

DABIGATRÁN EN FIBRILACIÓN AURICULAR

Informe de la Comisión de Farmacia

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

<i>Nombre Comercial:</i>	Pradaxa [®]
<i>Presentaciones:</i>	cáps duras 75 y 110 mg E/10, 30 y 60 y 150mg E/60
<i>Laboratorio:</i>	Boehringer Ingelheim
<i>Precio adquisición:</i>	Pradaxa 110 y 75mg E/10 cáps PVL: 10.50 € Pradaxa 110 y 75mg E/30 cáps PVL: 31.50 € Pradaxa 110 y 75mg E/60 cáps PVL: 63.00 € PVP=98.35 € Pradaxa 150mg E/60 cáps PVL= 63.00 €, PVP=98.35 €
<i>Grupo Terapéutico:</i>	Inhibidores directos de la trombina código ATC: B01AE07

2.- Solicitud:

Dr. Arizón del Prado. Jefe Sección Cardiología. Fecha solicitud: 2 diciembre 2011.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

El tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular (FA) en aquellos pacientes que lo requieren presenta numerosas limitaciones: lento inicio y fin de acción, que prolonga la hospitalización, amplia variabilidad interindividual y estrecho margen terapéutico, que exige una monitorización frecuente del INR o interacciones farmacológicas y alimenticias. Como consecuencia de estas limitaciones, el control de la anticoagulación es complicado y frecuentemente subóptimo, existiendo muchos pacientes con riesgo tromboembólico y otros que no reciben tratamiento.

Dabigatran 150mg bid ha demostrado reducciones estadísticamente significativas de ictus-embolia sistémica, ictus hemorrágico, mortalidad vascular, hemorragias totales, potencialmente mortales e intracraneales, así como tasas comparables en cuanto a hemorragia mayor respecto a warfarina.

Dabigatran 110 mg bid demostró tasas comparables de ictus y embolia sistémica y reducciones estadísticamente significativas de ictus hemorrágico, hemorragia mayor, hemorragia total, potencialmente mortal e intracraneal

La farmacocinética y farmacodinamia predecible de Dabigatran y la baja tasa de interacciones permiten una dosis fija sin necesidad de monitorización.

Es necesario disponer de experiencia de este fármaco en el ámbito hospitalario, que asegura un manejo adecuado del paciente, para recoger experiencia de uso y favorecer el cumplimiento y adherencia por parte del paciente, que deberá seguir tomándolo en el ámbito ambulatorio.

El lugar en terapéutica solicitado es el de la indicación autorizada. En cardiología, dada la prevalencia de la enfermedad en el hospital, podría haber una incidencia de 200-250 pac/año.

3.2.-Resumen del informe

Eficacia: A la dosis de 150 mg / 12h se muestra superior a warfarina en la prevención de ictus y embolismo sistémico en aproximadamente un 0,55% anual en valores absolutos, aunque en los centros en que el control del INR asociado al uso de antivitamina K (AVK) es bueno, Dabigatrán a dosis de 150 mg/12h presenta resultados de eficacia similares a warfarina. Dabigatrán comparado con warfarina, a la dosis de 110 mg/12h muestra no inferioridad en la prevención de ictus y embolismo sistémico.

Seguridad: La dosis de dabigatrán 110 mg/12h presentó menor incidencia de sangrados graves, en un valor absoluto de aproximadamente 0,6% anual, y la dosis de 150 mg/12h no presentó diferencias con warfarina.

El sangrado intracraneal y el ictus hemorrágico fue menos frecuente en los grupos dabigatrán, aproximadamente un 0,5% y un 0,25% menos anuales en valores absolutos.

El sangrado gastrointestinal fue más frecuente en el grupo dabigatrán 150 mg/12h, aproximadamente un 0,5% más anual en valores absolutos. Dabigatrán también presenta con más frecuencia dispepsia, y dolor abdominal, aproximadamente un 5 % más. Esta podría relacionarse con el excipiente de las cápsulas (ácido tartárico), necesario para facilitar la absorción del fármaco.

En el grupo dabigatrán, ambas dosis, se presentó infarto de miocardio con mayor frecuencia que con warfarina, aproximadamente 0,20% por año.

Los grupos tratados con dabigatrán presentan mayor incidencia de abandonos del tratamiento, aproximadamente un 5% más y de abandono por reacciones adversas graves, aproximadamente un 1% más.

Conveniencia

Ventajas:

- Dabigatrán no necesita de control INR.
- Menos interacciones, escasa influencia de comidas.
- En caso de viajes o traslados no necesidad de buscar sitios de control o depender de un lugar de control.
- Ventana de suspensión previa a la cirugía de menor duración

Desventajas:

- Dos tomas al día.
- Menos tolerancia digestiva
- Más pacientes abandonaron el tratamiento en el ensayo RELY
- El olvido de dosis puede afectar en poco tiempo el efecto anticoagulante, en comparación con warfarina que tiene una t 1/2 muy larga.
- No existe un ensayo comercializado para monitorizar la actividad de dabigatrán
- La adherencia a un fármaco oral al cabo del tiempo puede ir decreciendo, mientras que la adherencia a warfarina o acenocumarol está sometida a control constante por las determinaciones de INR.
- Carece de un antídoto específico

Coste

Muy superior en costes directos, con un impacto muy alto para el sistema de salud. Disminuiría el coste derivado de la monitorización de acenocumarol.

Conclusión: Con los datos actuales de balance beneficio-riesgo y de coste-efectividad, Dabigatran puede ser incluido en la Guía del Hospital con recomendaciones específicas. El posicionamiento terapéutico de dabigatrán debería realizarse en función de:

- Pacientes que actualmente están bien controlados con acenocumarol o warfarina y que presentan un INR en niveles adecuados por encima del 65% del tiempo de tratamiento: No cambiar de fármaco anticoagulante.
- Pacientes mal controlados con acenocumarol o warfarina:
 - 1. Identificar la causa y mejorar su seguimiento asistencial. Si la causa del control inadecuado es la falta de adherencia terapéutica, no es de esperar que el cambio a dabigatrán mejore el tratamiento. (No cambiar a dabigatrán en pacientes con control inadecuado de INR por falta de adherencia terapéutica).
 - 2. Considerar dabigatrán como una alternativa terapéutica solo en pacientes en los que esté contraindicado el acenocumarol o la warfarina, que no pueden seguir la monitorización requerida del INR, o en los que el control es pobre a pesar de todos los esfuerzos.
- Considerar las precauciones en pacientes con función renal disminuida, riesgo coronario y de hemorragia gastrointestinal e interacciones específicas

En los casos en los que se considere indicado, habrá que tener en cuenta de forma individualizada el uso de Dabigatrán a dosis alta, o a dosis baja en función de:

- El riesgo hemorrágico en general y de hemorragia gastrointestinal
- Uso en edad avanzada
- Antecedentes de ictus (prevención secundaria)
- Uso concomitante de aspirina
- Uso en pacientes obesos
- Uso en paciente con insuficiencia renal crónica
- El riesgo coronario
- El riesgo de interacciones

La singularidad del control anticoagulante en Córdoba a través de la punción venosa podría pasar a punción digital, lo que ya mejoraría algo la comodidad de los pacientes. Esto supone una inversión inicial de 42.000 euros en el dispositivo de control para todos los puntos de la Provincia, y 235.000 euros anuales de coste de los controles para todos los pacientes de la Provincia.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

AEMyPS y EMEA: Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos
- Fracción de eyección ventricular izquierda menor del 40%
- Insuficiencia cardiaca sintomática mayor o igual a Clase 2 escala (NYHA)
- Edad mayor o igual a 75 años
- Edad mayor o igual a 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión

Mecanismo de acción.

El dabigatrán etexilato es un profármaco. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante esterasas en plasma y en hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina es un enzima clave en la hemostasia que fundamentalmente cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina, su inhibición dificulta la formación del trombo. Dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Posología

Adultos: 110-150mg/12h

Farmacocinética. Aspectos destacables

Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral fue del 6,5%, aproximadamente. Tras la administración oral de dabigatrán en voluntarios sanos, se alcanza la $C_{máx}$. entre las 0,5 y 2,0 horas posteriores.

Absorción:

En un estudio de evaluación de la absorción postoperatoria del dabigatrán etexilato, llevado a cabo 1-3 horas después de la cirugía, se demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos. En los días posteriores, la absorción de dabigatrán es rápida y las **concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas** después de la administración del medicamento. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

Metabolismo y eliminación:

Tras administrar una dosis intravenosa, se eliminó sobre todo por la orina (85%). La eliminación por vía fecal constituyó el 6% de la dosis administrada. El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Poblaciones especiales:

-Insuficiencia renal:

La exposición(AUC) a dabigatrán tras la administración oral es aproximadamente 2,7 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min) que en los que no padecen insuficiencia renal. En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min), la exposición (AUC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la semivida aproximadamente 2 veces más prolongada que la observada en una población sin insuficiencia renal.

-Ancianos:

Los estudios farmacocinéticos específicos efectuados en ancianos mostraron un incremento del 40% al 60% de la AUC y de más del 25% de la $C_{máx}$. en comparación con sujetos jóvenes. En estudios farmacocinéticos poblacionales, se ha evaluado la farmacocinética de dabigatrán tras la administración de dosis repetidas a pacientes (hasta 88 años). El incremento observado de la exposición a dabigatrán guardó relación con la reducción del aclaramiento de creatinina relacionada con la edad.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.-Resultados de los ensayos clínicos en la indicación solicitada: RE-LY

Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado. Compara dos grupos de pacientes tratados con dabigatrán a dosis fijas de 110 mg/12h y 150 mg/12h y un grupo control tratado con warfarina con dosis ajustada según INR. Participan 951 centros de 44 países y se reclutaron 18.113 pacientes con fibrilación auricular y un episodio previo de ictus o isquemia transitoria. Duración media seguimiento: 2 años

Dabigatrán fue adjudicado de forma ciega y warfarina de forma abierta. La duración media de seguimiento es de dos años. La variable principal de eficacia del estudio fue la aparición de ictus o embolismo sistémico. La variable principal de seguridad fue hemorragia grave.

En la publicación se realiza análisis de no inferioridad en primera instancia y a continuación un análisis de superioridad. El análisis es por intención de tratar (ITT), tanto en no inferioridad como en superioridad.

Resultados:

Para la variable principal (ictus o embolias sistémicas por año) los resultados fueron de 1,69% de en el grupo warfarina, 1,53 % en el grupo dabigatrán 110 mg y 1,11% para dabigatrán 150 mg. Ambos grupos cumplieron la condición de no inferioridad al no superar el valor delta establecido. Dabigatrán 110 mg no presentó diferencias significativas de eficacia con warfarina y dabigatrán 150 mg mostró mayor eficacia con una disminución absoluta de ictus o embolias sistémicas de 1,1% a los dos años (NNT 92)

Rectificación de resultados RE-LY (Nov 2010).

En nov 2010 se ha publicado una rectificación del ensayo RE-LY, que cambia algunos de los resultados de eficacia y seguridad (*Connolly SJ y col. N Eng J Med 2010*). Respecto a las variables principales de eficacia y seguridad, no se modifican sustancialmente los resultados.

Respecto a infarto de miocardio, con los resultados rectificados en nov 2010, el aumento de eventos que se produce con la dosis de dabigatrán 150 mg respecto a warfarina deja de ser significativo estadísticamente. Sin embargo considerados conjuntamente los datos de ambas dosis el resultado es similar al cálculo inicial, con un aumento de los IM a los dos años de 0,37% y un NNH de 272 ($p < 0,05$)

En la tabla siguiente se muestran los resultados de eficacia de las variables principales y secundarias, con cálculo del RAR y del NNT y sus IC95%, para los datos globales de los dos años de media de seguimiento de los pacientes.

Resultados RE-LY rectificados. (Connolly SJ y col N Eng J Med 2010)

Table 1. Published and Revised Data for Primary Efficacy and Safety Outcomes and Myocardial Infarction, According to Treatment Group.*

Event	Dabigatran, 110 mg (N=6015)		Dabigatran, 150 mg (N=6076)		Warfarin (N=6022)		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Stroke or systemic embolism										
Published	182	1.53	134	1.11	199	1.69	0.91 (0.74–1.11)	0.34	0.66 (0.53–0.82)	<0.001
Revised	183	1.54	134	1.11	202	1.71	0.90 (0.74–1.10)	0.30	0.65 (0.52–0.81)	<0.001
Major bleeding										
Published	322	2.71	375	3.11	397	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.31
Revised	342	2.87	399	3.32	421	3.57	0.80 (0.70–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.32
Myocardial infarction										
Published	86	0.72	89	0.74	63	0.53	1.35 (0.98–1.87)	0.07	1.38 (1.00–1.91)	0.048
Revised	98	0.82	97	0.81	75	0.64	1.29 (0.96–1.75)	0.09	1.27 (0.94–1.71)	0.12

* Data are shown for all patients who had at least one event. All analyses were based on the time to the first event. P values are for superiority. CI denotes confidence interval.

Resultados de eficacia según análisis ITT, ensayo RE-LY (en base a datos publicados 2009)

Variable	Dabigatrán n 110 mg (N=6015)	%año	Dabigatrán n 150 mg (N=6076)	%año	Warfarina (N=6022)	%año	Dabigatrán 110mg vs Warfarina A 2 años		Dabigatrán 150mg vs Warfarina A 2 años	
							RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Variable primaria de eficacia										
Ictus o embolismo sistémico (datos 2009)	182	1,53%	134	1,11%	199	1,69%	-0,3% (-0,9% a 0,3%)	-	-1,1% (-1,7% a -0,5%)	92 (200 a 59)
Ictus o embolismo sistémico (datos rectificadod nov 2010)	183	1,54%	134	1,11%	202	1,71%	-0,31% (-0,9% a 0,31%)		-1,15% (-1,73% a -0,56%)	87 (178 a 58)
Para cumplir la hipótesis de no inferioridad el limite superior del IC97,5% para el RR debió ser inferior a 1,46. Esta condición se cumplió para ambas dosis de dabigatrán. La dosis de dabigatrán de 150 mg resultó superior a warfarina.										
Variable primaria de eficacia desglosada										
Embolismo sistémico	11	0,09%	12	0,10%	14	0,12%	0,0% (-0,2% a 0,1%)	-	0,0% (-0,2% a 0,1%)	-
Ictus	171	1,44%	122	1,01%	185	1,57%	-0,2% (-0,8% a 0,4%)	-	-1,1% (-1,6% a -0,5%)	95 (200 a 63)
Ictus hemorrágico	14	0,12%	12	0,10%	45	0,38%	-0,5% (-0,8% a -0,3%)	195 (334 a 125)	-0,5% (-0,8% a -0,3%)	182 (334 a 125)
Ictus isquémico o no especificado	159	1,34%	111	0,92%	142	1,20%	0,3% (-0,3% a 0,8%)	-	-0,5% (-1,0% a 0,0%)	-
Ictus no incapacitante	60	0,50%	44	0,37%	69	0,58%	-0,1% (-0,5% a 0,2%)	-	-0,4% (-0,8% a -0,1%)	238 (1000 a 125)
Ictus mortal o incapacitante	112	0,94%	80	0,66%	118	1,00%	-0,1% (-0,8% a 0,4%)	-	-0,6% (-1,1% a -0,2%)	156 (500 a 91)
Variables secundarias de eficacia										
Infarto de miocardio (datos 2009)	86	0,72%	89	0,74%	63	0,53%	0,4% (0,0% a 0,8%)	-	0,4% (0,0% a 0,8%)	239 (123 a 4543)
Infarto de miocardio (datos rectificadod nov 2010)	98	0,82%	97	0,81%	75	0,64%	0,38% (-0,04% a +0,81%)	-	0,35% (-0,07% a +0,77%)	-
Infarto de miocardio (datos rectificadod nov 2010)	Total dabigatran 195/12091 (0,81%/año)				75	0,64%	RAR: 0,37% (0,01% a 0,73%)		NNH :272 (138 a 11984)	
Embolismo pulmonar	14	0,12%	18	0,15%	11	0,09%	0,1% (-0,1% a 0,2%)	-	0,1% (-0,1% a 0,3%)	-
Hospitalización	2311	19,40%	2430	20,20%	2458	20,80%	-2,4% (-4,1% a -0,6%)	42 (167 a 25)	-0,8% (-2,6% a 0,9%)	-
Muerte por causas cardiovasculares	289	2,43%	274	2,28%	317	2,69%	-0,5% (-1,2% a 0,3%)	-	-0,8% (-1,5% a 0,0%)	-
Muerte por cualquier causa	446	3,75%	438	3,64%	487	4,13%	-0,7% (-1,6% a 0,3%)	-	-0,9% (-1,8% a 0,1%)	-

Análisis de subgrupos

En el análisis por subgrupos del RE-LY, no se encuentran diferencias significativas para ninguna de las interacciones de los subgrupos analizados: pretratamiento con antagonistas de vitamina K, sexo, IMC, peso, grupo étnico, aclaramiento de creatinina (>30ml/min), CHADS₂ score, insuficiencia cardíaca sintomática, hipertensión, diabetes, ictus o accidente isquémico transitorio, tratamiento con ácido acetilsalicílico, tratamiento con amiodarona y tratamiento con IBP. Posteriormente se han presentado en congresos diversos análisis detallados de los resultados de eficacia y de algunos de seguridad.

Resultados en relación con los valores INR de los pacientes con warfarina

Los resultados de eficacia y seguridad se analizan en relación a 4 categorías o percentiles en función del % del TTR, tiempo total en que los niveles de warfarina están en el rango terapéutico según el INR (Tiempo en Rango Terapéutico). Se miden los % medios de TTR alcanzados en cada centro participante (TTRc) y los percentiles según el número de pacientes de cada centro. Se analizan los valores de TTRc de la warfarina respecto a los 951 centros participantes. En el ensayo RE-LY el grupo warfarina, el tiempo medio del estudio durante el cual el INR ha estado en el rango terapéutico adecuado es de 64,4 %.

Se dispone de tres fuentes que realizan el análisis post-hoc del ensayo RE-LY:

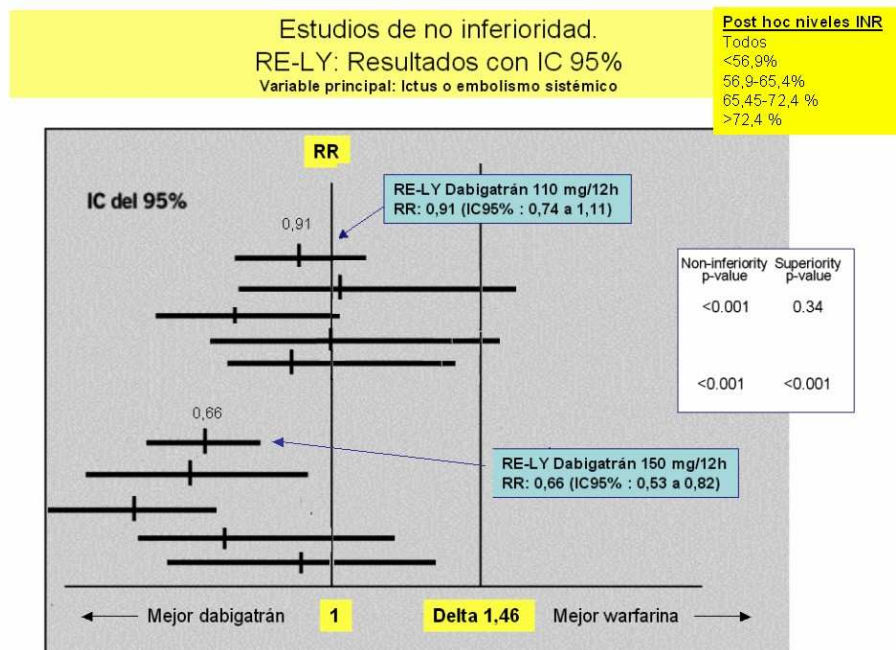
- A) El estudio de Wallentin L difundido como avance de resultados en 2009.
- B) El estudio de Wallentin L publicado en el Lancet Sep 2010
- C) La evaluación realizada por expertos de la FDA Sep 2010

A) Estudio RE-LY post hoc Wallentin L 2009. Avance de resultados 2009.

En los pacientes de los centros con un buen control de niveles INR, disminuye la diferencia de eficacia entre warfarina y dabigatrán: En la dosis de 150 mg no hay diferencias significativas de eficacia si el tiempo medio de INR en rango es superior a 65,4%.

Esta se mantienen a favor de dabigatrán si el TTRc de los pacientes con warfarina está por debajo del rango del 65,4%

TTRc	Dabigatrán 110 mg	P Value	Dabigatrán 150 mg	P Value
All patients	0.91 (0.74 – 1.11)	.34	0.66 (0.53 – 0.82)	< .001
<56.9%	1.1 (0.73 – 1.6)		0.61 (0.39 – 0.96)	
56.9% – 65.4%	0.74 (0.51 – 1.1)		0.48 (0.32 – 0.74)	
65.4% – 72.4%	1.0 (0.65 – 1.5)		0.76 (0.48 – 1.21)	
>72%	0.88 (0.57 – 1.4)		0.88 (0.57 – 1.37)	
Interquartile P value		.27		.41



B) Estudio RE-LY post hoc de Walentin L publicado (Lancet. 2010)

El estudio de Wallentin se ha publicado en Sep 2010. Los resultados muestran que se presenta interacciones significativas en algunas variables y en otras no. En las variables en que no se presenta interacción los beneficios de dabigatrán se da tanto en los centros con buen control de warfarina como en los de peor. Cuando la interacción es positiva indica que dabigatrán ofrece mejores resultados respecto a warfarina en los centros (TTRc) con menor control.

-La variable principal del ensayo "ictus + embolismo sistémico" no muestra interacción significativa, pero sí hay diferencias significativas en diversas variables compuestas, como por ejemplo "ictus + embolismo sistémico + embolismo pulmonar +IM +muerte cardiovascular" en dosis de dabigatrán 150 (más eficaz dabigatrán en TTRc bajos) y en la variable "ictus + embolismo sistémico + embolismo pulmonar +IM +muerte + hemorragia grave" en ambas dosis de dabigatrán. La variable compuesta de eventos cardiovasculares y mortalidad para ambas dosis de dabigatrán sí presenta interacción (con menos eventos en TTRc bajos).

-La variable hemorragia grave y grupo de dabigatrán 150 mg sí presenta interacción $p=0,03$ (con menos hemorragias graves en TTRc bajos).

RE-LY post hoc Wallentin L. 2010 Datos publicados				
A) HR (IC 95%) de ictus o embolismo sistémico de Dabigatrán versus Warfarina. Basados en TTRc (% de tiempo con el tratamiento en rango de INR según centros). No diferencias significativas.				
TTRc	Dabigatrán 110 mg HR (IC95%)	P Value	Dabigatrán 150 mg HR (IC95%)	P Value
<57.1%	1.00 (0.68 – 1.45)		0.57 (0.37 – 0.88)	
57.1% – 65.5%	0.81 (0.56 – 1.17)		0.50 (0.33 – 0.77)	
65.5% – 72.6%	0.89 (0.58 – 1.36)		0.69 (0.44 – 1.09)	
>72.6%	0.92 (0.59 – 1.45)		0.95 (0.61 – 1.48)	
Interquartile interaction		0.89		0.20
B) HR (IC 95%) de hemorragia grave de Dabigatrán versus Warfarina. Basados en TTRc (% de tiempo con el tratamiento en rango de INR según centros). Con diferencias significativas.				
TTRc	Dabigatrán 110 mg HR (IC95%)	P Value	Dabigatrán 150 mg HR (IC95%)	P Value
<57.1%	0.65 (0.48-0.89)		0.71 (0.52-0.96)	
57.1% – 65.5%	0.82 (0.63-1.06)		0.81 (0.62-1.05)	
65.5% – 72.6%	0.83 (0.62-1.11)		1.13 (0.87-1.48)	
>72.6%	0.90 (0.67-1.21)		1.16 (0.88-1.54)	
Interquartile interaction		0.50		0.03

Hay también diferencias significativas en hemorragias gastrointestinales en dosis de Dabigatrán 150 ($p=0.019$), pero no en hemorragias totales en ninguna dosis

La conclusión de los autores es que para determinadas variables (eventos vasculares, mortalidad) dabigatrán presenta ventajas sobre warfarina en los centros con pobres niveles de control de TTRc y pero no en los que tienen un buen control. En otras variables (las que no muestran interacción) los beneficios de dabigatrán se presentan tanto en lo centros con buen control como en los de peor.

C) Evaluación realizada por técnicos de la FDA Sep 2010

El mismo tipo de análisis en el informe de la FDA, da lugar a resultados de percentiles y de HR ligeramente diferentes.

El informe de la FDA señala que la reducción de los HR de ictus y embolismo en el brazo de 150 mg vs brazo de warfarina se debe a los pacientes de los lugares con control de INR más pobre (TTRc de centros por debajo de la mediana). El beneficio de dabigatrán sólo es significativa en la dosis de 150 mg y en lo centros con control TTR por debajo de la mediana. Así mismo en pacientes con INR bien controlada, la dosis de 110 no proporciona una reducción significativa del riesgo de hemorragia en relación con warfarina.

En resumen, aunque los resultados en los centros por encima de la mediana muestran eficacia, no apoyan la superioridad de dabigatrán sobre warfarina, ya que la dosis de 150 mg no muestra superioridad de eficacia y la de 110 mg no reduce el riesgo de hemorragia.

6.- Evaluación de la seguridad

Variable	Dabigatrán 110 mg (N=6015)	%/año	Dabigatrán 150 mg (N=6076)	%/año	Warfarina (N=6022)	%/año	Dabigatrán 110mg vs Warfarina 2 años		Dabigatrán 150mg vs Warfarina 2 años	
							RAR (IC95%)	NNT *NNH (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT *NNH (IC95%)
Variable primaria de seguridad										
Sangrado grave, datos originales 2009	322	2,71%	375	3,11%	397	3,36%	-1,2% (-2,1% a -0,4%)	81 (250 a 48)	-0,4% (-1,3% a 0,5%)	-
Sangrado grave datos rectificadados Nov 2010	342	2,87%	399	3,32%	421	1,71%	-1,3% (-2,2% a -0,4%)	77 (230 a 46)	-0,4% (-1,2% a 0,5%)	--
Variable primaria de seguridad desglosada										
Sangrado grave amenazante para la vida	145	1,22%	175	1,45%	212	1,80%	-1,1% (-1,7% a -0,5%)	91 (200 a 59)	-0,6% (-1,3% a 0,0%)	-
Sangrado grave no amenazante para la vida	198	1,66%	226	1,88%	208	1,76%	-0,2% (-0,8% a 0,5%)	-	0,3% (-0,4% a 0,9%)	-
Sangrado grave gastrointestinal	133	1,12%	182	1,51%	120	1,02%	0,2% (-0,3% a 0,7%)	-	1,0% (0,4% a 1,6%)	100 (63 a 261)*
Variables secundarias de seguridad										
Sangrado menor	1566	13,16%	1787	14,84%	1931	16,37%	-6% (-7,6% a -4,4%)	17 (23 a 14)	-2,7% (-4,3% a -1%)	38 (100 a 24)
Sangrado grave o menor	1740	14,62%	1977	16,42%	2142	18,15%	-6,6% (-8,3% a -5%)	16 (20 a 13)	-3% (-4,7% a -1,3%)	33 (77 a 22)
Sangrado intracraneal	27	0,23%	36	0,30%	87	0,74%	-1% (-1,3% a -0,7%)	101 (143 a 77)	-0,9% (-1,2% a -0,5%)	118 (200 a 84)
Sangrado extracraneal	299	2,51%	342	2,84%	315	2,67%	-0,3% (-1,0% a 0,5%)	-	0,4% (-0,4% a 1,1%)	-
Beneficio neto: Ictus, embolismo sistémico, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, muerte o sangrado mayor	844	7,09%	832	6,91%	901	7,64%	-0,9% (-2,2% a 0,3%)	-	-1,3% (-2,5% a 0,0%)	-

7.- Evaluación del coste

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Analizaremos el coste teniendo en cuenta su precio para Atención Primaria, dado que es ahí donde está la repercusión:

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Dabigatrán 150 mg- 110 mg	Acenocumarol 4 mg
Precio unitario (PVP+IVA)	1.64 €	0,11 €
Posología	110 mg /12h 150 mg/12h	Variable. Media 2mg/día (1-4 mg/día)
Coste día	2 caps: 3,28 €	0,06 €
Coste tratamiento año	1196 €	21.9 €
Costes asociados anual	No precisa INR	Control INR anual
Coste global	1196 €	??? €
Coste incremental (diferencial)	??? €	-

7.2.- Coste eficacia incremental

Sólo la dosis de 150 mg presenta diferencias significativas de mayor eficacia en la variable principal. El CEI se ha calculado en base a dicha dosis y resultados del ensayo RE-LY, con el pPrecio de las dosis actualmente comercializadas y sin descontar el coste de la monitorización de la punción venosa, por desconocer este dato.

Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado a los 2 años	VARIABLE evaluada	Comparador	NNT (IC 95%) a 2 años	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Ensayo RE-LY. Connolly SJ 2009	Principal. Dabigatrán 150mg/12h	Ictus o embolismo sistémico.	Warfarina (Acenocumarol)	92 (59 a 200)	(1170)x 2 años =2340€	(A-B) x N 215.280 (138.060 a 468.000) € en dos años

Interpretación:

Según los datos de eficacia del ensayo RE-LY y el coste del tratamiento, el coste eficacia incremental estimado (CEI) es de 215.000 € en dos años (aprox 107.000 euros/año) por cada paciente adicional sin ictus o embolismo a los dos años, aunque también es compatible con un CEI de 138.000 € y 468.000 € (aprox 69.000 y 234.000 euros/año).

En base a los datos de subgrupos, sería sólo aplicable a los centros en que el control de INR de warfarina es bajo, ya que en los centros que tienen un control alto de los niveles de INR con AVK, los datos de eficacia no presentan diferencia con dabigatrán y no cabe hacer un análisis de CEI.

7.3.-Impacto económico. Estimación en Córdoba.

En FA, donde se encuentra el mayor grueso de pacientes de uso de TAO, aproximadamente 2/3 de ellos están en tratamiento con acenocumarol; y del 1/3 que no están anticoagulados, aproximadamente 2/3 no se tratan por contraindicación o riesgo asociados a incumplimiento del tratamiento, lo que supondría un 15% del total de pacientes con FA. Si extrapolamos este dato a la población global de anticoagulados de Córdoba, tendríamos una bolsa de unos 1300 pacientes en Córdoba con FA que podrían beneficiarse de dabigatran, lo que sólo en costes directos supondría 1,5 millones de euros al año (si sumamos otras indicaciones además de FA se aproximaría a 2 millones de euros).

8.- Área de conclusiones

RESUMEN DE LOS ANÁLISIS Y DISCUSIONES PUBLICADOS

Eficacia:

Dabigatrán demostró que era al menos tan eficaz como warfarina en la prevención de accidentes cerebrovasculares, especialmente ictus hemorrágicos, en personas con FA y riesgo moderado o alto de ictus. Este hallazgo, junto con no mayor riesgo de hemorragia grave sugiere un posible papel como una alternativa a la warfarina en estos pacientes.

El tiempo medio que los pacientes en tratamiento con warfarina tenían un INR dentro del rango terapéutico (TTR) en RE-LY fue de 64%, pero el Reino Unido los centros participantes en el estudio alcanzó un TTR de 72%. Los centros de Suecia alcanzaron un TTR de 77% mientras que los centros de Taiwán, Perú, México, Rumania y la India lograron TTRc de menos de 50%. Sabemos que la TTR tiene un impacto sustancial en la eficacia y seguridad de la warfarina: en el estudio RE-LY, el objetivo primario de la embolia cerebral o sistémica se produjo a una tasa de 2,06 por 100 persona-años en los centros de TTR con una media de 57.1- 65,5%, pero sólo 1,51 por 100 en centros de TTR con una media de 65.5 hasta 72.6%, y 1,34 por 100 en los centros con una media de TTR > 72.6%. Los beneficios de dabigatrán serán insignificantes o incluso inexistentes en los centros que pueden alcanzar anticoagulación de alta calidad con warfarina.

Seguridad

-Más pacientes abandonaron el tratamiento con dabigatrán que con warfarina durante el estudio, lo que podría deberse a una menor tolerancia. Puede ser debido a los efectos secundarios. Sin embargo, como los pacientes y los médicos sabían qué tratamiento (dabigatrán o warfarina) estaban recibiendo esto puede haber afectado su percepción de los posibles efectos secundarios de dabigatrán, y la decisión de interrumpir puede haber sido tomada con más facilidad.

-La tasa significativamente mayor de IM con dabigatrán deben ser considerados para la seguridad a largo plazo. La diferencia absoluta fue pequeña, los resultados sugieren un NNH de 476. Esto plantea problemas específicos sobre el uso de dabigatrán en las personas que están en alto riesgo de enfermedad cardíaca coronaria.

Aunque dabigatrán interactúa con una serie de medicamentos, tienen menos importancia clínica que la warfarina. Sin embargo, a diferencia de la warfarina su efecto antitrombótico no es rápidamente reversible, y no hay antídoto. Esto puede ser motivo de especial preocupación en los pacientes que tienen alto riesgo de sangrado.

La warfarina debe seguir siendo el medicamento preferido para aquellos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min), que no eran elegibles para su inclusión en el RE-LY, y, posiblemente, las personas con enfermedad cardiovascular conocida.

¿Cuáles son las preguntas sin respuesta?

La relativa seguridad y eficacia de dabigatrán en comparación con la warfarina en aquellos con alto riesgo de sangrado que no fueron elegibles para su inclusión en el ensayo RE-LY. Los efectos a largo plazo de dabigatrán, más allá de la duración promedio de dos años de seguimiento en el RE-LY, también se desconoce.

¿Cuáles son las implicaciones de estos resultados para la práctica clínica?

Como anticoagulante alternativo, dabigatrán tiene sus limitaciones de seguridad: un exceso de la dispepsia, hemorragia gastrointestinal, e infarto de miocardio, más el potencial de acumulación en la presencia de disfunción renal. Todos los pacientes, por tanto, deben tener la función renal evaluada antes de comenzar este medicamento. Dabigatrán tiene la ventaja de una ventana terapéutica amplia, pero el cumplimiento puede influir en su seguridad y eficacia, un motivo de especial preocupación en los pacientes más vulnerables.

Las ventajas en eficacia y seguridad son pequeñas en términos absolutos. Sin embargo, dabigatrán tiene la ventaja de que, a diferencia de la warfarina, que no requiere supervisión anticoagulante regular.

Dado estos resultados y el impacto económico que supone, Dabigatrán puede ser una opción adecuada para aquellos pacientes que no pueden tomar acenocumarol o someterse a los controles previstos, o cuando el control no puede lograrse a pesar de todos los medios.

9.- Bibliografía

- Sierra F, Alegre del Rey E, Cárdenas M, Puigventós F. Dabigatran etexilato (Pradaxa®) en la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular no valvular con riesgo de ictus. Informe para el grupo GÉNESIS de la SEFH. Dic 2010.
- Informe de registro EMEA.
- Informe de registro FDA.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*;361(12):1139-51.
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.
- Stöllberger C, Finsterer J. Does dabigatran improve stroke prevention in atrial fibrillation? A rebuttal. *J Thromb Haemost* 2010;8:1436-7.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Aug 29. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20802247.
- Lafuente-Lafuente C, Mahé I, Extremanía F. Management of atrial fibrillation. *BMJ* 2010;340:40-5
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-70.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The management of atrial fibrillation. NICE clinical guideline 36. June 2006.. (Clinical guideline CG36.) 2006. www.nice.org.uk/Guidance/CG36 .
- Cofiño JB y Montero LC ¿Warfarina o acenocumarol?_24/ 02/2010. Pub en internet:
<http://neurobsesion.com/2010/02/24/%C2%BFwarfarina-o-acenocumarolpor-joaquin-bernardo-cofino-y-luis-caminal-montero/>
- Oliva E, Galan P, Pacheco AM. Comparison of quality and hemorrhagic risk of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus warfarin. *Med Clin (Barc)*, 2008.131(3): 96-7.
- Roncales, FJ. Anticoagulantes orales: ¿warfarina o acenocumarol?. *Med Clin (Barc)*, 2008. 131(3): 98-100.
- Menke J, Lutje L, Kastrup A, Larsen J Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010; 105: 502-10
- Kim YK, Nieuwlaat R, Connolly SJ et al. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2010;8(1):101-6.
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;15(3):244-52.
- Torres Ruiz JM Datos presentados por, en: Impacto de los nuevos fármacos en la organización de la ACO. Congreso de la SAFH, Ronda, Marzo de 2010.
- Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142(1):1-10.
- Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, et al. INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events. *Eur J Intern Med*. 2009 Jan;20(1):63-9.
- Connolly J, Pogue JMA, Eikelboom J et al. Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range. *Circulation*, published online Oct 27, 2008; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000
- Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, et al. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res*. 2009 May;124(1):37-41.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. New identified events in the RE-LY Trial. *N Eng J Med* 2010; 363: 1875-6.
- Ruiz-Ortiz M et al, Anticoagulación oral en la fibrilación auricular no valvular: ¿son efectivas y seguras las recomendaciones científicas en la práctica clínica diaria? *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(7):688-95
- Ruiz Ortiz M et al, Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS2 en una población mediterránea *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(1):29-35
- Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high Chads2 score: a re-ly subgroup análisis. ACC 59 th Annual Scientific Session. Oral Contributions. Georgia World Congress Center March 14, 2010
http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/55/10_MeetingAbstracts/A1.E2.pdf
- Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the re-ly study. ACC 59 th Annual Scientific Session. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010
http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/55/10_MeetingAbstracts/A4.E37.pdf
- Kot Mi, Parekh A, Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation - an analysis of patients undergoing cardioversion. ACC 59 th Annual Scientific Session. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010,
http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/55/10_MeetingAbstracts/A4.E40.pdf
- Diener HC. Conferencia American Heart Association. <http://www.medscape.com/viewarticle/717876>
- Hankey GJ, Eikelboom JW. A. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010; :273-84
- Diener HC, Connolly S, Ezekowitz MD et al: Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157-63
- Lane DA, Lip GYP: Dabigatran in atrial fibrillation: balancing secondary stroke prevention against bleeding risk. *Lancet Neurol* 2010, nov 8 DOI 10.1016/S1474-4422(10)70275
- Wallentin L : RE-LY: Post hoc analysis confirms benefit of dabigatran relative to warfarin at all INR levels. November 17, 2009 American Heart Association (AHA) 2009 Scientific Sessions: Abstract 101. Presented

November 15, 2009] Adapted from [Medscape Medical News](http://www.medscape.com/viewarticle/712556?src=rss)—a professional news service of WebMD. <http://www.medscape.com/viewarticle/712556?src=rss>

- <http://www.theheart.org/article/1024935.do>
 - Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010 Sep 18;376(9745):975-83.
 - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/048299en.pdf>. Acceso: 13 octubre 2009.
 - Worthington JM, Gatellari M. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (letter). *N Eng J Med* 2009;361(27):2672-3.
 - Connolly SJ, Ezekowitz MD. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (author's response). *N Eng J Med* 2009;361(27):2674-5.
 - Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1999; 131: 492-501
 - NPCi blog NHS: Dabigatran vs. warfarin for prevention of stroke in atrial fibrillation: the RE-LY study <http://www.npci.org.uk/blog/?p=715>
 - Moia M, Mannucci PM. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (letter). *N Eng J Med* 2009;361(27):2672.
 - Vallejo J et al. Comunicación aceptada para el Congreso de la SEFH. Madrid 2010.
 - Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45; 555-63.
 - Levy RA. Improving compliance with prescription medications: an important strategy for containing health-care costs. *Medical Interface* 1989;34-7
 - Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146:857-67.
 - Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost* 2010; 103: 572-85
 - American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic position statement on antithrombotic therapy in chronic atrial fibrillation. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64:2281-91.
 - Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2 ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:e257-354.
 - Singer DE, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GJH, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:S546-92.
 - Gage BF: Can We Rely on RE-LY? *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1200-2.
 - Piccini J: Preventing Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Late-Breaking Clinical Trial Data From ESC 2009. *The Heart Org Web MD* <http://theheart.org/article/1014175.do>
 - http://www.theheart.org/documents/sitestructure/en/content/programs/1014175/Piccini_WrittenPiece.pdf
 - CADTH. New anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillations 116 March 2010
 - Raju NC, Hankey GJ. Dabigatran etexilate in people with atrial fibrillation. *BMJ*. 2010 Jul 29;341:c3784. doi: 10.1136/bmj.c3784.
 - Duncan Edwards. Compare with a higher standard. *BMJ* 2010 <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3784/reply>
 - Lane DA, Lip GY. Quality of anticoagulation control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2010 Sep 18;376(9745):935-7.
 - Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*. 2007 Nov 1;100(9):1419-26
 - Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med*. 2010 Sep;123(9):785-9. Epub 2010 Jul 23.
 - De Solà-Morales O, Elorza JM. Coagulómetros portátiles. Revisión de la evidencia científica y evaluación económica de su uso en el autocontrol del tratamiento anticoagulante oral. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; Julio de 2003
 - Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, et al. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2010 Nov 3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21041570.
 - Sanoski CA: Clinical, Economic, and Quality of Life Impact of Atrial Fibrillation *J Manag Care Pharm*. 2009;15(6-b)(Suppl):S4-S9
 - Navarro JL et al. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(12):1226-32
 - *Utilización de antiagregantes y anticoagulantes en España (1992-2006). Informe elaborado por Francisco J. de Abajo y Javier García del Pozo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social* (Ref: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
-
- Wallentin L : RE-LY: Post hoc analysis confirms benefit of dabigatran relative to warfarin at all INR levels. November 17, 2009 American Heart Association (AHA) 2009 Scientific Sessions: Abstract 101. Presented November 15, 2009] Adapted from [Medscape Medical News](http://www.medscape.com/viewarticle/712556?src=rss)—a professional news service of WebMD. <http://www.medscape.com/viewarticle/712556?src=rss> <http://www.theheart.org/article/1024935.do>