

DABIGATRAN

ASPECTOS CLÍNICOS

DR. JORGE DEL TORO
MEDICINA INTERNA
HOSPITAL G. UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN
MADRID

- INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETEV
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ETEV
- ETIOLOGÍA
- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
- PROFILAXIS. ESTADO ACTUAL
- NUEVOS TRATAMIENTOS
- DABIGATRAN. PRIMER AC ORAL TRAS LOS AVK,
INDICADO PARA PROFILAXIS EN CIRUGÍA
 - DESARROLLO CLÍNICO
 - UTILIZACIÓN DEL DABIGATRAN EN PROFILAXIS

- **INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETEV**
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ETEV
- ETIOLOGÍA
- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
- PROFILAXIS. ESTADO ACTUAL
- NUEVOS TRATAMIENTOS
- DABIGATRAN. PRIMER AC ORAL TRAS LOS AVK,
INDICADO PARA PROFILAXIS EN CIRUGÍA
 - DESARROLLO CLÍNICO
 - UTILIZACIÓN DEL DABIGATRAN EN PROFILAXIS

- Es la tercera enfermedad vascular mas frecuente y es la mas prevenible causa de muerte.
- Incidencia
 - 1 a 2 por 1000 habitantes/año
 - TVP : EP= 2 : 1
 - 66% primer episodio
- La mortalidad es alrededor de 12 al 18%
- Datos españoles :
 - Mortalidad 12-13%
 - TVP:EP= 2:1
 - Recurrencia a 3 meses 5,5%
 - Sangrado 9,8%

Goldhaber SZ. et al. 1992, J Am Coll Cardiol
Cohen AT et al. 2007, Thromb Haemost
F. Hirsh J, Hoak J.. 1996, Circulation
Anderson et al. 1991, Arch Intern Med
M. Nordstrom et al. 1992, J Intern Med
M. Silverstein et al. 1998, Arch Int Med
Arcelus JI et al. 2003, J Vasc Surg,
Guijarro et al. 2005 Eur J Intern Med
Arcelus JI, Monreal M et al. RIETE investigators. 2008, Thromb
Haemost

- INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETEV
- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ETEV**
- ETIOLOGÍA
- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
- PROFILAXIS. ESTADO ACTUAL
- NUEVOS TRATAMIENTOS
- DABIGATRAN. PRIMER AC ORAL TRAS LOS AVK,
INDICADO PARA PROFILAXIS EN CIRUGÍA
 - DESARROLLO CLÍNICO
 - UTILIZACIÓN DEL DABIGATRAN EN PROFILAXIS

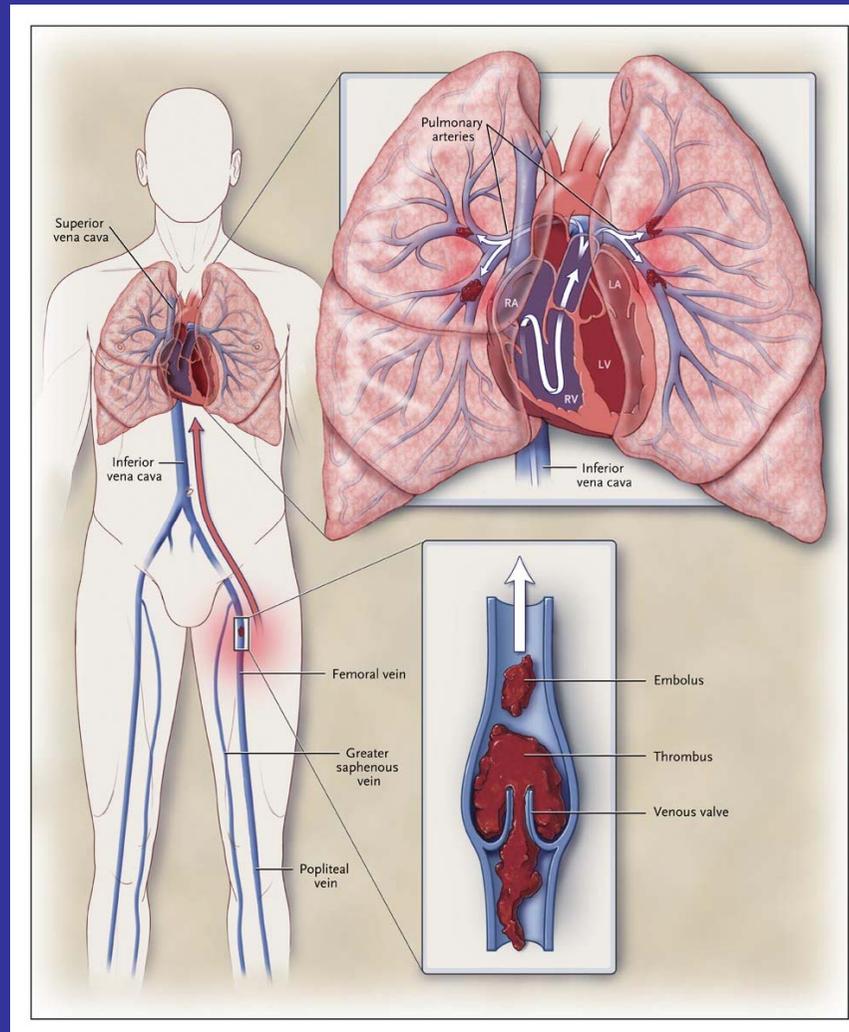
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Trombosis venosa profunda (TVP)
- Embolia de pulmón (EP)

- Trombosis venosa superficial (TVS)
- Trombosis venosa profunda de miembro superior (TVPMS)

- Síndrome postrombótico (SPT)
- Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC)

Fisiopatología del Embolismo Pulmonar



Tapson V. N Engl J Med 2008;358:1037-1052

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA



Dolor (sens: 66-91%; espec: 3-87%)

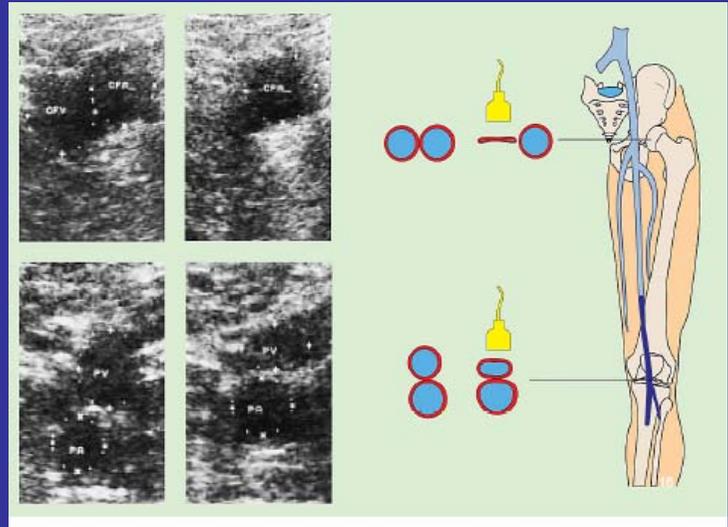
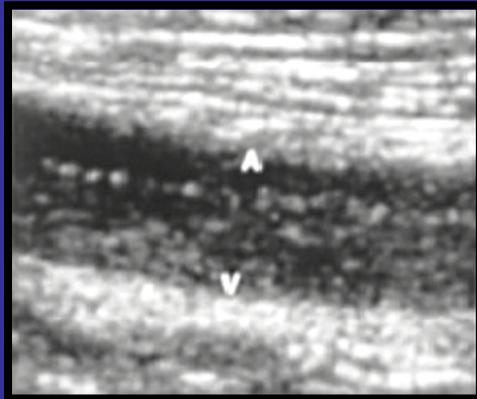
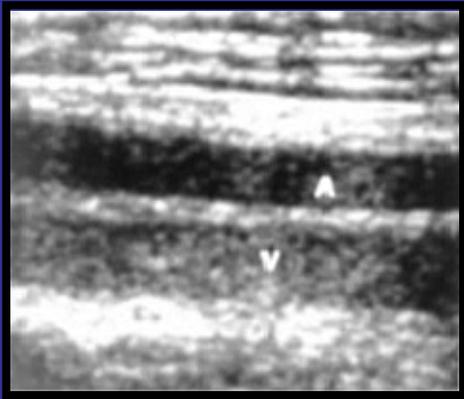
Eritema

Calor local

Dolor a la palpación (sens: 56-82%; espec: 26-74%)

Hinchazón (sens: 35-97%; espec: 8-88%)

Signo de Homans (sens: 13-48%; espec: 39-84%)





EMBOLIA DE PULMÓN

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Síntomas: Disnea. Tos, hemoptisis, dolor pleurítico y síncope

Signos: Taquipnea y taquicardia. Hipotensión

GAB Y GRADIENTE A-a de O₂

Hipoxemia frecuente (ausente en 30% de < 40 años)

Gradiente A-a > 20 mmHg en el 88%

ECG

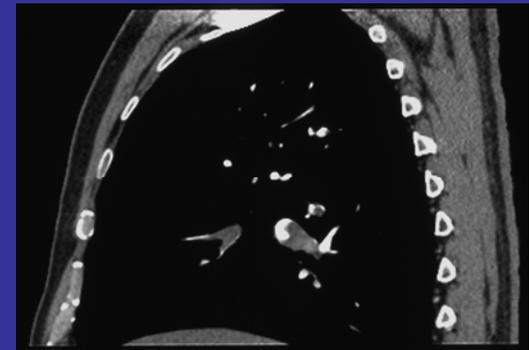
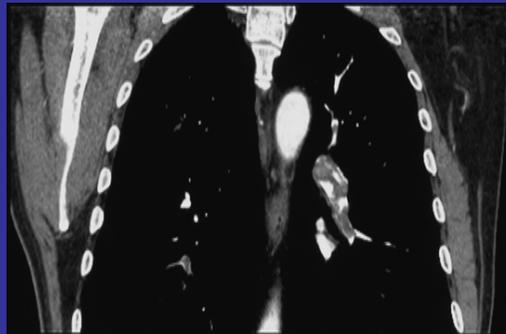
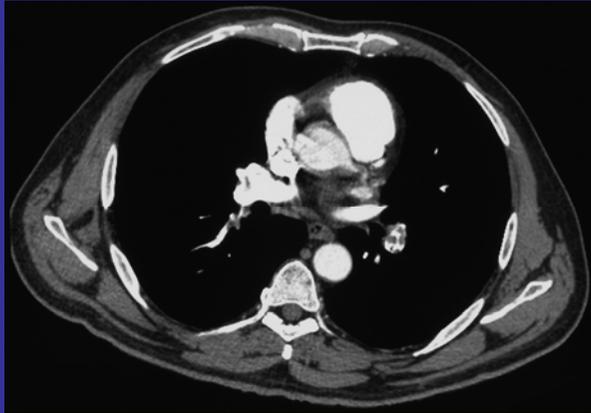
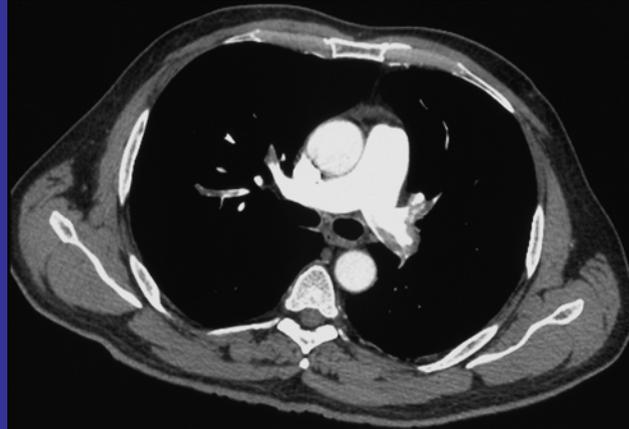
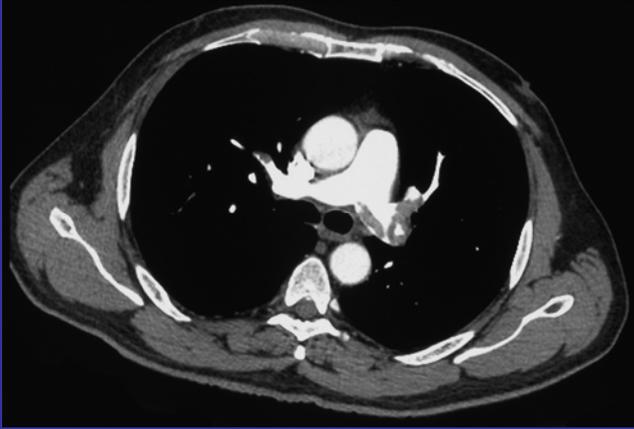
Inversión de la T V1-4 es la anomalía mas frecuente

Alteraciones inespecíficas en 87%

Alteraciones de cor pulmonale en 33% (S1Q3T3, BRD etc)

Rx DE TORAX

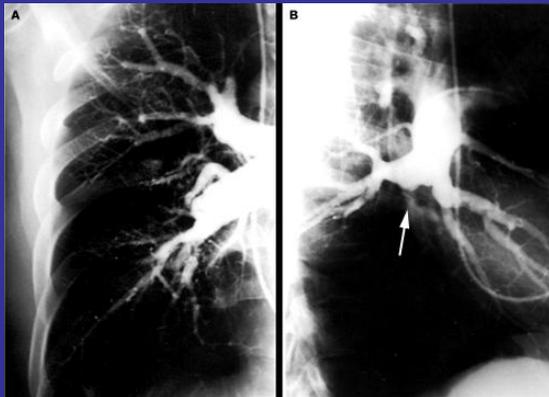
Inespecífica aunque frecuentemente anormal (signos sugestivos : oligohemia focal, joroba de Humpton e inespecificos: atelectasia, derrame pleural etc)



El SPT ocurre en el 20-50% de los pacientes que han sufrido una TVP y en el 5-10% es severo



La incidencia de HPTC es del 3,8% a los 2 años



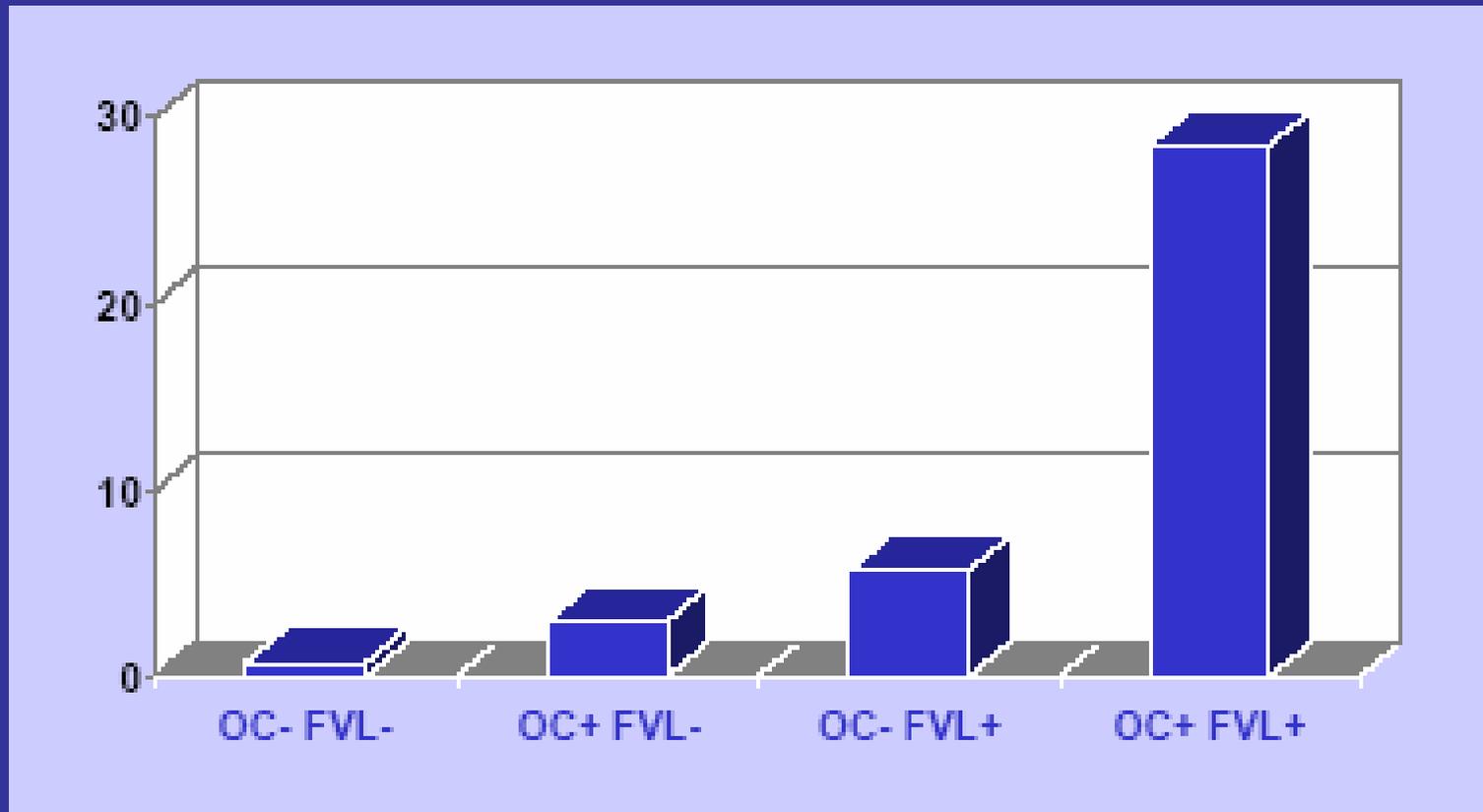
Kahn S. Ginsberg J., Arch Int Med. 2004; 164:17-26
Pengo V. et al. N Engl J Med, 2004; 350:2257-2264

- INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETEV
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ETEV
- **ETIOLOGÍA**
- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
- PROFILAXIS. ESTADO ACTUAL
- NUEVOS TRATAMIENTOS
- DABIGATRAN. PRIMER AC ORAL TRAS LOS AVK,
INDICADO PARA PROFILAXIS EN CIRUGÍA
 - DESARROLLO CLÍNICO
 - UTILIZACIÓN DEL DABIGATRAN EN PROFILAXIS

ETIOLOGÍA

- TRIADA DE VIRCHOW
 - Alteración del flujo sanguíneo (éstasis)
 - Alteración de los constituyentes de la sangre (hipercoagulabilidad)
 - Lesión vascular endotelial
- CAUSAS HEREDITARIAS Y ADQUIRIDAS

- CAUSAS HEREDITARIAS (Trombofilia hereditaria) (hasta en un 70%)
 - Factor V Leiden,
 - Protrombina G20210A
 - Déficit de proteínas S
 - Déficit de proteína C
 - Déficit de AT
 - Otros
- CAUSAS ADQUIRIDAS (Factores de riesgo)
 - Cancer
 - Cirugía (COT)
 - Trauma
 - Inmovilización
 - Embarazo
 - Anticonceptivos orales y THS. Tamoxifen
 - Insuficiencia cardiaca
 - S. mieloproliferativos. HPN
 - SAAF
 - Otros (e. inflamatoria intestinal, s. nefrótico, hiperviscosidad , drepanocitosis, leucocitosis marcada)



Vandenbroucke JP et al. Lancet, 1994

- INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETEV
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ETEV
- ETIOLOGÍA
- **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**
- PROFILAXIS. ESTADO ACTUAL
- NUEVOS TRATAMIENTOS
- DABIGATRAN. PRIMER AC ORAL TRAS LOS AVK,
INDICADO PARA PROFILAXIS EN CIRUGÍA
 - DESARROLLO CLÍNICO
 - UTILIZACIÓN DEL DABIGATRAN EN PROFILAXIS

DIAGNÓSTICO

- TVP
 - Clínica (Escalas de decisión clínica: Wells)
 - Dímero D
 - Ecografía compresión, doppler y doppler color
- EP
 - Clínica (Escalas de decisión clínica: Wells)
 - Dímero D
 - TAC helicoidal

ESCALA DE DECISIÓN CLÍNICA DE WELLS PARA TVP

Cancer activo	1
Parálisis, paresia o inmovilización con férula de MMII	1
Inmovilización en cama reciente > 3 días o cirugía mayor en últimas 4 semanas	1
Dolor a la palpación en la teórica distribución del SVP	1
Tumefacción completa del MI	1
Tumefacción de pantorrilla 3 cm > que miembro no afecto (medido 10 cm por debajo de tuberosidad tibial)	1
Edema aislado en miembro sintomático	1
Venas colaterales superficiales	1
Diagnóstico alternativo igual o mas probable	-2

Score \leq 2: TVP improbable

Score > 2: TVP probable

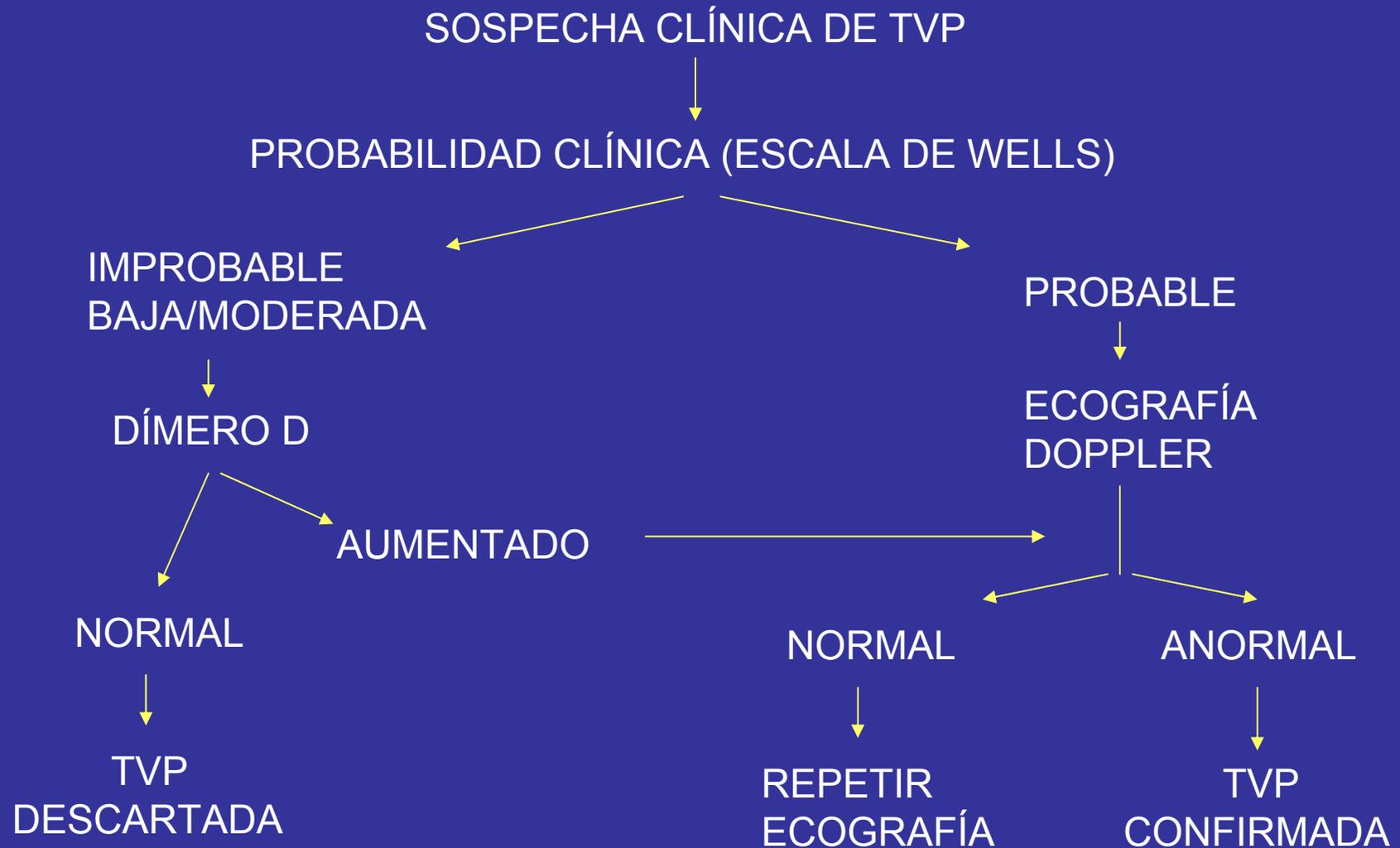
Bajo 0

Moderado 1-2

Alto > 3

Wells PS et al. 1997, Lancet

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE TVP



ESCALA DE DECISIÓN CLÍNICA DE WELLS PARA EP

Signos y síntomas de TVP (al menos tumefacción y dolor a la palpación)	3
Frecuencia cardiaca > 100	1,5
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas previas	1,5
TVP o EP previo	1,5
Hemoptisis	1
Cancer (en tratamiento, tratado en los últimos 6 meses o en tratamiento paliativo)	1
Diagnóstico alternativo igual o mas probable	3

Score \leq 4: EP improbable

Score > 4: EP probable

Bajo < 2

Moderado 2-6

Alto > 6

Wells PS et al. 2000,
Thromb Haemost.

TRATAMIENTO DE LA ETEV 2008

- Heparina de bajo peso molecular s dosis ajustadas al peso durante 5 – 10 días
- Antagonistas de la vitamina K .INR entre 2 y 3. De 3 a 12 meses

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

Clive Kearon, Susan R. Kahn, Giancarlo Agnelli, Samuel Goldhaber, Gary E. Raskob and Anthony J. Comerota

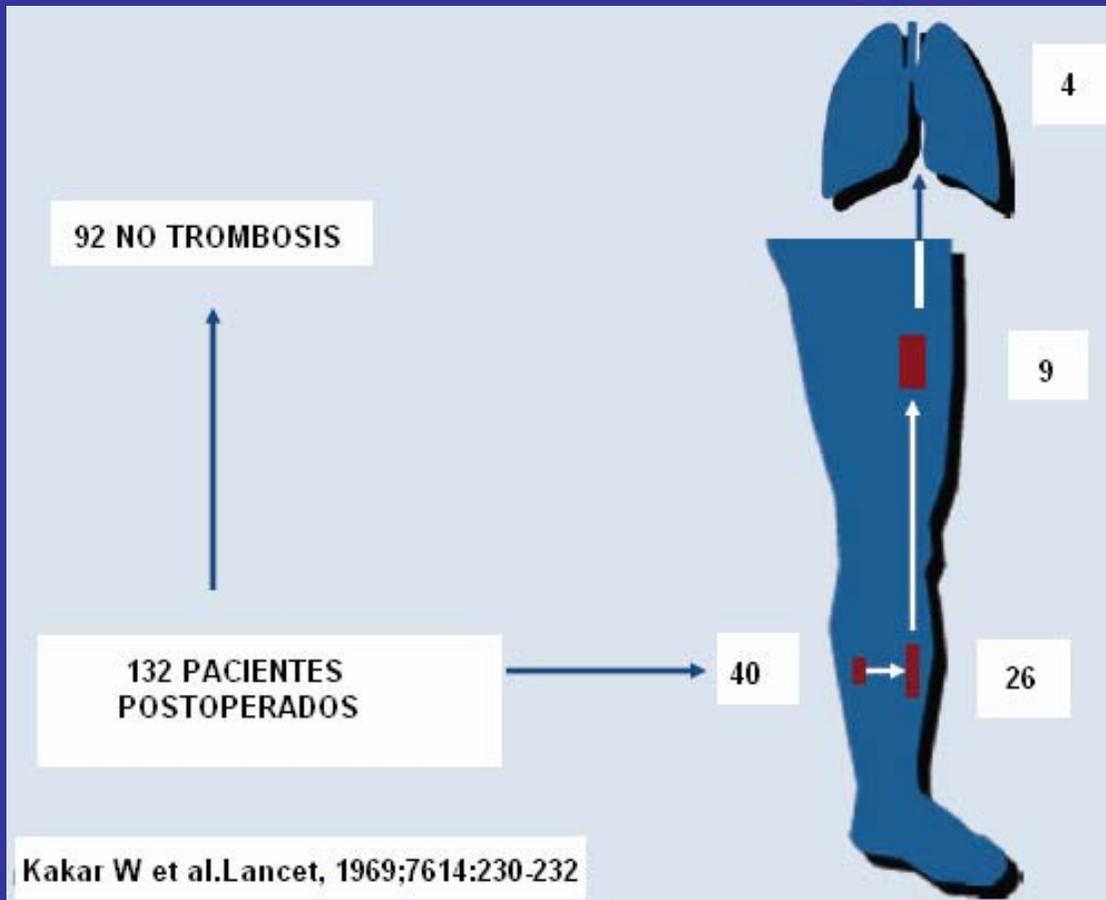
Chest 2008;133:454-545
DOI 10.1378/chest.08-0658

The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at:
http://chestjournal.org/cgi/content/abstract/133/6_suppl/454S

CHEST is the official journal of the American College of Chest Physicians. It has been published monthly since 1935. Copyright 2007 by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Road, Northbrook IL 60062. All rights reserved. No part of this article or PDF may be reproduced or distributed without the prior written permission of the copyright holder.
(<http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml>). ISSN: 0012-3692.

A M E R I C A N C O L L E G E O F
 **C H E S T**
P H Y S I C I A N S ®

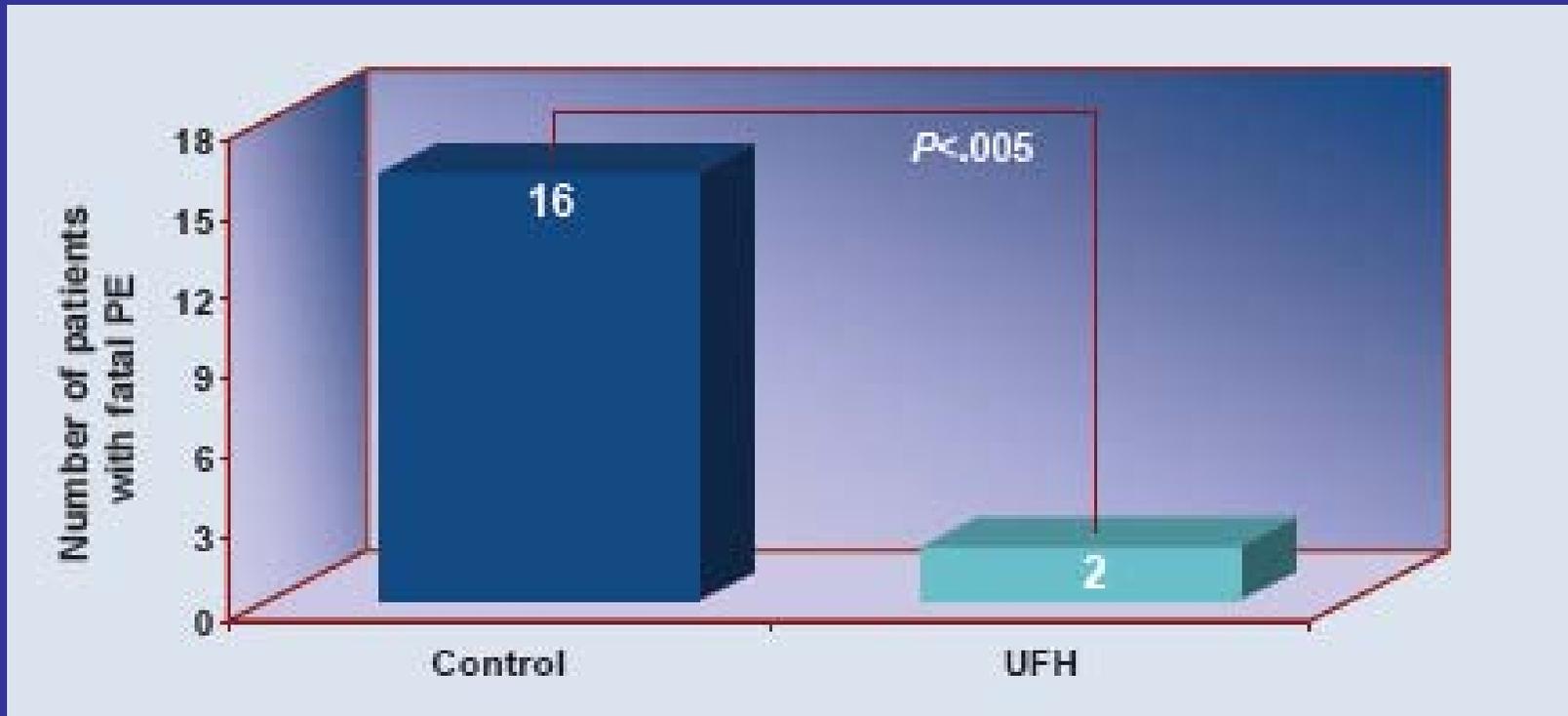
- INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETEV
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ETEV
- ETIOLOGÍA
- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
- **PROFILAXIS. ESTADO ACTUAL**
- NUEVOS TRATAMIENTOS
- DABIGATRAN. PRIMER AC ORAL TRAS LOS AVK,
INDICADO PARA PROFILAXIS EN CIRUGÍA
 - DESARROLLO CLÍNICO
 - UTILIZACIÓN DEL DABIGATRAN EN PROFILAXIS



Kakkar W et al. Lancet, 1969
 Estudio de 132 pacientes con cirugía electiva
 TVP en el 30%

Kakkar W. et al. Lancet, 1969; 7614: 230-232

Eficacia en la prevención de la EP postoperatoria mortal con bajas dosis de HNF



La HNF a bajas dosis salva 7 vidas por cada 1000 pacientes operados

Kakkar W et al. Lancet, 1975; 2: 45-51.

HNF vs HBPM

	HNF	HBPM
Biodisponibilidad (%)	25-30	90-95
Vida media plasmática	Corta	Larga
Efecto en plaquetas	++	+/-
Efecto en hemostasia	++	+/-
Osteoporosis	++	+/-
Trombocitopenia	++	+

Prolongación de la duración de la profilaxis en cirugía de cadera

LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN (ENOXAPARIN) AS PROPHYLAXIS AGAINST VENOUS THROMBOEMBOLISM AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT

DAVID BERGOVIST, PH.D., GÖRAN BENONI, M.D., OLA BJÖRGELL, M.D., HANS FREDIN, PH.D., URBAN HEDLUNDH, M.D., SYLVAIN NICOLAS, PH.D., PAUL NILSSON, PH.D., AND GÖRAN NYLANDER, PH.D.

TABLE 2. INCIDENCE OF THROMBOEMBOLIC EVENTS IN THE PATIENTS WITH ADEQUATE VENOGRAPHY, WITH ODDS RATIOS AND 95 PERCENT CONFIDENCE INTERVALS (CI).

EVENT	PLACEBO (N=116)	ENOXAPARIN (N=117)	ESTIMATED ODDS RATIO (95% CI)	P VALUE
	no. of patients (%)			
All thromboembolism	45 (39)	21 (18)	2.9 (1.6–5.3)	<0.001
Deep-vein thrombosis				
Proximal	28 (24)	8 (7)	4.3 (1.9–10.0)	<0.001
Indeterminate	2 (2)*	0	—	—
Distal	15 (13)	13 (11)	—	—

*These patients had pulmonary embolism before phlebography was performed. The origin of the thrombi was undetermined.

Bergqvist D. et al., N Eng J Med, 1996; 335: 696-700

Si no se utilizan métodos de prevención de la TEV, se produce TVP en aprox.¹:

El 50% (42%–57%) de los pacientes con ATC

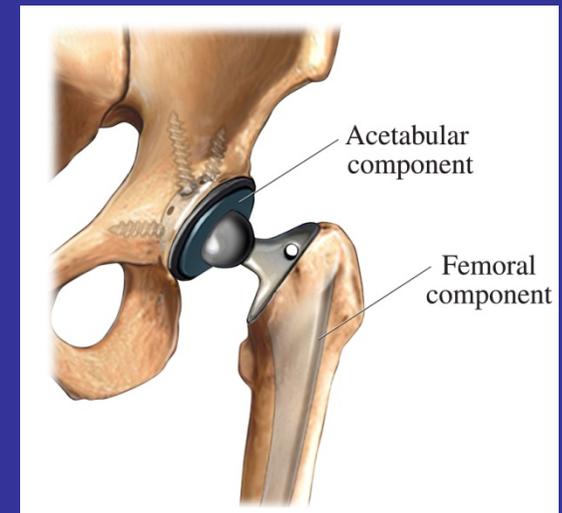
El 63% (41%–85%) de los pacientes con ATR

Los procedimientos de ATC y ATR son frecuentes

En 2006, se realizaron más de 1,5 millones de ATC y ATR en los 6 mercados principales

ATC = artroplastia total de cadera;
ATR = artroplastia total de rodilla.

ATC



ATR



PROFILAXIS DE LA ETEV 2008

- Cirugía de prótesis de cadera
 - HBPM a dosis de profilaxis de alto riesgo comenzando 12 horas antes de la cirugía o 12-24 horas después de cirugía o 6 horas después a mitad de dosis de profilaxis de alto riesgo
 - Fondaparinux 2,5 mg comenzando 6 a 24 horas después de la cirugía
 - AVK comenzando preoperatoriamente o después de la cirugía con objetivo de INR entre 2 y 3.
 - Duración de al menos 10 días. Aconsejable prolongarla hasta 35 días.

- Cirugía de prótesis de rodilla
 - HBPM a dosis de profilaxis de alto riesgo comenzando 12 horas antes de la cirugía o 12-24 horas después de cirugía o 6 horas después a mitad de dosis de profilaxis de alto riesgo
 - Fondaparinux 2,5 mg comenzando 6 a 24 horas después de la cirugía
 - AVK comenzando preoperatoriamente o después de la cirugía con objetivo de INR entre 2 y 3.
 - Duración de al menos 10 días. Aconsejable prolongarla hasta 35 días.

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

**Prevention of Venous Thromboembolism:
American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines
(8th Edition)**

William H. Geerts, David Bergqvist, Graham F. Pineo, John A. Heit,
Charles M. Samama, Michael R. Lassen and Clifford W. Colwell

Chest 2008; 133:381-453
DOI: 10.1378/chest.08-0556

The online version of this article, along with updated information
and services can be found online on the World Wide Web at:
http://chestjournal.org/cgi/content/abstract/133/6_suppl/381S

CHEST is the official journal of the American College of Chest
Physicians. It has been published monthly since 1935. Copyright 2007
by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Road,
Northbrook, IL 60062. All rights reserved. No part of this article or PDF
may be reproduced or distributed without the prior written permission
of the copyright holder.
(<http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml>). ISSN: 0012-3692.

AMERICAN COLLEGE OF
 **CHEST**
P H Y S I C I A N S ®

Riesgo de ETEV y profilaxis en el ámbito hospitalario

Estudio ENDORSE

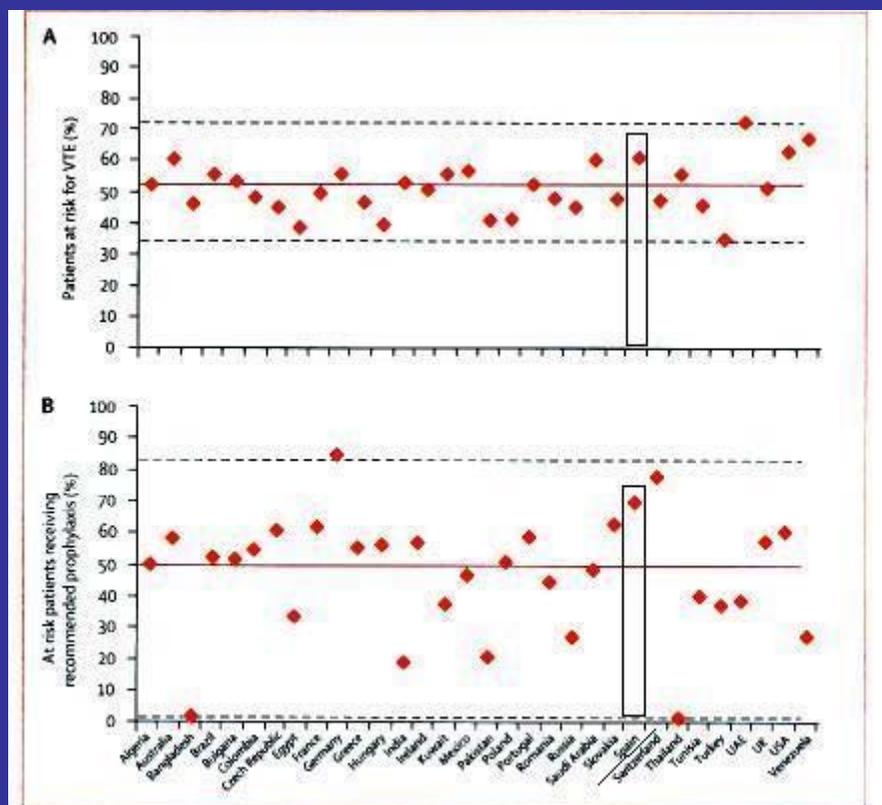


Figure 2: Proportion of patients at risk for VTE (A) and proportion of at-risk patients receiving recommended prophylaxis (B)

Riesgo de ETEV y profilaxis en el ámbito hospitalario

Estudio ENDORSE

	Assessable medical patients	At-risk medical patients	At-risk medical patients receiving any prophylaxis	At-risk medical patients receiving ACCP-recommended prophylaxis*	Assessable surgical patients	At-risk surgical patients	At-risk surgical patients receiving any prophylaxis	At-risk surgical patients receiving ACCP-recommended prophylaxis*
Algeria	440	200 (46%)	62 (31%)	53 (27%)	446	265 (59%)	183 (69%)	183 (69%)
Australia	834	406 (49%)	208 (51%)	172 (42%)	496	398 (80%)	325 (82%)	287 (72%)
Bangladesh	1081	483 (45%)	24 (5%)	15 (3%)	962	465 (48%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)
Brazil	655	299 (46%)	181 (61%)	176 (59%)	640	421 (66%)	214 (51%)	192 (46%)
Bulgaria	1477	611 (41%)	285 (47%)	194 (32%)	1333	906 (68%)	621 (69%)	598 (66%)
Colombia	543	215 (40%)	137 (64%)	137 (64%)	218	157 (72%)	76 (48%)	67 (43%)
Czech Republic	1389	478 (34%)	259 (54%)	210 (44%)	945	591 (63%)	498 (84%)	437 (74%)
Egypt	530	168 (32%)	63 (38%)	55 (33%)	478	227 (47%)	86 (38%)	80 (35%)
France	1927	701 (36%)	432 (62%)	375 (53%)	917	718 (78%)	542 (75%)	511 (71%)
Germany	1160	479 (41%)	370 (77%)	337 (70%)	1210	838 (69%)	790 (94%)	772 (92%)
Greece	898	347 (39%)	133 (38%)	113 (33%)	947	525 (55%)	390 (74%)	376 (72%)
Hungary	865	266 (31%)	86 (32%)	75 (28%)	435	253 (58%)	220 (87%)	219 (87%)
India	948	424 (45%)	95 (22%)	81 (19%)	1110	680 (61%)	126 (19%)	111 (16%)
Ireland	255	109 (43%)	55 (50%)	51 (47%)	297	175 (59%)	142 (81%)	112 (64%)
Kuwait	324	197 (61%)	73 (37%)	66 (34%)	161	74 (46%)	45 (61%)	43 (58%)
Mexico	307	118 (38%)	80 (68%)	61 (52%)	531	362 (68%)	193 (53%)	154 (43%)
Pakistan	565	213 (38%)	86 (40%)	70 (33%)	748	330 (44%)	46 (14%)	33 (10%)
Poland	1581	514 (33%)	239 (46%)	179 (35%)	1092	597 (55%)	404 (68%)	396 (66%)
Portugal	870	335 (39%)	205 (61%)	193 (58%)	762	525 (69%)	319 (61%)	310 (59%)
Romania	3272	1168 (36%)	284 (24%)	213 (18%)	2461	1609 (65%)	1019 (63%)	1011 (63%)
Russia	1959	718 (37%)	159 (22%)	141 (20%)	2829	1470 (52%)	487 (33%)	380 (26%)
Saudi Arabia	154	92 (60%)	61 (66%)	57 (62%)	313	192 (61%)	132 (69%)	62 (32%)
Slovakia	1260	462 (37%)	280 (61%)	217 (47%)	1003	636 (63%)	517 (81%)	487 (77%)
Spain	2069	1140 (55%)	803 (70%)	731 (64%)	996	738 (74%)	612 (83%)	605 (82%)
Switzerland	847	179 (21%)	144 (80%)	109 (61%)	1153	780 (68%)	663 (85%)	631 (81%)
Thailand	823	406 (49%)	15 (4%)	15 (4%)	1001	618 (62%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)
Tunisia	673	313 (47%)	95 (30%)	92 (29%)	212	95 (45%)	75 (79%)	74 (78%)
Turkey	1211	288 (24%)	113 (39%)	111 (39%)	490	318 (65%)	126 (40%)	124 (39%)
United Arab Emirates	170	121 (71%)	49 (40%)	40 (33%)	169	125 (74%)	57 (46%)	54 (43%)
UK	2751	1123 (41%)	509 (45%)	414 (37%)	2091	1350 (65%)	1095 (81%)	1003 (74%)
USA	5196	2720 (52%)	1752 (64%)	1292 (48%)	4061	3165 (78%)	2543 (80%)	2244 (71%)
Venezuela	322	194 (60%)	82 (42%)	74 (38%)	320	239 (75%)	57 (24%)	55 (23%)
Total	37356	15487 (42%)	7419 (48%)	6119 (40%)	30827	19842 (64%)	12609 (64%)	11613 (59%)

Data are N or n (%). *When assessing whether prophylaxis was compliant with the ACCP recommendations, only the type of prophylaxis was considered.

Table 5: Patients at risk for VTE and prophylaxis use by country

Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis

Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry

Juan Ignacio Arcelus¹, Manuel Monreal², Joseph A. Caprini³, Javier Gutiérrez Guisado⁴, M^a José Soto⁵, Manuel Jesús Núñez⁶, Juan Carlos Álvarez⁷, and the RIETE investigators

¹Departamento de Cirugía de la Universidad de Granada y Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain; ²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ³Department of Surgery, Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, Illinois, USA; ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Asepeyo Coslada, Madrid, Spain; ⁵Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, Spain; ⁶Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Salnés, Pontevedra, Spain; ⁷Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de Macarena, Sevilla, Spain; and the RIETE Investigators*

Pacientes con ETEV tras cirugía: 1602

El 25% tras cirugía ortopédica

Utilización de profilaxis en el 96%

Tiempo desde cirugía 22 +/- 16 días

Duración media 17 +/- 9 días

Arcelus JI, Monreal M, Caprini JA., Gutierrez J., Soto MJ., Nuñez MJ., Alvarez JC., RIETE investigators. *Thromb Haemost.* 2008; 99: 546-551

Uso insuficiente de la prevención de la TEV en la práctica clínica

- Factores dependientes de las diferentes estrategias de prevención entre países y hospitales y posible falta de idoneidad de las directrices
- Factores dependientes del cirujano: los médicos suelen considerar la hemorragia como un problema más importante
- Factores dependientes de los pacientes: los que recibieron inicialmente el tratamiento preventivo recomendado, aproximadamente un 25% había dejado de utilizarlo 7 días después de la cirugía, a pesar de las directrices actuales

Stratton MA, et al. *Arch Intern Med*. 2000;**160**:334

Warwick D, et al. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2007;**89**:-: **799-807**

NECESIDADES NO SATISFECHAS EN LA PREVENCIÓN DE LA ETEV

Un efecto anticoagulante predecible

Una dosis oral fija

Sin supervisión de la coagulación

Sin interacciones con los alimentos ni con otros fármacos

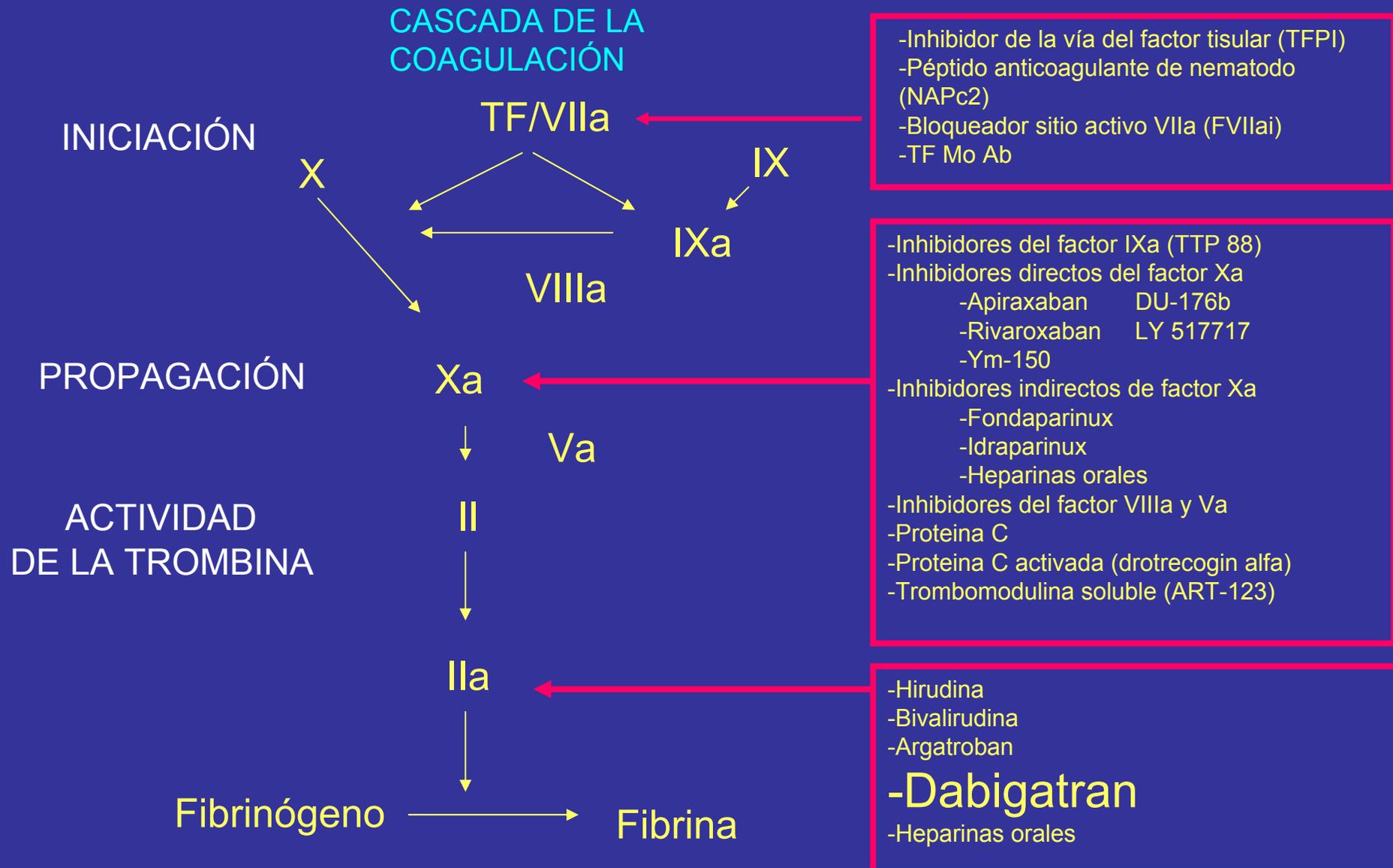
Sin riesgo de trombocitopenia inducida por heparina

Inicio y fin rápidos de acción

NECESIDAD DE NUEVOS ANTICOAGULANTES

- Limitaciones de los AVK
 - Requiere frecuentes monitorizaciones de parámetros de la coagulación en relación a:
 - Ventana terapéutica estrecha
 - Farmacología impredecible
 - Múltiples interacciones con fármacos y alimentos
 - Control pobre
 - Dosificación difícil sobre todo inicial
 - Alto riesgo de sangrado
- Limitaciones de la HBPM
 - Efectos secundarios
 - TIH (trombopenia inducida por heparina)
 - Osteoporosis
 - Necesidad de monitorización (plaquetas)
 - Administración subcutánea
 - Origen animal
 - Dosificación complicada

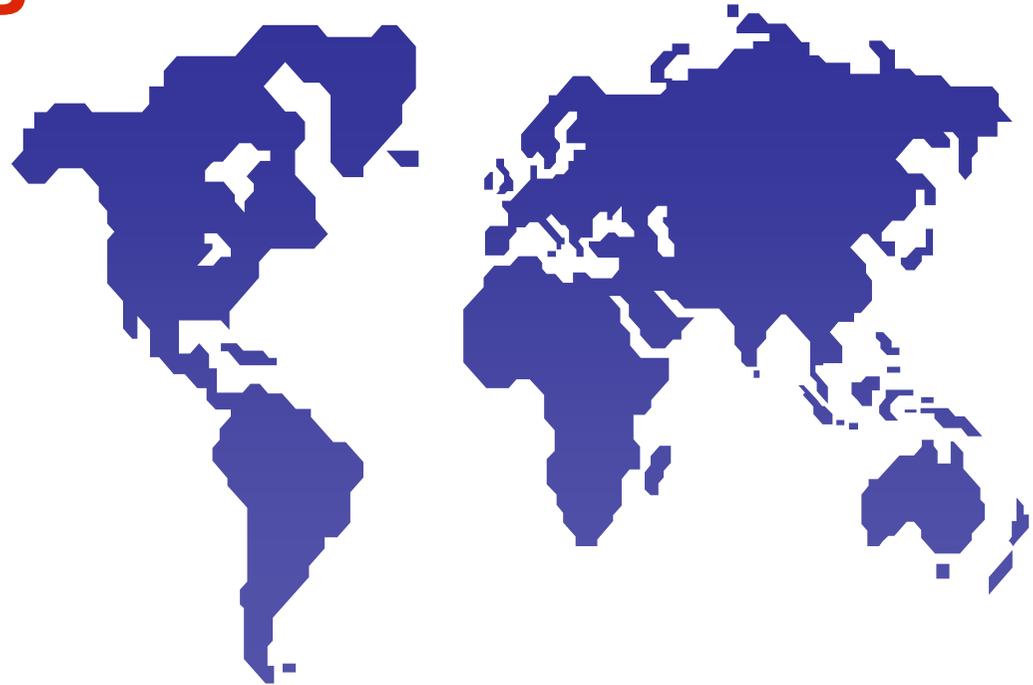
NUEVOS ANTICOAGULANTES



REVOLUTION
Programa Clínico

ABCD

Programa de desarrollo clínico Fase III de Dabigatran

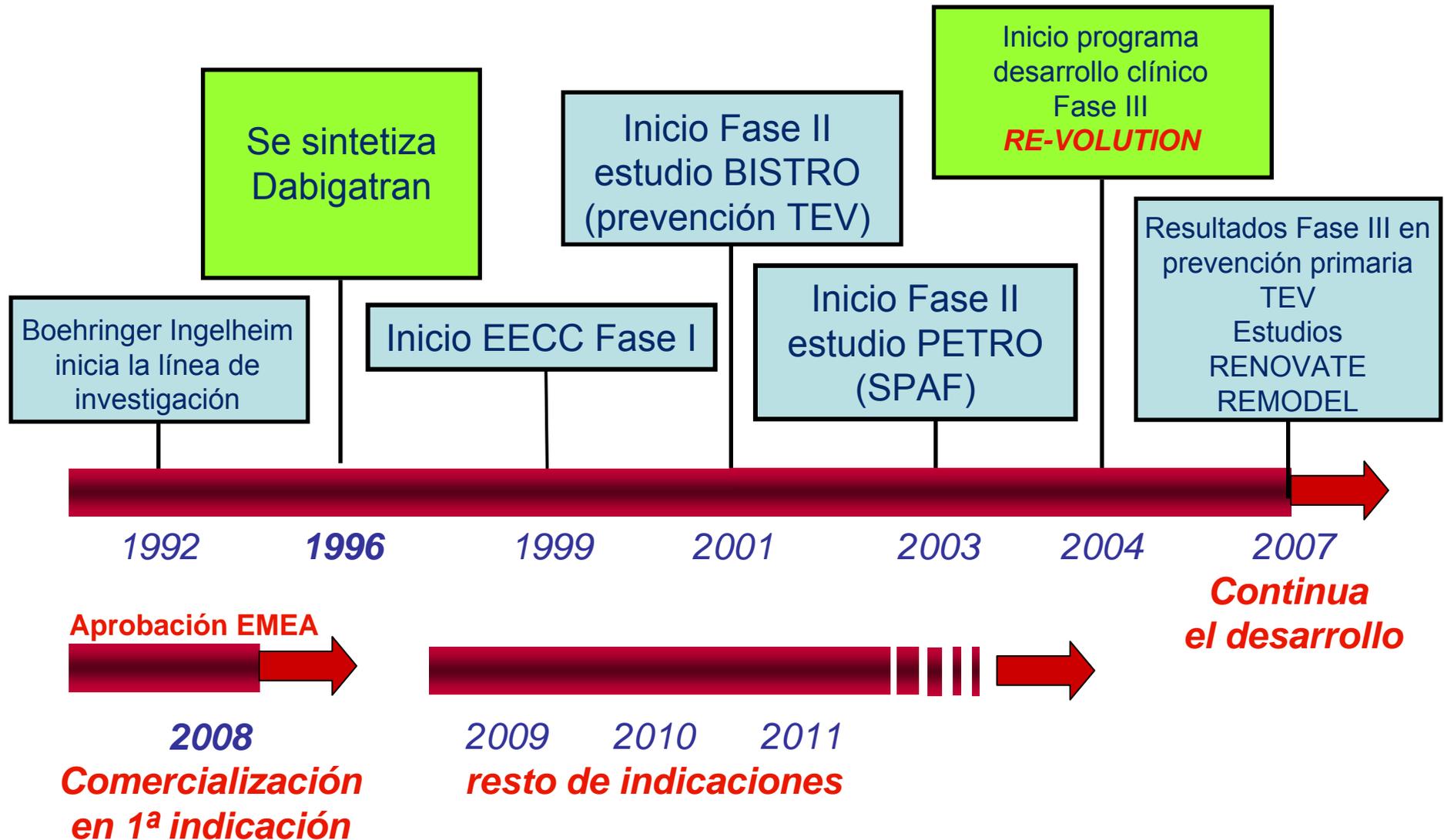


Más de 34.000 pacientes incluidos en la Fase III clínica:

- Más de 8.000 pacientes en las indicaciones de prevención
- Más de 26.000 pacientes en las indicaciones de largo tratamiento

Realizados 30 Ensayos Clínicos en Fase I y 4 Ensayos Clínicos Fase II

Dabigatrán: Investigación y Desarrollo



Dabigatrán:

Indicaciones en desarrollo clínico

- Prevención primaria de tromboembolismo venoso tras cirugía ortopédica mayor (artroplastia de cadera y rodilla)**
 - **Aprobada por la EMEA**
 - **1ª Indicación prevista (Comercialización noviembre 08)**
- Tratamiento de tromboembolismo**
- Prevención secundaria de tromboembolismo**
- Prevención de ictus en Fibrilación Auricular**
- Síndrome Coronario Agudo**

Programa general de Ensayos Clínicos RE-VOLUTION

Programa de desarrollo clínico Fase III

Prevención Primaria de TVP (Cir. Ortop)

11 centros en España



8 centros en España

Prótesis Cadera (EU) Prótesis Rodilla (EU) Prótesis Rodilla (US)

Prevención sec. TVP

8 centros en España



9 centros en España

SPAF

SCA



El programa de ensayos clínicos en enfermedad tromboembólica más amplio realizado hasta el momento con más de **34.000 pacientes**



Prevención TEV tras cirugía de cadera

- **Estudio finalizado** y publicado (Lancet)
- Inclusión de **3.494 pacientes**.
- **Europa**, Sudáfrica y Australia (11 centros en España).
- **Dabigatrán 150 y 220mg vía oral una vez al día** (inicio tratamiento **1- 4 horas post- cirugía**).
- Primer día 75 y 110 mg respectivamente
- **Exoxaparina 40mg una vez al día** (inicio tratamiento la **noche anterior a la cirugía**)
- Duración tratamiento: **28-35 días**
- Variable principal eficacia: **total eventos TEV y mortalidad**
- Variable principal seguridad: **hemorragias**



Prevención TEV tras cirugía rodilla

- **Estudio finalizado** y publicado (JTH)
- Inclusión de **2.101 pacientes**.
- **Europa**, Sudáfrica y Australia (11 centros en España)
- **Dabigatrán 150 y 220mg vía oral una vez al día** (inicio tratamiento **1-4 horas post- cirugía**).
- Primer día 75 y 110 mg respectivamente.
- **Exoxaparina 40mg una vez al día** (inicio tratamiento la **noche anterior a la cirugía**)
- Duración tratamiento: **6-10 días**
- Variable principal eficacia: **total eventos TEV y mortalidad**
- Variable principal seguridad: **hemorragias**

Publicaciones estudios en prevención primaria de TEV

THE LANCET
www.thelancet.com

Separata en español

✦ Dabigatrán etexilato frente a enoxaparina para la prevención del tromboembolismo venoso tras la sustitución total de cadera: ensayo aleatorizado, doble ciego, de no-inferioridad

Bengt I Eriksson, Ola E Dahl, Nadia Rosencher, Andreas A Kurth, C Niek van Dijk, Simon P Frostick, Martin H Prins, Rohan Hettiarachchi, Stefan Hantel, Janet Schnee, Harry R Büller, por el RE-NOVATE Study Group
Lancet 2007; 370: 949-56

Ensayos de prevención del tromboembolismo venoso

John Norrie
Lancet 2007; 370: 915-17

Ver el contenido adicional online en www.thelancet.com
This reprint is distributed as a professional courtesy and is offered by The Lancet solely for educational purposes and does not constitute an endorsement of products or service by The Lancet.
Copyright © 2007 ELSEVIER LIMITED, 22 Jamestown Road, London, NW1 7BY UK.

VOLUMEN 5
NÚMERO 4
ABRIL 2007

jth
journal of
thrombosis and haemostasis

Reimpresión de:
Journal of Thrombosis and Haemostasis, 5: 2178-2186

Dabigatrán etexilato por vía oral en comparación con enoxaparina por vía subcutánea para la prevención del tromboembolismo venoso después de una artroplastia total de rodilla: ensayo aleatorizado RE-MODEL

B.I. ERIKSSON, O.E. DAHL,
N. ROSENCHER y cols.

Editor in Chief P M Mannucci, Italy
Senior Associate Editor H R Roberts, USA

<http://jth.manuscriptcentral.com>
www.blackwellpublishing.com/jth
www.journalth.com

 Blackwell Publishing  Blackwell Synergy

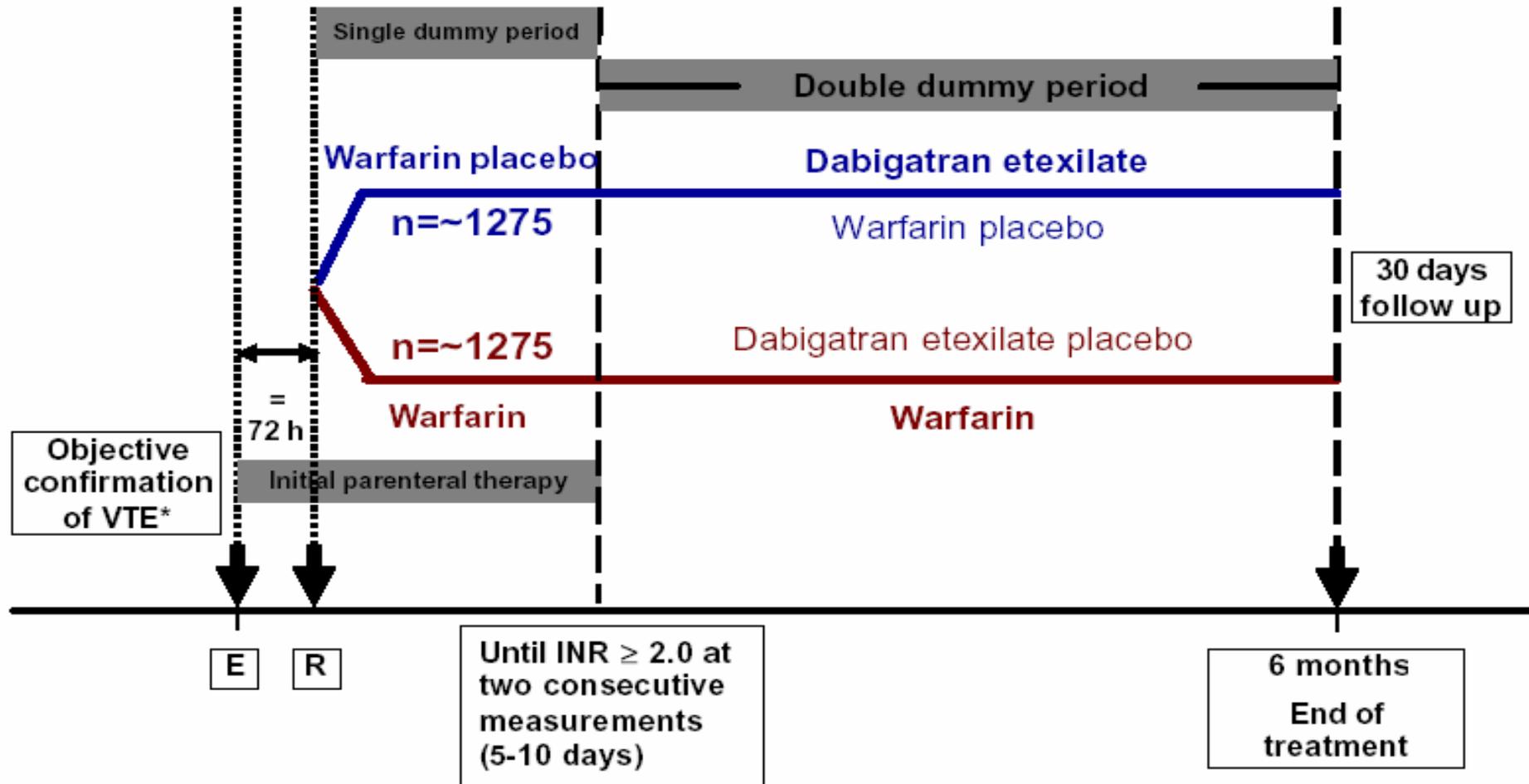


Tratamiento TEV

Tratamiento agudo de los pacientes
con trombosis venosa profunda

- **Estudio en curso.**
- Inclusión de **2.500 pacientes** (8 centros en España)
- **Dabigatrán 150 mg vía oral dos veces al día**
- **Warfarina (INR 2.0-3.0)**
- Tratamiento inicial 5-10 días con anticoagulante parenteral
- Duración tratamiento : **6 meses**
- Variable principal eficacia: **TEV sintomático recurrente y mortalidad**
- Variable principal seguridad: **hemorragias**

RECOVER: diseño del estudio





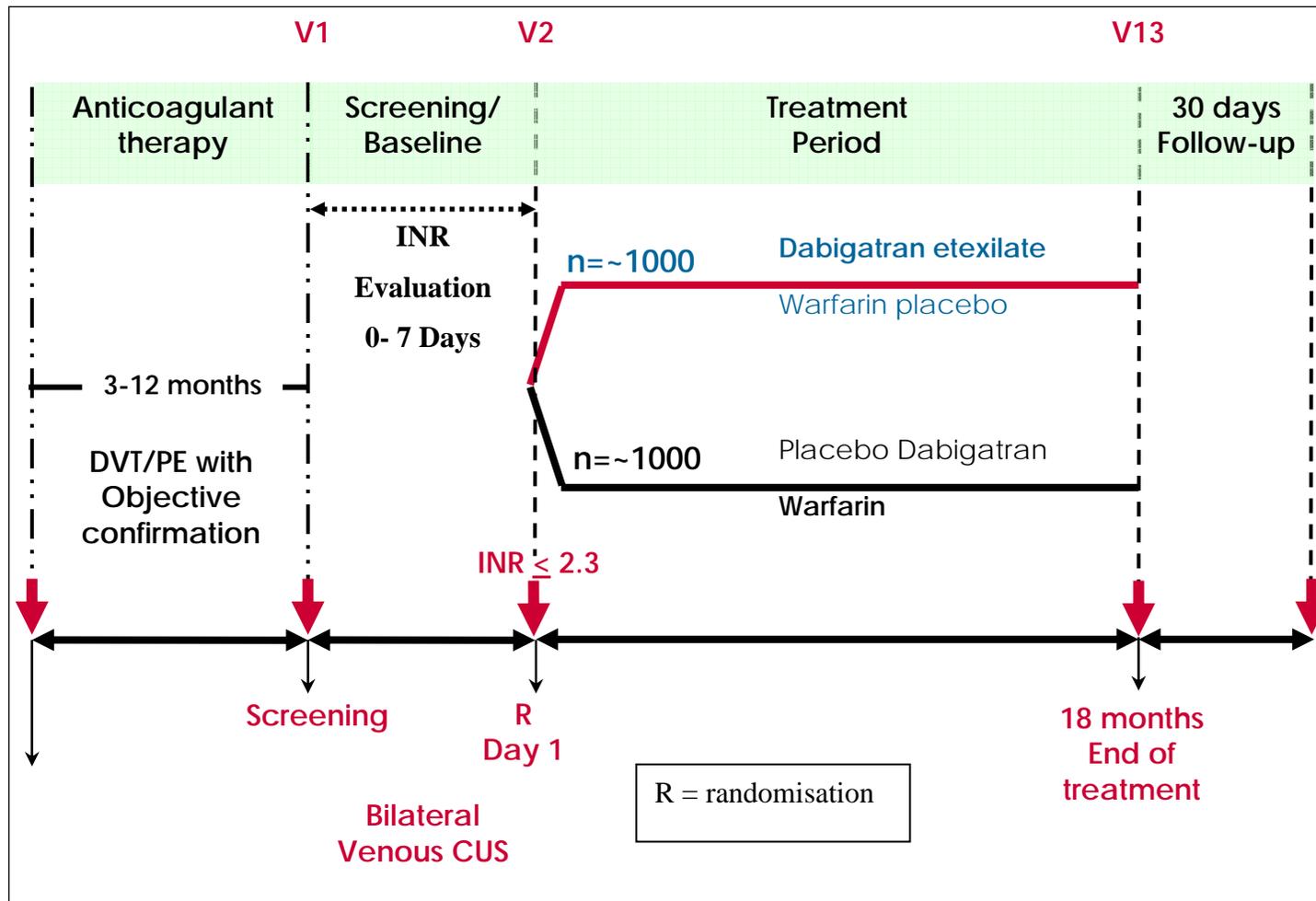
Prevención secundaria TEV

Prevención a largo plazo de los síntomas de TVP y EP en pacientes con historia previa de TVP o EP o factores de riesgo de TVP.

- **Estudio en curso.**
- Inclusión de **2.000 pacientes** (8 centros en España)
- **Dabigatrán 150 mg vía oral dos veces al día**
- **Warfarina (INR 2.0-3.0)**
- Duración tratamiento: **18 meses**
- Variable principal eficacia: **TVP sintomático recurrente, Embolia Pulmonar y mortalidad**
- Variable principal seguridad: **hemorragias**

Estudio RE-SONATE: dabigatran 150mg / 2 veces día frente a placebo durante 6 meses

REMEDY: diseño del estudio





Prevención ictus por FA (SPAF)

Prevención de ictus en *fibrilación auricular*.

Prevención a largo plazo de eventos tromboembólicos: ictus y embolismos sistémicos en pacientes con FA y riesgo moderado/alto de ictus

- Estudio en curso.
- Inclusión de **18.114 pacientes** (9 centros en España)
- **Dabigatran vía oral (150 mg y 220 mg /2 veces día)**
- **Warfarina (INR 2.0-3.0)**
- Duración tratamiento: **20-24 meses**
- Variable principal eficacia: **Ictus y embolismo sistémico**
- Variable principal seguridad: **hemorragias**



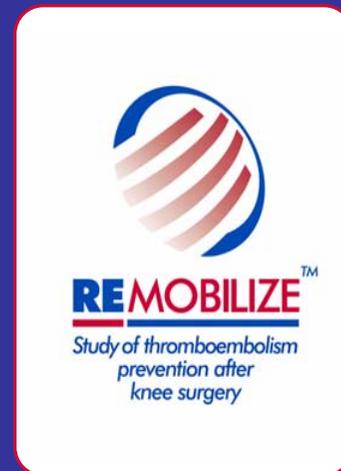
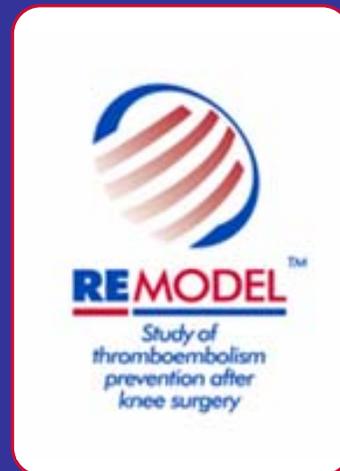
Síndrome Coronario Agudo (SCA)

Estudio de búsqueda de dosis de dabigatran en pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) con factores de riesgo tratados con AAS y clopidogrel.

- Estudio en curso.
- **1.800 pacientes**
- Se estudian 4 dosis de dabigatrán (+ aspirina y clopidogrel)
- Duración tratamiento: **6 meses**
- Variable principal eficacia: eficacia variable secundaria
Biomarcadores de la actividad coagulante
- Variable principal seguridad: **hemorragias**

PROGRAMA RE-VOLUTION: prevención primaria de TVP (cirugía ortopédica)

Estudios aleatorizados, doble ciego, de no-inferioridad, comparando dos dosis de Dabigatran Etxilato por vía oral con Enoxaparina subcutánea a dosis europea (40 mg./día) en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera o de rodilla



PROGRAMA RE-VOLUTION: prevención primaria de TVP (cirugía ortopédica)

	RE-MODEL	RE-NOVATE	RE-MOBILIZE
Número de pacientes	2101	3494	2615
Lugar	Europa, Australia, Sudáfrica	Europa, Australia, Sudáfrica	Norteamérica
Población diana	ATR	ATC	ATR
Tratamientos evaluados	Pradaxa® 150 y 220 mg/día	Pradaxa® 150 y 220 mg/día	Pradaxa® 150 y 220 mg/día
Primera dosis	1–4 h post-op	1–4 h post-op	6–12 h post-op
Tratamiento de referencia	Enoxaparina 40 mg/día†	Enoxaparina 40 mg/día†	Enoxaparina 30 mg dos veces /día* (60 mg)
Duración del tratamiento	6–10 días	28–35 días	12–15 días

*Iniciada 12–24 h después de la cirugía; †Iniciada la tarde antes de la cirugía.

Criterios de valoración de la eficacia

- Criterio de valoración principal de eficacia:
 - Incidencia de TEV total (TVP asintomática evaluada por flebografía bilateral, TVP sintomática y EP no mortal) y mortalidad por cualquier causa durante el tratamiento
- Criterio de valoración secundario de eficacia:
 - Incidencia de TEV grave (TVP proximal y EP) y mortalidad relacionada con la TEV durante el tratamiento o durante los 3 meses de seguimiento
 - Incidencia de TEV total
 - Mortalidad por cualquier causa durante el periodo de seguimiento de 3 meses

EP = embolia pulmonar.

Criterios de valoración de la seguridad

- **Aparición de hemorragias durante el tratamiento**
 - Hemorragias importantes, hemorragias no importantes con relevancia clínica y hemorragias leves, incluidas las padecidas durante o justo después de la intervención como se indica en las directrices autorizadas
 - Un comité de adjudicación independiente formado por expertos realizó la clasificación de las hemorragias
- **Se consideró la función hepática como uno de los criterios para la determinación de la seguridad**
- **Se registraron y se adjudicaron episodios coronarios agudos durante el tratamiento y el seguimiento**

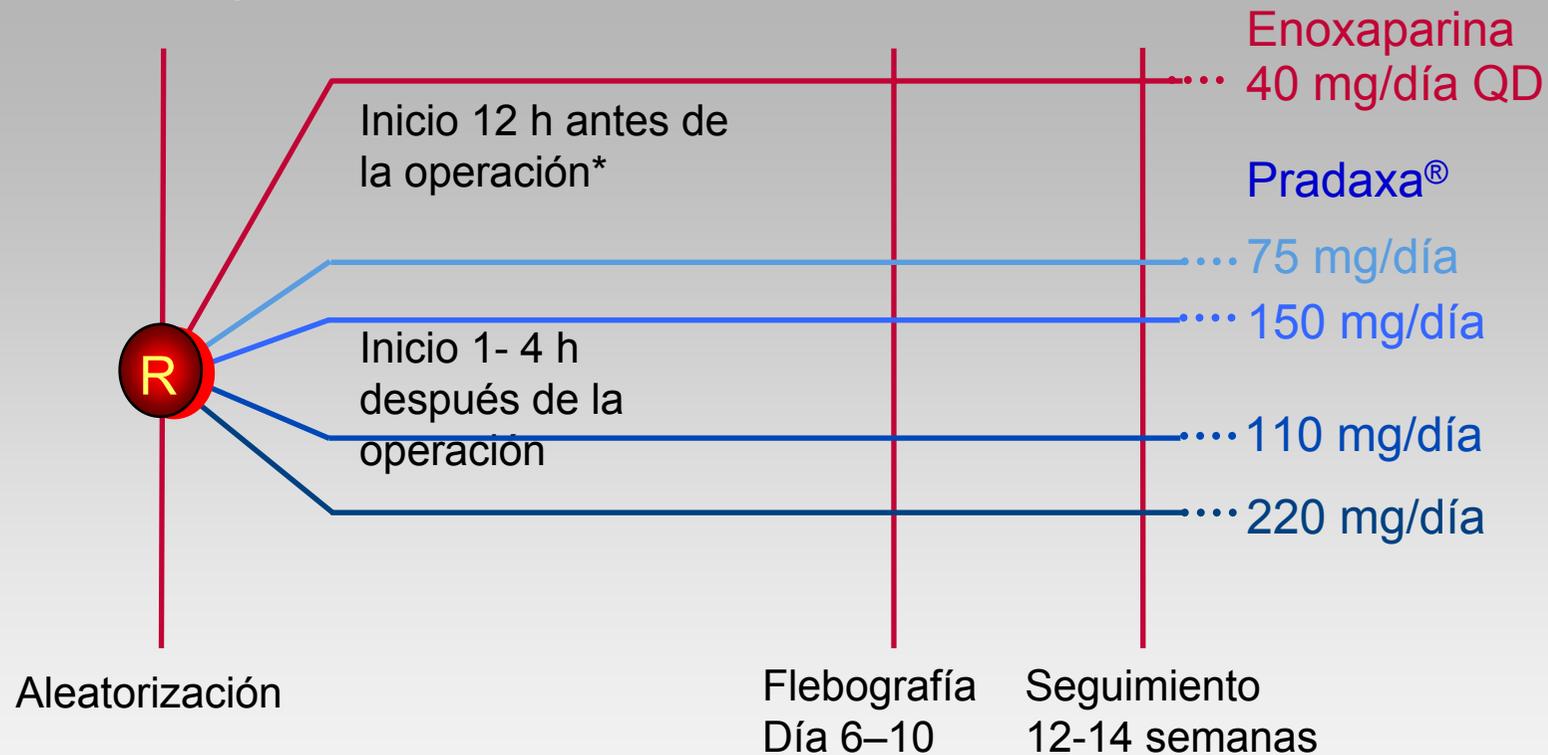
RE-MODEL

**DABIGATRÁN
ETEXILATO FRENTE A
ENOXAPARINA PARA
PREVENIR LA
TROMBOEMBOLIA
VENOSA TRAS UNA
ARTROPLASTIA
TOTAL DE RODILLA**



RE-MODEL: diseño del estudio

2101 pacientes aleatorizados



Realizado principalmente en 105 en Europa, Australia y Sudáfrica.

*La tarde antes de la cirugía.

RE-MODEL: características iniciales

	Pradaxa®		Enoxaparina
	220 mg/día n=679	150 mg/día n=703	40 mg/día n=694
Características de los pacientes			
Edad (media), años	67,3	67,5	68,3
Mujeres, %	65	64	69
Peso (medio), kg	82	83	82
Detalles de la anestesia*			
General, %	37	40	37
Administración del fármaco del estudio *			
Tiempo hasta la primera dosis oral† (media), horas	3,5	3,3	3,6‡
Duración del tratamiento (mediana), días	8	8	8

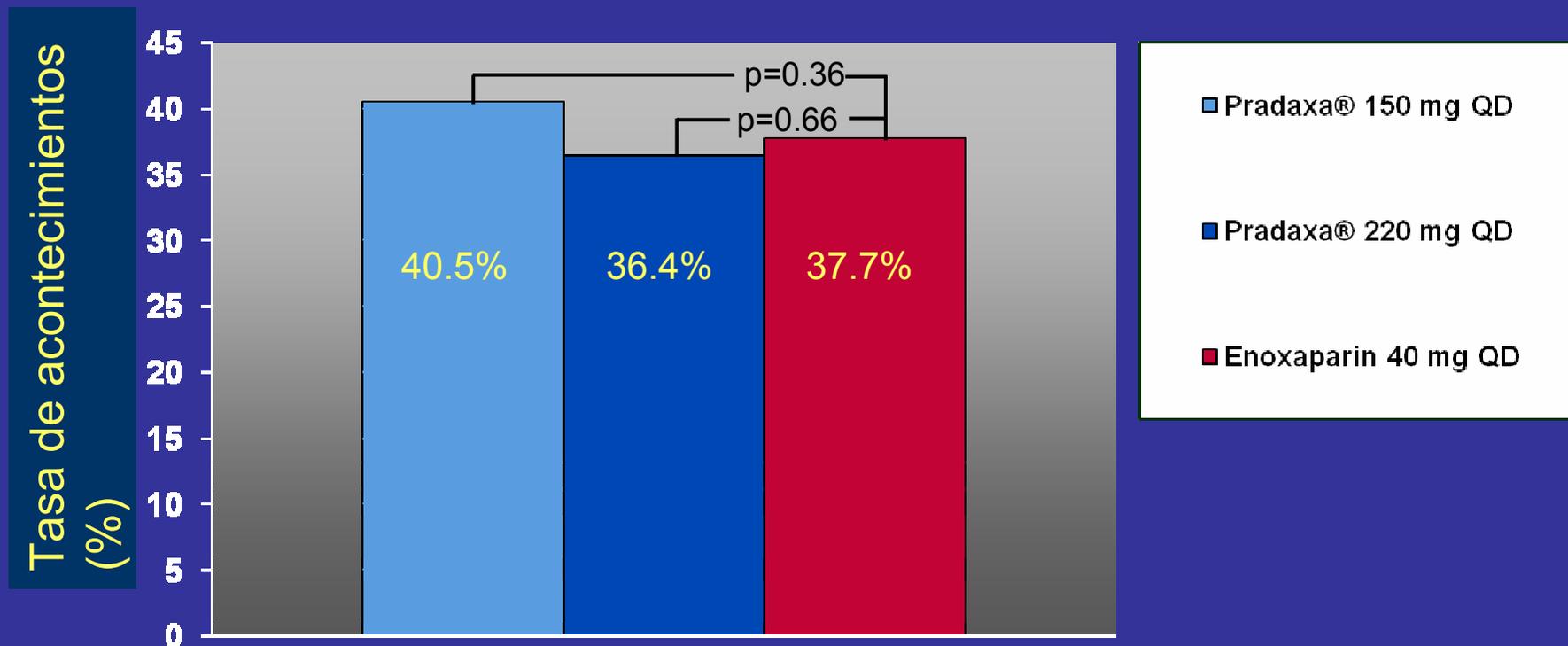
*Población tratada y operada;

†Desde el final de la cirugía; ‡Dosis de placebo.

Eriksson BI, et al. *J Thromb Haemost.* 2007 ;5: 2178-2185

RE-MODEL: criterio principal de valoración de la eficacia

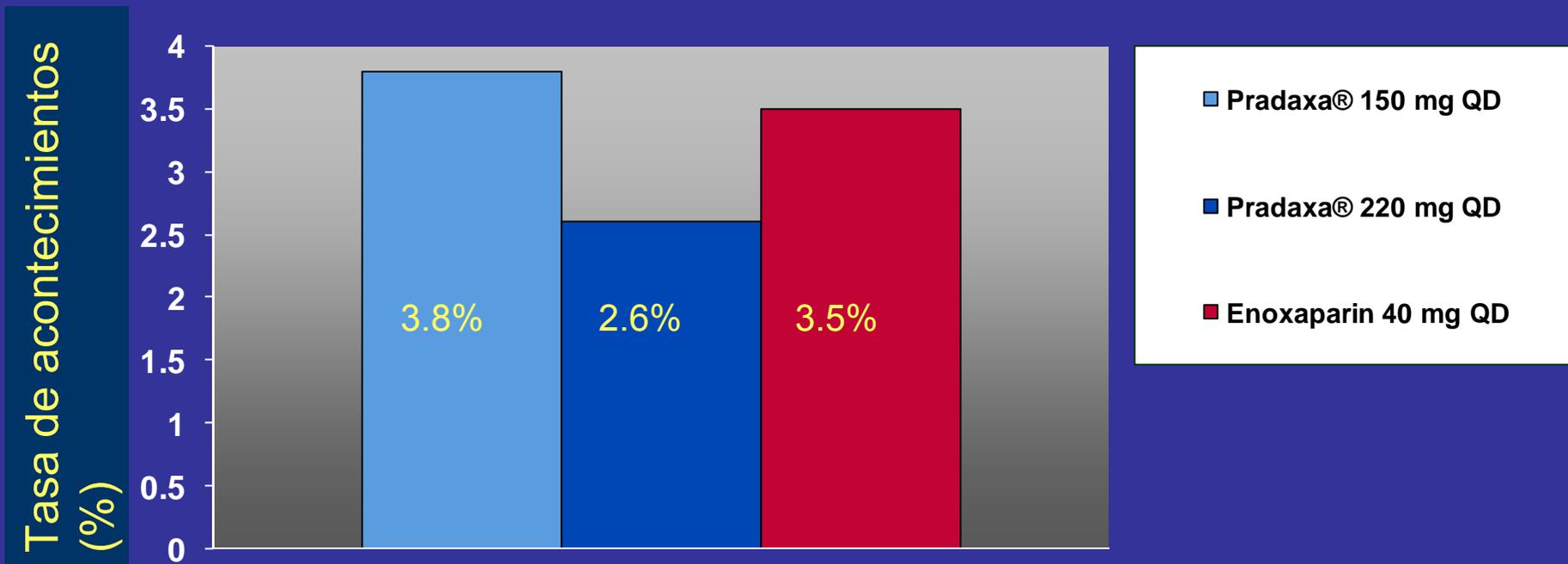
Incidencia de TEV total



Valor de p de la no inferioridad frente a la enoxaparina: 0,003 y 0,017 para Pradaxa® 150 mg y 220 mg, respectivamente

RE-MODEL: otros criterios de valoración de la eficacia

TEV grave y mortalidad relacionada con la TEV



Eriksson BI, et al. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 2178-2185

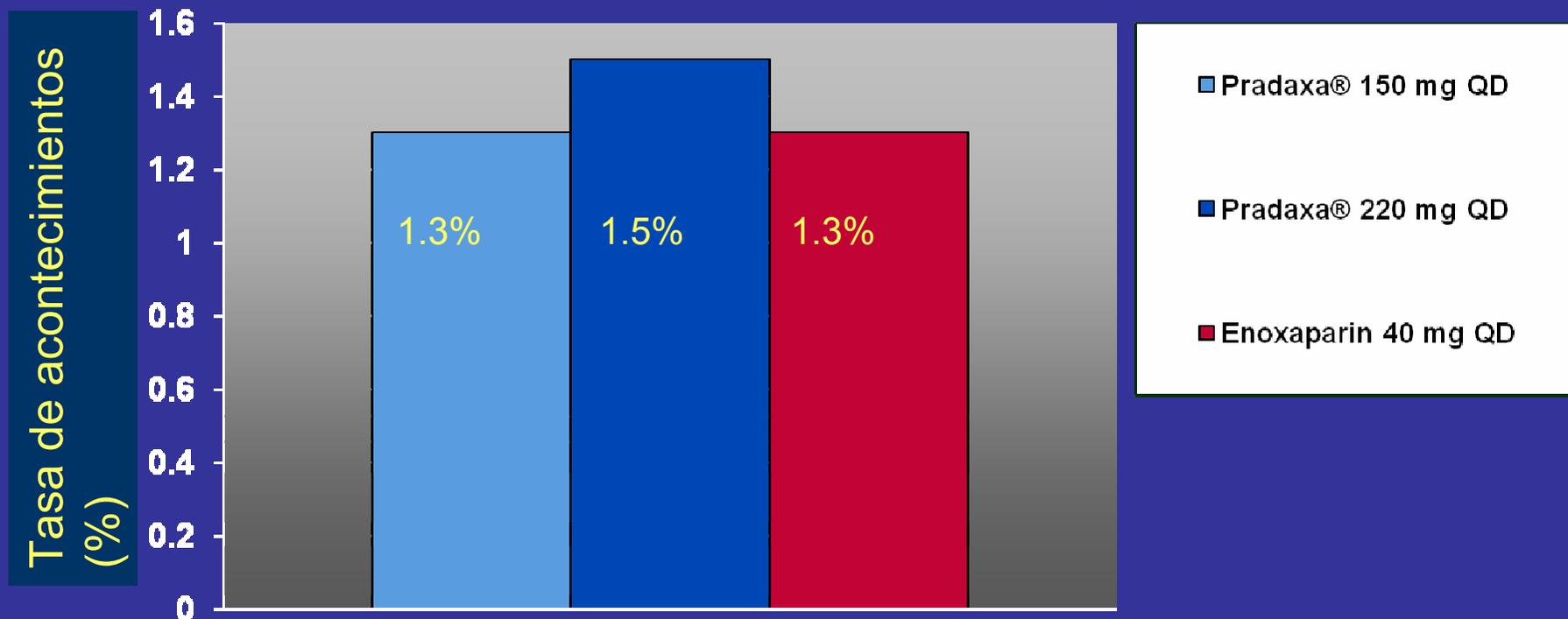
RE-MODEL: parámetros individuales

Acontecimiento	Pradaxa®		Enoxaparina
	220 mg/día n=503	150 mg/día n=526	40 mg/día n=512
TVP asintomática, n (%)	181 (36,0)	208 (39,5)	184 (35,9)
TVP sintomática, n	1	3	8
EP, n	0	1	1*
Mortalidad, n	1	1	1*

*EP mortal, mismo paciente

RE-MODEL: criterios de valoración hemorrágicos

Hemorragia grave



RE-MODEL: criterios de valoración hemorrágicos (cont.)

Criterio de valoración	Pradaxa®		Enoxaparina
	220 mg/día n=679	150 mg/día n=703	40 mg/día n=694
Hemorragia grave,* %	1,5	1,3	1,3
Hemorragia grave más hemorragia no grave pero clínicamente relevante, %	7,4	8,1	6,6
Cualquier hemorragia, %	16,2	16,5	16,6

*Hemorragia no mortal; una hemorragia de un órgano crítico en cada uno de los grupos de Pradaxa®.

RE-MODEL: pérdida de sangre

Criterio de valoración	Pradaxa®		Enoxaparina
	220 mg/día n=679	150 mg/día n=703	40 mg/día n=694
Volumen de sangre perdida, ml (media ± DE)			
Durante la cirugía	187 ± 258	190 ± 250	194 ± 254
Drenaje postoperatorio (desde la primera dosis oral)	476 ± 347	491 ± 346	443 ± 337
Transfusión de sangre (media ± DE)			
% que necesitó transfusión	35.9	36.4	38.7
Volumen transfundido, unidades*	2.3 ± 2.6	2.3 ± 1.5	2.0 ± 0.9

*No autotransfusión.

RE-MODEL: otras observaciones

Elevación de la ALT	Pradaxa®		Enoxaparina
	220 mg/día n=679	150 mg/día n=703	40 mg/día n=694
ALT > 3 × LSN,* n (%)	18 (2.8)	25 (3.7)	27 (4.0)
ALT > 5 × LSN,* n (%)	6 (0.9)	6 (0.9)	6 (0.9)
ALT > 3 × LSN y BILI > 2 × LSN,* n	0	1	0

*En cualquier momento durante el tratamiento y el periodo de seguimiento de 3 meses.

**Incidencia baja de episodios coronarios agudos,
sin diferencias significativas en los tres grupos**

ALT = alanina aminotransferasa;
BILI = bilirrubina;
LSN = límite superior de la normalidad.

RE-MODEL: conclusiones

- En pacientes sometidos a PTR, se demostró que tanto la dosis de 150 mg/día como la dosis de 220 mg/día de Pradaxa®:
 - No son inferiores a la enoxaparina 40 mg/día para prevenir la TEV total y la mortalidad por cualquier causa
 - Tienen una tasa baja de hemorragia, similar a la de la enoxaparina 40 mg/día
 - Tienen una tasa baja de elevación de las enzimas hepáticas, similar a la de la enoxaparina 40 mg/día
 - Tienen una tasa baja de acontecimientos coronarios agudos posteriores al tratamiento, similar a la de la enoxaparina 40 mg/día
 - Ofrecen la comodidad de una dosis oral fija sin vigilancia de la coagulación

RE-NOVATE

**DABIGATRÁN
ETEXILATO FRENTE A
ENOXAPARINA PARA
PREVENIR LA
TROMBOEMBOLIA
VENOSA TRAS UNA
ARTROPLASTIA TOTAL
DE CADERA**



RE-NOVATE: diseño del estudio

3494 pacientes aleatorizados



Realizado en 115 centros de Europa, Australia y Sudáfrica.

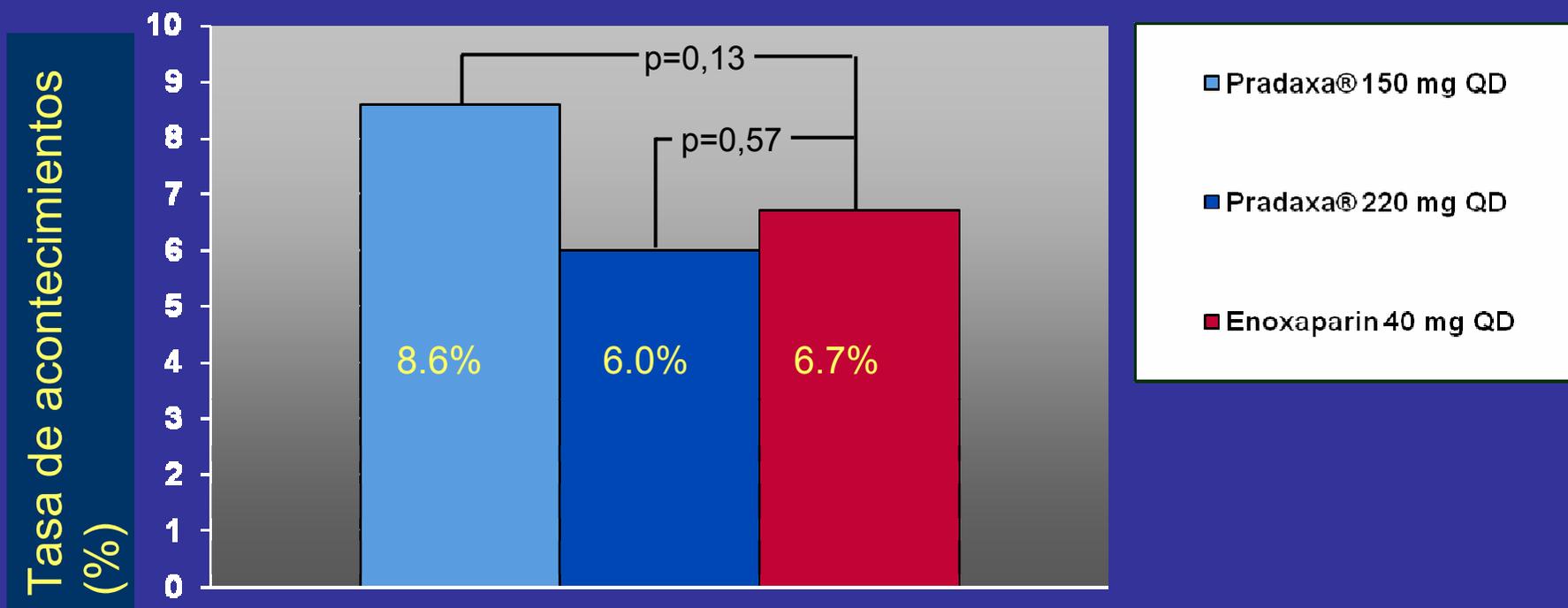
RE-NOVATE: características iniciales

	Pradaxa®		Enoxaparina
	150 mg/día n=1163	220 mg/día n=1146	40 mg/día n=1154
Características de los pacientes			
Edad (media), años	63,4	64,6	63,8
Mujeres, %	57	56	56
Peso (medio), kg	79	79	78
Detalles de la anestesia*			
General, %	34	34	32
Administración del fármaco del estudio*			
Tiempo hasta la primera dosis oral† (media), horas	3,5	3,3	3,4‡
Estancia hospitalaria§ (mediana), días	9	9	9
Duración del tratamiento (mediana), días	33	32	33

*Población tratada y operada; †Desde el final de la cirugía; ‡Dosis de placebo; §Tiempo desde la cirugía hasta el día del alta: datos disponibles para 1136, 1155 y 1140 pacientes, respectivamente.

RE-NOVATE: criterio de valoración principal de la eficacia

TEV total y mortalidad por cualquier causa

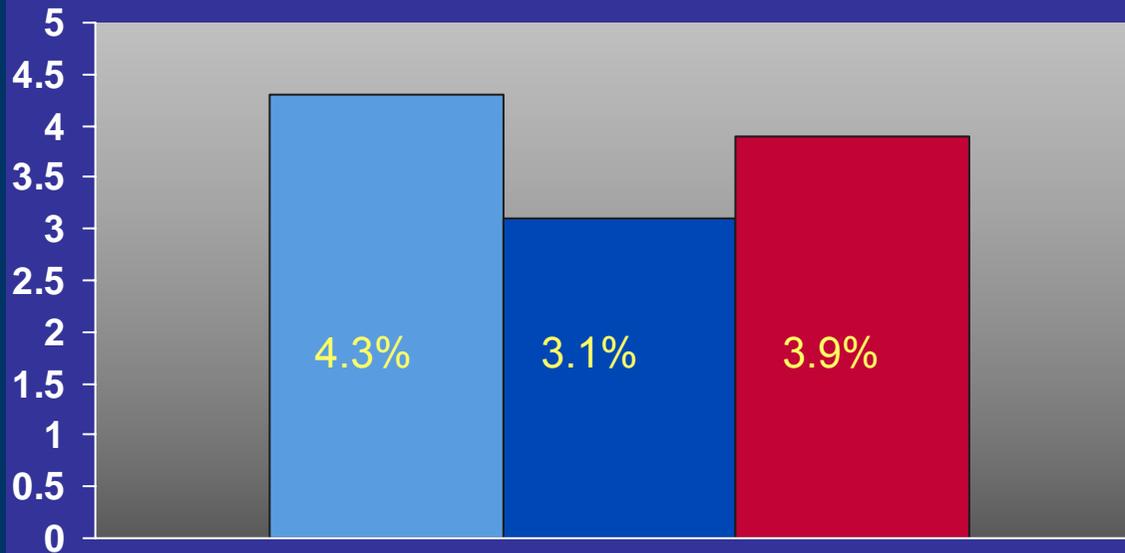


Valor de p para no inferioridad frente a la enoxaparina: $<0,0001$ para las dos dosis de Pradaxa®

RE-NOVATE: criterios de valoración secundarios de la eficacia

TEV grave y mortalidad relacionada con la TEV

Tasa de acontecimientos (%)



- Pradaxa® 150 mg QD
- Pradaxa® 220 mg QD
- Enoxaparin 40 mg QD

Eriksson BI, et al. *Lancet*. 2007;370(9591):949–56.

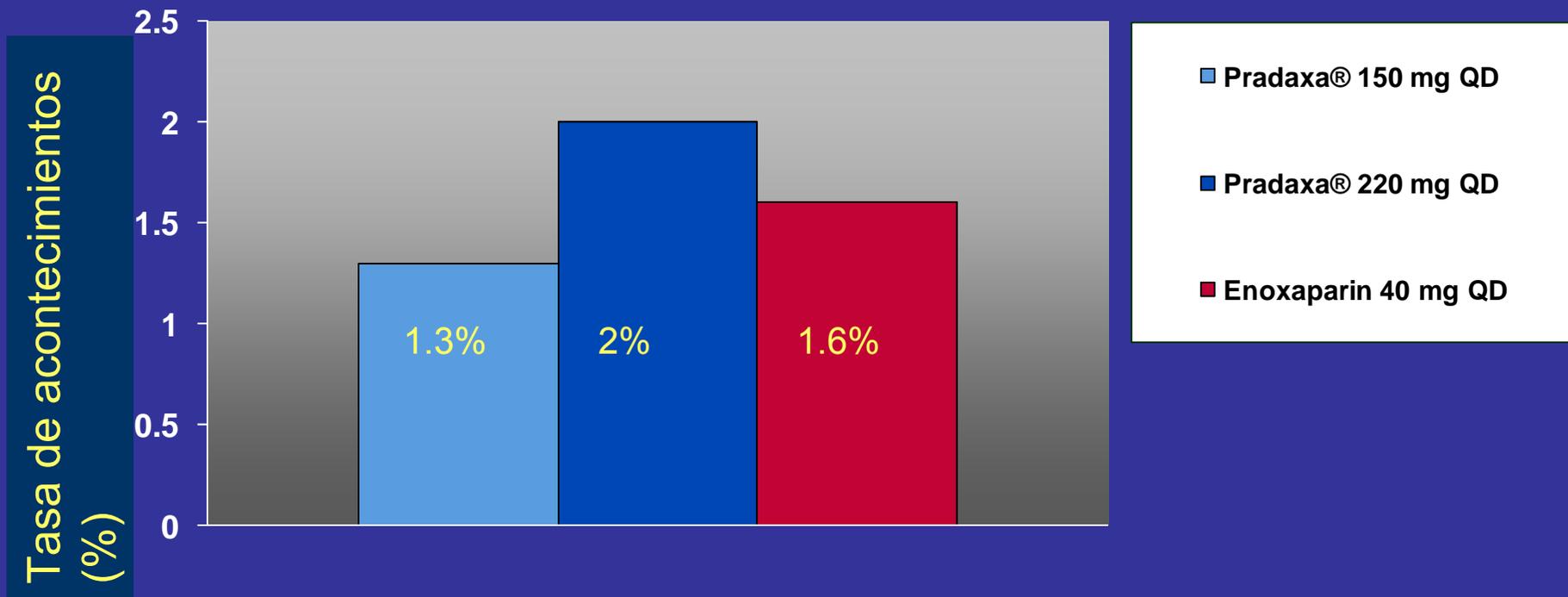
RE-NOVATE: criterios de valoración hemorrágicos

Acontecimiento hemorrágico	Pradaxa®		Enoxaparina
	220 mg/día n=1146	150 mg/día n=1163	40 mg/día n=1154
Hemorragia grave,* %	2,0	1,3	1,6
Hemorragia grave más hemorragia no grave pero clínicamente relevante, %	6,2	6,0	5,0
Cualquier hemorragia, %	12,3	12,2	11,4

*Una hemorragia mortal en cada grupo de Pradaxa®; ningún caso de hemorragia en órganos críticos.

RE-NOVATE: criterios de valoración hemorrágicos (cont.)

Hemorragia grave



Eriksson BI, et al. *Lancet*. 2007;370(9591):949–56.

RE-NOVATE: criterios de valoración de la seguridad

Criterio de valoración	Pradaxa®		Enoxaparina
	150 mg/día	220 mg/día	40 mg/día
	n=1124	n=1117	n=1122
ALT > 3 × LSN,* %	2,9	3,0	5,3
ALT > 5 × LSN,* %	1,5	0,8	1,8
ALT > 3 × LSN y BILI > 2 × LSN,* n	1	1	0
	n=1163	n=1146	n=1154
SCA, n	5	1	8

*En cualquier momento durante el tratamiento y los 3 meses de seguimiento.

SCA = síndrome coronario agudo.

Eriksson BI, et al. *Lancet*. 2007;370(9591):949–56.

RE-NOVATE: conclusiones

- En pacientes sometidos a ATC, se demostró que tanto la dosis de 150 mg/día como la dosis de 220 mg/día de Pradaxa[®], administradas durante una mediana de 33 días:
 - No son inferiores a la enoxaparina 40 mg/día para prevenir la TEV total y la mortalidad por cualquier causa
 - Tienen una tasa baja de hemorragia, similar a la de la enoxaparina 40 mg/día
 - No muestran diferencias en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas ni de acontecimientos coronarios agudos en comparación con la enoxaparina
 - Ofrecen la comodidad de una dosis oral fija sin vigilancia de la coagulación

Análisis combinado de los estudios de cirugía ortopédica: conclusiones

- El análisis confirmó que Pradaxa[®] es eficaz y similar a la enoxaparina para prevenir la TEV grave y la mortalidad relacionada con la TEV.
- Un análisis más detallado de los datos de seguridad de los dos estudios de Pradaxa[®] mostró:
 - Una baja tasa de hemorragia, similar a la de la enoxaparina
 - Un perfil FC y FD predecible, que permite una dosis oral única diaria
 - La ausencia de diferencias en los acontecimientos coronarios agudos o en los niveles de las enzimas hepáticas en comparación con la enoxaparina

Análisis combinado de los estudios de cirugía ortopédica : conclusiones

EL INHIBIDOR DIRECTO DE LA TROMBINA ETEXILATO DE DABIGATRÁN, ADMINISTRADO POR VÍA ORAL, ES EFICAZ Y SEGURO PARA PREVENIR TROMBOEMBOLIAS VENOSAS GRAVES TRAS UNA CIRUGÍA ORTOPÉDICA MAYOR

Administración cómoda: dosis oral, una vez al día¹

Artroplastia de rodilla*

Día de la intervención



110 mg entre 1-4 horas después de la intervención

Días 2-10



110 mg

110 mg

} Una vez al día

220 mg dosis diaria total

Artroplastia de cadera*

Día de la intervención



110 mg entre 1-4 horas después de la intervención

Días 2-35[†]



110 mg

110 mg

} Una vez al día

220 mg dosis diaria total

***Los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min) recibirán una dosis reducida de 1 x 75 mg entre 1-4 horas después de la intervención, y a continuación 2 x 75 mg durante 10 días después de una artroplastia de rodilla y 28-35 días después de una artroplastia de cadera.**

[†]Se recomienda un periodo de tratamiento de 28-35 días²

1. Dabigatrán(dabigatran etexilate). Summary of Product Characteristics. 2. Geerts WH y cols. *Chest* 2004; 126:338-400.