

Pacient fràgil i ACODs

Juan José López Núñez

Medicina Interna

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Conflictés interés

- **Financiació congressos i reunions científiques:** Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Sanofi, Rovi, Menarini.
- **Suport Registre RIETE:** Sanofi, Bayer.

Índex

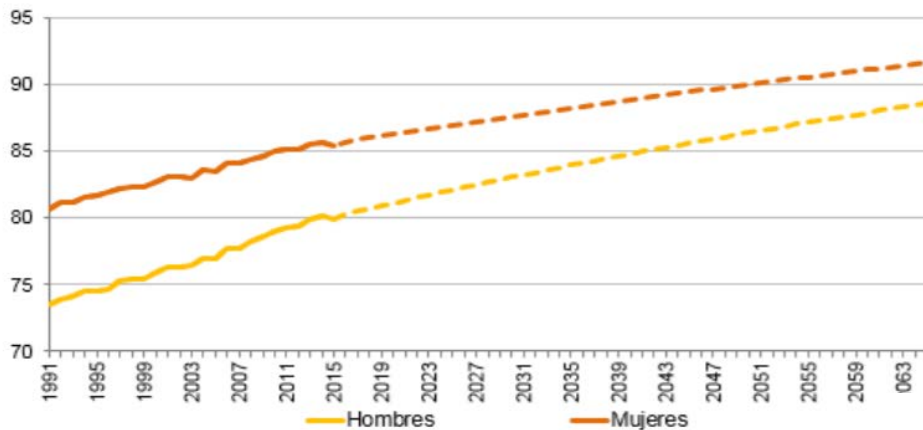
- Introducció
 - Envelliment poblacional
 - Fragilitat, dependència
- ACODs vs AVK
 - FANV
 - MTV
- Revisió bibliogràfica en FA i malaltia tromboembòlica venosa (MTV) en el pacient fràgil
- Experiència registre RIETE

Fragilitat (*fragility*)

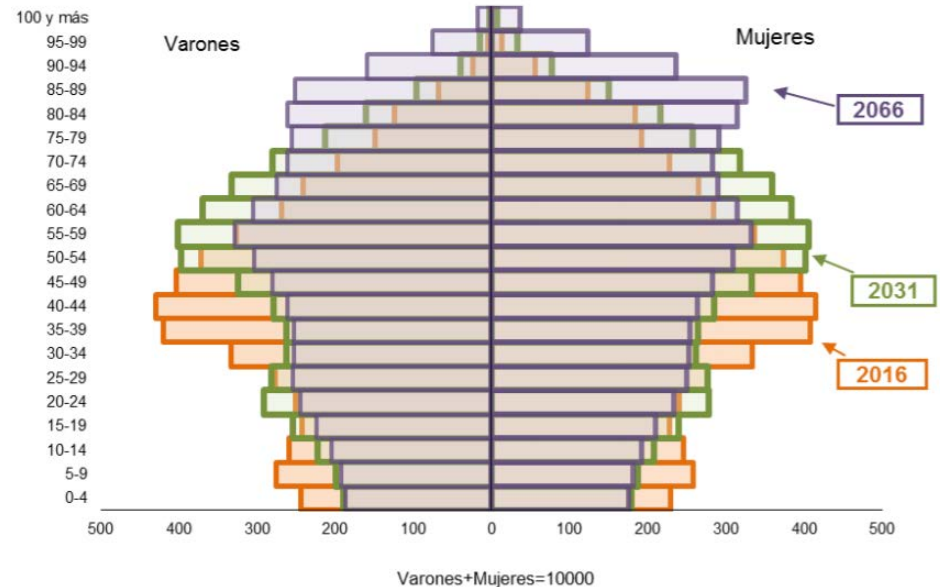
- Difícil definició
- Pacient fràgil = ***frail patient***
 - Vulnerabilitat
- ***Fragile patient***
 - Nou terme (estudi Einstein-Ribaroxaban)
 - Definició:
 - Edat ≥ 75 anys, i/o
 - FG $< 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, i/o
 - Pes < 50 kg

«L'epidèmia» de l'envelliment

Esperanza de vida al nacimiento



Pirámides de población de España



Proyección de la Población de España 2016–2066 (INE)

España será el cuarto país del mundo con la media de edad más alta en 2030

- Durante el período 2010-2015, España ha sido el noveno país con menor fertilidad del mundo (1,3 hijos) y séptimo con la mayor esperanza de vida (82,3 años)



JUAN MANUEL GARCÍA
CAMPOS

01/08/2015 00:03

Actualizado a
01/08/2015 03:16

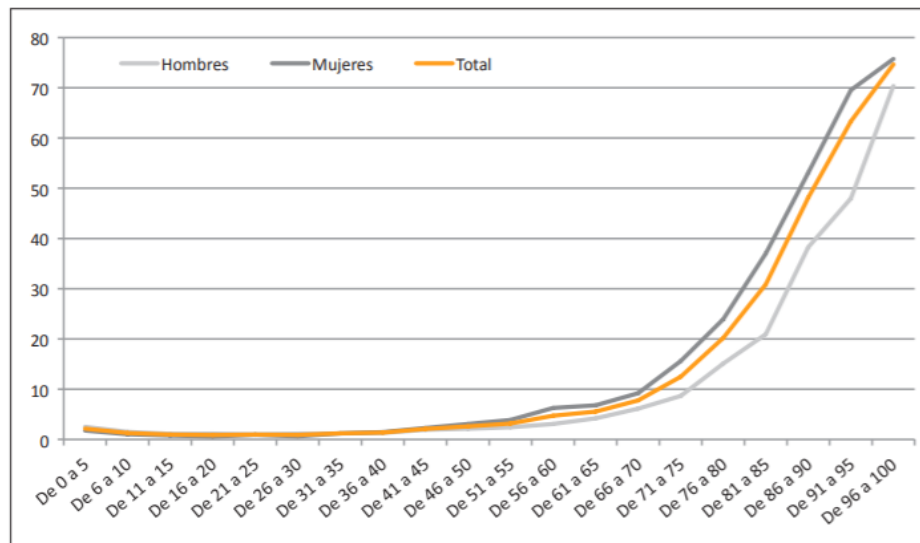
Temas relacionados ▾



Dependència

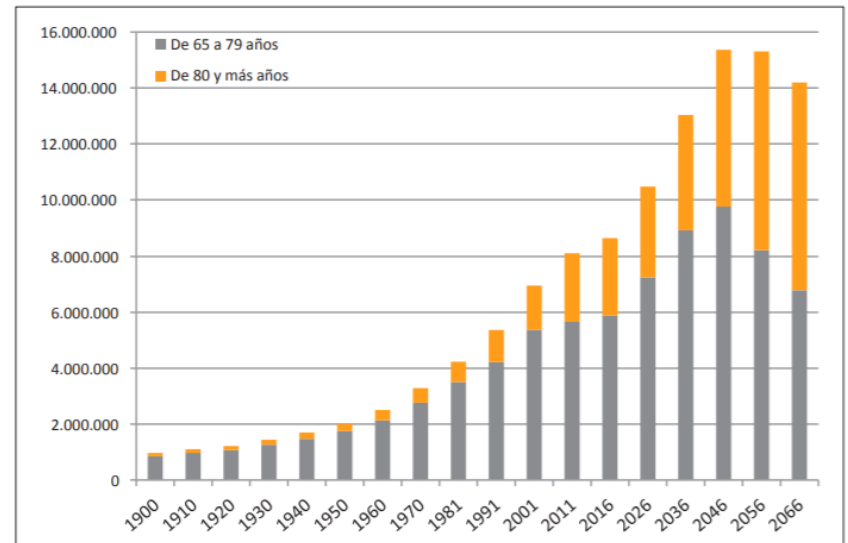
- Situació d'una persona que no pot valer-se per si mateixa

Gráfico 6 – Prevalencia de la dependencia por sexo y edad. 2008



Fuente: elaboración propia a partir de INE (2008): Encuesta sobre Discapacidad, Autonomía personal y situaciones de Dependencia (EDAD).

Gráfico 3 – Evolución de la población de 65 y más años por grupos de edad. 1900-2066



Nota: los datos desde 2026 a 2066 son proyecciones.

Fuente: elaboración propia a partir de INE, Censo de población y vivienda, varios años; INE (2017): Estadística del Padrón continuo a 1 de enero de 2016; e INE (2016): Proyecciones de población 2016-2066.

Los españoles de 2033: más viejos y más solos

Una de cada cuatro personas tendrá más de 65 años dentro de tres lustros. Las proyecciones del INE elevan en 2,4 millones la población gracias a la inmigración



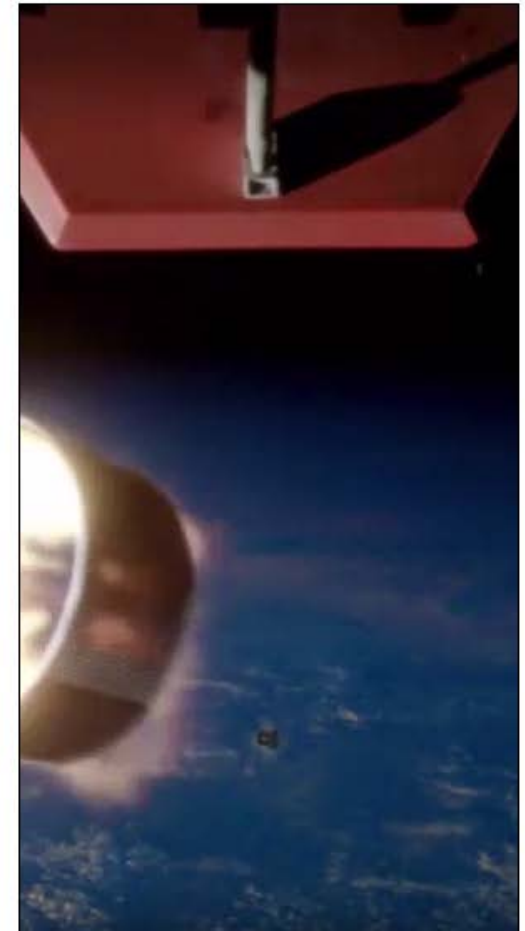
MARÍA SOSA TROYA

Madrid - 11 OCT 2018 - 08:42 CEST



Dos jubilados, en una foto de archivo en Madrid. JAIME VILLANUEVA

España envejece. En 2033, dentro de tres lustros, uno de cada cuatro españoles tendrá 65 años o más. Serán más de 12 millones de personas en esas edades frente a los alrededor de nueve que hay ahora. Dentro de 50, la cifra se elevará a cerca de 15 millones. Para entonces, en 2068, casi siete millones (6,85) de personas habrán cumplido o superado los 80, una cifra que duplica los casi tres



Relació entre edat i FA / MTV

Edat i risc FA

Table 2. Estimated Age-Adjusted Incidence Rates with 95% Uncertainty Intervals of Atrial Fibrillation (per 100 000 Person-years) for Men and Women

	1990	2010
Men		
Global, all ages	60.7 (49.2–78.5)	77.5 (65.2–95.4)
Age ≥35 y	141.0 (114.6–182.6)	181.2 (152.6–222.8)
Developed countries	78.4 (67.5–91.9)	123.4 (107.6–141.5)
Developing countries	50.0 (33.8–76.8)	53.8 (38.7–79.8)
Women		
Global, all ages	43.8 (35.9–55.0)	59.5 (49.9–74.9)
Age ≥35 y	102.0 (83.9–127.9)	139.7 (117.1–175.3)
Developed countries	52.8 (45.0–62.9)	90.4 (77.8–104.5)
Developing countries	36.0 (24.5–54.7)	40.0 (27.2–62.6)

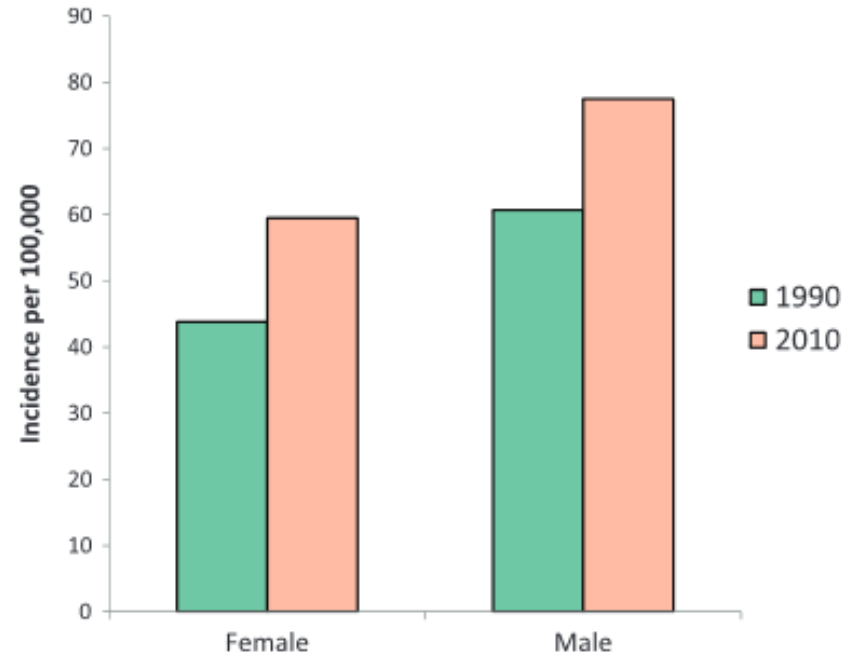
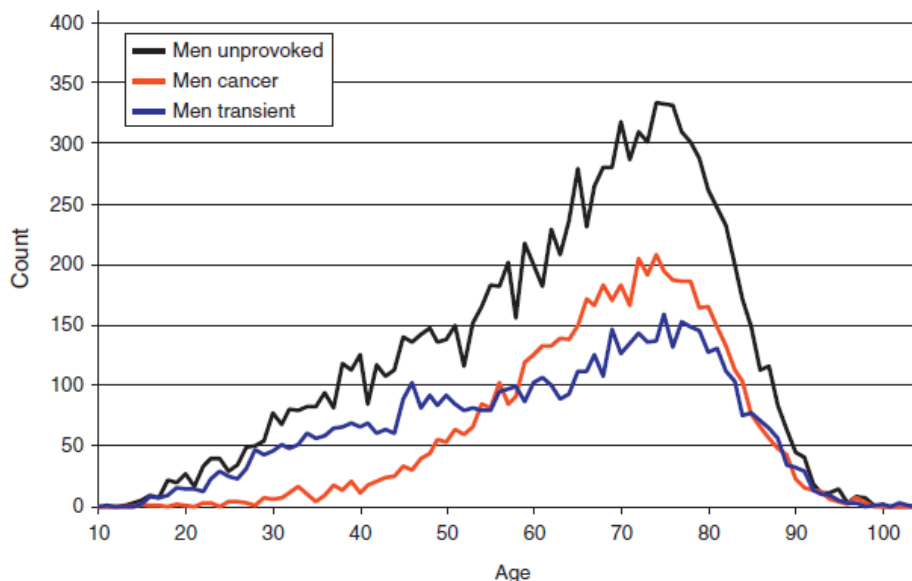


Figure 4. Incidence of atrial fibrillation: 1990 and 2010. Estimated age-adjusted global incidence (per 100 000 person-years) for men and women for 1990 and 2010.

Edat i risc MTV

Sexe i etiologia MTV-Homes



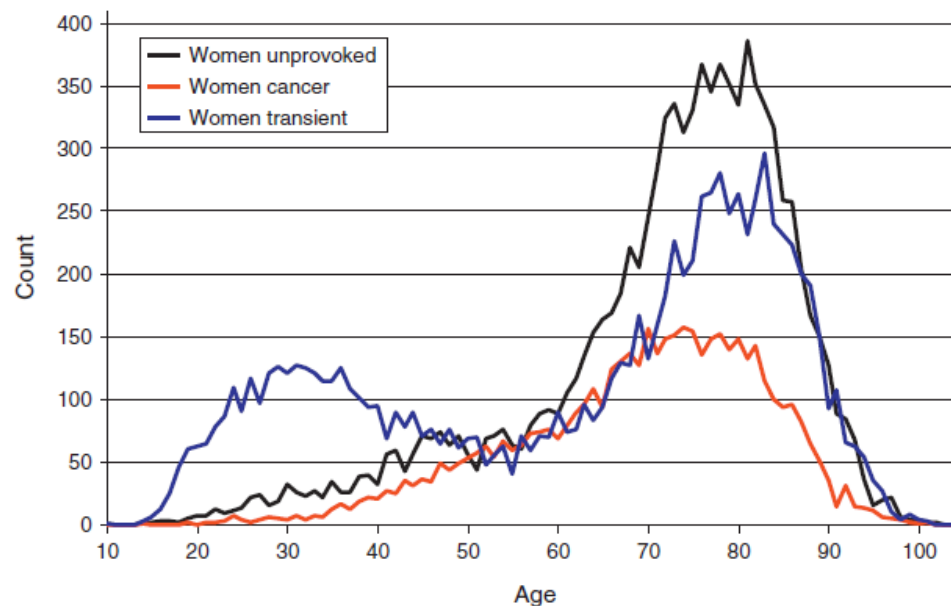
	Any age	<40 y	41–50 y	51–60 y	61–70 y	71–80 y	>80 y
<i>Patients, N</i>	23,219	2,552	2,401	3,490	5,196	6,327	3,253
Unprovoked	11,537 (50%)	1,446 (57%)	1,262 (53%)	1,724 (49%)	2,508 (48%)	3,058 (48%)	1,539 (47%)
Cancer	5,682 (24%)	161 (6.3%)	343 (14%)	880 (25%)	1,568 (30%)	1,853 (29%)	877 (27%)
Transient	6,000 (26%)	945 (37%)	796 (33%)	886 (25%)	1,120 (22%)	1,416 (22%)	837 (26%)
Surgery	1,753	293 (11%)	257 (11%)	292 (8.4%)	347 (6.7%)	410 (6.5%)	154 (4.7%)
Immobility	3,665	531 (21%)	431 (18%)	457 (13%)	648 (12%)	939 (15%)	659 (20%)
Recent travel	616	134 (5.4%)	116 (5.0%)	147 (4.3%)	128 (2.5%)	67 (1.1%)	24 (0.8%)
Estrogen use	27	9 (0.4%)	2 (0.1%)	1 (0.03%)	4 (0.1%)	7 (0.1%)	4 (0.1%)

FIGURE 2. Prevalence of VTE in men for different age groups (horizontal axis is age in years).

Blanco-Molina A et al; RIETE Investigators. Sex differences in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Oct;93(17):309-17

Edat i risc MTV

Sexe i etiologia MTV-Dones



	Any age	<40 y	41–50 y	51–60 y	61–70 y	71–80 y	>80 y
<i>Patients, N</i>	24,280	3,013	1,748	2,028	3,939	7,126	6,426
Unprovoked	9,803 (40%)	487 (16%)	619 (35%)	734 (36%)	1,700 (43%)	3,355 (47%)	2,908 (45%)
Cancer	4,844 (20%)	170 (5.6%)	383 (22%)	656 (32%)	1,143 (29%)	1,472 (21%)	1,020 (16%)
Transient	9,633 (40%)	2,356 (78%)	746 (43%)	638 (32%)	1,096 (28%)	2,299 (32%)	2,498 (39%)
Surgery	2,179	395 (13%)	198 (11%)	229 (11%)	394 (10%)	622 (9%)	341 (5.31%)
Immobility	5,299	428 (14%)	247 (14%)	312 (15%)	604 (15%)	1,595 (22%)	2,113 (33%)
Estrogen use	1,969	1,473 (49%)	319 (19%)	85 (4.2%)	44 (1.1%)	24 (0.3%)	24 (0.4%)
Pregnancy	607	563 (19%)	35 (2.0%)	9 (0.4%)	-	-	-
Recent travel	376	97 (3.3%)	53 (3.1%)	40 (2.0%)	80 (2.1%)	74 (1.1%)	32 (0.5%)

FIGURE 1. Prevalence of VTE in women for different age groups (horizontal axis is age in years).

Blanco-Molina A et al; RIETE Investigators. Sex differences in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Oct;93(17):309-17

Edat, fragilitat i risc de complicacions durant l'anticoagulació

Edat, FA i risc complicacions

Table 1—Clinical Risk Factors for Major Bleeding Within 1 Year in Patients With Atrial Fibrillation Enrolled in the Euro Heart Survey

Risk Factor	MV Regression Coefficient	Event Rate With Risk Factor	Event Rate Without Risk Factor	Univariate P Value	OR (95% CI)	MV P Value
Systolic BP > 160 mm Hg	-0.52	4 (1.0)	11 (1.4)	.515	0.60 (0.21-1.72)	.337
Kidney failure	1.05	10 (5.4)	43 (1.3)	< .001	2.86 (1.33-6.18)	.007
Stroke	-0.44	4 (2.1)	48 (1.5)	.532	0.94 (0.32-2.86)	.940
Prior major bleeding	2.02	9 (14.8)	44 (1.3)	< .001	7.51 (3.00-18.78)	< .001
Age > 65 y	0.98	42 (2.3)	11 (0.7)	< .001	2.66 (1.33-5.32)	.007
Antiplatelet agent ^a	-0.22	5 (3.4)	46 (1.4)	.066	0.81 (0.43-1.51)	.504
Alcohol use ^b	-16.80	10 (1.6)	31 (1.9)	1.000	0.00 (0.00)	.996

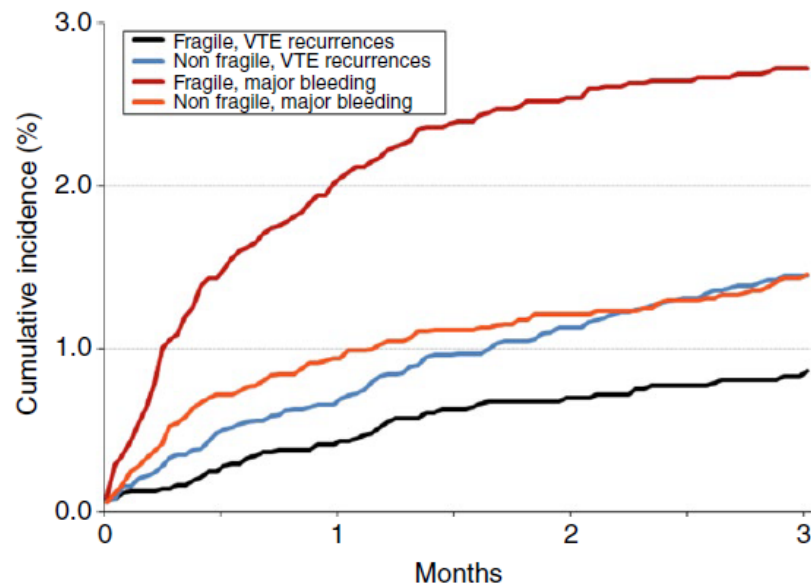
MV = multivariate.

^aAspirin or clopidogrel.

^b> 8 U/wk.

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100.

Fragile patients i MTV



	Days	1	10	30	60	90
Fragile	VTE recurrences	5 (0.08%)	10 (0.16%)	26 (0.43%)	41 (0.7%)	49 (0.87%)
	Major bleeding	18 (0.29%)	74 (1.2%)	124 (2.05%)	152 (2.54%)	162 (2.72%)
Non-fragile	VTE recurrences	7 (0.08%)	31 (0.35%)	60 (0.69%)	97 (1.13%)	123 (1.45%)
	Major bleeding	10 (0.11%)	51 (0.58%)	82 (0.94%)	105 (1.21%)	124 (1.46%)

FIGURE 1 Cumulative incidence of venous thromboembolism (VTE) recurrence and major bleeding during the first 3 months of anticoagulant therapy in fragile vs non-fragile patients

Moustafa F, RIETE Investigators. Clinical outcomes during anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost. 2017 Sep 4;1(2):172-179

En resum...

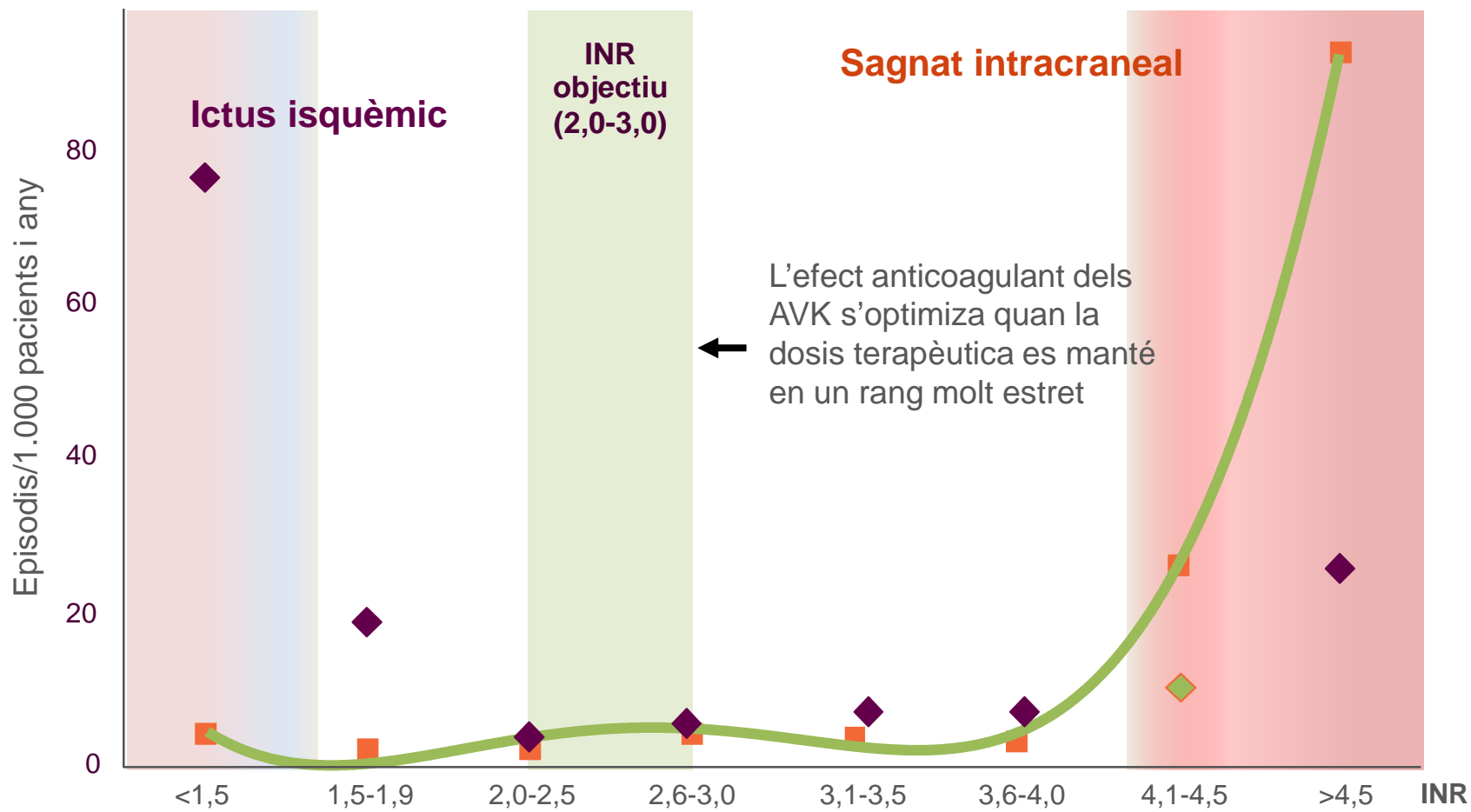
- Població cada vegada més...
 - Envellida i fràgil
 - Dependent i sola

Necessitat de trobar l'anticoagulant “ideal”

- L'edat i fragilitat, factors de riscos independent, durant l'anticoagulació
 - Hemorràgia durant anticoagulació

Tractament anticoagulant en FANV i MTV

Limitacions dels AVK



Hylek, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N Engl J Med 2003; 349: 1019-26.

HBPM

- Fibril·lació auricular
 - No estudis
- Malaltia tromboembòlica venosa
 - Elecció en trombosi associada a càncer
 - Eficàcia similar i menys hemorràgies vs AVK
 - Incomoditat via administració
 - Elevat cost

Anticoagulants orals acció directe (ACODs)

**Fibril·lació auricular no valvular (FANV)
Malaltia tromboembòlica venosa**

Avantatges en població fràgil

- Efecte anticoagulant predictable
 - No necessitat de controls, no desplaçaments
- Menys interaccions farmacològiques (polifarmàcia)
- Poques interaccions amb aliments
- Millor perfil de seguretat
- Facilitat en l'administració

ACODs i FANV

Estudis pivotals

Table 3 Main efficacy and safety results from the phase III clinical trials of the direct oral anticoagulants approved for prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation

	RE-LY [32–34, 43] (Dabigatran vs. warfarin)		ROCKET AF [102] (Rivaroxaban vs. warfarin)	ARISTOTLE [58] (Apixaban vs. warfarin)	ENGAGE AF [52] (Edoxaban vs. warfarin)	
	110 mg	150 mg			30 mg	60 mg
Efficacy outcomes (% per year)						
Stroke or SE ^a	1.54 vs. 1.72 ^b	1.12 vs. 1.72^b	2.1 vs. 2.4	1.27 vs. 1.60	1.61 vs. 1.50 ^c	1.18 vs. 1.50^c
All-cause mortality	3.75 vs. 4.13	3.64 vs. 4.13	1.9 vs. 2.2	3.52 vs. 3.94	3.80 vs. 4.35	3.99 vs. 4.35
Myocardial infarction	0.82 vs. 0.64 ^b	0.81 vs. 0.64 ^b	0.9 vs. 1.1	0.53 vs. 0.61	0.89 vs. 0.75	0.70 vs. 0.75
Safety outcomes (% per year)						
Major bleeding	2.92 vs. 3.61^{b,d}	3.40 vs. 3.61 ^{b,d}	3.6 vs. 3.4	2.13 vs. 3.09^d	1.61 vs. 3.43	2.75 vs. 3.43
Fatal bleeding	0.19 vs. 0.33	0.23 vs. 0.33	0.2 vs. 0.5	NR (34 vs. 55 patients)	0.13 vs. 0.38	0.21 vs. 0.38
ICH	0.23 vs. 0.76	0.32 vs. 0.76	0.5 vs. 0.7	0.33 vs. 0.80	0.26 vs. 0.85	0.39 vs. 0.85
Major GI bleeding	1.36 vs. 1.25	1.85 vs. 1.25	3.2 vs. 2.2	0.76 vs. 0.86	0.82 vs. 1.23	1.51 vs. 1.23
Major or NMCR bleeding	14.66 vs. 18.23^{b,e}	16.45 vs. 18.23^{b,e}	14.9 vs. 14.5 ^f	4.07 vs. 6.01	7.97 vs. 13.02	11.10 vs. 13.02

Values in bold indicate a statistically significant difference between the direct oral anticoagulant and warfarin

Zirlik A. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. J Thromb Thrombolysis. 2017 Apr;43(3):365-379.

ACODs i MTV

Estudis pivotals

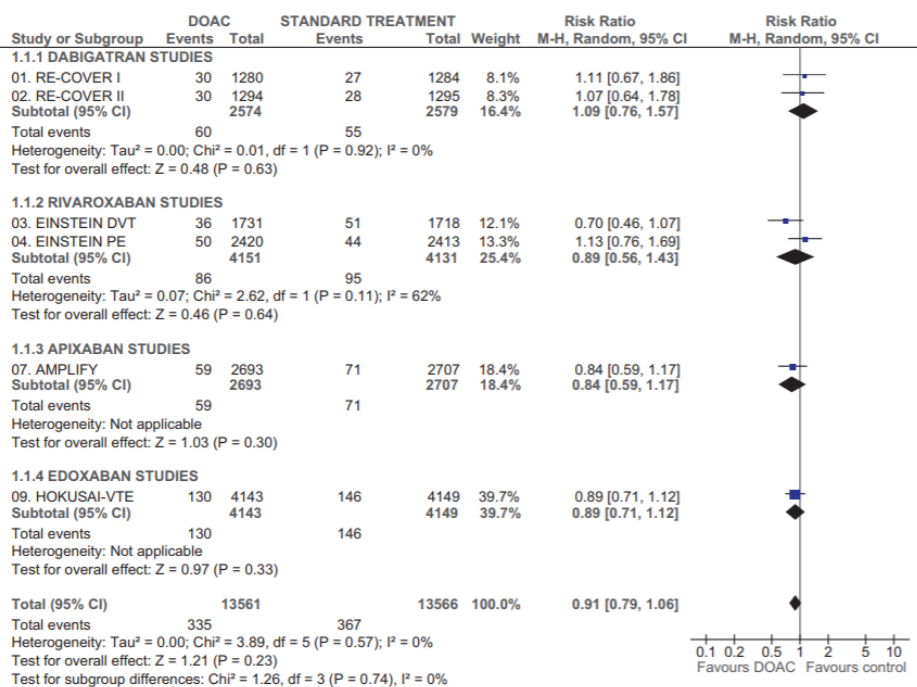


Fig. 2. Recurrent VTE.

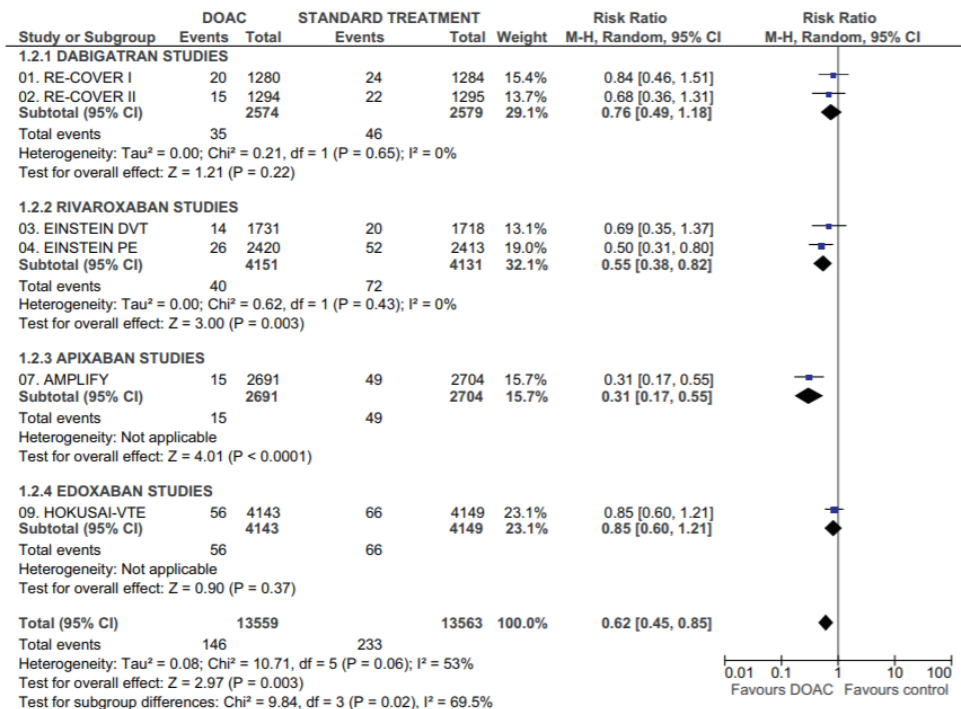


Fig. 3. Major bleeding.

Gómez-Outes A, et al, Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis, Thromb Res (2014)

Resum ACODs (vs AVK)

Estudis pivotals

- FANV
 - No inferiors o més eficaços (Dabigatran 150mg/12h, Apixaban 5mg/12h, edoxaban 60mg/dia)
 - Perfil seguretat similar o millor (Dabigatran 110mg/12h, Apixaban 5mg/12h, edoxaban)
 - Menys hemorràgies intracranials
 - Més hemorràgies digestives
- Malaltia tromboembòlica venosa
 - Eficàcia similar
 - Millor perfil seguretat (Apixaban, rivaroxaban)

ACODs i fragilitat

Fibril·lació auricular no valvular

Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

Brandon K. Martinez, PharmD; Nitesh A. Sood, MD; Thomas J. Bunz, PharmD, PhD; Craig I. Coleman, PharmD

- N = 10.574 patients, Novembre 2011 a Dicembre 2016
- Base de dades de reclamacions d'Estats units
- Dabigatran / Apixaban / Rivaroxaban vs AVK
- Mesura de fragilitat: *Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator score*
- Ictus o embolia sistèmica, hemorragia major.

Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

Brandon K. Martinez, PharmD; Nitesh A. Sood, MD; Thomas J. Bunz, PharmD, PhD; Craig I. Coleman, PharmD

	Rivaroxaban (n=2635)		Warfarin (n=2635)		HR (95% CI)
	n Events	Event Rate (Events/100-Patient-Years)	n Events	Event Rate (Events/100-Patient-Years)	
1-y follow-up					
SSE	39	1.85	49	2.35	0.79 (0.52–1.20)
Ischemic stroke	32	1.51	38	1.82	0.83 (0.52–1.34)
Major bleed	107	5.15	100	4.86	1.06 (0.81–1.39)
Hemorrhagic stroke	6	0.28	9	0.43	0.66 (0.24–1.85)
Intracranial hemorrhage	6	0.28	16	0.76	0.37 (0.15–0.94)
Gastrointestinal bleed	92	4.41	66	3.18	1.39 (1.01–1.90)
2-y follow-up					
	Rivaroxaban (n=2635)		Warfarin (n=2635)		HR (95% CI)
	n Events	Event Rate (Events/100-Patient-Years)	n Events	Event Rate (Events/100-Patient-Years)	
SSE	60	1.78	86	2.61	0.68 (0.49–0.95)
Ischemic stroke	51	1.51	72	2.18	0.69 (0.48–0.99)
Major bleed	136	4.13	129	4.01	1.04 (0.81–1.32)
Hemorrhagic stroke	9	0.26	12	0.36	0.74 (0.31–1.75)
Intracranial hemorrhage	10	0.29	20	0.60	0.49 (0.23–1.04)
Gastrointestinal bleed	113	3.41	88	2.70	1.27 (0.96–1.68)

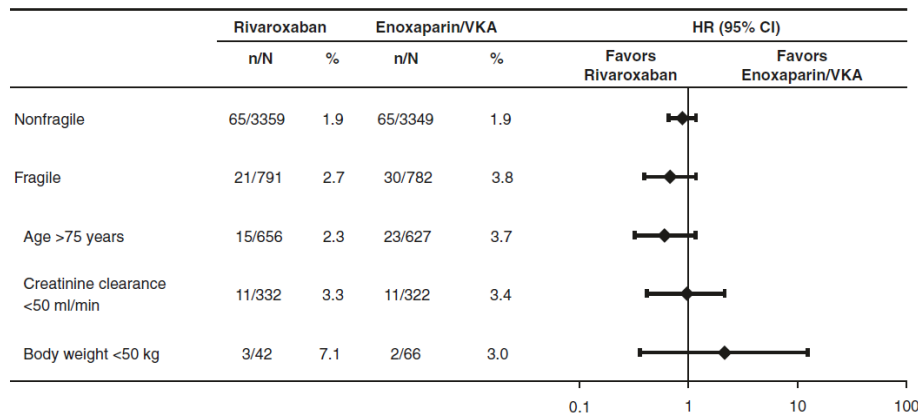
Martinez BK et al. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2018 Apr 13;7(8)

ACODs i fragilitat

Malaltia tromboèmbolica venosa

Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies

a



b

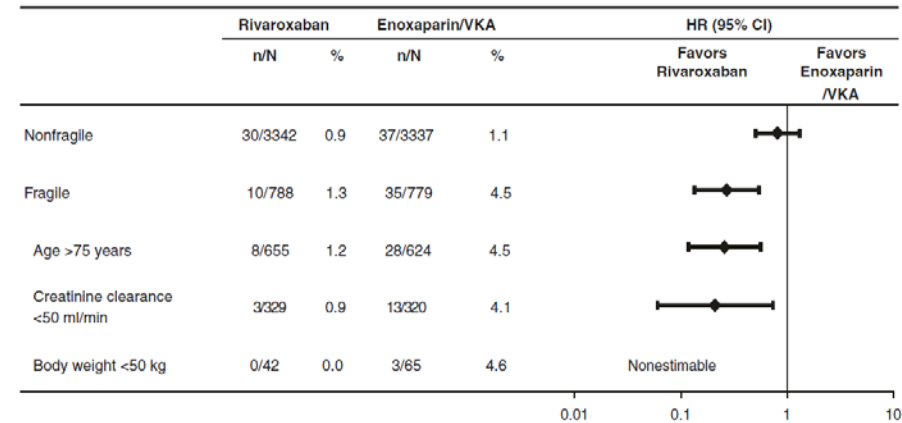


Figure 3 Efficacy and safety outcomes in fragile patients and subgroups. **a.** Primary efficacy. **b.** Major bleeding. *CI*, Confidence interval; *HR*, Hazard ratio; *VKA*, Vitamin K antagonist.

Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients with Venous Thromboembolism



Craig I. Coleman, PharmD,^{a,b} Alexander G.G. Turpie, MD,^c Thomas J. Bunz, PharmD, PhD,^d Jan Beyer-Westendorf, MD^{e,f}

Table 2 Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Rivaroxaban or Warfarin Users

Endpoint	Rivaroxaban n = 1365 (%)	Warfarin n = 5504 (%)	HR (95% CI)
Composite of recurrent venous thromboembolism or major bleeding	2.8	3.4	0.75 (0.57-0.98)
Recurrent venous thromboembolism	1.3	1.7	0.65 (0.44-0.97)
Major bleeding	1.6	1.7	0.88 (0.61-1.27)
Gastrointestinal bleeding	0.9	1.1	0.71 (0.45-1.14)
Intracranial hemorrhage	0.1	0.2	0.73 (0.21-2.50)

CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

Direct oral anticoagulants or standard anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism

- Registre RIETE
- Gener 2013 a Abril 2018
- 24.701 patients
 - 10,054 (41%) són *fragile patients*
- Tractament inicial: HBPM vs ACODs
- Tractament a llarg termini: AVK vs ACODs
- Outcome principal: variable combinada recurrències i hemorràgia major

Conclusions estudi

- En vida real, 41% de pacients amb MTV són fràgils (*fragiles*)
- Subgrup de pacients amb **elevat risc hemorràgic**
- Les nostres troballes, suggereixen que l'ús d'**ACODs** en aquesta població, pot ser **més eficaç i segur** que el tractament convencional

Take home messages (I)

- Actualment i en els propers anys, l'envelliment i la fragilitat de la nostra població serà un repte
- La incidència de FANV i MTV augmenten amb l'edat
- L'edat i fragilitat s'associen a major risc hemorràgic durant l'anticoagulació

Take home messages (II)

- Subpoblació amb especial interès en fer una bona elecció del tractament anticoagulant
- ACODs presenten un millor perfil de seguretat
- El pacient fràgil és un dels pacients, que més se'n beneficiarà de l'ús dels ACODs
- Són necessaris més estudis per establir unes recomanacions amb més evidència

Gràcies

jjlopez.germanstrias@gencat.cat

@juanjolopezn 