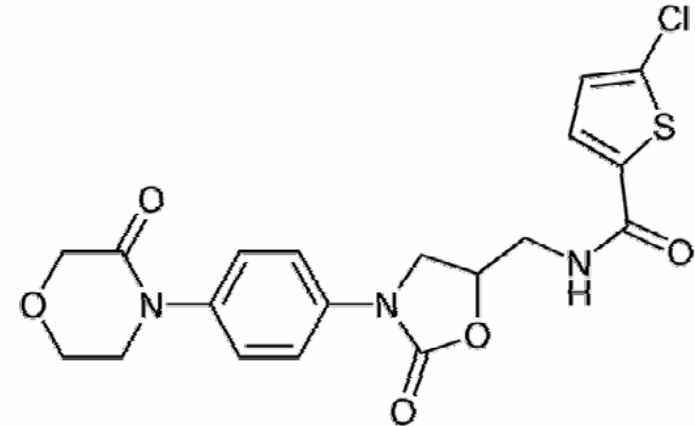
Fibrin formation



Direct thrombin inhibitor
Dabigatran

Fibrinogen





Inhiben directamente fX o II (tb fX y T del trombo → mejor prevención su progresión)

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Objetivo	Factor Xa	Factor Xa	Trombina
Administración	Oral	Oral	Oral
Profármaco	No	No	Si
Biodisponibilidad %	>80	>50	6
Tiempo a concentración máxima h	3	3	2
Vida media h	9	9-14	14-17
Frecuencia administración	Una vez al día	Dos veces al día	Una-dos veces al día
Interacción fármacos	Inhibidor potente de CYP3A4 y glicoproteína P	Inhibidor potente de CYP3A4 y glicoproteína P	Inhibidor bomba protones
Excreción renal %	66	25	80
Seguridad en embarazo	No	No	No
Antídoto	No	No	No

T coagulación con ecarina (meizo-trombina): relación lineal entre concentración de inhibidores de la trombina/f X y tiempo de coagulación (dosis-dependiente)

2.1.- EVIDENCIA ECR

- A) Prevencion de ETV
- B) Tratamiento de ETV
- C) Prevencion en FA

A) Prevencion ETV

UNICOS 2 FARMACOS COMERCIALIZADOS EN
ESPAÑA Y CON INDICACIÓN APROBADA POR LA
EMA **PARA PREVENCIÓN DE ETV EN CIRUGÍA
ELECTIVA DE RECAMBIO DE CADERA Y RODILLA**
SON:

- DABIGATRAN (PRADAXA) desde MAR-09
- RIVAROXABAN (XARELTO) desde ABR-09



Rivaroxaban: total knee arthroplasty (TKA) and total hip arthroplasty (THA) study designs

Key points	RECORD1 (n = 4541)	RECORD2 (n = 2509)	RECORD3 (n = 2531)	RECORD4 (n = 3148)
1. Surgery	THA	THA	TKA	TKA
2. Rivaroxaban	10 mg Qday	10 mg Qday	10 mg Qday	10 mg Qday
3. First dose of rivaroxaban	6–8 h postop	6–8 h postop	6–8 h postop	6–8 h postop
4. Comparator	Enoxaparin 40 mg Qday started 12 h preop	Enoxaparin 40 mg Qday started 12 h preop	Enoxaparin 40 mg Qday started 12 h preop	Enoxaparin 30 mg BID started 12–24 h postop
6. Duration of prophylaxis	34 days	34 days R 12 days E	2 days	11 days
7. DVT endpoint	Venogram	Venogram	Venogram	Venogram
8. Primary outcome	Total VTE ^d + all cause mortality	Total VTE + all cause mortality	Total VTE + all cause mortality	Total VTE + all cause mortality
9. Analysis	Rivaroxaban superior	Rivaroxaban superior	Rivaroxaban superior	Rivaroxaban superior

^d Total VTE = asymptomatic and symptomatic DVT plus non-fatal PE

Dabigatran: total knee arthroplasty (TKA) and total hip arthroplasty (THA) study designs

Dabigatran: total knee arthroplasty (TKA) and total hip arthroplasty (THA) study outcomes

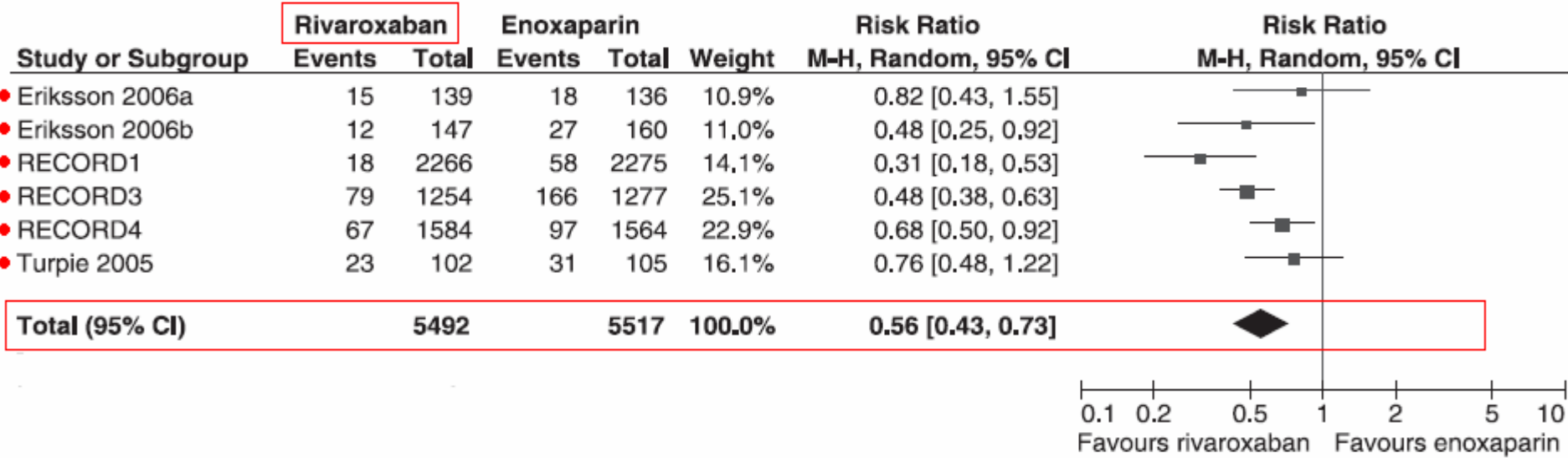
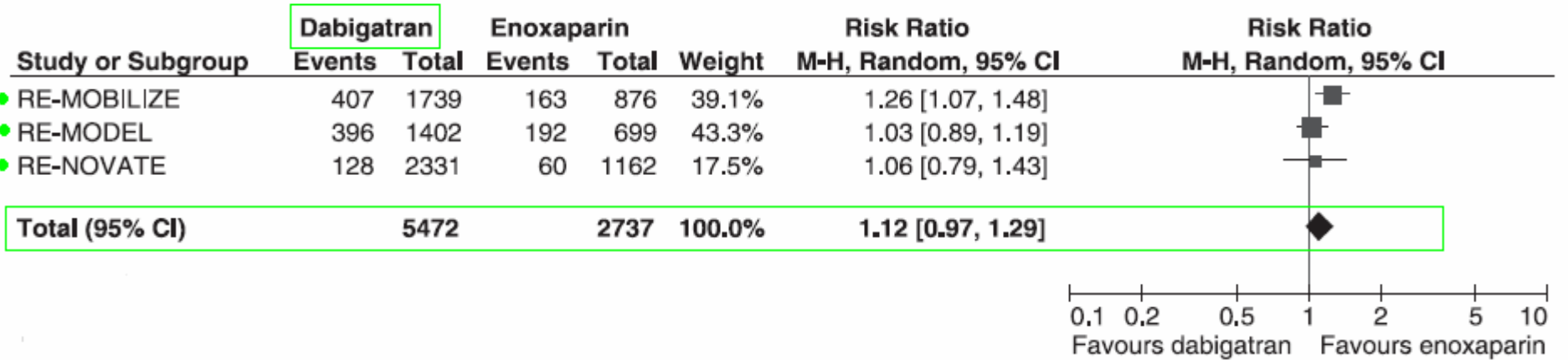
Study	Primary outcome			Major bleeding		
	Dabig-220 mg (%)	Dabig-150 (%)	Enox (%)	Dabig-220 (%)	Dabig-150 (%)	Enox (%)
RE-NOVATE	6.0	8.6	6.7	2	1.3	1.6
RE-MODEL	36.4	40.5	37.7	1.5	1.3	1.3
RE-MOBILIZE	31.1	33.7	25.3	0.6	0.6	1.4

• *Primary outcome* asymptomatic and symptomatic DVT, non-fatal PE, all cause death

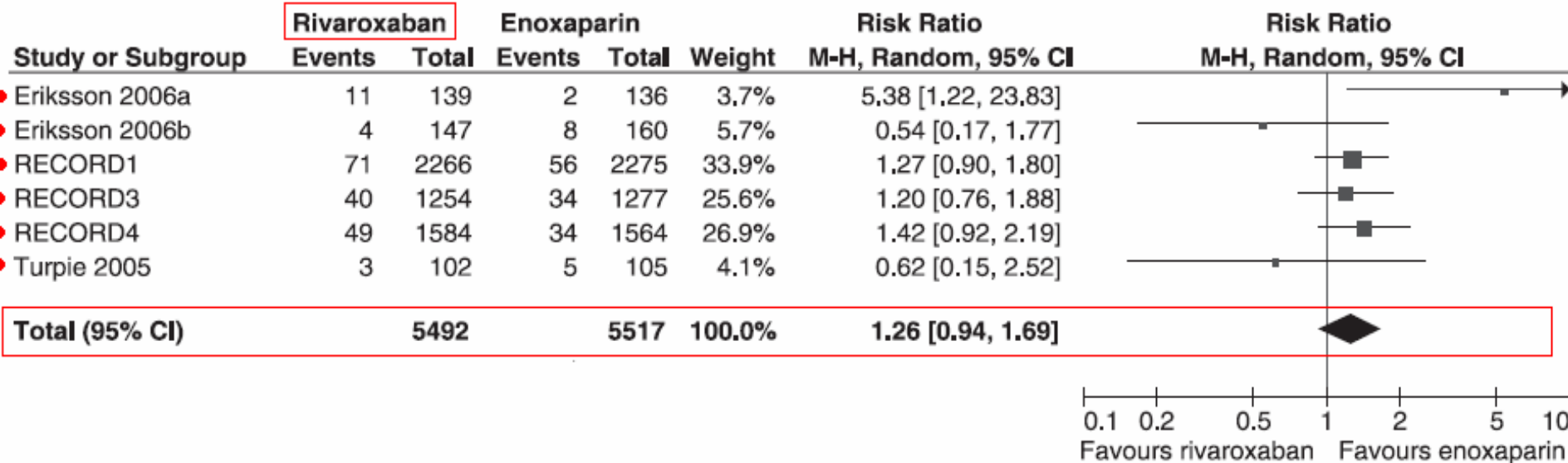
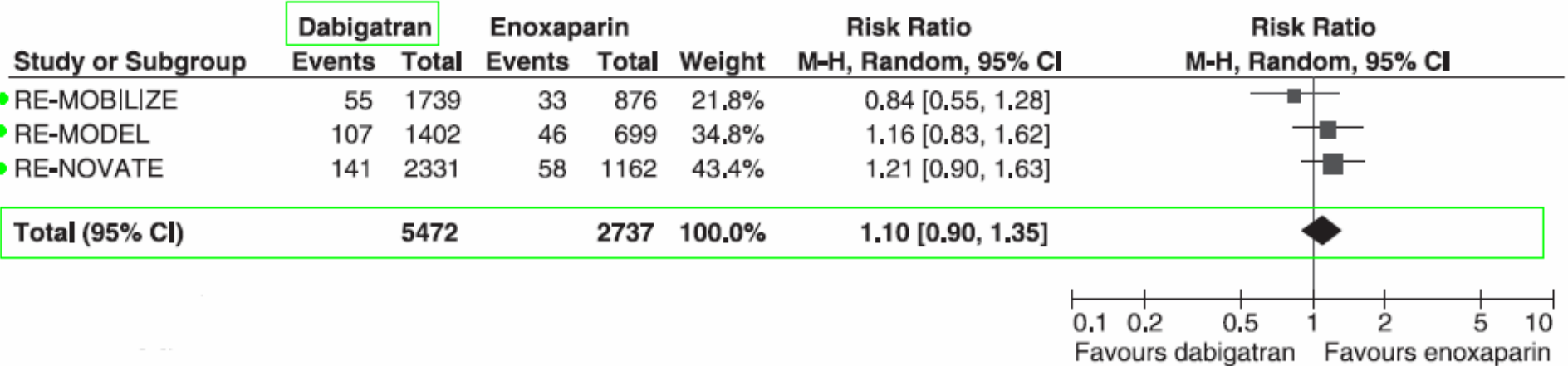
• *Major bleeding* Fatal bleeding, clinically overt bleeding in excess of expected and associated with a fall of 2 g/dl, or leading to transfusion of >2 units packed red cells or whole blood; symptomatic retroperitoneal, intracranial, intraocular, or intraspinal bleeding; bleeding requiring treatment cessation and/or operation

Total VTE events = symptomatic or venographically-detected deep vein thrombosis and/or symptomatic pulmonary embolism

Total eventos TEV



9 ECR (19.218p) Sangrados mayores y clínicamente relevantes



<u>FICHA TECNICA</u>	DABIGATRAN 110 y 75 mg	RIVAROXABAN 10 mg
Dosis/dia	220 o 150 mg	10 mg
Duracion	10 d (rodilla) 28-35 d (cadera)	14 d (rodilla) 35 d (cadera)
INICIO	1-4 h post-IQ a mitad de dosis	6-10 h post-IQ
Edad > 75 a	150 mg	Sin modificacion
CI 30-50 mL/min CI < 30 CI < 15	150 mg Contraindicado	Sin modificacion Precaucion NO recomendado
I hepatica moderada (ALT x2)	NO recomendado	Precaucion
Peso < 50 kg	Precaucion	Sin modificacion
Inductores	AMD, verapamilo (150 mg)	Azoles, IP
Inhibidores	RIF	RIF, FENI, CARB
Cateter epidural/PL	Desaconsejado	No retirar <18h ultima dosis, ni dar <6h

DABIGATRAN 75 y 110 mg

- ❖ env 10: 27.63
- ❖ env 30: 82.89
- ❖ env 60: 158.19
- ❖ RODILLA 10d → **56 €**
- ❖ CADERA 28-35d → **158 €**

RIVAROXABAN 10 mg

- ❖ env 10: 63.54
- ❖ env 30: 172.55
- ❖ RODILLA 14d → **88 €**
- ❖ CADERA 35d → **200 €**



ENOXAPARINA 40 mg

- ❖ env 10: **51.16 €**
- ❖ env 30: **135.24 €**

B) Tratamiento ETV

ORIGINAL ARTICLE

Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D.,
Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D.,
David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D.,
for the RE-COVER Study Group*

N Engl J Med 2009;361:2342-52.

Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

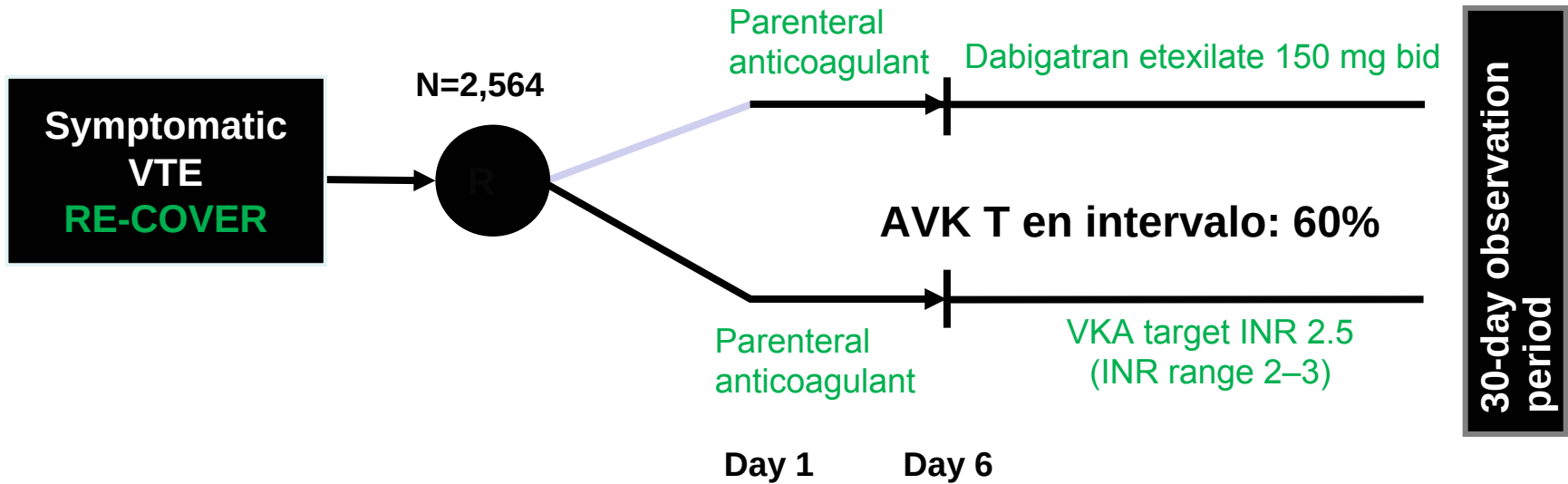
The EINSTEIN Investigators*

N Engl J Med 2010;363:2499-510.

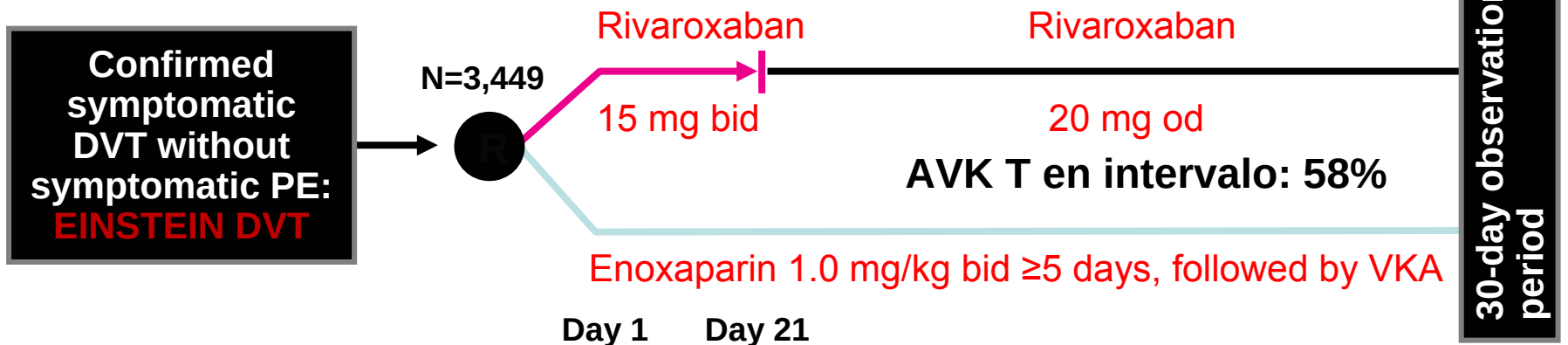
Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

Metodo de estudio

Predefined treatment period of 6 months



Predefined treatment period: 3, 6 or 12 months



RE-COVER y EINSTEIN DVT: objetivos primarios de eficacia y seguridad

EFICACIA

SEGURIDAD

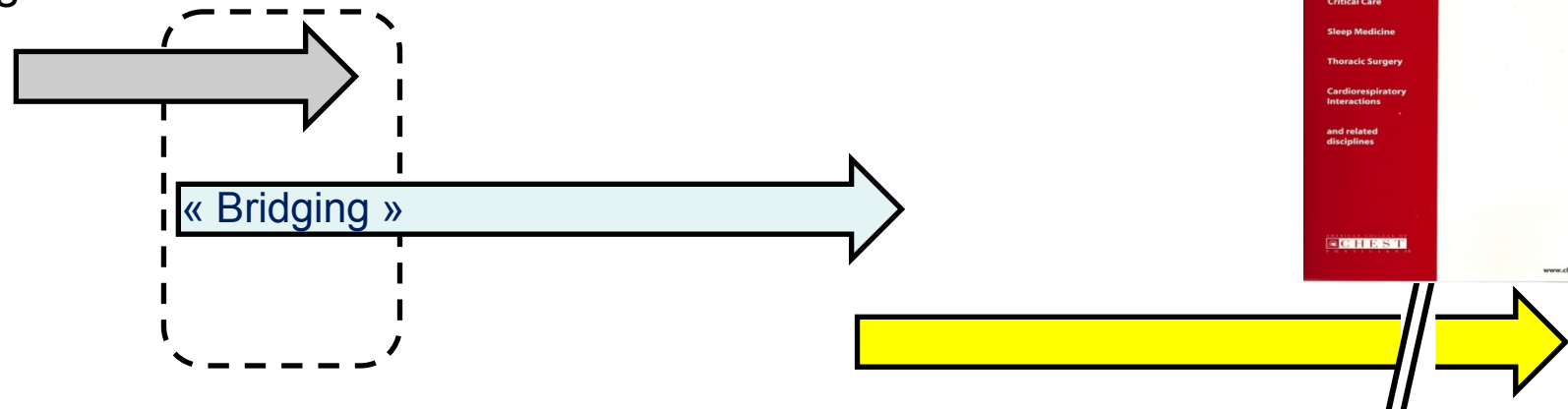
Eventos (n, %)	Dabigatran o Rivaroxaban		Comparador		Hazard ratios (CI)
ETV recurrente o muerte relacionada RE-COVER	30	(2.4%)	27	(2.1%)	HR=1.10 95% CI 0.65 to 1.84 p<0.001 para no-inferioridad
Primer evento recurrente sintomático EINSTEIN DVT	36	(2.1%)	51	(3.0%)	HR=0.68 95% CI 0.44 to 1.04 p<0.001 para no-inferioridad p=0.076 para superioridad
Sangrado mayor RE-COVER	20	(1.6%)	24	(1.9%)	HR=0.82 95% CI 0.45 to 1.48
Sangrado mayor EINSTEIN DVT	14	(0.8%)	20	(1.2%)	NS

Fases y tratamiento de la ETV

Aguda

Intermedia

Cronica



Tto estandar actual

Tto inicial

Mantenimiento

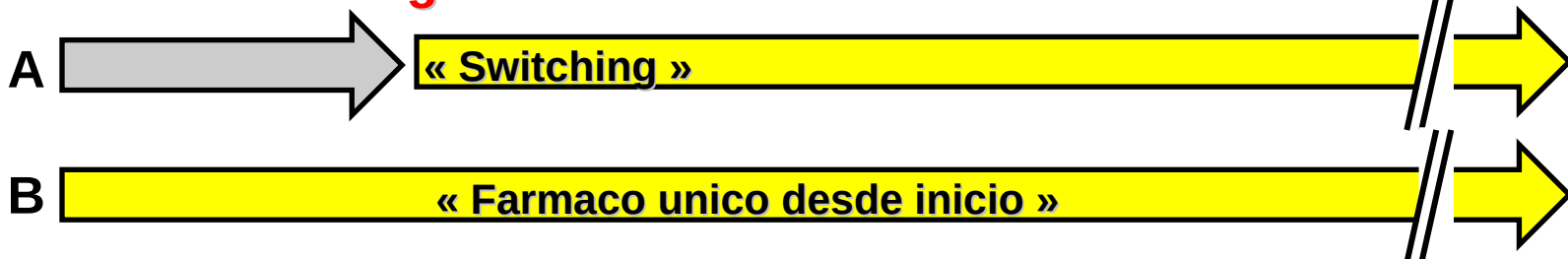
Largo plazo

HNF, HBPM
fondaparinux
Minimo 5d

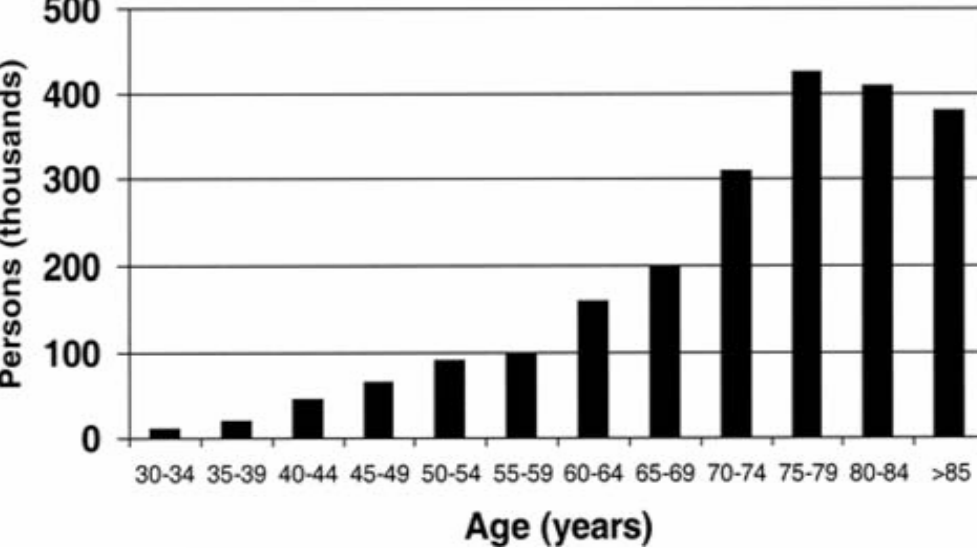
VKA INR 2.0-3.0
Minimo 3m

VKA INR 2.0-3.0*
> 3 m/indefinido con
reevaluacion

Nuevos anticoagulantes



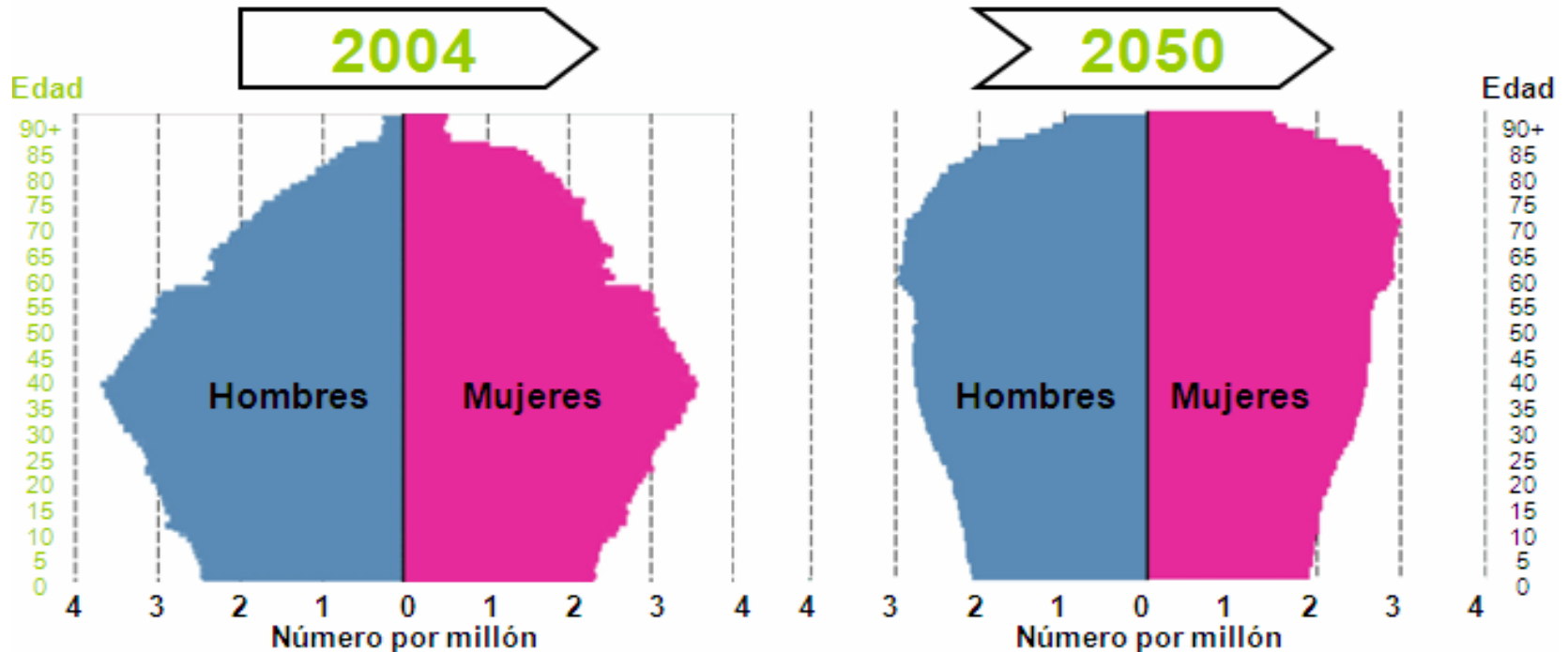
C) Prevencion en la FA



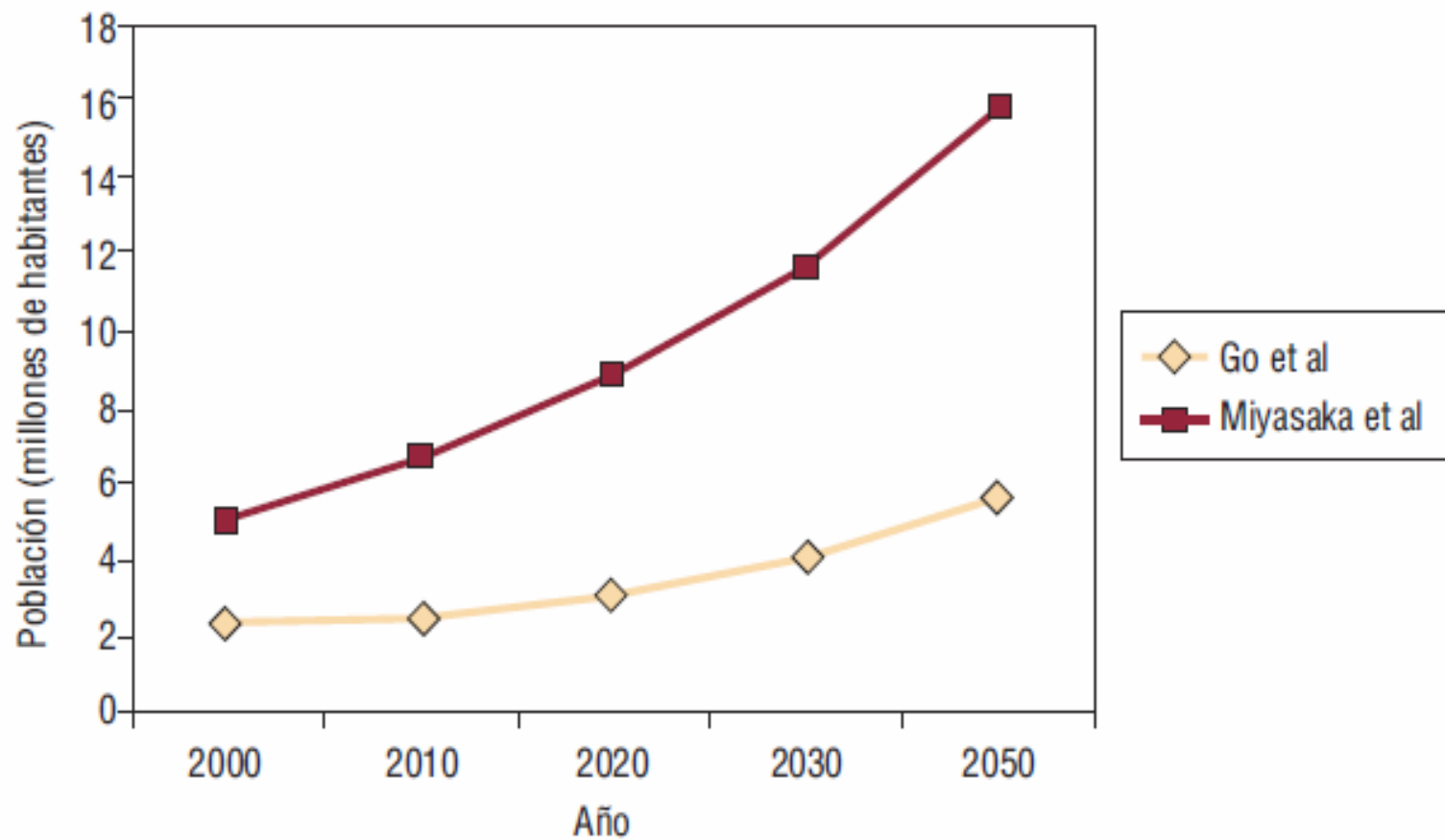
La prevalencia de FA aumenta con la edad

Feinberg WM. Arch Int Med 1995

Pirámide de Edad en Europa



Euro Heart Survey 2006



Go AS. et al. JAMA 2001

Miyasaka Y et al. Circulation 2006

ARISTOTLE

Trial	<u>RE-LY</u>	<u>AVERROES</u>	<u>ROCKET-AF</u>
Drug and doses	Dabigatran etexilate 150 mg BID or 110 mg BID	Apixaban 5 mg BID	Rivaroxaban 20 mg QD (15 mg QD in patients with creatinine clearance 30–49 ml/min)
Number of patients	18,113	5,600	14,000
Design	Randomised, open label	Randomised, double-blind	Randomised double-blind, double dummy
Condition	AF within 6 months prior randomisation + 1 risk factor	AF within 6 months prior randomisation + 1 risk factor	AF within 6 months prior randomisation + 2 risk factors
Mean age	71.5 years	70 years	73 years
Male:female ratio	63.6 % : 36.4%	58.5% : 41.5%	60%: 40%
Previous stroke / TIA (i.e. secondary prevention subgroup)	20%	13.5%	55%
Mean CHADS ₂ score	2.1	2.1	3.5
Warfarin naive	50.4%	60.5%	37.5%
Comparator	Dose adjusted warfarin (INR 2.0–3.0, 67% of time in range)	Aspirin (81–324 mg QD)	Dose adjusted warfarin (INR 2.0–3.0, 57.8% of time in range)



Thromb Haemost 2011



	RE-LY	AVERROES	ROCKET-AF
Primary endpoint: Stroke and systemic embolism (in % per year)	1.71% warfarin 1.54% dabigatran 110 mg (p=0.34) 1.11% dabigatran 150 mg (p<0.001)	3.9% aspirin 1.7% apixaban (p<0.001)	2.42% warfarin 2.12% rivaroxaban (p=0.117)
Major bleeding events	3.57% warfarin 2.87% dabigatran 110 mg (p=0.003) 3.32% dabigatran 150 mg (p=0.31)	1.2% aspirin 1.4% apixaban (p=0.33)	3.45% warfarin 3.6% rivaroxaban (p=0.576)
ICH (in % per year)	0.74% warfarin 0.23% dabigatran 110 mg (p<0.001) 0.3% dabigatran 150 mg (p<0.001)	0.3% aspirin 0.4% apixaban (p=0.83)	0.74% warfarin 0.49% rivaroxaban (p=0.019)
Comment	Dabigatran 110 mg non-inferior to warfarin with 20% less major bleeding events and significantly less ICH Dabigatran 150 mg superior to warfarin with similar rate of major bleeding and significantly less ICH	Apixaban superior to aspirin, with similar rate of major bleeding (and ICH) and better tolerated (with less discontinuations)	Rivaroxaban non-inferior to warfarin, with non-significant superiority on intention to treat analysis, but superiority achieved with on-treatment analysis



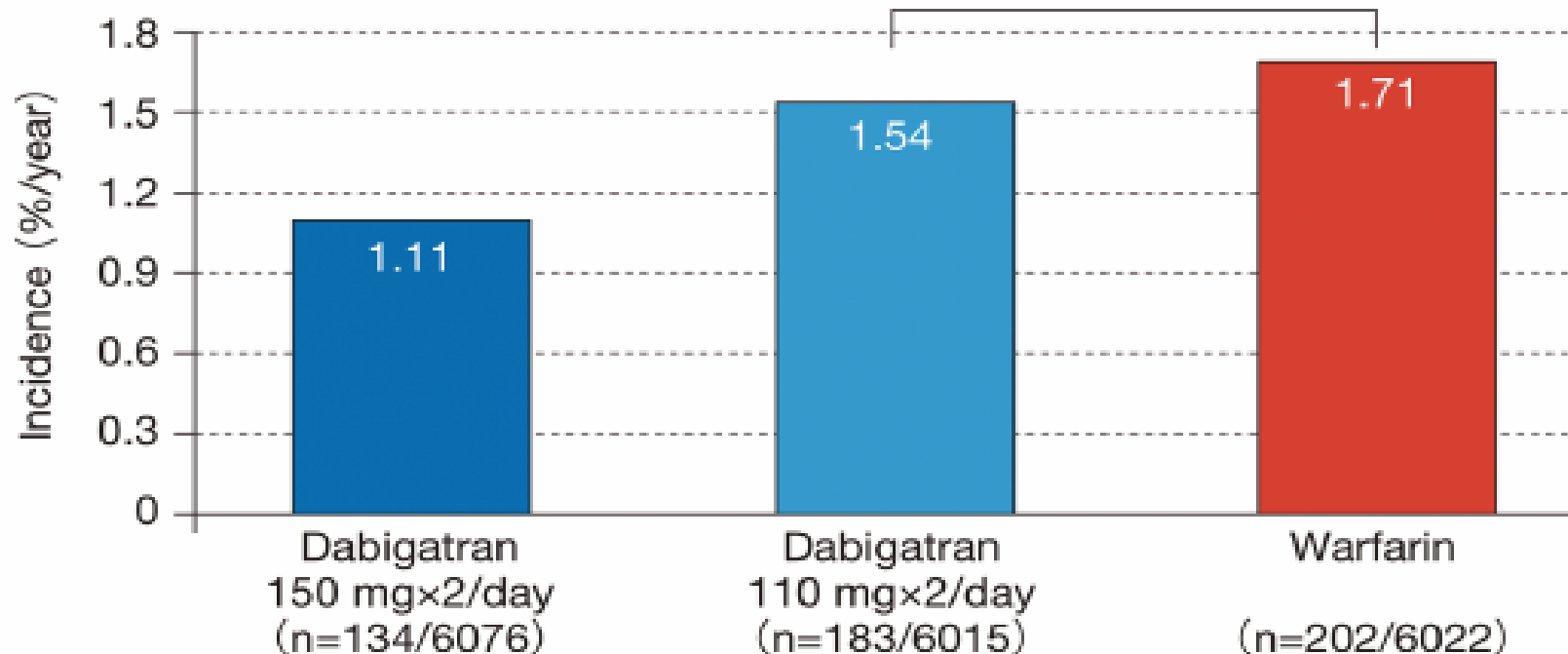


RELY®

Study of stroke prevention
in atrial fibrillation

RR 0.65 (95%CI: 0.52-0.81)
 $p < 0.001$ (Noninferiority), $p < 0.001$ (Superiority)

RR 0.90 (95%CI: 0.74-1.10)
 $p < 0.001$ (Noninferiority), $p = 0.30$ (Superiority)



Ictus o embolismo sistémico

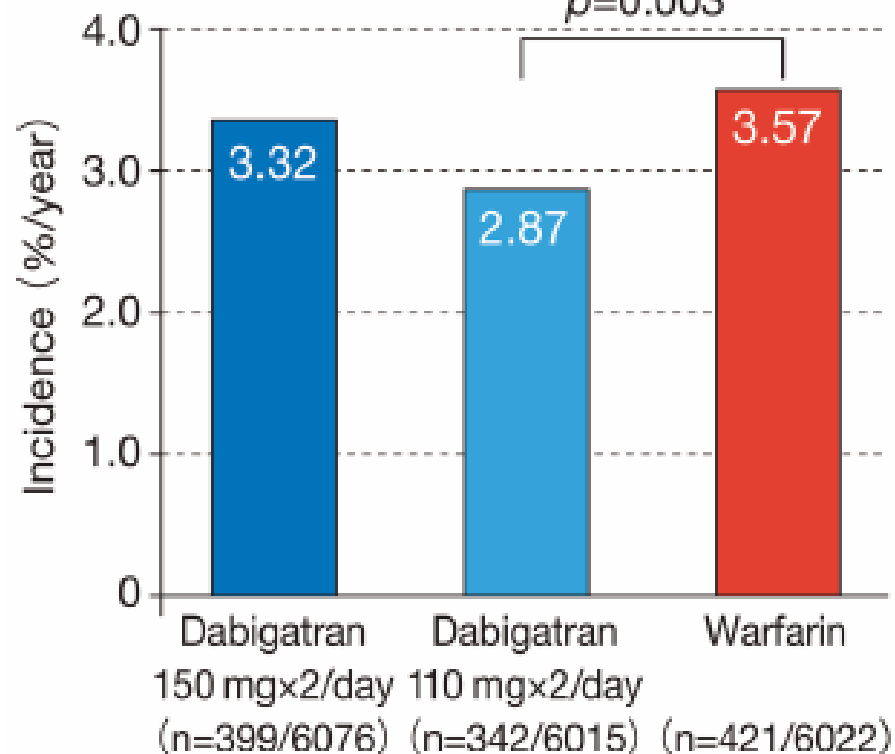
Incidence of major bleeding

RR 0.93 (95%CI: 0.81-1.07)

$p=0.32$

RR 0.80 (95%CI: 0.70-0.93)

$p=0.003$



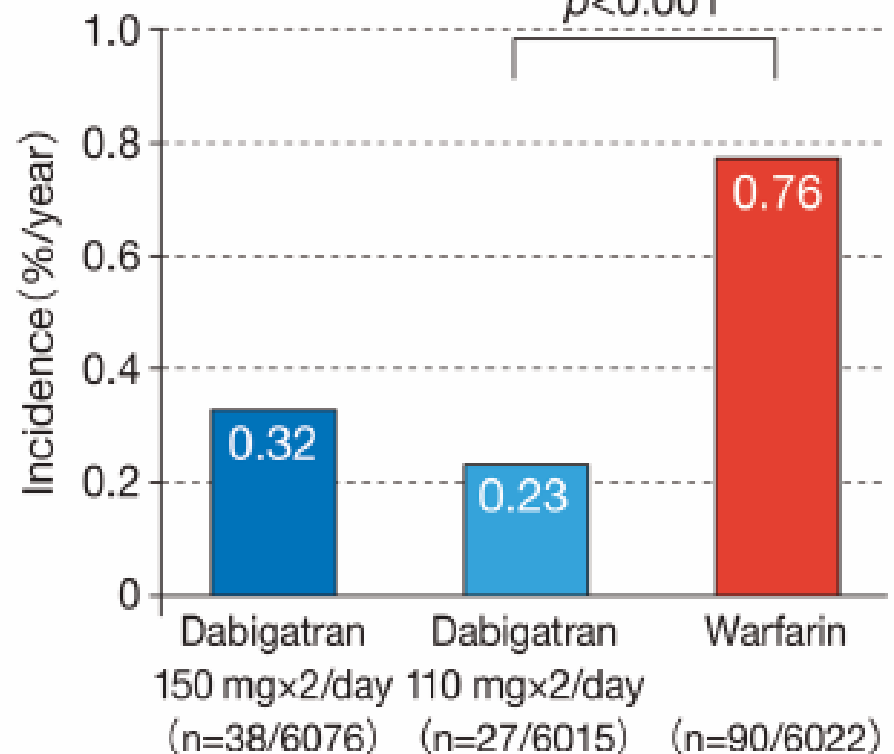
Incidence of intracranial bleeding

RR 0.41 (95%CI: 0.28-0.60)

$p<0.001$

RR 0.30 (95%CI: 0.19-0.45)

$p<0.001$



Anticoagulant Options — Why the FDA Approved a Higher but Not a Lower Dose of Dabigatran

B. Nhi Beasley, Pharm.D., Ellis F. Unger, M.D., and Robert Temple, M.D.

N ENGL J MED 364;19 NEJM.ORG MAY 12, 2011

Dabigatran 150 mg bid es superior a warfarina y a dabigatran 110 mg bid en cuanto a reduccion ictus, con igual riesgo de sangrado

Dabigatran 110 mg NO beneficios ni en supuestas poblaciones:

- ✓ Ancianos
- ✓ Insuficiencia renal moderada
- ✓ Sangrado previo

Tan solo en Insuficiencia renal severa, Dabigatran 75 mg bid (de acuerdo a datos FC y FD)

3. VENTAJAS / INCONVENIENTES

VENTAJAS NUEVOS ACO

Eficacia – NO inferioridad

Inicio accion rapido

Comodidad

- **NO monitorizacion**

Pacientes con R warfarina

Menor sangrados

Menor interferencias

INCONVENIENTES NUEVOS ACO

No experiencia a largo plazo

No disponibilidad de antidoto

Vidas medias cortas ... olvidos?

Adherencia? (no controles)

No tests de medida accesibles

- **Situaciones extremas**

Efectividad en clinica habitual?

- **Ancianos? Pluripatologia?**

Posologia variable!

Eficiencia?

- **Superioridad? Seguridad?**
- **Optimizar TTR**
- **Precio**

Falta de estudios comparativos



To be
or
not to be



Anti-Xa o Anti-IIa?

"That's the question"



Muchas gracias

