

Maneig del pacient en tractament amb AVKs

Hospital Dr.Josep Trueta
Laboratori Clínic ICS Girona
Servei Hematologia

Vitamin K antagonists

Ready to be replaced?

J. Steffel; T. F. Luscher

CardioVascular Center, University Hospital Zurich, and Institute of Physiology, Cardiovascular Research, University of Zurich, Switzerland

Epidemiologia i pronòstic de la FA

- La FA és l'arritmia cardíaca més freqüent.
- Es calcula que afecta a un 1-2% de la població
- Afecta
 - 1 de cada 25 adults de > 60 anys
 - 1 de cada 10 adults de > 80 anys
 - 6,8 millones de pacients amb FA a Europa i als EE.UU.
 - S'estima que la pateix un 8.5% de la població espanyola de > 60 anys.
- Morbimortalitat:
 - Es multiplica per 5 el risc d' accident cerebrovascular.
 - L' accident cerebrovascular (ACV) associat amb FA generalment és més greu que el ACV isquèmic provocat per altres causes.
 - Es duplica el risc de mortalitat.

Wolf *et al.* *Stroke* 1991;22:983-988

Dulli DA *et al.* *Neuroepidemiology*. 2003;22(2):118-23

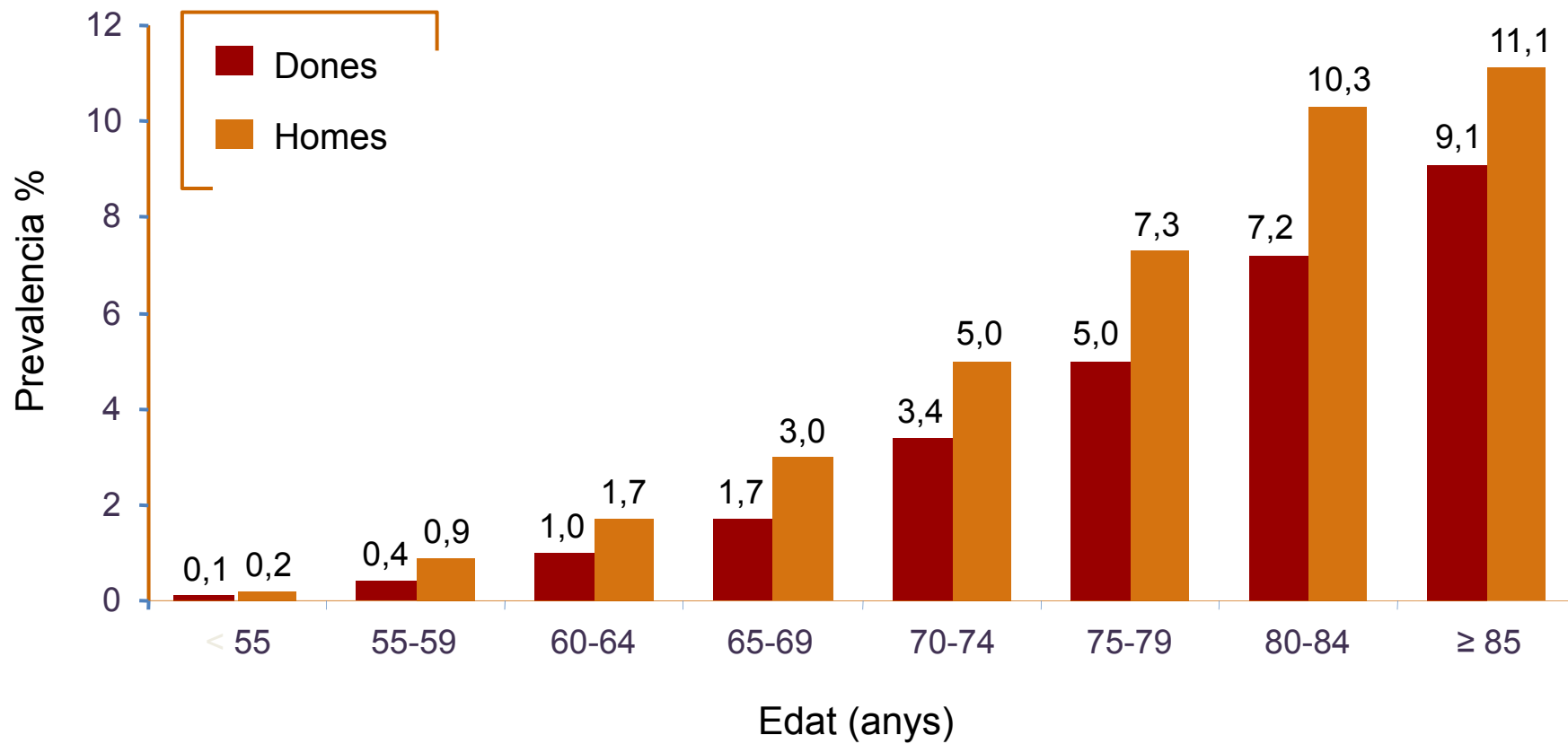
Benjamin EJ *et al.* *Circulation*. 1998;98:946-952

Camn *et al.* *Eur Heart J*.2010;31:2369-429

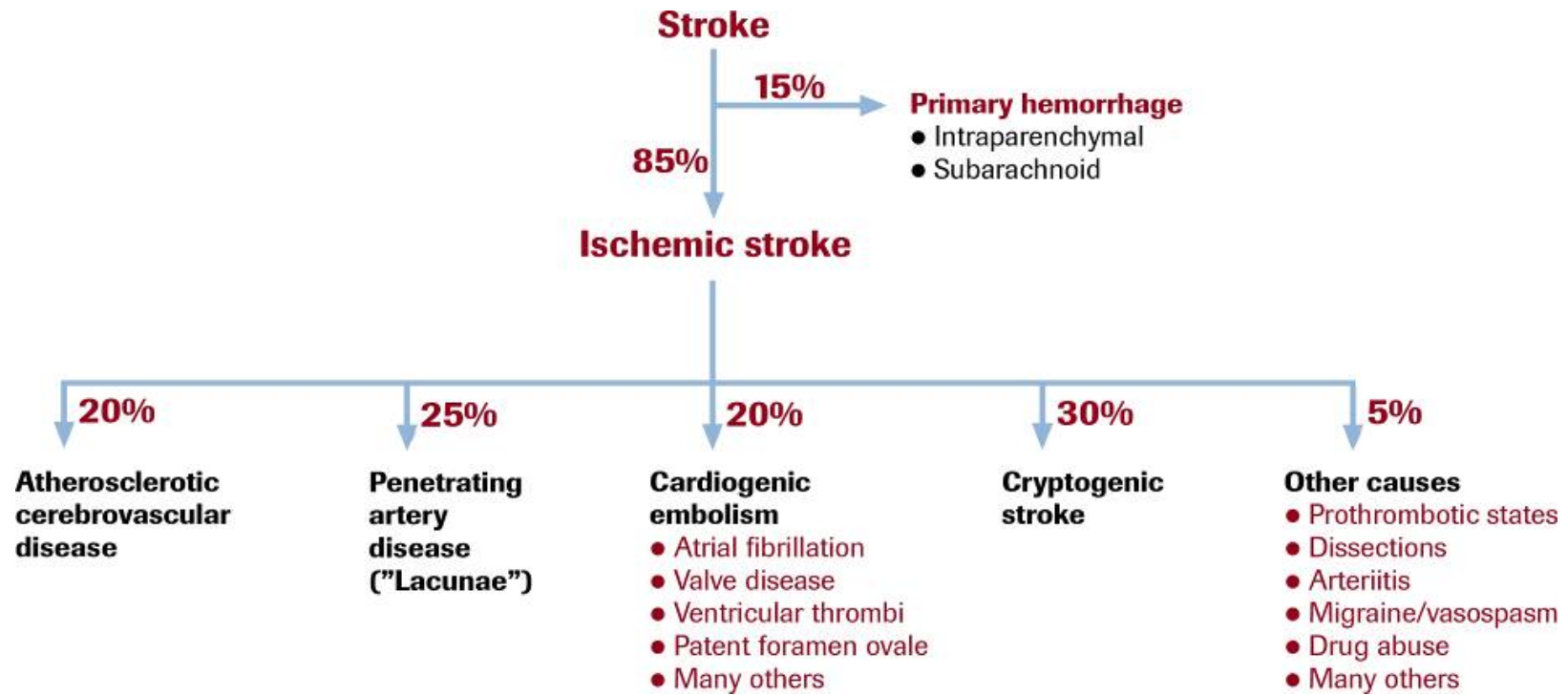
Furie *et al* *Stroke* 2011;42:227-76

Cea-Calvo *et al.* *Rev Esp Cardiol* 2007;60:616-242.

La prevalència de la FA augmenta amb l'edat



Causes d' accident cerebrovasculaire (AVC)



Indicacions TAO en la FA

**En presència d'un risc embòlic (CHADS₂ ≥ 2 punts)
l'anticoagulació oral està plenament indicada,
excepte contraindicació.**

Consens de diferents guies internacionals:

ESC 2010 ¹

AHA/ASA 2011 ²

ACCP 2012 ³

Canadian Cardiovascular Society 2012 ⁴

Només es prescriu TAO en 2/3 de pacients amb FA ! ⁵

1. Camm *et al.* *Eur Heart J* 2010;31:2369-429

2. Furie *et al.* *Stroke* 2011;42:227-76

3. You *et al.* *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e531S-75S

4 Skanes *et al.* *Can J Cardiol.*2012;28:125-36

5 Waldo *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729-1736

Comparison of Anticoagulants

Anticoagulation for the prevention of strokes in AFib
[Cumul. endpoint: stroke / systemic embolism]

W vs. Placebo¹



W vs. W (fixed low dose)¹



W vs. ASA¹



W vs. ASA + Clopidogrel^{2*}



W vs. Ximelagatran¹



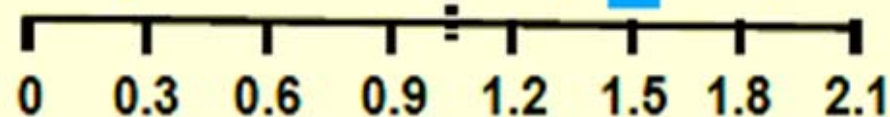
W vs. Rivaroxabán



W vs. Apixaban



W vs. Dabigatran 150 mg 2x/Tag³



Warfarin (W) better

Alternative therapy better

Contraindicacions del TAO

- Pacients que no col·laboren i no estan sota supervisió (p ex: deteriorament cognitiu greu, alcoholòlics o trastorns psiquiàtrics, no supervisats)
- Pacients amb caigudes freqüents
- Embaràs (1er trimestre i darrer mes)
- Hemorràgia aguda greu (almenys durant les 2 primeres setmanes de l'episodi)
- Intervencions quirúrgiques recents o previstes en el SNC
- HTA greu i/o no controlada
- Alteració de l'hemostàsia hereditària o adquirida amb tendència a la diàtesi hemorràgica

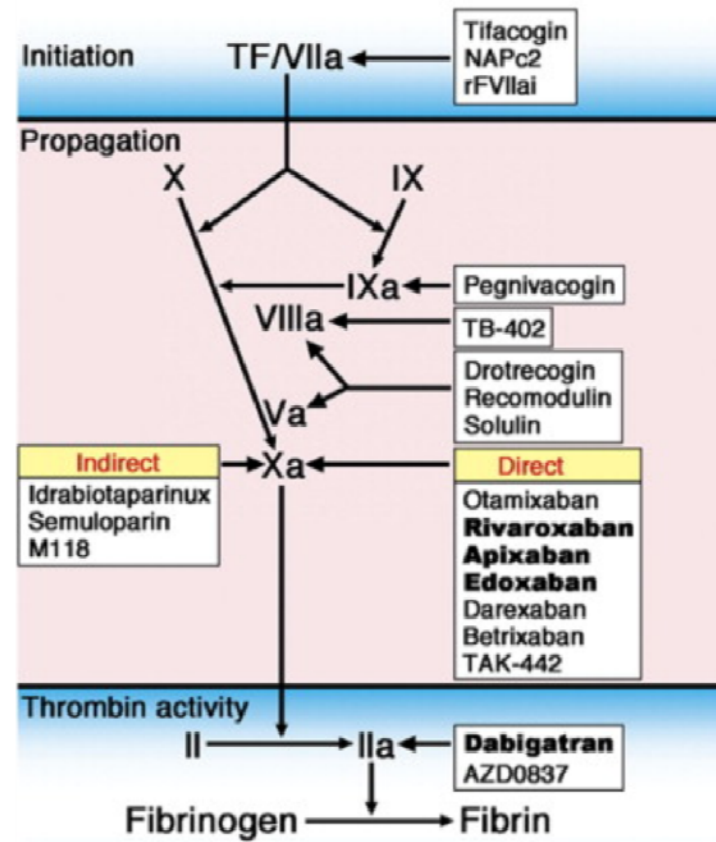
Anticoagulants disponibles en l'actualitat

Via parenteral

- HNF
- HBPM
- Fondaparinux

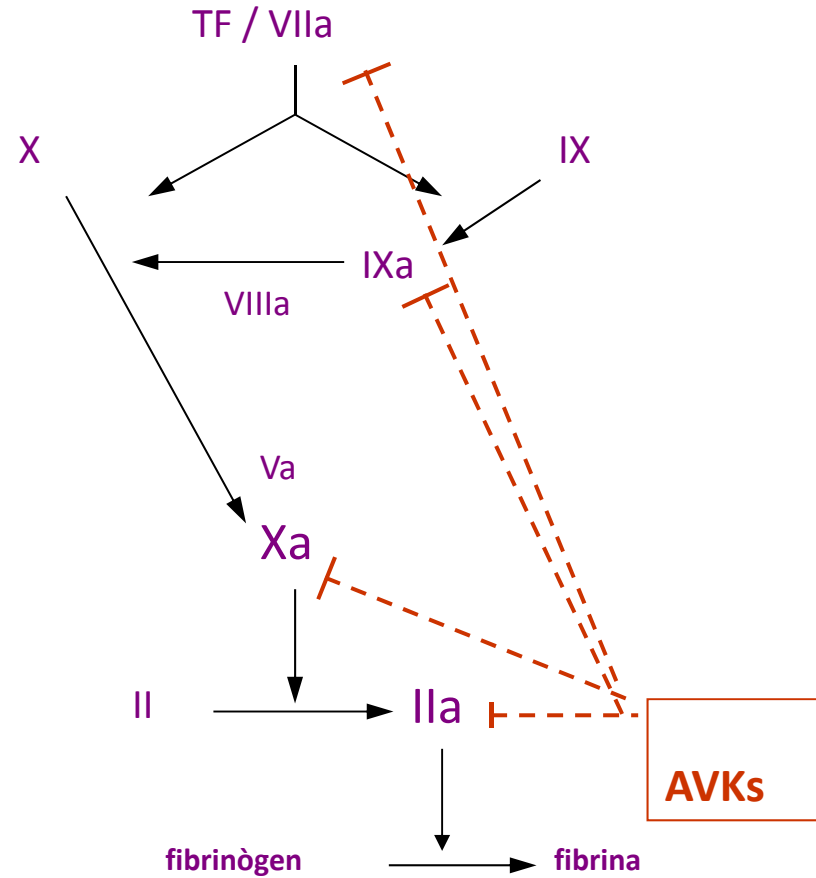
Via oral

- *Antagonistes de la vitamina K (AVKs): Acenocumarol, Warfarina*
- Inhibidor factor Xa (Rivaroxaban) (profilaxi MTEV en pròtesi maluc i genoll i en Fibril.lació auricular no valvular)
- Inhibidor factor IIa (Dabigatran) (profilaxi MTEV en pròtesi maluc i genoll i en Fibril.lació auricular no valvular)
- Inhibidor factor Xa (Apixaban) (profilaxi MTEV en pròtesi maluc i genoll)



Targets of Novel Anticoagulants for Long-Term Use

Dianes terapèutiques dels AVKs



HISTÒRIA AVKs

- Finals segle XIX: malaltia del ***trèbol dolç***. (malaltia hemorràgica en el bestiar boví al Canadà)
- 1921: Schofield i Roderick identifiquen la malaltia hemorràgica per una alteració en la coagulació en els animals afectats
- 1933: Link inicia la investigació per detectar la substància anticoagulant causant d'aquesta malaltia



HISTÒRIA

- 1935: Quick va desenvolupar la prova del temps de protrombina.
- 1939: Campbell descobreix el que varen anomenar HA(hemorràgic agent) i posteriorment es va aïllar la seva estructura química i el varen anomenar dicumarol.
- 1940:
 - S'aconsegueix sintetitzar el dicumarol i va estar disponible per ús clínic.
 - Link demostra que la vitamina K reverteix l'estat d'hipocoagulabilitat provocat pel dicumarol.
 - Shapiro va corroborar que la vitamina K podia contrarrestar l'acció anticoagulant del dicumarol en el home.

HISTÒRIA

- 1948: Link patenta un derivat del dicumarol a favor de la fundació que finançava les seves investigacions (**Wisconsin Alumni Research Foundation**): **WARFARINA**. Inicialment utilizada com raticida.



- 1953: Utilització de warfarina en voluntaris
- 1954: Comercialització de la warfarina als EEUU
- 1955: Pollock va publicar les primeres experiències clíniques (JAMA)
- 1978: Suttie demostra que l'acció dels AVKs es produïx per la inhibició de l'enzim vitamina K epóxido reductassa.

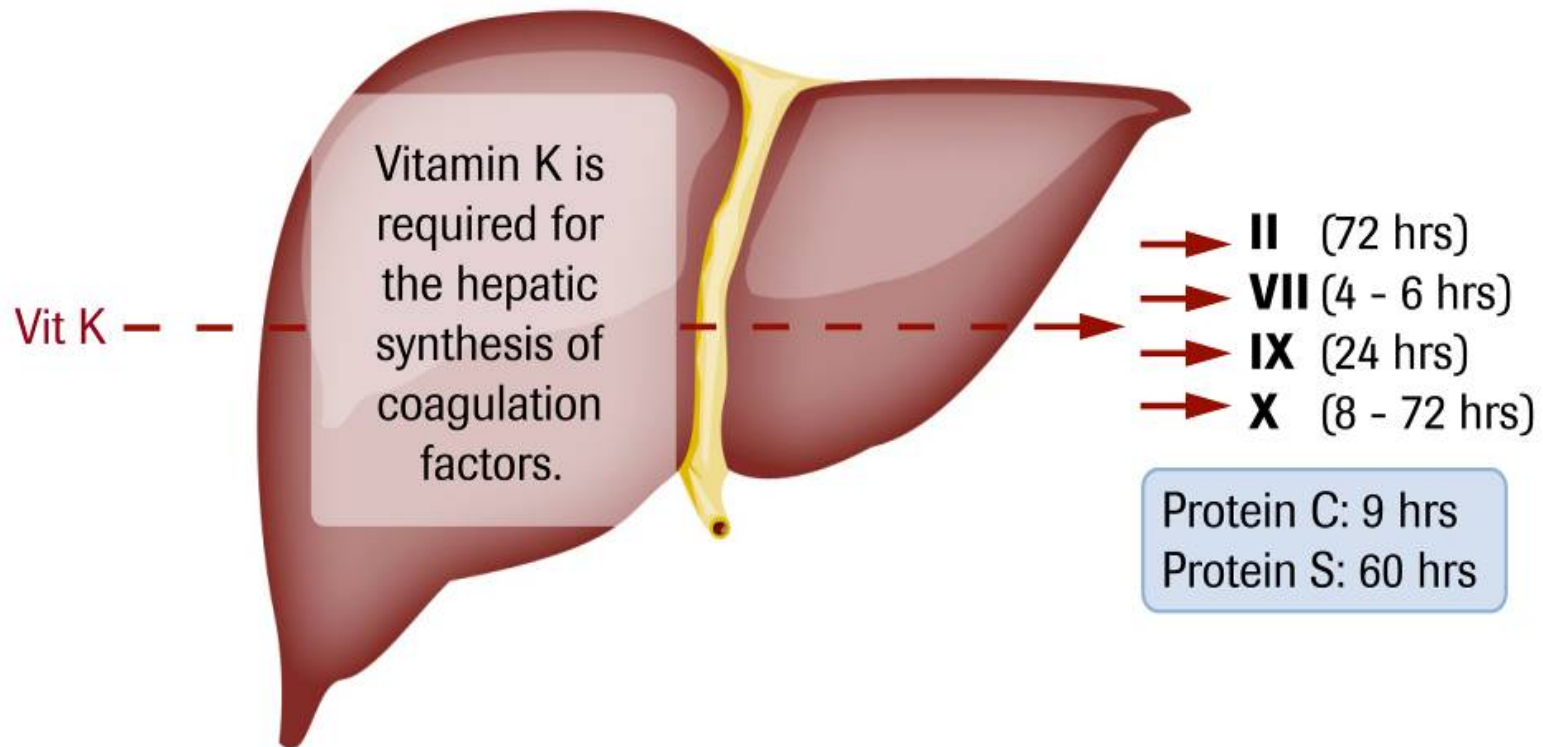
Els principals antagonistes de la vitamina K (AVK) són:

- Warfarina/cumarina (Coumadin®)
- Durant la dècada del 1950 es varen desenvolupar a Europa dos derivats de la cumarina, iniciant el seu ús clínic:
 - Acenocumarol (Sintrom®)
 - Fenprocumon (Marcumar®, Falithrom®)



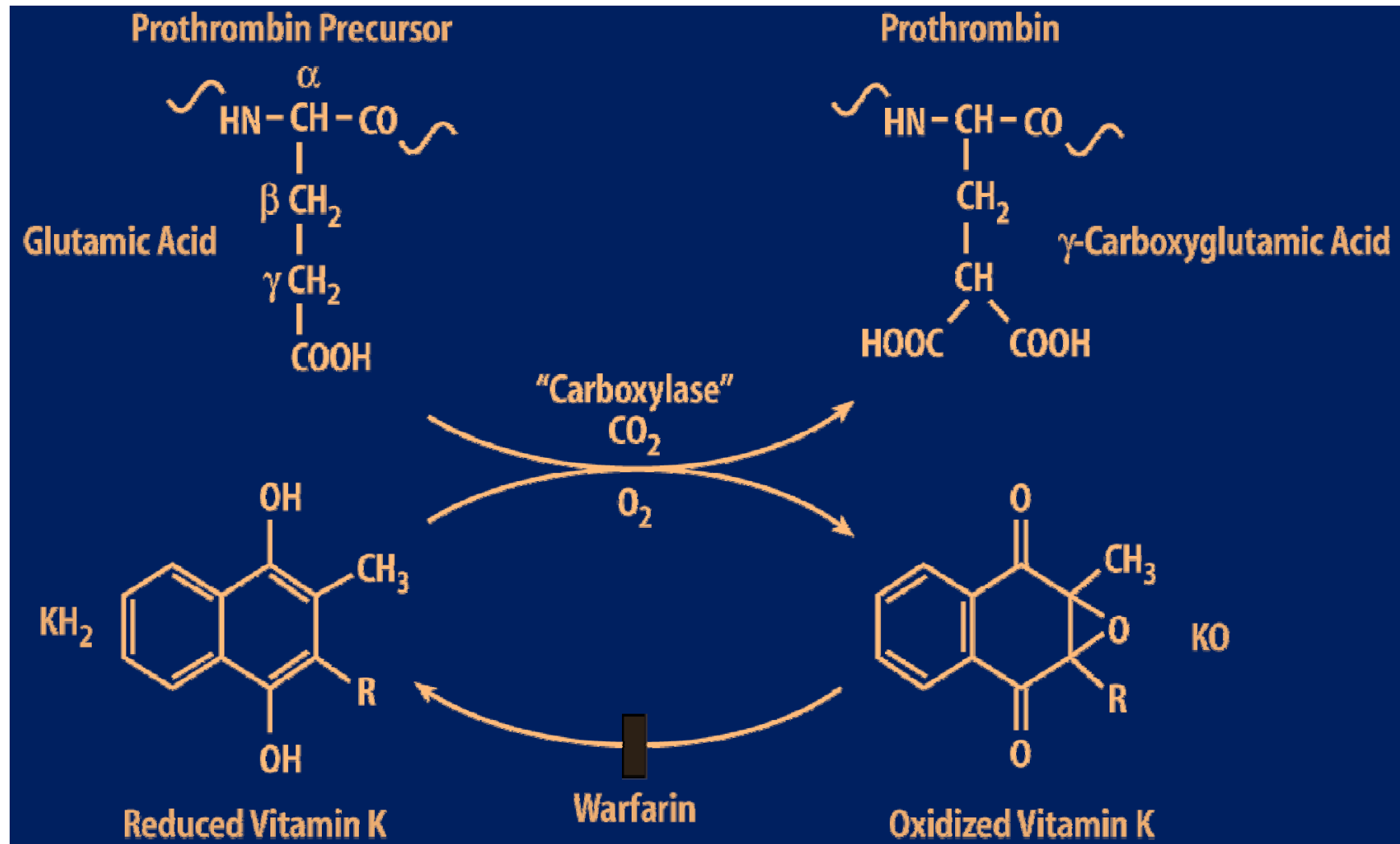
Mecanisme d' acció dels AVKs

Semivida d' eliminació dels factors de la coagulació dependents de la vitamina K



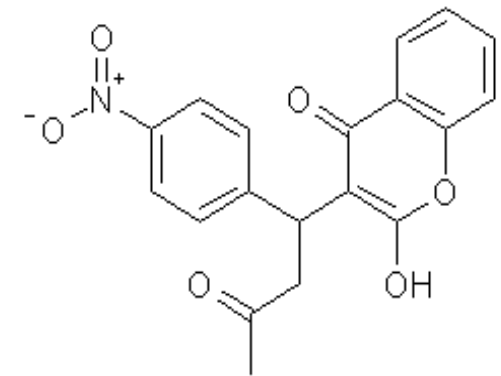
La vitamina K actua com a cofactor per la carboxil.lació dels residus glutamats dels factors II,VII,IX i X

Mecanisme d'acció dels antagonistes de la Vitamina K



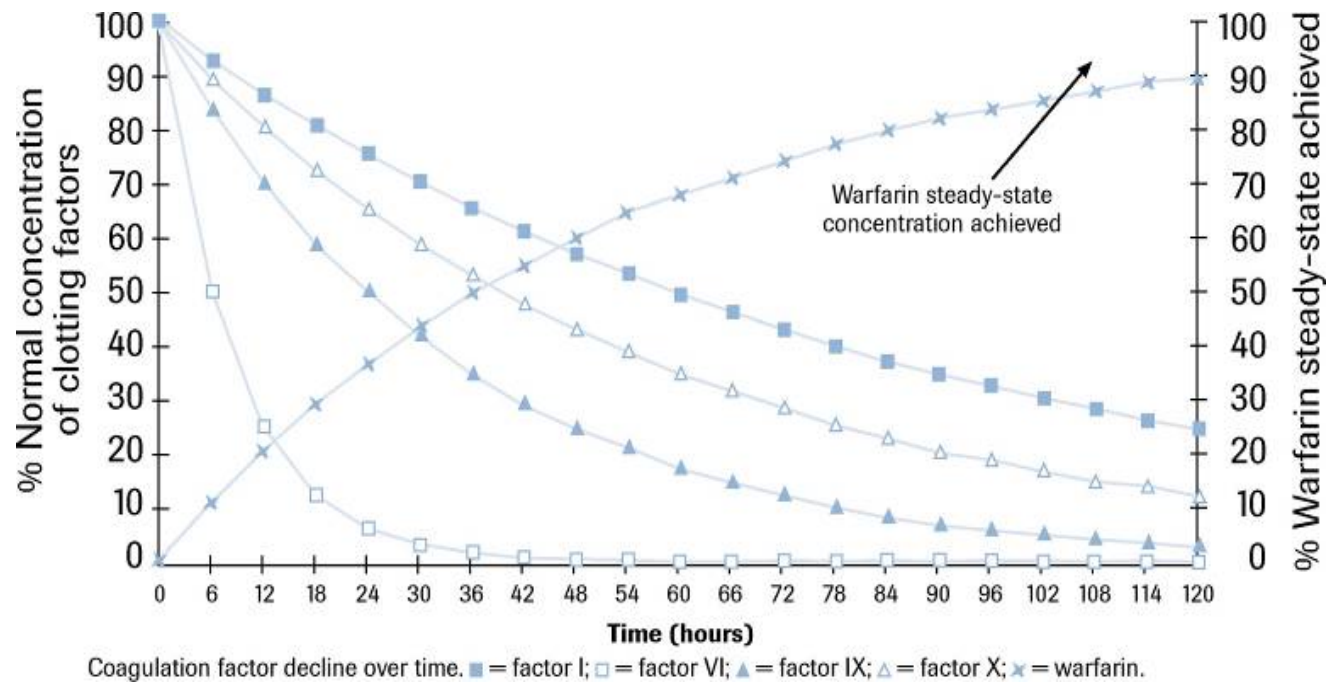
AVKs:

- Anticoagulants amb un mecanisme d' acció indirecte
- Acció anticoagulant no immediata.
- Inici de l' acció després d'un període de latència de 36-72 h:
 - Tractament inicial amb heparina i, posteriorment, pas a AVK.
- Unió a proteïnes plasmàtiques del 99%:
 - Interaccions altres fàrmacs
- Eliminació: fetge (citocrom p450:CYP2C9)
 - Semivida = 8-11 hores (acenocumarol)
 - Semivida: 30-40 hores (warfarina)
 - Semivida: 120-160 hores (Fenprocumon)



Farmacodinàmica dels AVKs

- Cal donar tractament amb una heparina de baix pes molecular (HBPM) fins obtenir INR en rang terapèutic:



INTERACCIONS MEDICAMENTOSES

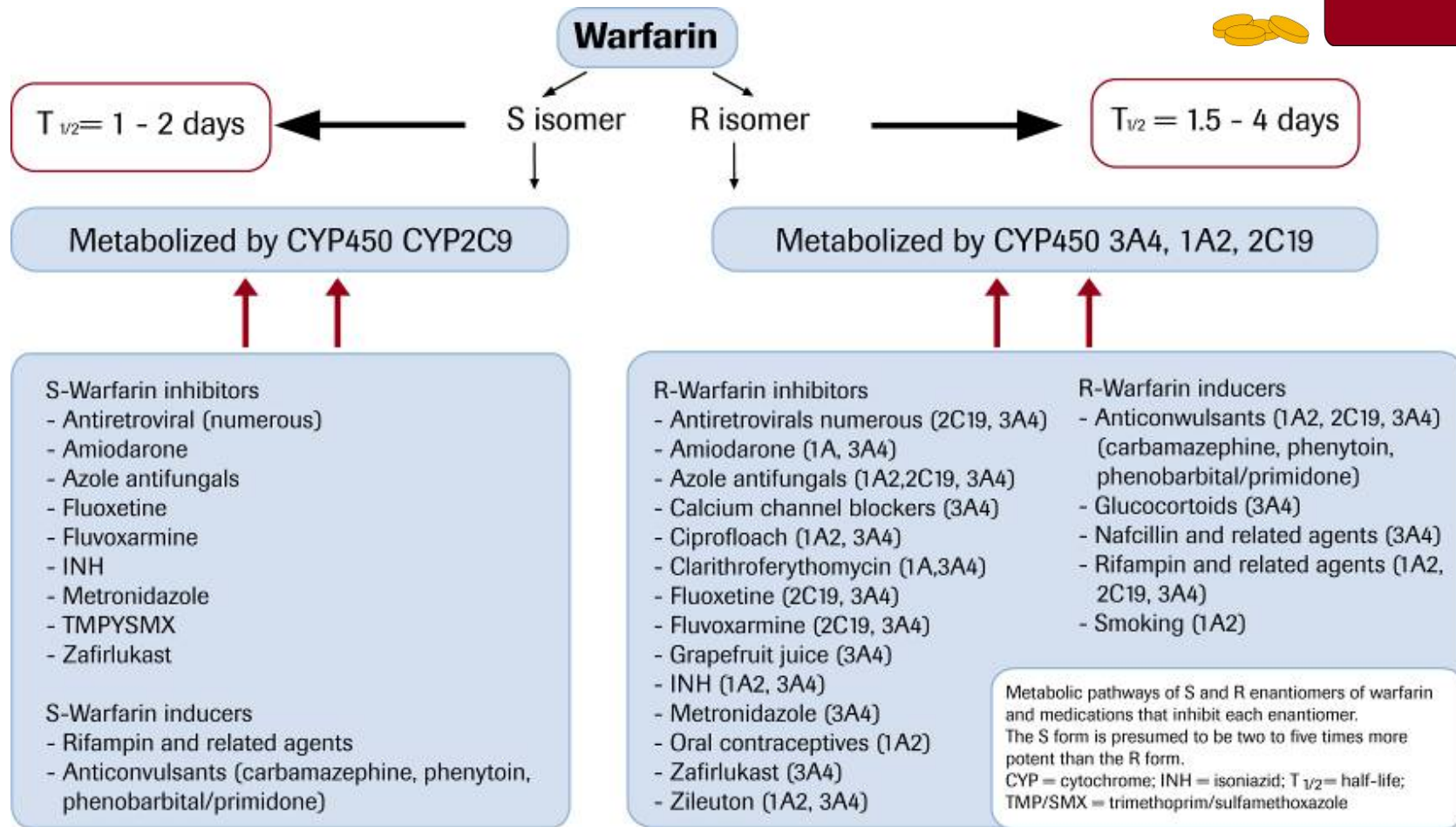
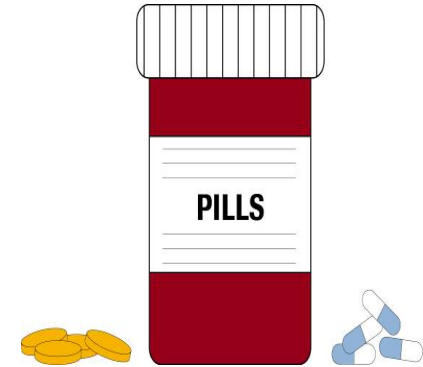
S'ha d'assumir que tots els medicaments poden interaccionar amb els AVKs*



*Royal Women's Hospital Clinical Guidelines Practice . 2006

Interaccions farmacocinètiques

Metabolisme hepàtic

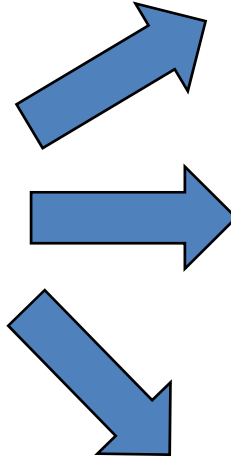


Interaccions farmacocinètiques

- Disminució de l'absorció--- resincolestiramina, sucralfato
- Desplaçament unió a proteïnes--- ciprofloxacino
- Augment del metabolisme --- rifampicina
- Disminució del metabolisme--- amiodarona

Interaccions farmacodinàmiques

- **Efecte sinèrgic**



Antibiòtics per alteració de la flora intestinal

Hormones tiroidees por augment del metabolisme dels factors de coagulació

Heparina, salicilats, valproat

- **Efecte antagònic**



Vitamina K

Guía de prescripción terapéutica (<http://www.imecnicas.com/GPTage/>)

GPT **Guía de Prescripción Terapéutica**
Información de medicamentos autorizados en España

[GPT](#) > [Contenidos](#) > [Apéndice 1: Interacciones](#) > [Lista de interacciones farmacológicas](#)

Sub-secciones << [Anterior](#) | [Siguiente](#) >>

■ CUMARÍNICOS

Nota. El cambio en el estado clínico del paciente, sobre todo asociado con hepatopatías, enfermedades intercurrentes o la administración de fármacos, obligan a un control analítico más frecuente. Los cambios importantes en la alimentación (en especial, de las ensaladas y productos vegetales) y en el consumo de alcohol también influyen en el control de la coagulación.

- Alcohol: los efectos anticoagulantes de los cumarínicos se pueden alterar por cambios sustanciales en el consumo de **ALCOHOL**.

Alopurinol: el efecto anticoagulante de los cumarínicos posiblemente es potenciado por el **ALOPURINOL**.

- Analgésicos: el efecto anticoagulante de los cumarínicos posiblemente es potenciado por **AINE**, •el **CELECOXIB**, •el **DEXTROPROXIFENO**, •el **DIFLUNISAL**, •el **ETODOLACO**, •el **ETORICOXIB**, •el **FLURBIPROFENO**, •el **IBUPROFENO**, •el **LUMIRACOXIB**, •el **ÁCIDO MEFENÁMICO**, •el **MELOXICAM**, •el **PARECOXIB**, •el **PIROXICAM** Y •el **SULINDACO**; el efecto anticoagulante de los cumarínicos es posiblemente potenciado por •el **DICLOFENACO**, además, el riesgo de hemorragia aumenta con el diclofenaco por vía intravenosa (evitar el uso concomitante); el riesgo de hemorragia aumenta si los cumarínicos se administran junto con •el **KETOROLACO** (evitar el uso concomitante); el efecto anticoagulante de los cumarínicos es potenciado por •el **TRAMADOL**; el riesgo de hemorragia aumenta si los cumarínicos se administran junto

Plantes medicinals

- Quasi el 50% de la població catalana consumeix alguna planta medicinal
- El 43% dels pacients amb malalties cròniques utilitzen plantes medicinals

AVKs-plantes medicinals

- All (*Allium sativum*) ↑
- Angèlica (*Angelica sinensis*) ↑
- *Gingko biloba* ↑
- Ginseng (*Panax ginseng*) ↓
- Salce blanc(*Salicis cortex*) ↑
- Herba de Sant Joan (*Hypericum*) ↓

Aliments rics en vitamina K

Espàrrags crus

Bròquil cru

Col verda

Cols de Brusel-les

Espinacs

Mongetes verdes

Oli de colza

Oli de soja

Enciam

Llenties

Cigrons

Té verd

...



AVKs: Necessitat de monitorizació(INR)

- Inici d'acció lenta (3-4 dies)
- Marge terapèutic estret
- Gran variabilidad interindividual

Alguns estudis han demostrat que els gens VKORC1 y CYP2C9 poden representar el 50-60% de la variabilidad en la posologia de la warfarina *

- Variabilitat intraindividual:
 - Influència en el resultat si hi ha malalties intercurrents (infeccions, insuficiència cardíaca, hepatopatia...)
 - Elevada incidència d' interaccions amb medicaments, plantes medicinals i aliments

CYP2C9, el gen que codifica la isoenzima 2C9 del citocromo P450

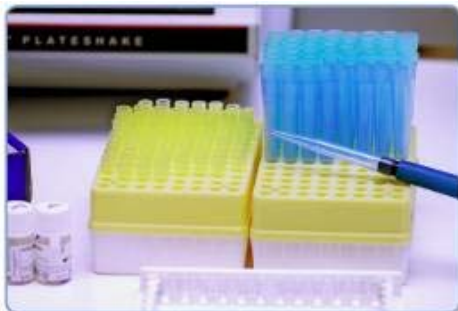
VKORC1, el gen que codifica la subunitat 1 del complex de vitamina K epòxido-reductasa

* Fye-Anderson *et al. NEJM* 2008;358;000-1008

* Rettie *et al. Mol Interv* 2006;6:223-7

INR: International Normalized Ratio

- Una correcció matemàtica (de la ratio del TP) per evitar diferències en el resultat degudes a la diferent sensibilitat dels reactius de tromboplastina
- Es basa en el ISI (index de sensibilitat internacional) de la tromboplastina utilitzada respecte a la de referència donada per la OMS
- Permet la comparació de resultats entre laboratoris i la estandarització d'aquests resultats



$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TP del pacient en segons}}{\text{TP del control en segons}} \right)^{\text{ISI}}$$

INR = International Normalized Ratio

ISI = Index de sensibilitat Internacional

AVK: Indicacions habituals/Intensitat

Indicacions	Rang de INR	Diana
Tractament de la MTEV (TVP i/o EP)	2.0–3.0	2.5
Prevenió secundària de la MTEV		
Vàlvules biològiques		
IAM (per prevenir embolisme sistèmic)		
Malaltia cardíaca valvular		
Fibril·lació auricular		
Vàlvules protèsiques mecàniques	2.5–3.5	3.0
Pacients amb trombosi arterial i síndrome antifosfolípid		
Pròtesis mitrals antigües o amb accidents isquèmics	3.0–4.0	3.5*

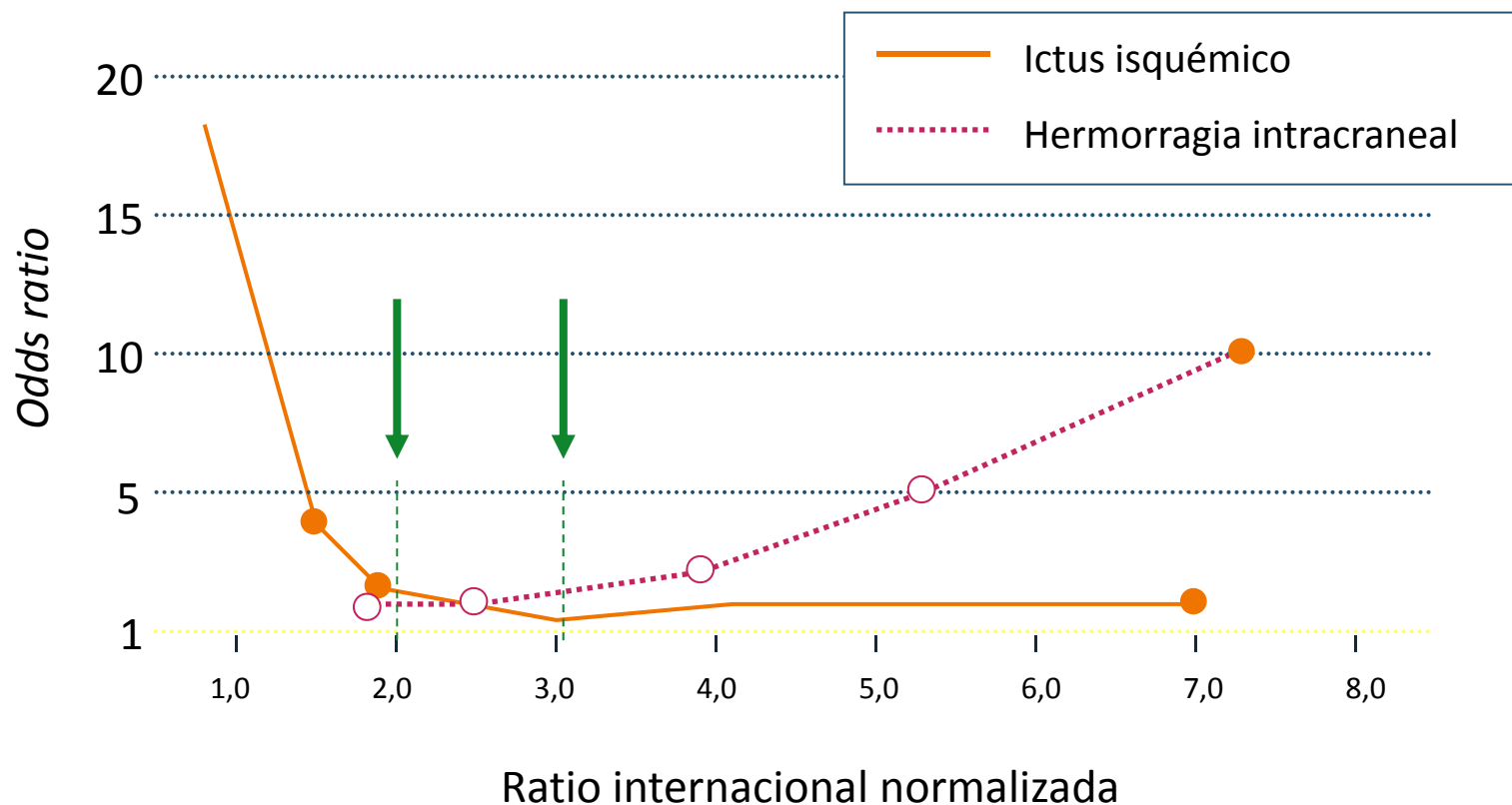
* AAS 100 mg

Relació entre INR i Eficàcia/Seguretat

- INR entre 2.0-3.0:

- El benefici dels AVKs està plenament demostrat en prevenir l'ictus i l'embolisme sistèmic en la FA amb factors de risc tromboembòlics
- Els AVKs redueixen el risc d'ictus en un **64%** respecte el control.
- Amb una monitorització adequada presenten un risc/benefici favorable.

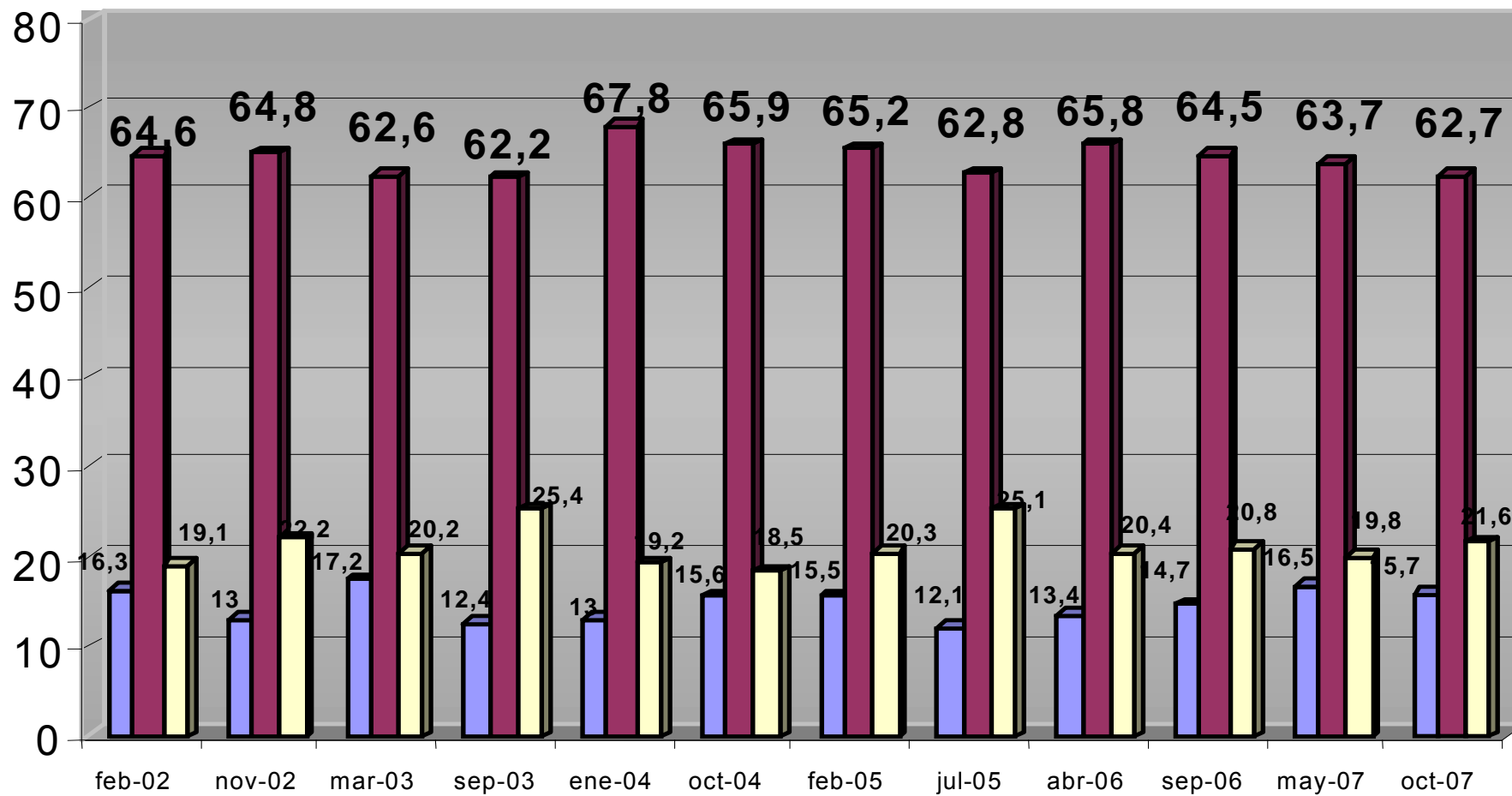
Relació entre INR i Eficàcia/Seguretat



Hylek EM, et al. NEJM 1996;335:540-546.

Adapted from: Hylek EM, Singer DE, Ann Int Med 1994;120:897-902

Interval terapèutic és molt variable



■ % per sota ■ % en rang ■ % per damunt

Servei Hematologia
Hosp.Dr.J.Tueta

Relació entre INR i Eficàcia/Seguretat

- Tractament de baixa intensitat:
 - L'eficàcia disminueix ràpidament amb INR per sota de 2.0
 - No eficàcia amb INR per sota de 1.5
- Tractament d'alta intensitat:
 - La seguretat està compromesa amb INR superior a 4

EFECTES SECUNDARIS: RISC D'HEMORRAGIA

- Complicació més frequent
 - Hemorragia major: 1.7 % / any
 - Hemorràgia menor: 16.6 % / any
 - Hemorragia intracraneal: 0.38 % / any
 - Mortalidad per hemorràgia: 1% / any

Factors associats a risc hemorràgic:

Intensitat de la anticoagulació

Període inicial de l'anticoagulació

Tractament concomitant amb antiagregants

Mala qualitat dels controls (temps fora de rang)

Edat molt avançada

Antecedents hemorràgics, sobretot gastrointestinal

Insuficiència renal

HTA no controlada

Consideracions especials en pacients grans en tract. amb AVK

- L'edat avançada s' associa a un augment de la sensibilitat a les dosis habituals
- Comorbilitats (anèmia, I.renal, HTA no controlada)
 - Augment risc hemorràgic
- Augment de l'ús de fàrmacs
 - Augment de les interaccions farmacològiques
- Augment del risc d' hemorràgia independentment de tot l' anterior
 - Augment fragilitat vascular

MANEIG de la DOSI AMB AVKs

Inici AVK

Edat	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
< 70 anys	3/4	3/4	1/2	Control
> 70 anys	1/2	1/2	1/2	Control

- **El 2on control és als 7 dies**
- **El 3er control és al cap de 15 dies**
- **Posteriorment cada 4-5 setmanes excepte complicacions**

Maneig de pacients amb INR baix

Situació clínica	Guia d' actuació
INR < 1.5	Interrogar sobre oblit !! Augmentar 2 mg/setm Augmentar la dosi del dia Fer un control 1 setmana
INR entre 1.5-1.8	Augmentar 1 mg/setm Augmentar la dosi del dia Fer un control a les 2 setmanes
INR entre 1.9-2.0	Augmentar 0.5 mg/setm Modificar el calendari de manera que la dosi major coincideixi amb el dia de control Fer un control a les 3-4 setmanes

Maneig de pacients amb INR 2.0-3.0

Situació clínica

Guia d' actuació

INR 2.0 – 3.0

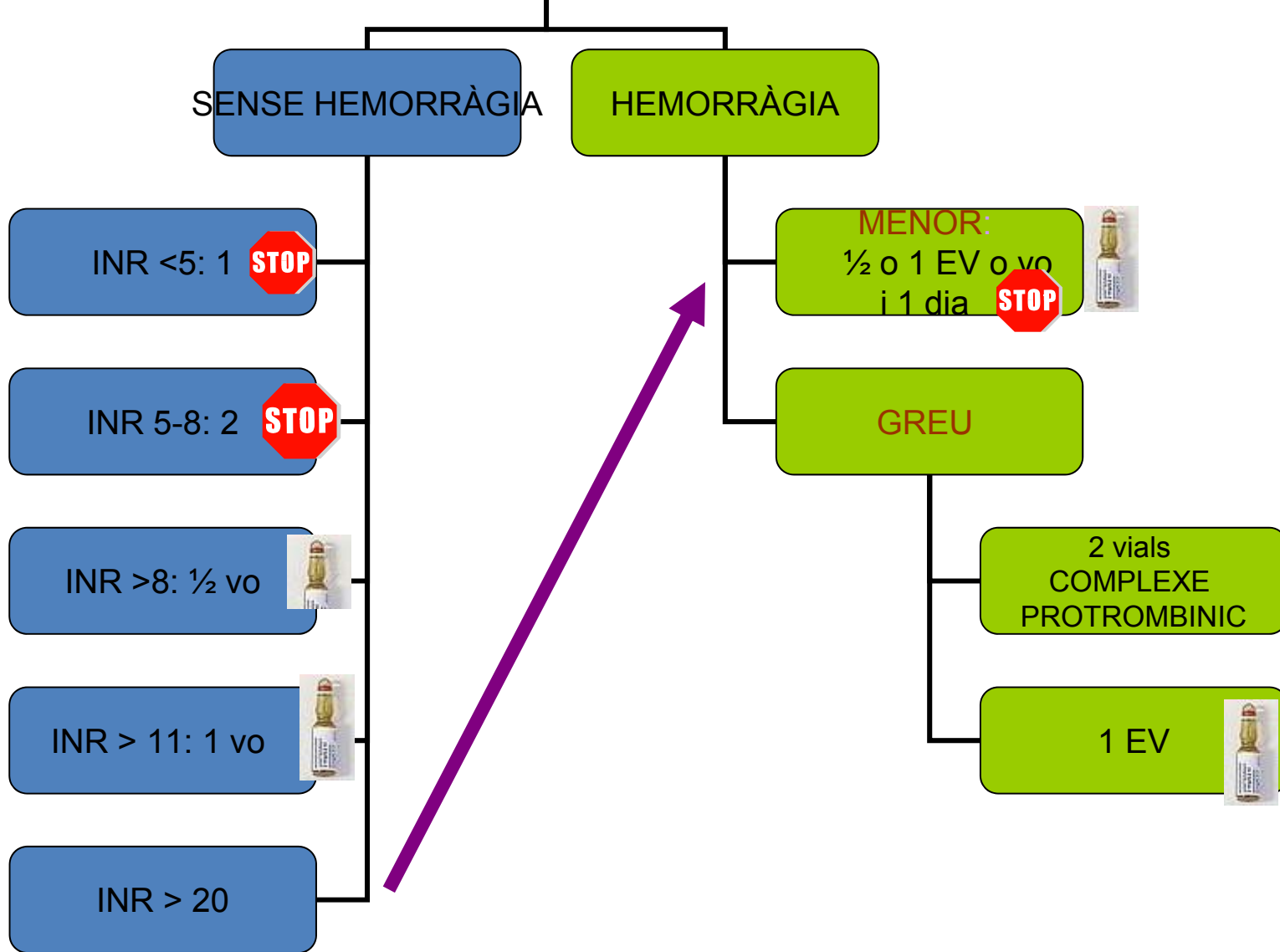
Mantenir igual dosi

Control en 4-5 setmanes

Si hi ha hagut un ingrés hospitalari, una malaltia intercorrent, nous fàrmacs ...

Avançar el control

ANTICOAGULACIÓ EXCESSIVA



Com valorem la qualitat del control amb AVKs?

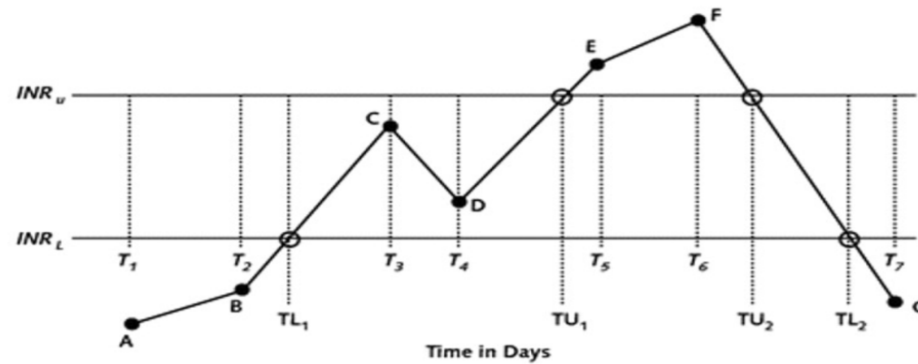
- **TTR:**El temps en rang terapèutic
- **Complicacions tromboembòliques i hemorràgiques**

El percentatge de temps en rang terapèutic TTR

- L'Eficàcia i la seguretat de la warfarina s'associa amb el temps en rang terapèutic (TTR), amb un índex internacional normalitzat (INR 2.0-3.0)
- TTR és adeqüat quan és > 65 % segons el mètode de Rosendaal
- El valor del **70%** s'ha establert com un dintell indicatiu d'un bon control dels AVKs
- Quan no és possible disposar del TTR es mesura :
 - El % de valors de INR
 - Es considera inadeqüat quan < 60 % dels valors de INR estan en rang en els últims 6 mesos

Rosendaal et al "A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1993;69:236-9
Morgan et al. Thomb Res 2009;124:37-41
Jones et al. Heart 2005;91:472-77
Wallentin et al. Lancet 2010;376:975-983

The raw data consist of a series of k INR and data pairs (INR_i and T_i for $i = 1, 2, \dots, k$) for each patient observed during the study period, and the fixed upper and lower limits of the acceptable INR therapeutic range (INR_u, INR_l). In the example below, there are $k = 7$ assessment dates (from T_1 to T_7) with INR levels (from INR_1 to INR_7) that demonstrate the most common situations (labeled A, B, C, D, E, F, G).



The TTR can be calculated easily if one assumes that the “instantaneous” unobserved INRs between observation times follow a linear path (i.e., “you join the dots”). Therefore, the table below summarizes the number of days that the patient remained within and outside of (either below or above) the therapeutic range, depending on the location of the segments relative to the INR boundaries.

Segment (1)	Days in Therapeutic Range (2)	Days out of Therapeutic Range	
		Below Lower Limit (3)	Above Upper Limit (4)
AB	0	$T_2 - T_1$	0
BC	$T_3 - TL_1$	$TL_1 - T_2$	0
CD	$T_4 - T_3$	0	0
DE	$TU_1 - T_4$	0	$T_5 - TU_1$
EF	0	0	$T_6 - T_5$
FG	$TL_2 - TU_2$	$T_7 - TL_2$	$TU_2 - T_6$

The only unknowns in this table are the TL and TU times for segments that cross the lower or upper INR therapeutic range boundaries (BC, DE, and FG). These can be calculated through interpolation as follows:

$$\text{For positive slope segments (i.e., } INR_{i+1} > INR_i \text{): } TX = T_i + (T_{i+1} - T_i) \cdot \left(\frac{INR_x - INR_i}{INR_{i+1} - INR_i} \right)$$

$$\text{For negative slope segments (i.e., } INR_{i+1} < INR_i \text{): } TX = T_{i+1} - (T_{i+1} - T_i) \cdot \left(\frac{INR_x - INR_{i+1}}{INR_i - INR_{i+1}} \right)$$

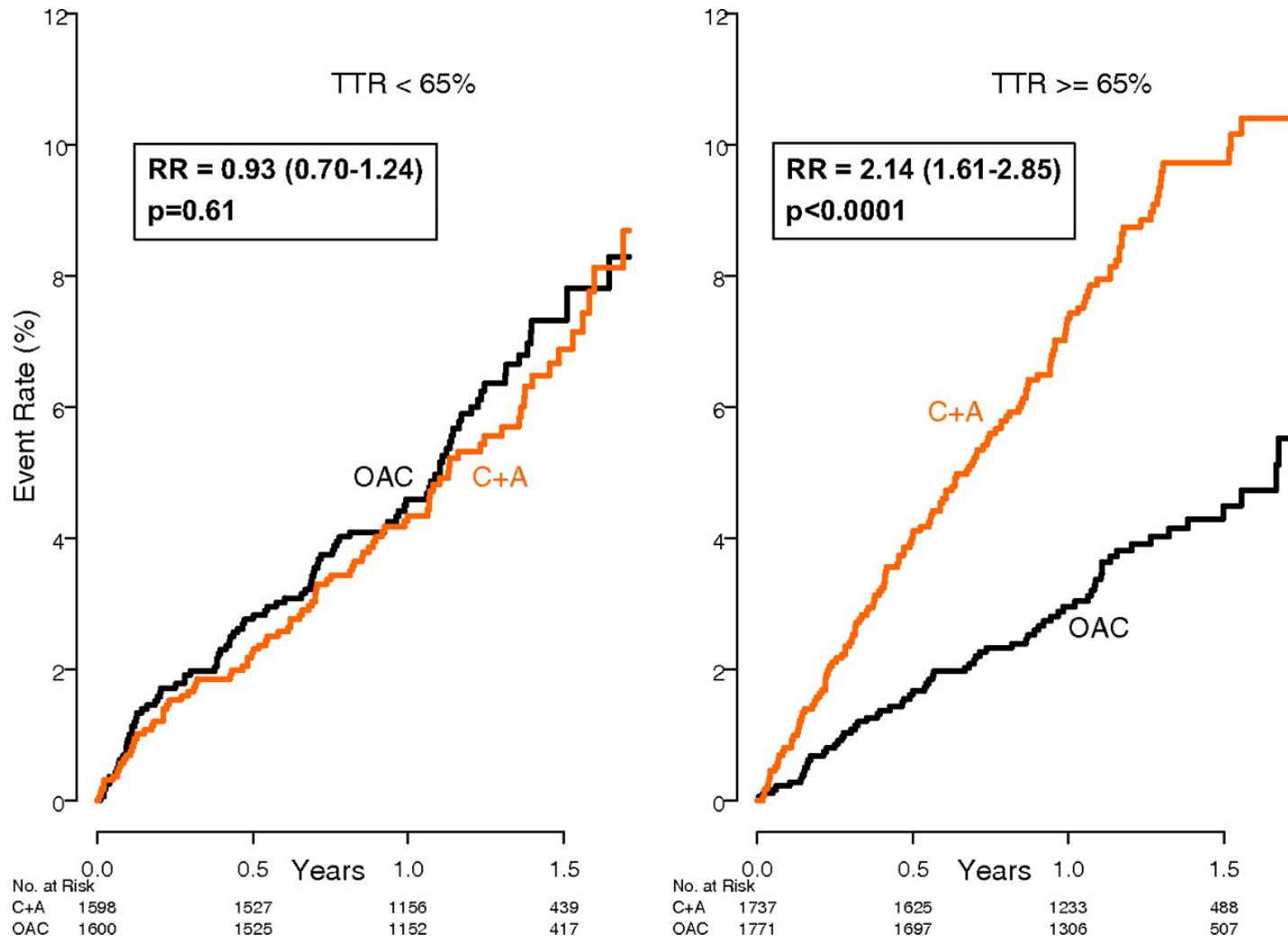
where $X = U$ for upper or L for lower boundaries, i represents the sequence number of the observed time immediately prior to the point where the boundary is crossed, and $i + 1$ is next observed time in the sequence.

Values falling on the boundaries are considered to be within the therapeutic range. One additional refinement was made to the algorithm to allow a small tolerance at the INR limits (e.g., 0.05 added to the upper limit and 0.05 subtracted from the lower limit to account for overcalling out-of-range INRs due to the assumption that INRs rise and fall along a precise continuum and because the laboratories reported INR values to only 1 decimal place).

Finally, the TTR is simply the sum of column 2 in the table above and is expressed as a percentage of the total time on study, $T_k - T_1$. Similar calculations can be performed for the time above the upper therapeutic range boundary (column 4) and time below the lower limit (column 3).

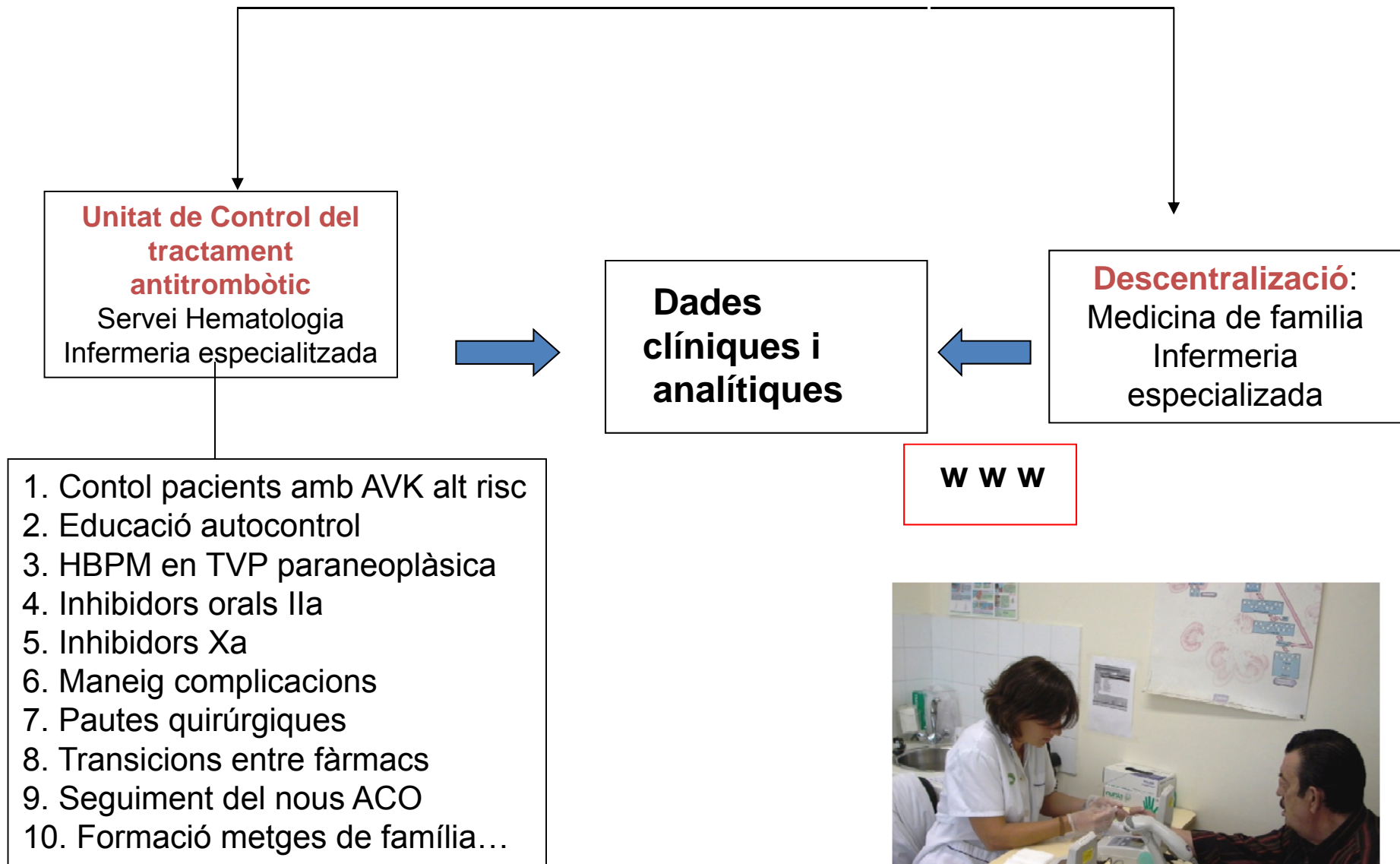
Description of TTR calculation. INR = international normalized ratio; TTR = time in therapeutic range.

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



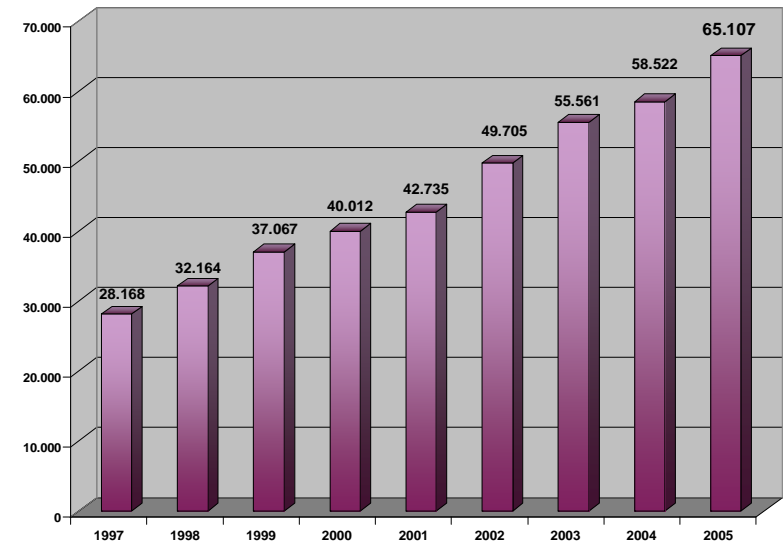
Com millorar el TTR ?

- Control de l'anticoagulació desde serveis especialitzats
- Millorar l'adherència amb programes d'educació sanitària
- Evitar les interaccions farmacològiques
- Sistemes informàtics amb algoritmes per ajustar la dosi segons el INR
- Autocontrol

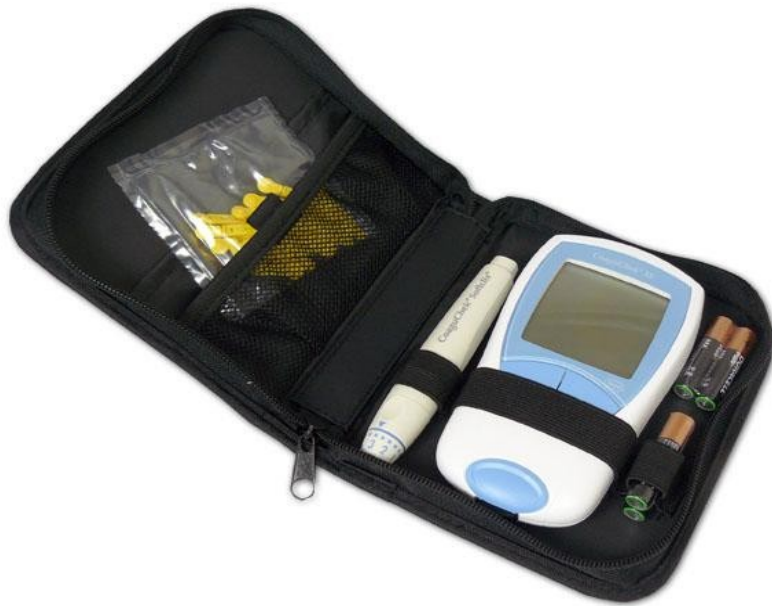


- 6.545 controls INR mensuals
- Primeres visites: 104 pacients/mes
 - 50% són FA
 - 15% FA i valvulopatia greu
 - 15% protesis cardíacas mecàniques
 - 20% malatia tromboembòlica venosa

CONTROLS TAO



Autocontrol del TAO (AVKs)



DISMINUIR

Partición de Pastillas

5/8					
1/2					
3/4					
1					
1+1/4					
1+1/2					
1+3/4					
2					
2+1/4					
28	3/4	1	1	1	1
29	1				
30	1	1	1	1	1+1/4
31	1	1	1+1/4		
32	1	1+1/4			
33	1	1+1/4	1+1/4		
34	1	1+1/4	1+1/4	1+1/4	
35	1+1/4				1+1/2
36	1+1/4	1+1/4	1+1/4		
37	1+1/4	1+1/4	1+1/2		
38	1+1/4	1+1/2			
39	1+1/4	1+1/2	1+1/2		
40	1+1/4	1+1/2	1+1/2	1+1/2	
41	1+1/2				
42	1+1/2	1+1/2	1+1/2	1+3/4	
43	1+1/2	1+1/2	1+3/4		
44	1+1/2	1+3/4			
45	1+1/2	1+3/4	1+3/4		
46	1+1/2	1+3/4	1+3/4	1+3/4	
47	1+3/4				
48	1+3/4	1+3/4	1+3/4	2	
49	1+3/4	1+3/4	2		
50	1+3/4	2			
51	1+3/4	2	2		
52	1+3/4	2	2	2	
53	2				
54	2	2	2	2+1/4	

Partición de Pastillas

2+1/4					
2					
1+3/4					
1+1/2					
1+1/4					
1					
3/4					
1/2					
1/4					
5/8					
28	1	1	1	1	3/4
29	1+1/4				
30	1+1/4	1	1	1	1
31	1+1/4	1	1		
32	1+1/4	1			
33	1+1/4	1+1/4	1		
34	1+1/4	1+1/4	1+1/4	1	
35	1+1/4				
36	1+1/2	1+1/4	1+1/4	1+1/4	
37	1+1/2	1+1/4	1+1/4		
38	1+1/2	1+1/4			
39	1+1/2	1+1/2	1+1/4		
40	1+1/2	1+1/2	1+1/2	1+1/4	
41	1+1/2				
42	1+3/4	1+1/2	1+1/2	1+1/2	
43	1+3/4	1+1/2	1+1/2		
44	1+3/4	1+1/2			
45	1+3/4	1+3/4	1+1/2		
46	1+3/4	1+3/4	1+3/4	1+1/2	
47	1+3/4				
48	2	1+3/4	1+3/4	1+3/4	
49	2	1+3/4	1+3/4		
50	2	1+3/4			
51	2	2	1+3/4		
52	2	2	2	1+3/4	
53	2				
54	2+1/4	2	2	2	

AUMENTAR

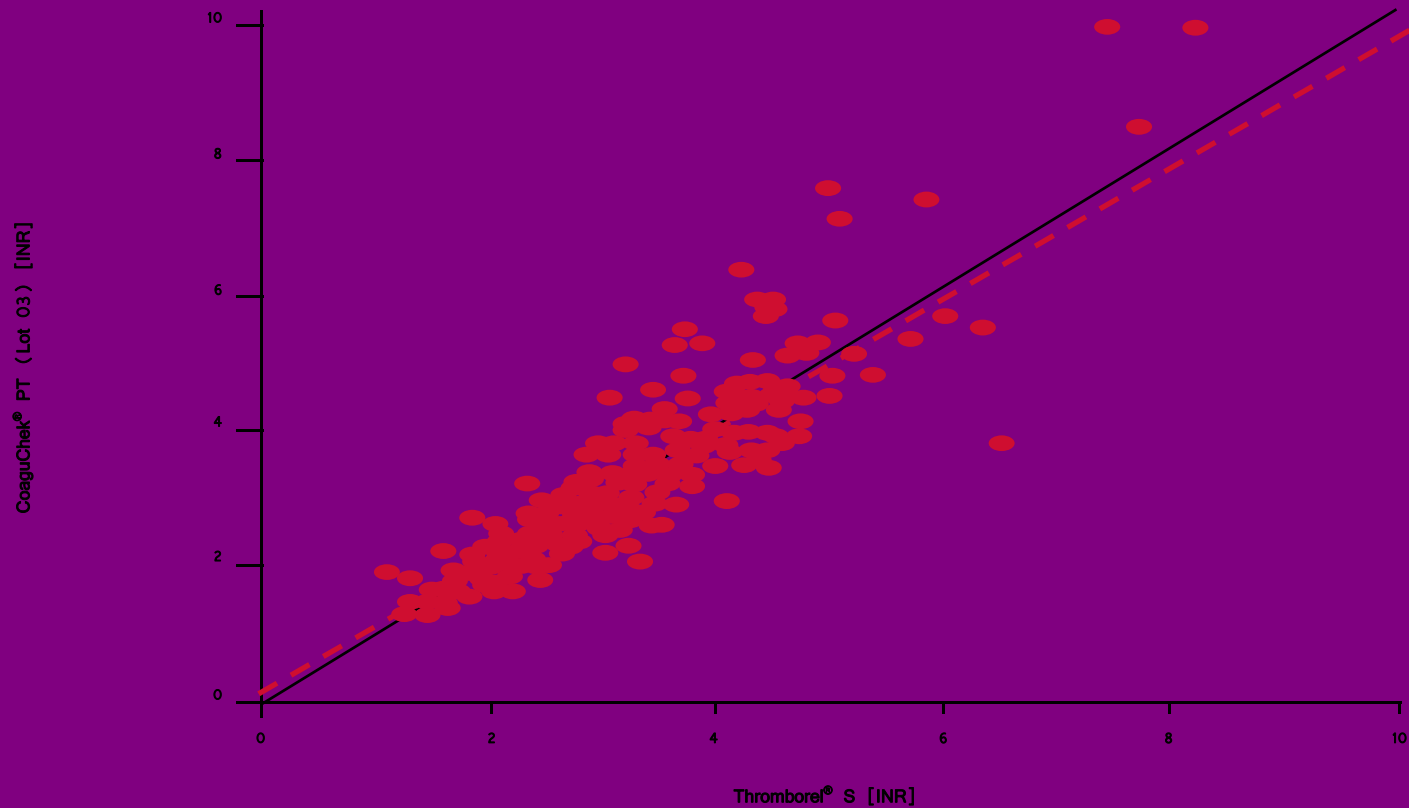
EVIDENCIAS CIENTÍFIQUES

L' autocontrol del TAO és un bon model

- **Ann Intern Med** 2005, Menéndez *et al.*
- **Ann Intern Med** 2011, Bloomfield *et al.* (meta-anàlisis)
- Ann Thorac Surg 2007, Koertke *et al.*
- Ann Thorac Surg 2008, Eitz *et al.*
- Ann Thorac Surg 2010, Koertke *et al.*
- **Circulation** 2003, Koertke *et al.*
- Cochrane Database Syst Rev 2010, García-Alamino *et al.*
- Eur Heart J 2007, Koertke *et al.*
- Int J Cardiol 2006, Christensen *et al.* (meta-anàlisis)
- **Lancet** 2000, Cromheecke *et al.*
- **Lancet** 2006, Heneghan *et al.* (meta-anàlisis)
- **Lancet** 2011, Heneghan *et al.* (meta-anàlisis IPD)
- **N Engl J Med** 2010, Matchar *et al.*
- Open Med 2007, Wells *et al.* (meta-anàlisis)
- J Thromb Thrombolysis 2011, Xu *et al.* (meta-anàlisis MHVP)

Qualitat analítica dels coagulòmetres

CoaguChek® PT Test vs. Thromborel® S



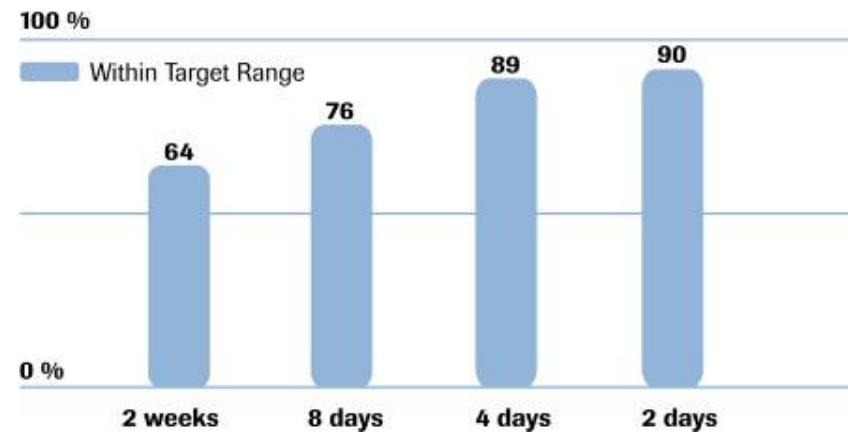
n = 359 r = 0,895

$y = 1,08 x - 0,28$

A.M.H.P. Van den Besselaar, et. al. Multicenter evaluation of a new capillary blood prothrombin time monitoring system. Blood Coagulation and Fibrinolysis, Vol.6, 1995, 726-732

Autocontrol del TAO (AVKs)

More frequent testing will lead to an increased percentage of INR values within the therapeutic range.



Koertke, H. et al.(2005);
Koertke, H. et al. (2001);
Horstkotte, D. et al. (1998)
Bernardo, A. et al. (2001);
Heneghan, A. C. et al. (2006)

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Home Testing of International Normalized Ratio on Clinical Events

David B. Matchar, M.D., Alan Jacobson, M.D., Rowena Dolor, M.D., M.H.S., Robert Edson, M.A., Lauren Uyeda, M.A., Ciaran S. Phibbs, Ph.D., Julia E. Vertrees, Pharm.D., Mei-Chiung Shih, Ph.D., Mark Holodniy, M.D., and Philip Lavori, Ph.D., for the THINRS Executive Committee and Site Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

From the Health Services Research Field Program, Veterans Affairs (VA) Medical Center, and the Division of General Medicine, Department of Medicine, and Center for Clinical Health Policy Research, Boston University School of Medicine, Boston, Mass.

Warfarin anticoagulation reduces thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation or mechanical heart valves, but effective management is complex, and the international normalized ratio (INR) is often outside the target range. As compared with venous plasma testing, point-of-care INR measuring devices allow

Table 2. Primary and Secondary End Points, Clinical Events, and Adherence to Test Frequency, According to Treatment Group.*

End Point	Self-Testing Group (N = 1463) [†]	Clinic-Testing Group (N = 1452) [†]	Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary end point [‡]				
Stroke, major bleeding, or death	271 (19)	285 (20)	0.88 (0.75 to 1.04)	0.14
Stroke [§]	31 (2)	31 (2)	0.95 (0.58 to 1.56)	0.83
Major bleeding [§]	147 (10)	143 (10)	0.98 (0.78 to 1.23)	0.83
Death	152 (10)	157 (11)	0.91 (0.73 to 1.12)	0.41
			Difference between Self-Testing Group and Clinic-Testing Group (95% CI)	
Secondary end points [¶]				
Time within target therapeutic range over entire follow-up — %	66.2±14.2	62.4±17.1	3.8 (2.7 to 5.0)	<0.001
DASS score at 2 yr**	46.8±16.3	49.2±18.0	-2.4 (-3.9 to -1.0)	0.002
Cumulative gain in health utilities at 2 yr — yr ^{††}	1.204±0.619	1.049±0.575	0.155 (0.111 to 0.198)	<0.001
Health care costs at 2 yr — \$	25,754±35,673	24,505±31,827	1,249 (-1,205 to 3,703)	0.32
Clinical events ^{‡‡}				
Patients with 1 or more events — no. (%)				
Nonstroke thrombotic event ^{§§}	34 (2)	41 (3)		0.40
Myocardial infarction	27 (2)	18 (1)		0.18
Minor bleeding, reported	315 (22)	254 (17)		<0.01
Primary events — no. of events (annual rate) ^{¶¶}				
Total	365 (8.1)	389 (9.2)		
Stroke	33 (0.7)	31 (0.7)		0.61
Major bleeding	180 (4.0)	199 (4.7)		0.60
Death	152 (3.4)	157 (3.7)		0.73
Secondary events — no.				
Nonstroke thrombotic event ^{§§}	38	52		0.22
Myocardial infarction	29	18		0.06
Minor bleeding episode, reported	540	401		<0.001

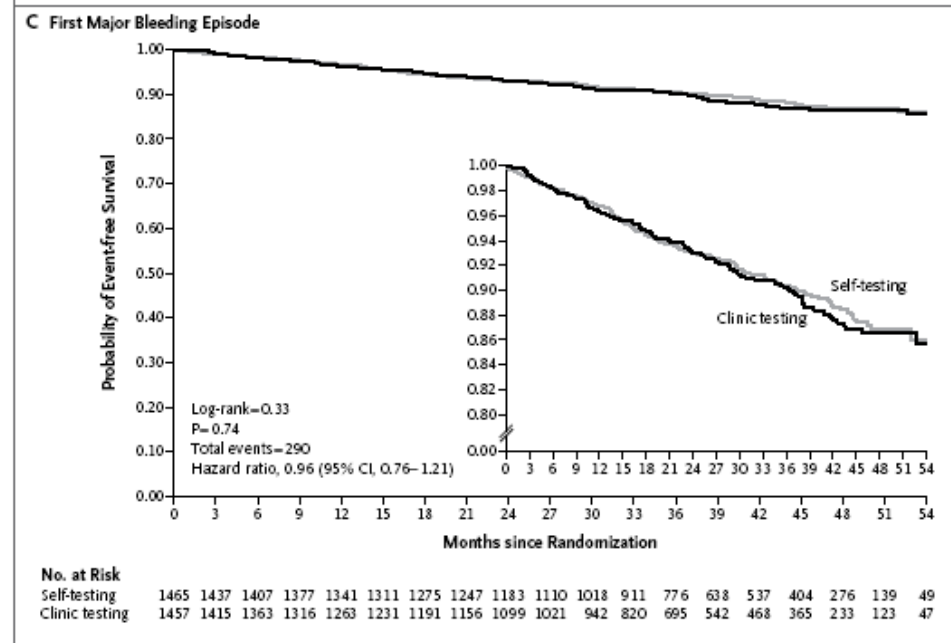
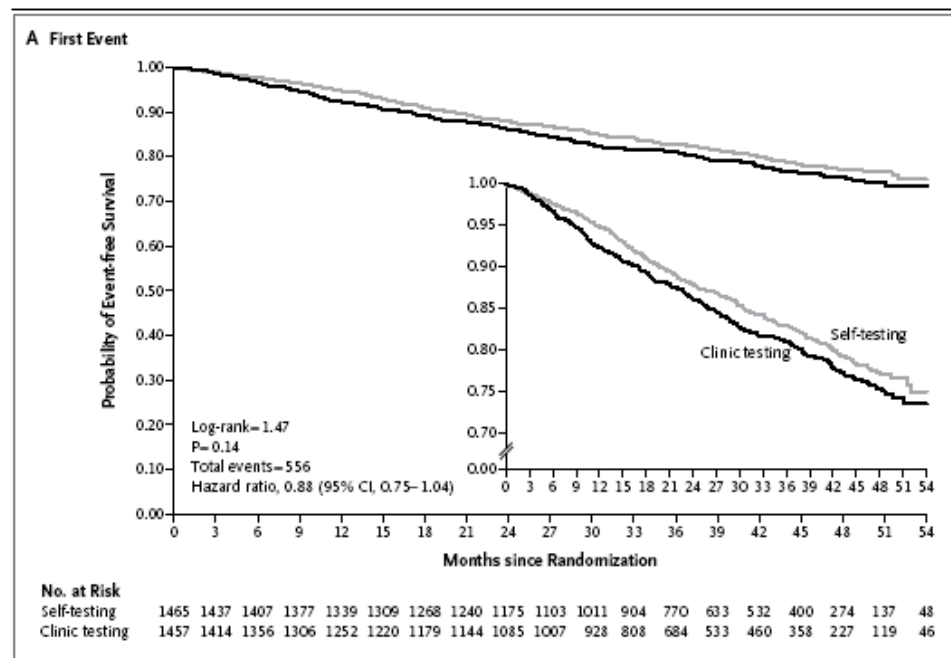
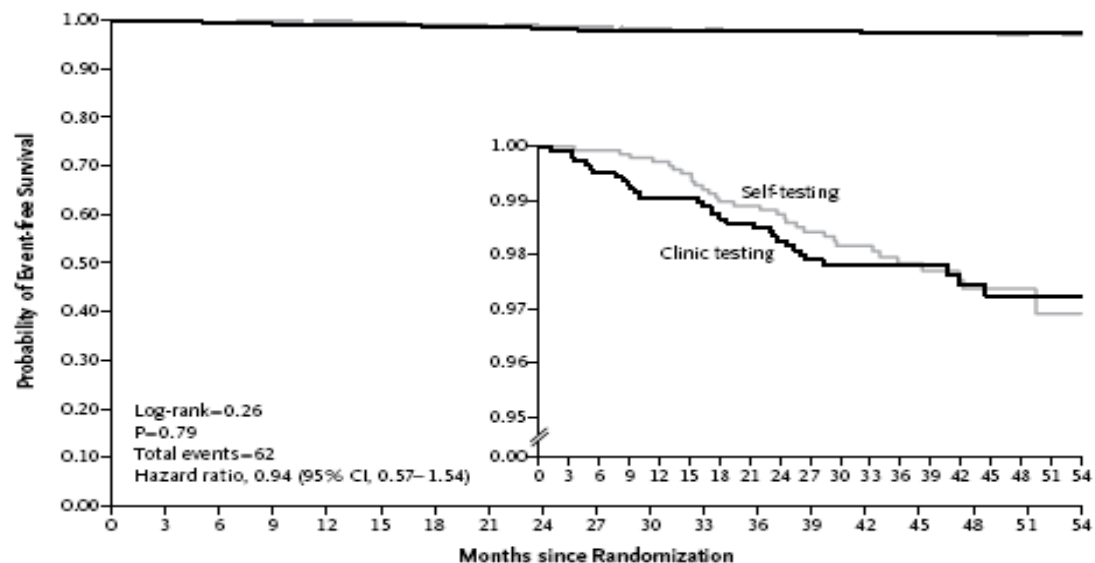


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Event-free Survival According to Treatment Group.
Event-free survival rates are shown for any first event (Panel A), first stroke (Panel B), first major bleeding episode (Panel C), and death (Panel D). CI denotes confidence interval.

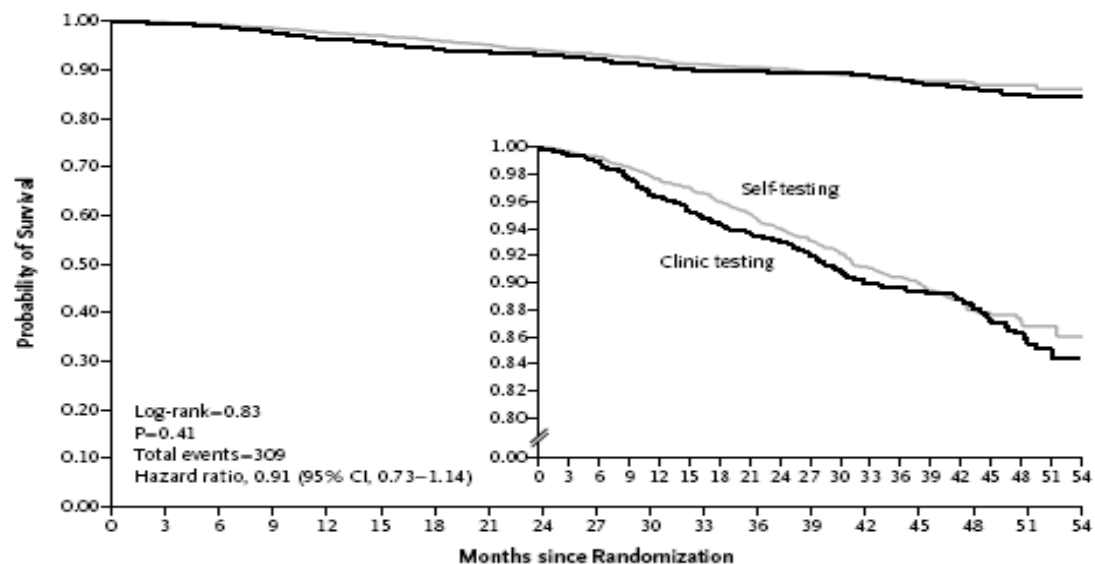
B First Stroke



No. at Risk

Self-testing	1465	1448	1427	1402	1374	1358	1325	1306	1243	1169	1082	970	832	687	584	449	308	153	53
Clinic testing	1457	1423	1378	1335	1294	1270	1233	1207	1155	1079	1005	880	751	598	519	408	267	139	53

D Death



No. at Risk

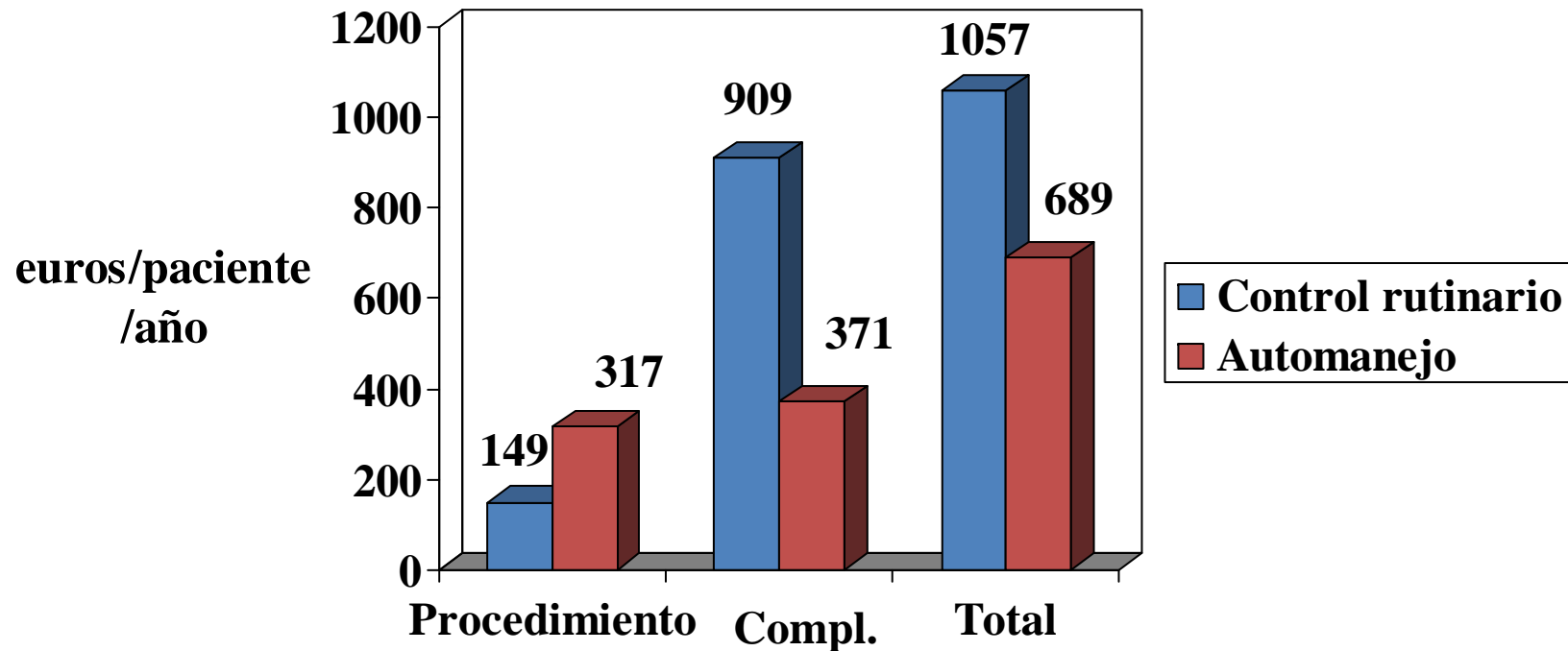
Self-testing	1465	1448	1428	1403	1377	1362	1336	1316	1254	1180	1092	980	840	694	592	457	312	156	54
Clinic testing	1457	1424	1385	1344	1306	1282	1248	1221	1171	1097	1024	898	767	611	531	419	275	145	56

Avantatges Autocontrol dels AVKs

- Més freqüència de controls (TTR més alt)
- Més implicació del pacient
- Més llibertat en realitzar els controls
- Més qualitat de vida
- Menys episodis hemorràgics lleus

Anàlisi dels costs sanitaris directes

Autocontrol TAO vs control convencional



A Alemanya

Estalvi anual 368 €/pac./any

Taborski U *et al.* Semin Thromb Hemost 1999



**PROVA PILOT
D'AUTOCONTROL
DE TAO A L'ICS**

BARCELONA, 1 DE JULIOL DE 2012

Vitamin K antagonists

Ready to be replaced?

J. Steffel; T. F. Luscher

CardioVascular Center, University Hospital Zurich, and Institute of Physiology, Cardiovascular Research, University of Zurich, Switzerland

VENTATGES i INCONVENIENTS DELS AVKs

INCONVENIENTS

- Recareix monitorització freqüent per mantenir el INR entre 2.0-3.0, però s'aconsegueix com a molt en el 60-65% dels pacients
- La finestra terapèutica és estreta
- L'inici d'acció és lent. Es recareix de 3 a 5 dies per arribar al rang terapèutic
- Hi ha moltes interaccions amb fàrmacs i aliments
- Existeixen polimorfismes que poden determinar la sensibilitat o resistència als AVKs
- L'edat és un factor de risc adicional per augmentar el risc d'hemorràgia
- Davant una cirurgia cal suspendre el fàrmac varis dies
- La warfarina té una vida $\frac{1}{2}$ molt llarga

VENTATGES

- Eficàcia ben establerta
- Rati eficàcia/seguretat adequat
- El seu efecte es pot revertir amb vit.K
- No efectes secundaris
- Baix cost

COSTS ICTUS ISQUÈMIC

Pacients amb FA

	Warfarina	Dabigatran 110	Dabigatran 150
TTR	66%	-	-
Cost anual/pacient (€)	254	1.187	1.187
% preu fàrmac	13,6%	94%	94%
NNT evitar 1 AVC	30	29	26
Cost evitar 1 AVC/any (€)	7.624	34.434	30.872

Situacions clíniques en les que els AVKs continuen essent l'opció terapèutica recomanada

- Pacients en tractament amb AVKs i amb un bon control del INR
- Nous pacients amb FA i que estigui indicada l'anticoagulació oral, excepte que existeixi algun criteri que justifiqui iniciar amb els nous fàrmacs
- FA amb afectació valvular (estenosi mitral, pròtesi valvular, valvuloplastia)



INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA

UT/V1/26062012

Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Fecha de publicación: 24 de septiembre de 2012

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca crónica más frecuente y se calcula que afecta a un 1-2% de la población [1,2]. Su prevalencia se incrementa con la edad, de modo que se estima que la padece un 8,5% de la población española mayor de 60 años [3].

La FA confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de ictus y embolia sistémica superior en 5 veces al de la población general. Se estima que 1 de cada 5 ictus isquémicos están asociados a la presencia de FA. El tratamiento de la FA comprende dos estrategias complementarias. La primera de ellas tiene como objeto recuperar y mantener el ritmo sinusal (control del ritmo) mediante cardioversión eléctrica o farmacológica, que a menudo es seguida de tratamiento antiarrítmico de mantenimiento (FA paroxística recurrente o FA

poscomercialización. Todo ello contribuirá a delimitar de forma más robusta el puesto en terapéutica de estos nuevos medicamentos.

En el momento actual, surge ya la necesidad de establecer unas recomendaciones de uso para estos nuevos anticoagulantes, identificando aquellos pacientes en los que las ventajas de estos nuevos tratamientos sean mayores y asegurando que el incremento del número de pacientes tratados se produce de una forma prudente y acompañada con el incremento del conocimiento científico sobre estos medicamentos.

Asimismo, debe tenerse en cuenta el impacto presupuestario de la sustitución de los AVK por los nuevos anticoagulantes, que requiere disponer de un análisis que identifique los grupos de

Recomanacions de diferents institucions evaluadores internacionals

Taula 6. Recomanacions de diferents institucions evaluadores internacionals sobre l'ús de dabigatran etexilat en la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en pacients amb FA

Institució	Ambit	Recomanacions
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ³²	Regne Unit	Es recomana dabigatran etexilat com a opció per a la prevenció de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en la indicació aprovada per l'EMA. La decisió sobre l'inici de tractament amb dabigatran etexilat o warfarina ha de ser discutida entre el clínic i el pacient. En pacients en tractament amb warfarina, cal avaluar el balanç risc-benefici del canvi a dabigatran etexilat segons el control de l'INR
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) ³⁴	Regió Midlands (Regne Unit)	Es recomana la utilització de dabigatran etexilat en atenció primària com a tractament de segona línia per a la prevenció de l'AVC en pacients amb FA en el cas que no es pugui aconseguir una estabilització a llarg termini de l'INR dels pacients tractats amb warfarina
Healthcare Improvement Scotland ²⁶	Escòcia	Únicament es recomana el tractament amb dabigatran etexilat per a la profilaxi de l'AVC i de l'embolisme sistèmic en: - pacients amb un pobre control de l'INR tot i un bon compliment terapèutic amb warfarina -en cas d'al·lèrgia o d'efectes adversos no tolerables dels anticoagulants cumarínics
National Prescribing Service (NPS) ³⁵	Austràlia	Considerar individualment els riscos i beneficis potencials a l'hora de triar un anticoagulant oral. El canvi a dabigatran etexilat podria no ser beneficiós en pacients amb un INR estable dins el marge terapèutic. Dabigatran etexilat podria ser una opció en: - pacients tractats amb warfarina que no poden mantenir un INR terapèutic, - pacients amb un risc elevat d'interaccions entre warfarina i altres fàrmacs o aliments - pacients en què el monitoratge regular de l'INR és difícil o poc pràctic
Swedish Medical Products Agency ³⁶	Suècia	Dabigatran etexilat és una alternativa important en aquells pacients per als quals el tractament amb AVK no és satisfactori. En aquells amb un tractament amb AVK ben controlat, dabigatran etexilat no ofereix avantatges. Es recomana una valoració individual per a l'elecció del tractament d'anticoagulació. És desitjable que els pacients en tractament amb dabigatran etexilat siguin seguits des de les clíniques de control d'anticoagulació oral



Gràcies per la vostra atenció