



DABIGATRANA (Δ PRADAXA®)

Fibrilazio aurikularra (FA) bihotzeko arritmia-rik ohikoena da. 80 urtetik gorako pertsonetan haren prebalentzia % 6tik gorakoa dela jotzen da, eta osasun publikoko arazoa da eragiten dituen enbolia-arazoengatik; arazo horiek urteko % 5era iristen dira serie gehienetan, hau da, intzidentzia 2-7 aldiz handiagoa da FA ez duen populazioan baino. FA duten pazienteetan, tronboenbolismoak izateko arriskua % 62 - % 68 murriztu daiteke odolbilduen kontrako terapia erabiltzen bada. Antikoagulatzaile bidezko tratamendua erabiltzeak urtean % 2,7 murrizten du iktus-arriskua lehen mailako prebentzioan, eta % 8,4, bigarren mailako prebentzioan (1).

Odolbilduen kontrako tratamendua gomendatzen zaie FA duten pazienteei enbolismo sistemikoa izateko arrisku-faktoreak baldin badituzte. Odolbilduen kontrako tratamendua hauen arabera aukeratzen da: iktusa izateko arrisku absolutua, odoljario-arriskua eta paziente bakoitzaren onura/arrisku erlatiboen arteko erlazioa (2).

FA paroxistikoa duten pazienteek tronboenbolismoa izateko duten arriskua FA iraunkorra edo etengabea duten pazienteek dutenaren antzekoa dela pentsatu behar da, eta gauza bera flutter aurikularra duten pazienteen kasuan ere (3). Arrisku handiko pazienteen artean —balbuletako protesi mekanikorik ez dutenetan—, K bitaminaren antagonista batekin (KBA) tratamendu kronikoa egitea gomendatzen da, dosi doituetan, INRa 2,0 eta 3,0 artean egon dadin (1,2); balbuletako protesi mekanikoak dituztenetan, aldiz, INRak 2,5 eta 3,5 artean egon behar du (4). Iktusa izateko arrisku txikia duten pazienteak, berriz, aspirina-dosi txikiak (100 mg/egun) hartuz trata daitezke, edo tratamendurik hartu gabe utzi (3,5). Ahotik hartzeko antikoagulatzaileak kontraindikaturata daudenean, AAS edo AAS+klopidogrela hartzea da aukerako tratamendua (2).

Frogatua dago antikoagulatzaile bidezko tratamenduak antiagregatzaileak erabiliz egiten denak baino eraginkortasun handiagoa duela iktusa eta beste istripu baskular larri batzuen arriskua murrizteko FA duten balbulopatia gabeko pazienteetan, batez ere 65-75 urtetik gorakoak badira (3,6).

ERABILERA

Dabigatran etexilatoa (DA) profarmako bat da; ahoan xurgatu ondoren, hidrolisi bidez DA bihurtzen da, hau da, tronbinaren zuzeneko inhibitzaile indartsu, lehiakor eta itzulgarria. Tronbinak (serina proteasak) fibrinogenoa fibrina bihurtzeko aukera ematen du koagulazioaren erreakzio-segidan; hura inhibitzean, beraz, odolbilduak eratzea saihesten da. Horrez gainera, DAk tronbina askea, fibrinari loturiko tronbina eta tronbinak eragiten duen plaketan agregazioa ere inhibitzen ditu (7).

DA 2008ko azaroan baimendu zen **aldaka erabat ordeztzeko edo belauna erabat ordeztzeko kirurgia egin zaien paziente helduetan zainetako tronboenbolismo-gertakarien lehen mailako prebentzioan erabiltzeko**, eta 2011ko azarotik, berriz, **iktusa eta enbolia sistemikoa prebenitzeko** erabilera ere baimendu zen balbuletakoa ez den fibrilazio aurikularra (FA) duten paziente helduetan, arrisku-faktore hauetako bat edo batzuk izanez gero (7):

- Lehendik ere iktusa, iskemia-krisi iragankorra edo enbolia sistemikoa izan bada
- Ezkerreko bentrakuluaren eiekzio-frakzioa <% 40
- Bihotz-gutxiegitasun sintomatikoa = *New York Heart Association (NYHA)* eskalako 2. klasea
- Adina =75 urte
- Adina =65 urte eta, aldi berean, gaixotasun hauetako bat: diabetes mellitusa, bihotzeko gaixotasuna edo hipertentsioa.

POSOLOGIA / HARTZEKO MODUA

Erabilera berri honetarako gomendatzen den DA-dosia 150 mg da, egunean bitan hartuta. Pazientearen arabera, 110 mg-ko dosia —egunean bitan hartuta— ezartzeko aukera ere azter daiteke, tronboenbolismoak izateko arrisku txikia eta odoljarioak izateko arrisku handia duten

pazienteetan. 110 mg-ko dosia —egunean bitan hartuta— gomendatzen da 80 urtetik gorako pazienteetan (odoljarioak izateko arrisku handiagoa dutelako), bai eta gastritisa, esofagitisa edo urdail-hesteetako errefluxua nozitzen dutenetan ere (urdail-hesteetako odoljario larria izateko arrisku handiagoa dutelako) (7).

Ez dago DA-dosia doitu beharrik giltzurrun-gutxiegitasun arina (kreatinina-argitzea (ClCr) 50 eta =80 ml/min bitartean) zein moderatua (ClCr) 30 eta =50 ml/min bitartean) duten pazienteetan. Beraz, 150 mg-ko dosia erabil daiteke, egunean bitan hartuta. Hala ere, odoljario-arrisku handia duten pazienteetan, aztertu beharrekoa da DA-dosia 110 mg-ra murrizteko aukera —egunean bitan hartuta—, eta zaintza klinikoa egitea gomendatzen da. Giltzurrun-gutxiegitasun larria (<30 ml/min) duten pazienteetan kontraindikaturak dago DA (7).

ERAGINKORTASUNA

RE-LY proba klinikoak warfarinarekin (WA) alderatu zuen DA (ez-gutxiagotasuneko diseinua zuen ikerketa batean). Proban FA zuten 18.113 paziente erabili ziren, iktusa izateko arrisurfaktore hauetakoren bat zutenak, gutxienez: lehendik ere iktusa edo iskemia-istripu iragankorra izatea; ezkerreko bentrikularen eiekzio-frakzioa <% 40; NYHA eskalako 2. klaseko edo gehiagoko bihotz-gutxiegitasunaren sintomak; adina >75 urte; edo adina 65-74 urte, aldi berean diabetes mellitusa, hipertentsioa edo bihotzko arterietako gaixotasuna izanez gero. Bestalde, kanpoan utzi ziren gaixotasun hauek zituzten pazienteak: balbulopatia larria; duela gutxiko iktusa, odoljario-arriskua handitzen duen egoeraren bat; kreatinina-argitzea <30ml/min; gibelesko gaixotasun aktiboa; eta hardunaldia (8). (*Ikus RE-LY probako datuak 1. eranskinean*).

Pazienteak hiru tratamendu-adarretan banatu ziren, ausaz: 110 mg DA, egunean bitan; 150 mg DA, egunean bitan; eta WA, beharren arabera doitutako dosietan, pazientearen INRaren arabera kalkulaturak (2,0tik 3,0ra bitartean, gutxienez hilean behin neurtuta). WA hartzeko ausaz aukeratu ziren pazienteetan, tarte terapeutikoaren barnean (INR = 2-3) igarotako denboraren ehunekoa, batez beste, % 64,4 izan zen (8).

DA modu itsuan eman zen tratamenduaren bi adarretan; WA, berriz, modu irekian eman zen. Adar guztietan baimendu zen aldi berean AAS edo beste plaketa-antiagregatzailearen bat erabiltzea. Aldi berean kinidina erabiltzea ere baimendu zen ikerketa hasi eta hurrengo 2 urteetara bitartean; une horretan debekatu egin zen, ordea, DArekin interakzioak izan zitezakeelakoan (8).

Iktusa edo gertakari enboliko sistemikoa agertzea izan zen eraginkortasunaren aldetik ikertu zen aldagai nagusia, eta, segurtasunaren aldetik, berriz, odoljario larria agertzea. Ezarritako ez-gutxiagotasuneko irizpidea hau izan zen: DArekin iktusa edo enbolismo sistemikoa agertzeko arrisku erlatiboaren % 97,5eko KTaren goiko muga, WArekin alderatuta, <1,46 izatea. Ez-gutxiagotasuneko tarte hori ezartzeko, FA zuten pazienteetan KBArekin egin zen metaazterketa baten emaitzak hartu ziren oinarri, kontrolako tratamendu batekin alderatuta. 1,46 balioak WArentzat kontrolak kalkulatu zuen eraginaren arrisku erlatiboaren % 95eko KTaren erdia suposatzen du. Azterketa guztiak tratamendua emateko asmoarekin egin ziren (8).

Aldagai nagusiari erreparaturak, hauek izan ziren emaitzak: iktusa edo enbolismo sistemikoa agertu zen 110 mg DArekin trataturiko taldeko 182 pazientetan (% 1,53, urteko); 150 mg DArekin trataturiko 134 pazientetan (% 1,11, urteko); eta WArekin trataturiko 199 pazientetan (% 1,69, urteko). DArekin tratatu ziren bi taldeek ez-gutxiagotasuneko irizpidea betetzen zuten, arrisku erlatiboaren % 95eko KTaren goiko muga 1,46 baino txikiagoa delako (1,11 lehen kasuan, eta 0,82, bigarrenetan); hala ere, 150 mg-ko DAK bakarrik zituen WAK baino tasa txikiagoak iktusei eta enbolismo-gertakariei dagokienez (AE=0,66; KT % 95 0,53-0,82); 110 mg-ko DA, berriz, WArekin antzekoa izan zen (8).

Gerora RE-LY ikerketaren emaitzen zuzenketa bat argitaratu da, baina han oso gutxi aldatzen dira aldagai nagusiak. Datu berriak ikusita, miokardioko infartu-kasuei dagokienez dagoen aldeak jada ez da estatistikoki esanguratsua, zenbakiak asko aldatzen ez diren arren (9).

Metodologiaren mugak WArekin trataturiko adarrak diseinu irekia du. Emaitzen azterketa tratamendua emateko asmoarekin egin da, eta horrek DARI egingo lioke mesede (ez-gutxiagotasuneko ikerketetan protokoloari jarraituz egin behar da emaitzen azterketa). Horretaz

gain, pazienteen salbuespen-irizpideek kanpoan utzi dituzte normalean KBA batekin trata litezkeen FA duten pazienteak, hala nola duela gutxi iktusa izan dutenak eta gibekeko entzimak normaltasunaren goiko mugaren bikoitza baino altuago dituztenak, besteak beste.

Gainera, azpitaldeen azterketa batek eta FDAREN txosten batek adierazten dute WAREkin okerrago kontrolaturik dauden zentroetan baino ez direla esanguratsuak DAREN onurak. WAREkin INRa hobeto kontrolatzen duten zentroetako emaitzek ez dute adierazten 150 mg-ko DA hobea denik WA baino. INRaren monitorizazioa hobetuz, WAREkin alderatuta DAREN kasuan ikusten ziren onurak murriztu egin ziren (10,11).

SEGURTASUNA

Odoljarioak: *RE-LY* ikerketan ez zen ikusi desberdintasun esanguratsurik, odoljario larriari dagokionez, egunean bitan harturiko 150 mg-ko DAREN eta WAREN artean; aldiz, egunean bitan harturiko 110 mg-ko DAK odoljario larri gutxiago eragin zituen; AE 0,80 (0,69-0,93) $p=0,003$. Egunean bitan harturiko 150 mg-ko DAK WAK baino garezur barruko odoljario gutxiago eragin zituen, eta urdail-hesteetako odoljario gehiago. Egunean bitan harturiko 110 mg-ko DAREkin tratatu zirenetan, odoljario larriaren, arinaren eta garezur barruko odoljarioaren gertakariak nabarmen gutxiago izan ziren WAREkin tratatu zirenetan baino. Hilkortasun orokorra (% 4) ez zen izan oso desberdina ($P=0,051$) egunean bitan harturiko 150 mg-ko DAREN eta WAREN kasuan; hala ere, arazo baskularrengatik heriotza-tasa nabarmen txikiagoa izan zen egunean bitan harturiko 150 mg-ko DAREkin tratatu zirenen taldean ($P=0,04$) (8).

Dispepsia (8): dispepsiaren intzidentzia handiagoa izan zen DAREkin WAREkin baino (% 11,5 vs % 5,8; $P<0,001$).

Hepatotoxikotasuna: kontuan izanik ximelagatrana, tronbinaren zuzeneko beste inhibitzaile bat, 2006an baztertu zela arrazoi hori zela eta (12), komeni da argitzea *RE-LY* ikerketan ez zela hauteman DAREkin loturiko hepatotoxikotasunik (8). Hala ere, proba horretatik kanpora utzi ziren transaminasen maila normaltasunaren goiko mugaren bikoitza baino altuago zuten pazienteak; gainera, probak 2 urte iraun zuen, eta horregatik, ez dakigu epe luzera gibelarentzat izan lezakeen arriskua zein den, ez eta gibelaren funtzioa zein maiztasunekin kontrolatu behar litzatekeen ere.

Tratamendua uztea: tratamenduaren uzte-tasak handiagoak izan ziren DAREkin: lehenengo urtean, % 14,5 110 mg-ko DAREkin, % 15,5 150 mg-ko DAREkin, eta % 10,2 WAREkin; eta bigarren urtean, % 20,7 110 mg-ko DAREkin, % 21,2 150 mg-ko DAREkin, eta % 16,6 WAREkin. Kontrako ondorio larriengatik tratamendua uztea gehiagotan gertatu zen DAREkin (% 2,7) WAREkin baino (% 1,7) (8).

Miokardioko infartua eta bihotzeko sindrome akutua: Miokardioko infartuaren (MI) intzidentzia handiagoa izan zen egunetan bitan harturiko 110 mg-ko DAREkin (% 0,72; $P=0,07$) eta egunean bitan harturiko 150 mg-ko DAREkin (% 0,74; $P=0,048$) WAREkin baino (% 0,53) (8), eta DAREkin trataturiko 500 pazienteko MI bat gerta zitekeela kalkulatu zen (11,13). *RE-LY* ikerketako datuen zuzenketarekin, miokardioko infartuak jada ez ziren esanguratsuak (7). Dena dela, 2012ko urtarrilean argitaratu den metaazterketa batean ondorioztatzen da DAREN erabilera miokardioko infartua edo bihotzeko sindrome akutua izateko arrisku handiagoarekin lotuta dagoela, zenbait kontrolekin alderaturiko paziente-talde handi batean (14).

Kontuan izan beharrekoak / Kontraindikazioak / Egoera berezietan erabiltzea

DA kontraindikaturik dago hauetakoren bat izanez gero: hipersentiberatasuna, giltzurrun-gutxiegitasun larria (kreatinina-argitzea <30 ml/min), klinikoki esanguratsua den odoljario aktiboa, odoljario-arriskua duten lesio organikoak, hemostasia aldatua izatea —berez edo botiken eraginez—, biziraupenari eragin diezaiokeen gibekeko gutxiegitasuna edo gaixotasuna, edo aldi berean tratamendua hartzen aritea ketokonazolekin bide sistemikotik, ziklosporinarekin, itrakonazolekin eta takrolimusarekin (7).

Ez da gomendatzen gibel-gutxiegitasuna duten pazienteetan erabiltzea, eta arreta izatea gomendatzen da giltzurrun-gutxiegitasuna dutenetan. DAREN tratamenduak dirauen bitartean arreta handiz zaintzea gomendatzen da (odoljarioen edo anemiaren zeinurik ba ote den begiratuta), batez ere aldi berean odoljario-arrisku handiagoarekin lotzen diren gaixotasunak

nozitzen direnean, honako hauek adibidez: sortzetiko edo harturiko koagulazio-arazoak, tronbozitopenia edo plaketen funtzioaren akatsak, urdail-hesteetako gaixotasun ultzeroso aktiboa, duela gutxi biopsia edo traumatismo larriren bat nozitu izana, duela gutxi garezur barruko odoljariora edo garuneko, bizkarrezur-muineko edo begietako ebakuntza bizi izana, bakterioek eragindako endokarditisa izanez gero (7).

Interakzioak

P-glikoproteina (P-gp) proteina garraiatzailearen inhibitzaile indartsuek (adibidez, bide sistemikotik harturiko ketokonazolak, ziklosporinak, itrakonazolak eta takrolimusak) interakzioa dute DArekin; beraz, kontraindikaturatuta dago horiek aldi berean erabiltzea.

P-glikoproteinaren beste inhibitzaile indartsu batzuk arretaz erabiltzea gomendatzen da: amiodarona, berapamiloa eta kinidina (7).

Interakzio handiak gerta daitezke beste antikoagulatzaile batzuekin eta plaketa-antiagregatzaileak diren botikekin.

Merkaturatu osteko datuak: Japonian kontrako ondorio larriak gertatu direneko 81 kasu jakinarazi dira, urdail-hesteetako odoljariora larriak barne (15). Boehringer konpainiak jakinarazi du DArekin trataturiko 260 paziente hil direla odoljarioen ondorioz (16). Horren guztia ondorioz, botikak arautzeko agentziek Segurtasun Oharrak argitaratu dituzte mundu guztian barrena, eta horietan abisu eman dute odoljarior-arriskua dagoela giltzurrun-gutxiegitasuna duten pazienteetan. Orobat, DArekin tratamendua hasi aurretik eta tratamenduak dirauen bitartean giltzurrunen funtzioa kontrolatzeko gomendioa eman da (17).

DArekin segurtasunari buruzko beste desabantaila bat da ez duela berariazko antidotorik, eta horrek zaildu egingo luke botika honek eragindako odoljarioen larrialdiak bideratzea (10,11,13). Odoljarior larrientzako oinarritzako terapien hauek erabili behar lirateke: plasma fresko izoztuko transfusioak, koagulazio-faktoreen kontzentratuak, globulu gorrien kontzentratuak edo ebakuntza kirurgikoak (18).

TRATAMENDUAREN KOSTUA URTEKO. ALDERAKETA:

Printzipio aktiboa	Urteko kostua eurotan
Dabigatran etexilatoa	1.197,2(*)
Azenokumarola (5 mg)	54,75
Warfarina (10 mg)	51,10

(*) Egunean bitan harturiko 150 mg-ko dosirako kalkulaturia

AURREKONTUAN DUEN ERAGINAREN AZTERKETA (AEA): DABIGATRANAREN ERABILERA EUSKAL AUTONOMIA ERKIDEGOAN, BALBULETAKO EZ DEN FIBRILAZIO AURIKULARRA DUTEN PAZIENTEETAN IKTUSA PREBENITZEKO

AEAREN helburu nagusia da iktusa prebenitzeko dabigatrana erabiltzen hasteak Osasun eta Kontsumo Saileko osasun-gastuan, eta, zehazki esanda, Euskal Autonomia Erkidegoko – EAEko–Farmazia Zuzendaritzako farmazia-gastuan izango lukeen eragin ekonomikoa kalkulatzeko. AEA prebalentzia-datuetan oinarritzen da, finantzaizailearen ikuspuntutik egina dago, hots, Osasun eta Kontsumo Sailaren ikuspuntutik, eta 4 urterako aurreikuspena jasotzen du (2012-2015). Oinarritzako urte gisa 2011. urtea hartu da, eta, AEAK egiteko azken gomendioekin bat etorritik, ez zaie deskonturik ezarri etorkizuneko gastuei. Aldagai bakarreko sentikortasun-analisia egin da, eta zuzeneko osasun-gastuak hartu dira kontuan: bai botika-gastuak, bai botika-gastuak ez direnak.

Botika-gastuak: tratamenduaren gastua eguneko, aukera bakoitzaren kasuan: azenokumarola, warfarina eta dabigatrana. PSP+BEZA hartu dira oinarri (Nomenclator, 2011ko azaroa), eta pazienteen ekarpenak deskontatu dira.

Botika-gastuak ez direnak: Ikerketaren III. fasean (RE-LY) deskribatzen diren gertakariak hartu dira kontuan, aztertzen ari den aukera bakoitzaren kasuan (dabigatrana vs warfarina):

iktusa edo enbolismo sistemikoa, iktusa, miokardioko infartua, biriketako enbolismoa, ospitaleratzea, odoljario larria, odoljario arina, urdail-hesteetako odoljarioa, garezur barruko odoljarioa eta garezuraz kanpoko odoljarioa. Gertakari bakoitzari loturiko gastuak Osakidetzaren 2010eko tarifen liburutik atera dira. Ez dira kontuan hartu gertakari horien ondorioek epe luzera dakartzaten gastuak. INRaren kontrola Osakidetzaren tarifetatik atera da, eta horren barruan sartzen dira erauzketa egin eta eskaera kudeatzeko gastuak, baita beharrezko erreaktiboak ere (gastuan gorabehera handiak egon daitezke, eta, beraz, baliorik baxuena eta altuena hartu dira kontuan, 285-720 euro, pazienteko eta urteko). Era berean, giltzurrunen funtzioa neurtzeko gastuak ere hartu dira kontuan, hori ezinbesteko proba baita dabigatranarekin tratamendua hasten duten paziente guztietan.

Emaizak: ikuspeirik kontserbadoreena hartuta (azenokumarolarekin trataturiko pazienteen % 30 dabigatranara erabiltzera pasatuko dira, kopuru hori urteko % 20 igoko da 2015. urtera arte, eta tratamendu berrien % 30 egingo dira dabigatranarekin), aurreikusten da 2012. urtean 7.865 paziente tratatuko direla dabigatranarekin, eta 2015. urtean, 13.600. Lehen urtean (2012an) aurrekontuan izango duen eragin garbia 9,1 milioi eurokoa izango da (8,8 milioi € farmaziako aurrekontuan, eta 284.000 € edo 1,9 milioi €, farmaziakoak ez diren gastuetan, INRa monitorizatzen eginiko gastua 275 € edo 720 € bada, hurrenez hurren). 2015ean kopuru hori 13,5 milioi euro izatera iritsiko dela zenbatesten da (15,3 € farmaziako aurrekontuan, eta -1,8 milioi € edo -6,5 milioi €, farmaziakoak ez diren gastuetan, INRa monitorizatzen eginiko gastua 275 € edo 720 € bada, hurrenez hurren). Farmaziakoak ez diren gastuetan aurrezten dena dabigatranarekin tratatzen den paziente-kopuruaren eta INRa monitorizatzen eginiko gastuaren arabera da, baina inola ere ez du orekatzen farmaziako gastuetan duen eragin bortitza.

(mila eurotan)	2012	2013	2014	2015
Farmaziako aurrekontuan duen eragina	+8.830	+11.320	+13.145	+15.311
Farmaziakoa ez den aurrekontuan duen eragina	284 (-1.961)	-576 (-3.755)	-1.142 (-4.996)	-1.821 (-6.483)
Eragin garbia aurrekontuan	+9.114 (+6.869)	+10.744 (+7.564)	+12.004 (+8.150)	+13.490 (+8.828)

AEAk erakusten du dabigatranak eragin handia izan lezakeela osasun-gastuan. Farmaziako aurrekontua da gasturik handiena hartuko lukeen kontu-saila, eta errezetetara bideraturiko 2012ko aurrekontuaren % 1,5 hartuko luke.

ONDORIOAK

DAREN ABANTAILAK

Ez dago INRa aldiro kontrolatu beharrik pazientearen antikoagulazio-egoera aztertzeko; beraz, ez dago aldi behin dosia doitzen aritu beharrik. Gainera, K bitaminaren antagonistekin alderatuta, botikekin eta elikagaiekin eragin-trukeak izateko arrisku txikiagoa du.

DA-REN INGURUAN DAUDEN ZALANTZAK

RE-LY ikerketaren mugak, metodologiaren aldetik: WArekin trataturiko adarrak diseinu irekia du. Emaizten azterketa tratamendua emateko asmoarekin egin da, eta horrek DARI egingo lioke mesede. Pazienteen salbuespen-irizpideek kanpoan utzi dituzte normalean KBArekin trata litezkeen FA duten pazienteak, duela gutxi iktusa izan dutenak edo gibelego entzimak normaltasunaren goiko mugaren bikoitza baino altuago dituztenak, besteak beste.

Azpitaldeen azterketa batek eta FDAREN txosten batek adierazi dute WArekin okerrago kontrolaturik dauden zentroetan baino ez direla esanguratsuak DAREN onurak.

Muga horien arrazoia da DAREN segurtasun-profila ez dela behar adina ezagutzen. Merkaturatu ondorengo zenbait datu agertzen ari dira DArekin gertaturiko odoljario larriei eta heriotzei buruz. Gainera, DAK ez du berariazko antidotorik, eta horrek zaildu egingo luke botika honek eragindako odoljarioen larrialdiak bideratzea.

Azenokumarolarekin alderatuta oso garestia da dabigatranara, eta hori muga handia da botika honen kasuan.

**DABIGATRANA ERABILTZEKO GOMENDIOAK**

- **Lehendik K bitaminaren antagonistekin (KBA) tratamendua duten pazienteak:** Kasu hauetan izango litzateke dabigatrana KBaren ordezeko botika: azenokumarolarekiko, warfarinarekiko edo kumarinaren beste eratorri batzuekiko hipersentiberatasuna dagoenean; INRa ezin denean behar bezala kontrolatu; INRa bere mugetatik kanpo askotan dagoenean; eta INRa bere mugetan egonik tronboenbolismoak edo odoljarioak agertzen direnean.
- **Paziente berriak:** dabigatranarekin tratamendua has liteke aurrez garuneko istripu baskular hemorragikoa edo garezur barruko odoljarioa izateko arrisku handia duten pazienteetan. Gainerako pazienteetan, KBArekin hasi behar da tratamendua, eta ondoren, aurreko atalaren arabera jokatu.

Txosten hau erakunde hauekin adostu da: Euskal Herriko Kardiologia Elkarteak, Familia eta Komunitate Medikuntzako Euskal Elkarteak (OSATZEN), Euskal Herriko Neurologi Elkarteak, Euskal Herriko Hematologia eta Hemoterapia Elkarteak, Euskal Herriko Barne Medikuntza Elkarteak, Ospitaleko Farmaziaren Euskal Elkarteak eta Lehen Mailako Arretako Farmazialarien Espainiako Elkarteko Euskadiko kidegoa.



INFORME DE DABIGATRÁN (prevención de ictus y embolia sistémica):

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados)	Comentarios	Calidad del estudio (E. Jadad)
Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-51.	<p>ECA, multicéntrico, doble ciego para grupos DA, abierto grupo WA.</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de DA (dos dosis, ambas a doble ciego) respecto a WA (abierto, no ciego) en pacientes con fibrilación auricular y riesgo aumentado de ACV.</p> <p>Diseño de no inferioridad.</p>	<p>N= 18.113 pacientes, (edad media 71 años; 63,6% varones).</p> <p>DA 110 mg (n=6015)</p> <p>DA 150 mg (n=6076)</p> <p>WA dosis ajustada (INR) (n=6022)</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes con fibrilación auricular y al menos una de las condiciones: ACV o AIT previo; FEVI <40%; ICC clase II (ó mayor) de la NYHA; edad >75 o 65-74 en caso de DM, HTA o enfermedad coronaria.</p> <p>Criterios de exclusión: Ictus reciente (14 días) o ictus severo (6 meses antes); riesgo aumentado de hemorragia, aclaramiento de creatinina <30ml/min; enfermedad hepática, enfermedad valvular grave y embarazo.</p>	<p>Posología:</p> <p>DA 110 mg 2bid DA 150 mg 2bid</p> <p>WA (dosis ajustada a necesidades del paciente en función del INR)</p> <p>Duración: 2 años (mediana de seguimiento)</p>	<p><u>Variable principal:</u> Aparición de ACV o episodio embólico sistémico. Criterio de no inferioridad: Límite superior del IC97,5% de riesgo relativo de ACV o episodio embólico con DA comparado con WA debe ser <1,46.</p> <p><u>SEGURIDAD:</u> <u>Variable principal de seguridad:</u> Aparición de hemorragia grave. (≥20 g/L de caída en la hemoglobina, transfusión ≥2 unidades de sangre, o hemorragia sintomática en órgano o área crítica)</p>	<p>EFICACIA: DA 150 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,66 (0,53-0,82) (P<0,001) para superioridad DA 150 mg superior a WA (0,82 <1,46)</p> <p>DA 110 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,91 (0,74-1,11) (P<0,001) para no inferioridad DA 110 mg no inferior a WA (1,11 <1,46)</p> <p>Hemorragia grave DA 110 mg = 2,71%/año DA 150 mg = 3,11%/año WA = 3,36%/año.</p> <p>DA 110 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,80 (0,69-0,93) (P<0,003)</p> <p>DA150 mg vs WA: RR (95% IC) = 0,93 (0,81-1,07) (P=0,31)</p> <p>La dispepsia fue el único EA significativamente más frecuente con DA 110 mg (11,8%) y DA 150 mg (11,3%) vs WA (5,8%).</p>	<p>Todos los análisis son por <i>ITT</i></p> <p>No se realizan análisis por <i>protocolo</i></p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1</p>