



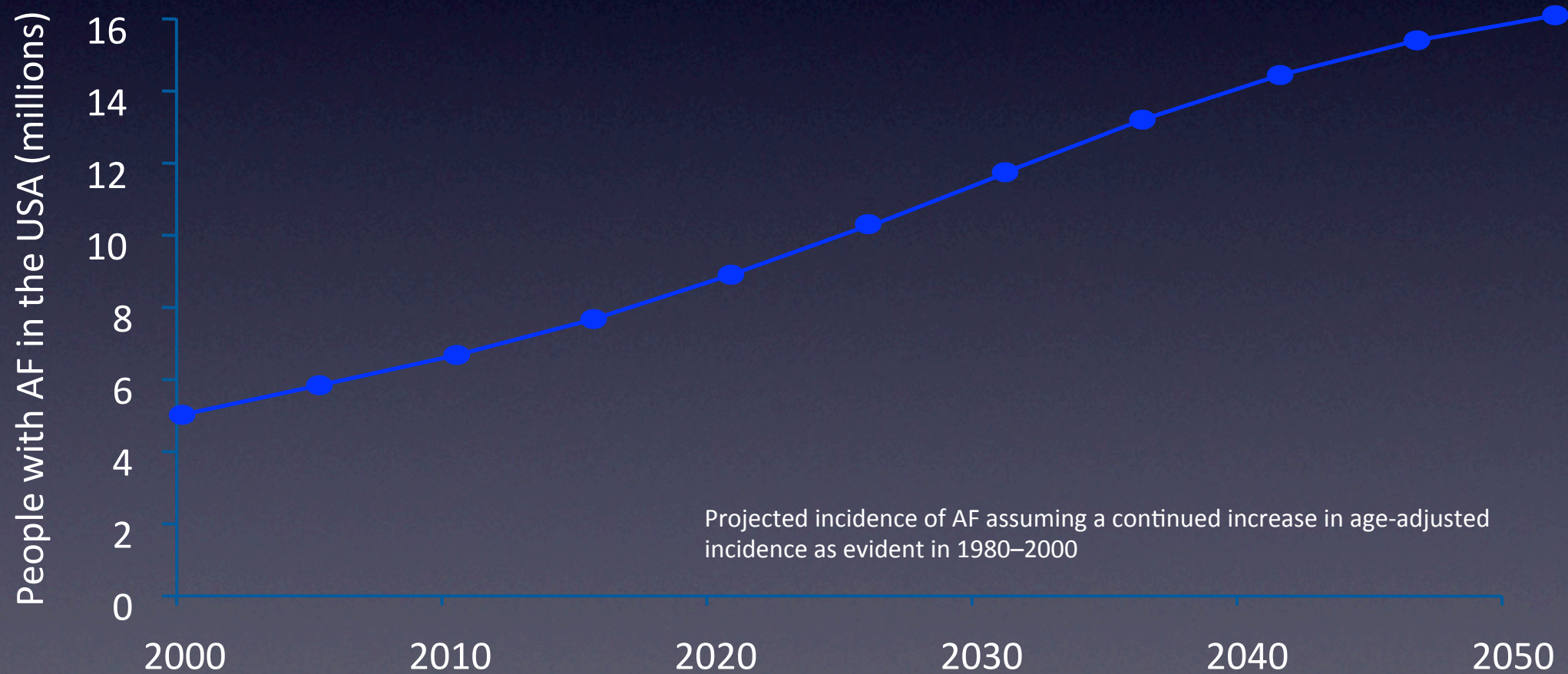
# VKF en anticoagulatie

“Op weg naar een betere stroke preventie”



# VKF komt heel vaak voor

- 1 op 4 personen ouder dan 40 jaar, zal VKF ontwikkelen
- De prevalentie van VKF zal verdubbelen in 30 jaar<sup>2</sup>





# Elk type VKF verhoogt het risico op CVA

- VKF is geassocieerd met een 5-voudige toename in CVA risico<sup>1</sup>
- Het CVA risico is hetzelfde voor paroxysmale, persisterende of permanente VKF<sup>2</sup>
- VKF-gerelateerde CVA's zijn over het algemeen bijzonder ernstig en invaliderend met een 1-jaars mortaliteit van ~50%<sup>2</sup>

1. ESC guidelines 2012: Eur Heart J (2012) 33 (21):2719-2747

2. Savelieva I et al. Ann Med 2007;39:371-91;



# CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>

<b>Risk factor</b>	<b>Score</b>
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category [i.e. femal sex]	1
<b>Maximum score</b>	<b>9</b>

## Stroke Rate - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>c</sub> score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (%/y)
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%



# HAS-BLED score

Letter	Clinical characteristic*	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age > 65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

# Wat vindt u het belangrijkste bij het geven van een oraal anticoagulans?

1. Optimale bescherming tegen CVA's
2. Veiligheid naar bloedingen toe
3. Gebruiksgemak



# Antico : opties anno 2013

## Vitamine K antagonisten

### Noac's

**Table 1** New anticoagulant drugs, approved or under evaluation for prevention of systemic embolism or stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban <sup>a</sup>	Rivaroxaban
Action	Direct thrombin inhibitor	Activated factor Xa inhibitor	Activated factor Xa inhibitor	Activated factor Xa inhibitor
Dose	150 mg bid 110 mg bid	5 mg bid 2.5 mg bid	60 mg qd 30 mg qd 15 mg qd	20 mg qd 15 mg qd
Phase 3 clinical trial	RE-LY <sup>3</sup>	ARISTOTLE <sup>4</sup> AVERROES <sup>4</sup>	ENGAGE-AF <sup>5</sup>	ROCKET-AF <sup>6</sup>

<sup>a</sup>No EMA approval yet. Needs update after finalization of SmPC.  
bid, twice daily; qd, once daily.  
See further Tables and text for discussion on dose considerations.  
Hatching, as (being) studied in Phase 3 clinical trial; not yet approved by EMA.



# Nadelen verbonden aan VKA's

Onvoorspelbare  
respons

Nauw therapeutisch  
venster (INR 2.0–3.0)

Traag begin en  
einde van werking

VKA-therapie heeft  
verscheidene  
beperkingen, die het  
gebruik ervan in de  
praktijk bemoeilijken.

Tallose  
voedings  
interacties

Tallose medicamenteuze  
interacties

warfarineresistentie

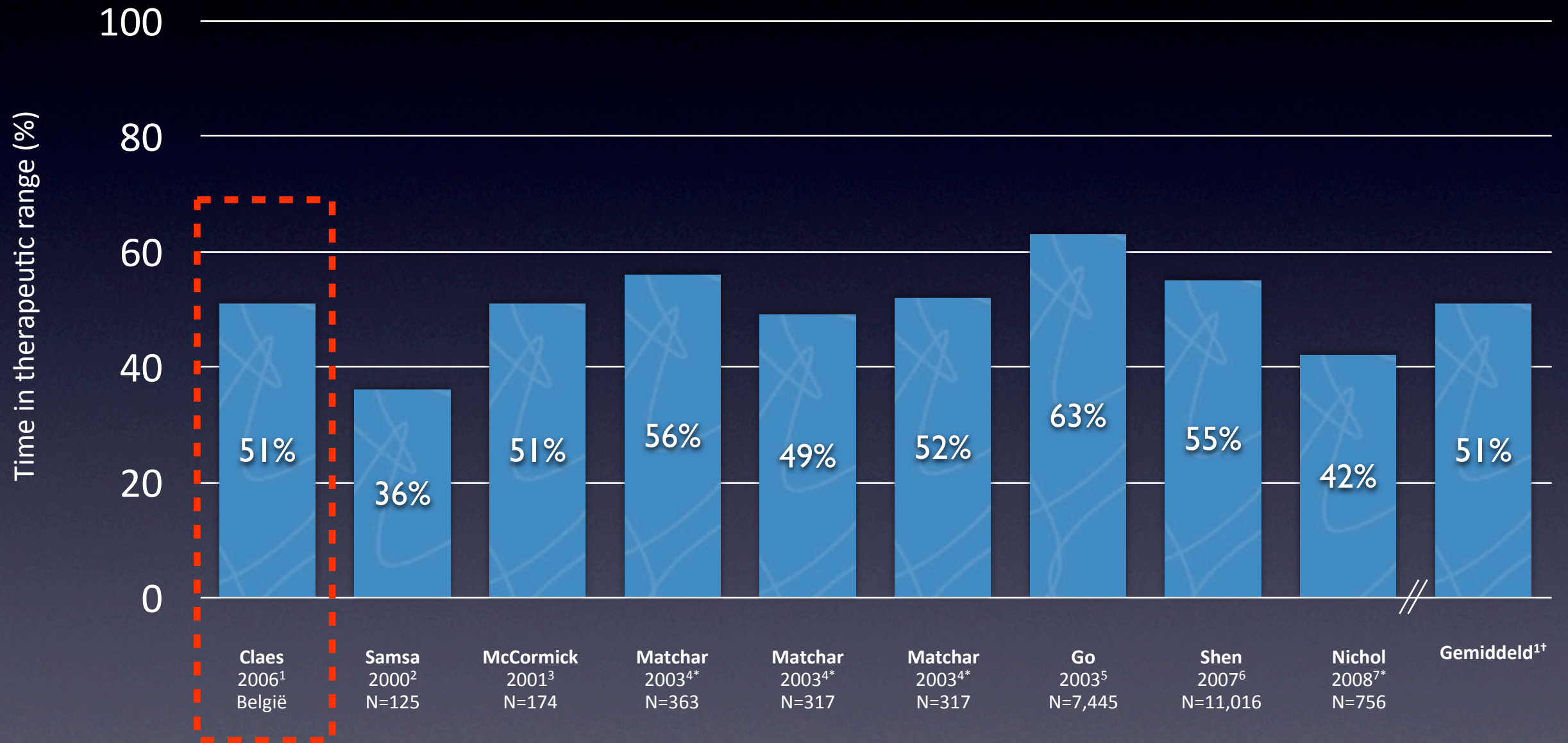
Routine monitoring  
v/d coagulatie nodig



Frequente dosis-  
aanpassingen



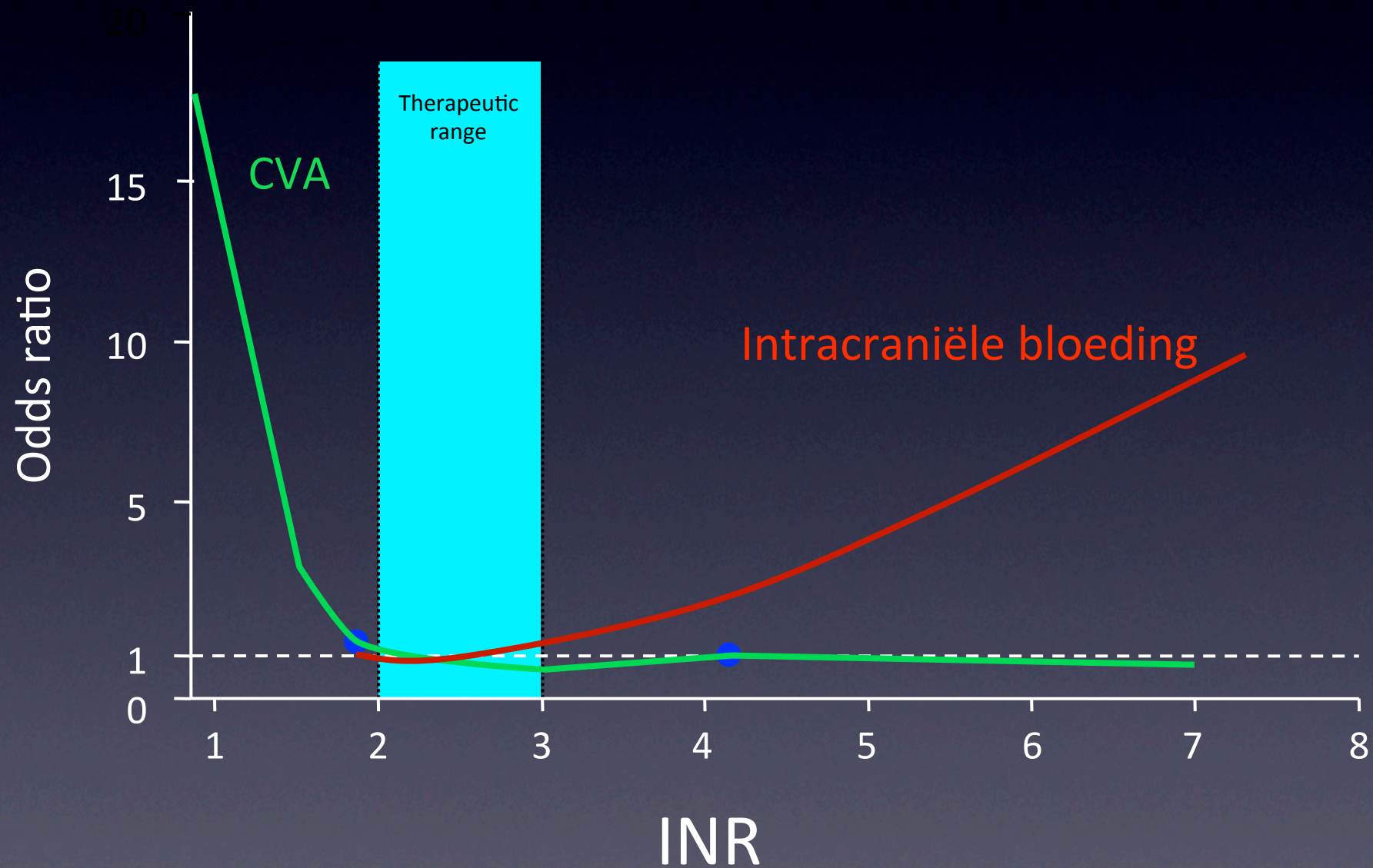
# INR venster in de dagelijkse praktijk



\* Linear interpolation method not used. † Overall effect = 0.55.



# VKA's hebben een nauw therapeutisch venster





# Europese guidelines rond CVA-preventie bij VKF (ESC, Augustus 2012)

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)



# Europese guidelines rond CVA-preventie bij VKF (ESC, Augustus 2012)

## preventie van thrombo-embolieën in niet-valvulaire VKF - algemeen

Recommendations	Class	Level
Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except in those patients (both male and female) who are at low risk (aged <65 years and lone AF), or with contraindications.	I	A
The choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient.	I	A
The CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in non-valvular AF.	I	A
Female patients who are aged <65 and have lone AF (but still have a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score of 1 by virtue of their gender) are low risk and no antithrombotic therapy should be considered.	IIa	B



# Europese guidelines rond CVA-preventie bij VKF (ESC, Augustus 2012)

## preventie van thrombo-embolieën in niet-valvulaire VKF - algemeen

Recommendations	Class	Level
In patients with a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score of 0 (i.e., aged <65 years with lone AF) who are at low risk, with none of the risk factors, no antithrombotic therapy is recommended.	I	B
In patients with a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score ≥2, OAC therapy with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• adjusted-dose VKA (INR 2–3); or</li> <li>• a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or</li> <li>• an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)<sup>d</sup></li> </ul> .... is recommended, unless contraindicated.	I	A
In patients with a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score of 1, OAC therapy with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• adjusted-dose VKA (INR 2–3); or</li> <li>• a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or</li> <li>• an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)<sup>d</sup></li> </ul> .... should be considered, based upon an assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences.	IIa	A



# NOACs zijn 1ste keuze bij patiënten met VKF

- Geen enkel risicofactor voor CVA aanwezig
  - Aanbeveling: geen enkel antitromboticum, ook geen aspirine
- Vanaf dat één risicofactor voor CVA aanwezig is :
  - 'NOACs' zijn 1e keuze :
    - Direct trombine inhibitor (dabigatran)
    - Factor Xa inhibitor (rivaroxaban, apixaban)
  - Alternatieve keuze VKA



# Europese guidelines rond CVA-preventie bij VKF (ESC, Augustus 2012)

## preventie van thrombo-embolieën in niet-valvulaire VKF - NOAC

Recommendations	Class	Level
<p>When adjusted-dose VKA (INR 2–3) cannot be used in a patient with AF where an OAC is recommended, due to difficulties in keeping within therapeutic anticoagulation, experiencing side effects of VKAs, or inability to attend or undertake INR monitoring, one of the NOACs, either:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or</li> <li>• an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)<sup>d</sup></li> </ul> <p>... is recommended.</p>	<b>I</b>	<b>B</b>
<p>Where OAC is recommended, one of the NOACs, either:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or</li> <li>• an oral factor Xa inhibitor (e.g., rivaroxaban, apixaban)<sup>d</sup></li> </ul> <p>... should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with non-valvular AF, based on their net clinical benefit.</p>	<b>Ila</b>	<b>A</b>



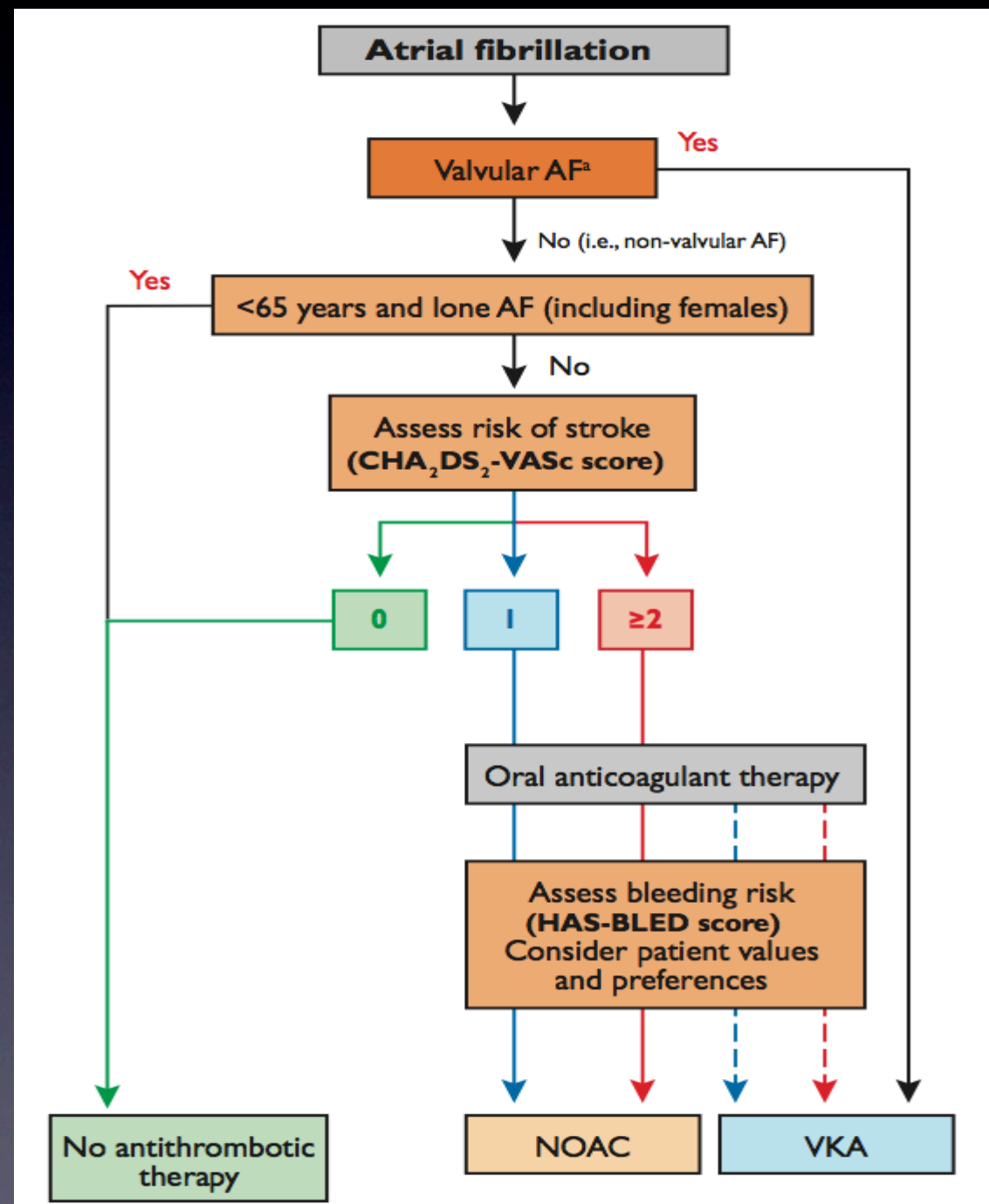
# Europese guidelines rond CVA-preventie bij VKF (ESC, Augustus 2012)

## preventie van thrombo-embolieën in niet-valvulaire VKF - NOAC

Recommendations	Class	Level
<p>Where dabigatran is prescribed, a dose of 150 mg b.i.d. should be considered for most patients in preference to 110 mg b.i.d., with the latter dose recommended in:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• elderly patients, age <math>\geq 80</math></li><li>• concomitant use of interacting drugs (e.g. verapamil)</li><li>• high bleeding risk (HAS-BLED score <math>\geq 3</math>)</li><li>• moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min).</li></ul>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
<p>Where rivaroxaban is being considered, a dose of 20 mg o.d. should be considered for most patients in preference to 15 mg o.d., with the latter dose recommended in:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• high bleeding risk (HAS-BLED score <math>\geq 3</math>)</li><li>• moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min).</li></ul>	<b>IIa</b>	<b>C</b>



# Europese guidelines rond CVA-preventie bij VKF (ESC, Augustus 2012)





# NOAC's en de nierfunctie (ESC guidelines)

- Voor elke NOAC wordt aanbevolen om :
  - de nierfunctie te bepalen voor het opstarten
  - regelmatige controle te doen van de nierfunctie
  - het niet te gebruiken bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl <30ml/min)



# Pradaxa is het meest bestudeerde NOAC

- Pradaxa is het langst bestudeerde NOAC in klinische setting:
  - RELY + RELY-able : resultaten over **4.3 jaar**<sup>1,2</sup>
- Pradaxa is het meest gebruikte NOAC bij patiënten met VKF<sup>3</sup>
  - **1.3 miljoen** patiëntenjaren ervaring wereldwijd

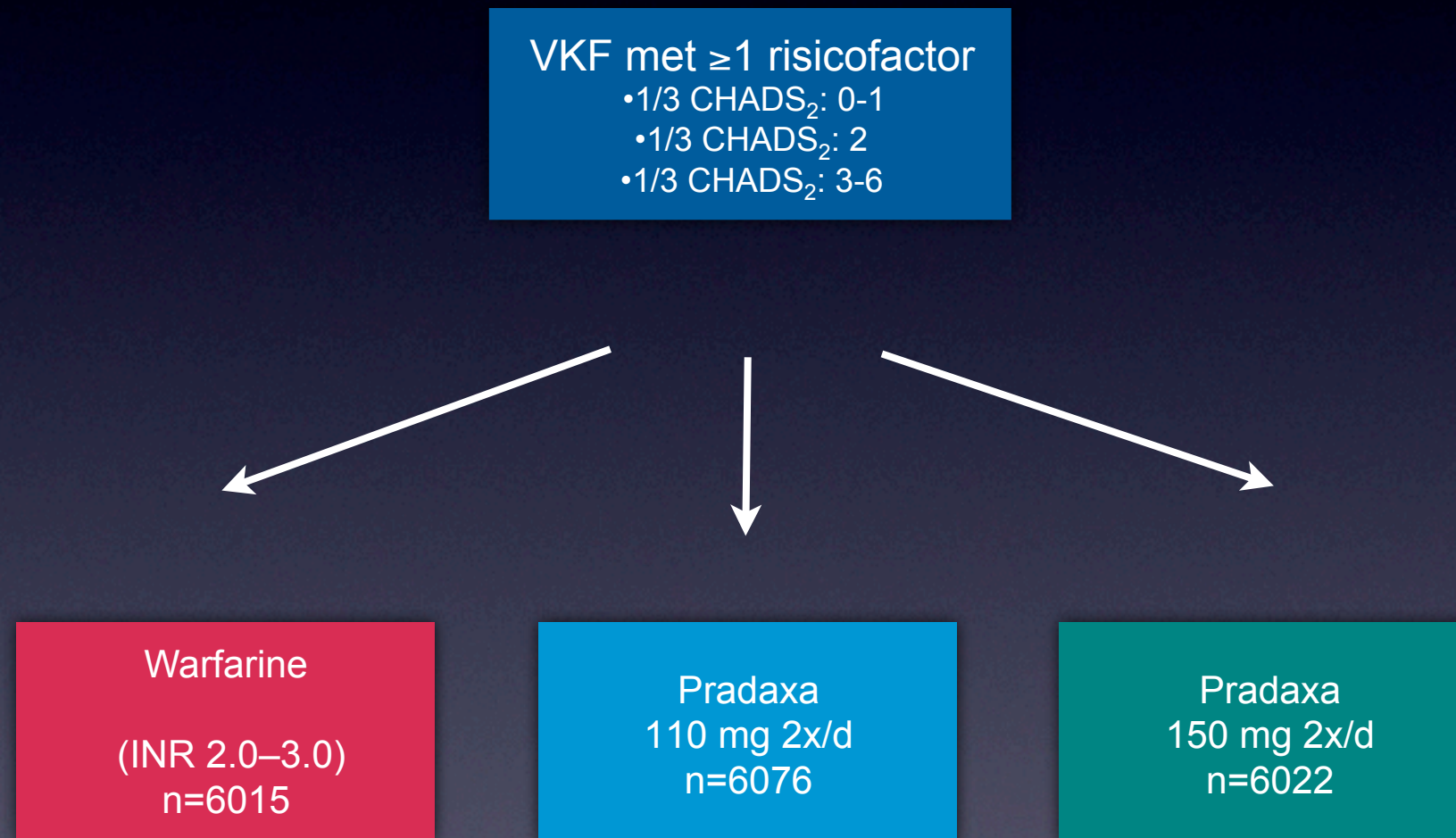
1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6

2. Clinical trial.gov NCT 008008067

3. IMS Health



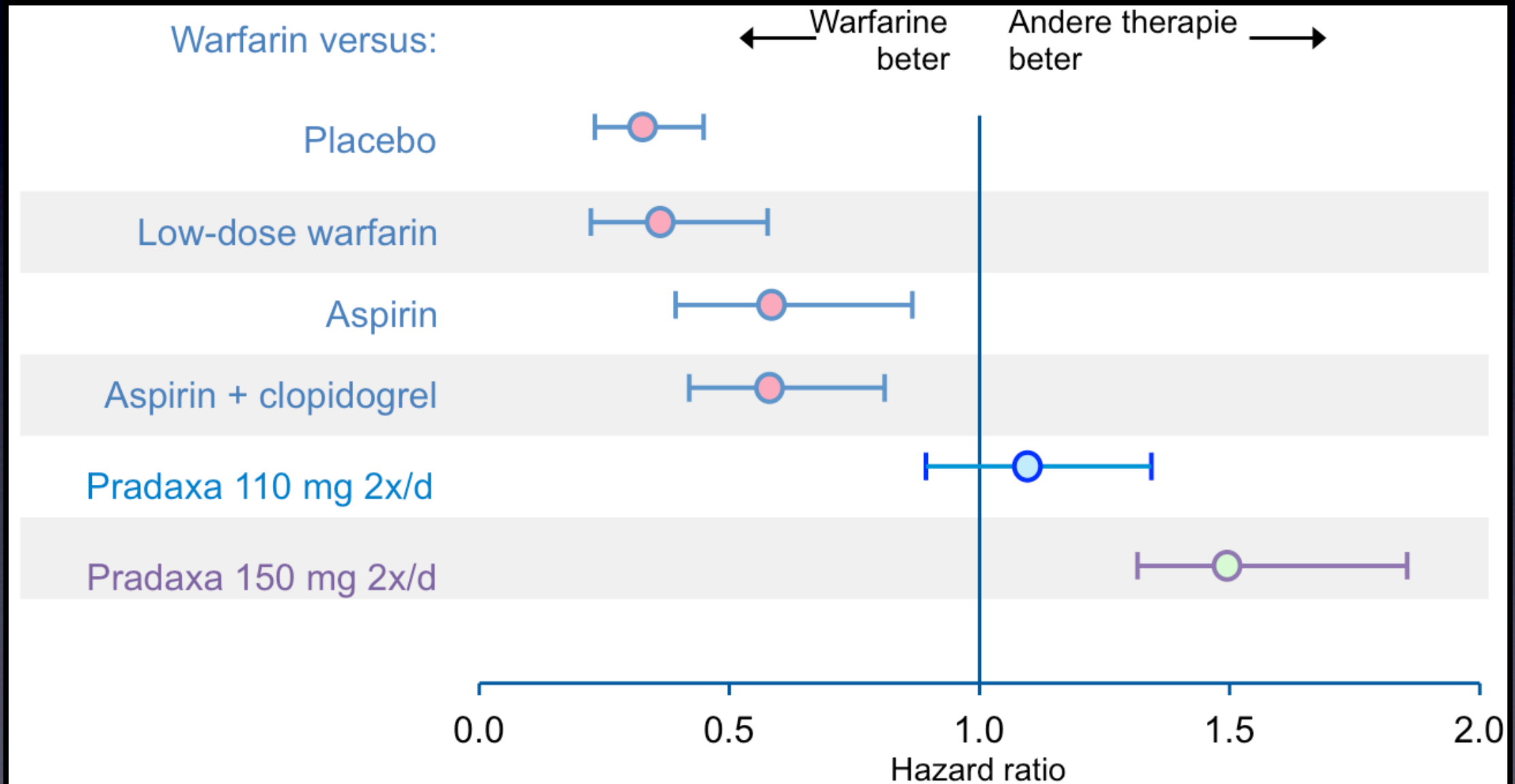
# RE-LY studie : design



**Primair objectief** : aantonen van non-inferioriteit van Pradaxa® t.o.v. warfarine voor de preventie van CVA en systemische embolie



# RE-LY resultaten in perspectief<sup>1,2</sup>

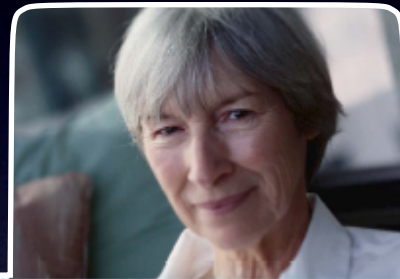


1. Naar Lip GYH & Edwards SJ. Thromb Res 2006;118:321–33

2. Naar Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; Connolly SJ et al. N Engl J Med



# Resultaten RE-LY



## Pradaxa 150 mg 2x/d vs goed gecontroleerde warfarine<sup>1</sup>

- Significant minder CVA's
- Significant minder intracraniële bloedingen
- Significant minder totaal aantal bloedingen
- Vergelijkbaar aantal majeure bloedingen



## Pradaxa 110 mg 2x/d vs goed gecontroleerde warfarine<sup>1,2</sup>

- Vergelijkbaar aantal CVA's
- Significant minder intracraniële bloedingen
- Significant minder fatale bloedingen
- Significant minder totaal aantal bloedingen
- Significant minder majeure bloedingen



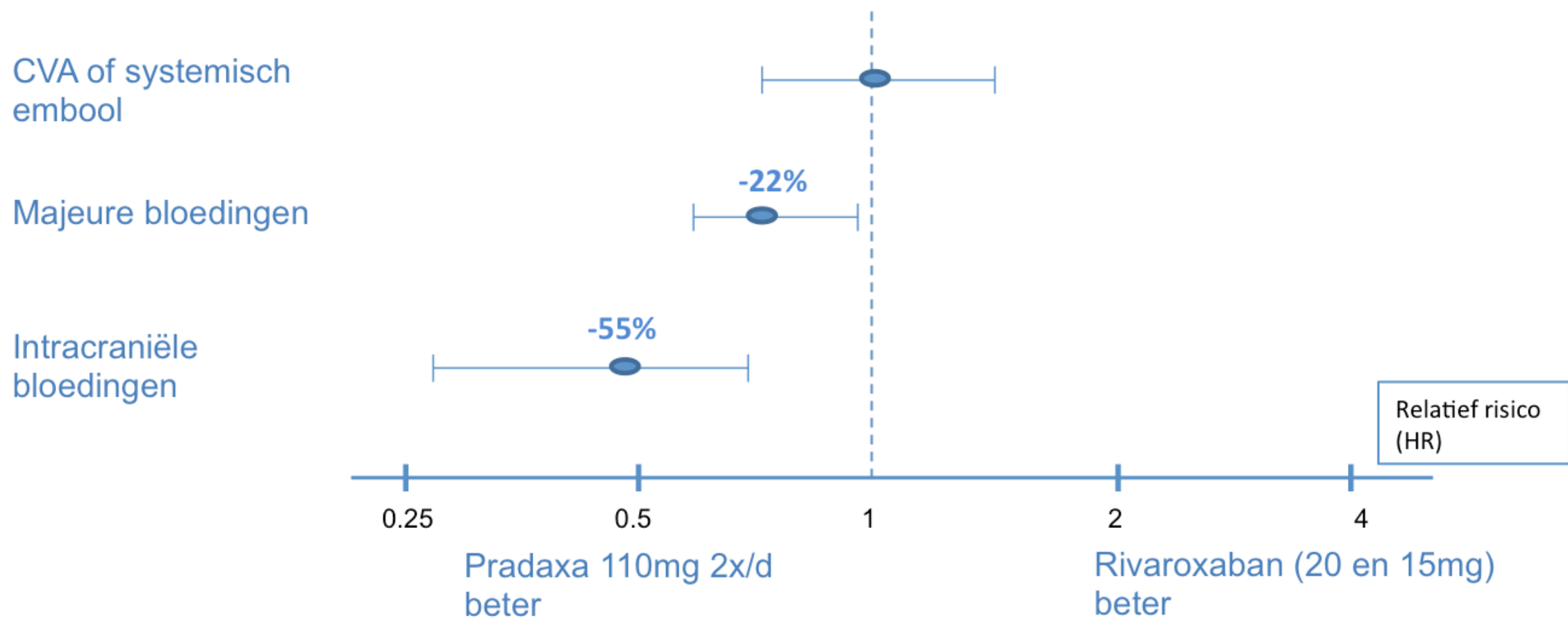
# Dabigatran vs Rivaroxaban

recommended.

In the absence of head-to-head trials, it is inappropriate to be definitive on which of the NOACs is best, given the heterogeneity of the different trials.<sup>77</sup> Indirect comparison analyses do not suggest profound differences in efficacy endpoints between the NOACs, but major bleeding appears lower with dabigatran 110mg b.i.d. and apixaban.<sup>77</sup> Patient characteristics, drug tolerability, and cost may be important considerations.<sup>28</sup> Some cost-effectiveness data for dabigatran have been published in various



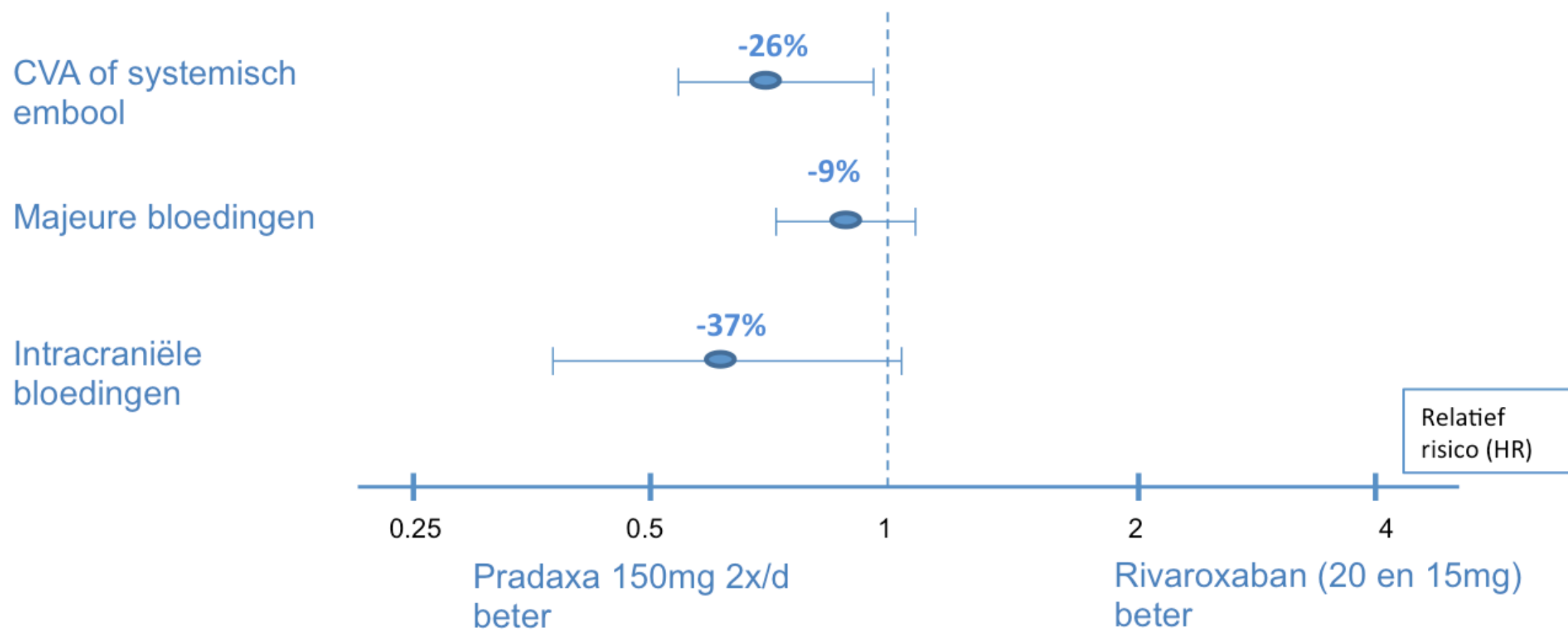
# Publicatie in 'Thrombosis and Haemostasis' met indirecte vergelijking tussen de resultaten van RELY en ROCKET-AF



*“Dabigatran 2 x 110 mg lijkt veiliger dan Rivaroxaban”*



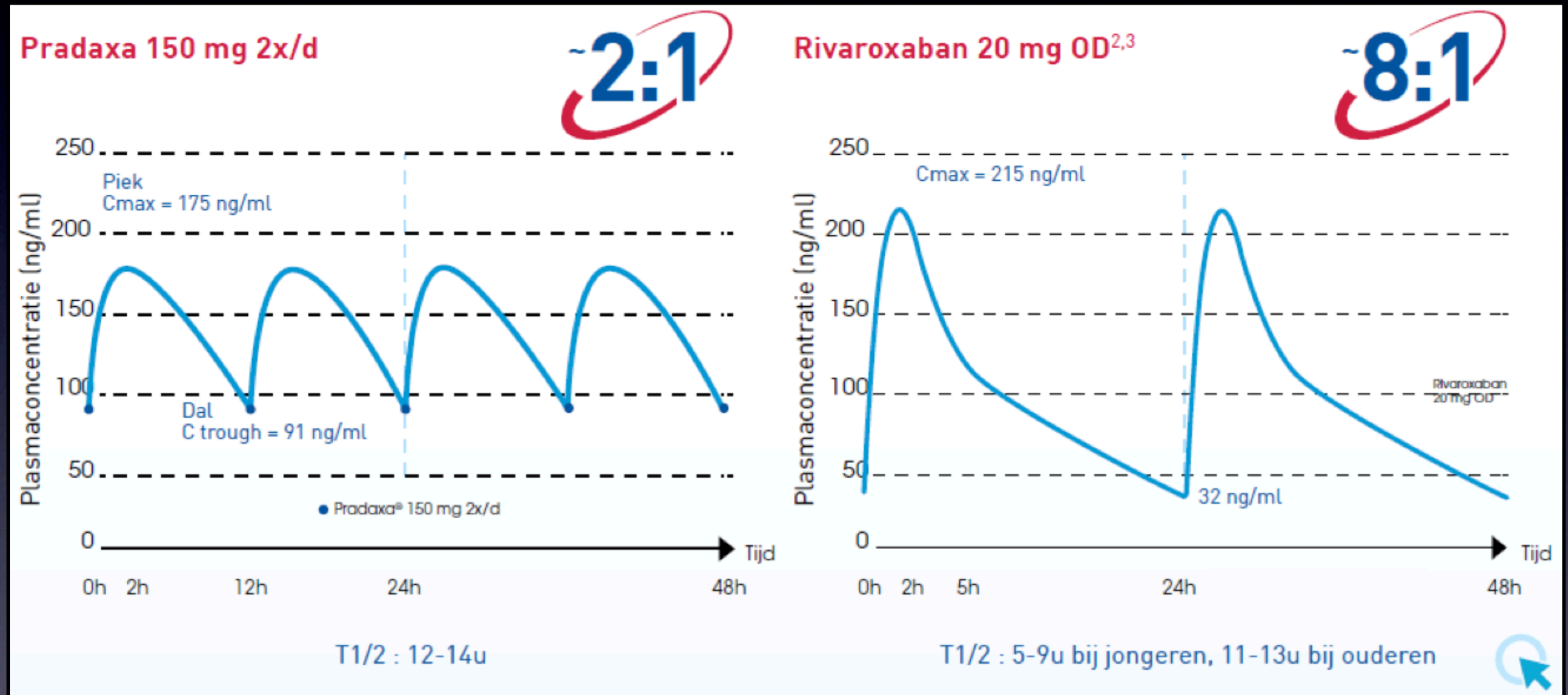
# Publicatie in 'Thrombosis and Haemostasis' met indirecte vergelijking tussen de resultaten van RELY en ROCKET-AF



*“Rivaroxaban lijkt minder effectief tov Dabigatran 150 mg in de preventie van CVA of systemisch embol”*



# Een tweemaal daagse inname zorgt voor een continu anticoagulerend effect<sup>1</sup>



1. Naar Van Ryn et al., Thromb Haemost 2012; 103(6):1116-1127
2. Naar Kreutz et al., Fundamental and clinical pharmacology 2012; 26:27-32
3. Xarelto: Samenvatting van de kenmerken van het product
4. N Engl J Med; 2011; 365: 1557-1559

# Pradaxa in “real-life”

- **Het Europees agentschap voor geneesmiddelen (EMA)** heeft bevestigd dat het aantal gerapporteerde fatale bloedingen onder Pradaxa significant lager is dan in de klinische studie RELY (rapport van 24 mei 2012)<sup>1</sup>
- **FDA ‘Mini-Sentinel assessment’ (November 2012)<sup>2</sup>:**
  - Steekproef bij nieuwe patiënten op warfarine en op Pradaxa : de gecombineerde incidentie van gastro-intestinale en intracraniële bloedingen is significant hoger met warfarine (1.8 à 2.6 keer meer) dan met Pradaxa 150mg 2x/d
  - FDA bevestigt het voordeel van Pradaxa vs warfarine

1.[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/05/WC500127768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/05/WC500127768.pdf)

2.<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm>





# Dosage

**Pradaxa®**  
**150 mg 2x/d**

De standaarddosis



**Pradaxa®**  
**110 mg 2x/d**

- Voor patiënten  $\geq$  80 jaar
- Voor patiënten die verapamil nemen\*
- Te overwegen bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico\*





# Belangrijkste contra-indicaties

- Ernstige nierinsufficiëntie (CrCL < 30 ml/min)
- Gelijktijdige behandeling met dronedarone, systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol en tacrolimus



Europace (2013) **15**, 625–651  
doi:10.1093/europace/eut083

**EHRA PRACTICAL GUIDE**

# European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

**Hein Heidbuchel<sup>1\*</sup>, Peter Verhamme<sup>1</sup>, Marco Alings<sup>2</sup>, Matthias Antz<sup>3</sup>,  
Werner Hacke<sup>4</sup>, Jonas Oldgren<sup>5</sup>, Peter Sinnaeve<sup>1</sup>, A. John Camm<sup>6</sup>,  
and Paulus Kirchhof<sup>7,8</sup>**

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven, Leuven, Belgium; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Amphia Ziekenhuis, Breda, Netherlands; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany; <sup>4</sup>Department of Neurology, Ruprecht Karls Universität, Heidelberg, Germany; <sup>5</sup>Uppsala Clinical Research Center and Dept of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; <sup>6</sup>Clinical Cardiology, St George's University, London, UK; <sup>7</sup>University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK; and <sup>8</sup>Department of Cardiology and Angiology, University of Münster, Germany

*Received 7 November 2012; accepted after revision 18 March 2013*

[www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu)



# Practical Guide on the use of NOACs

1. Practical start-up and follow-up scheme for NOACs
  1. Start of therapy
  2. How to organize follow-up
2. How to measure the anticoagulant effect of NOACs
  1. DTI
  2. Factor Xa inhibitors
3. Drug interactions and pharmacokinetics of NOACs
  1. Food intake and antacids
  2. Rate & rhythm control drugs
  3. Other drugs



# Practical Guide on the use of NOACs

## 4. Switching between anticoagulant regimens

1. VKA -> NOAC
2. NOAC -> VKA
3. ASA or Clopidogrel -> NOAC
4. ...

## 5. Ensuring compliance with NOAC intake

## 6. How to deal with dosing errors

## 7. Patients with chronic kidney disease



# Practical Guide on the use of NOACs

## 8. Bleeding complications

1. Life-threatening bleeding
2. Non life-threatening bleeding

## 9. Patients undergoing a planned surgical intervention

## 10. Patients undergoing an urgent surgical intervention

## 11. Patients with AF and CAD

## 12. Cardioversion in a NOAC-treated patient

## 13. Patients with acute stroke while on NOAC

## 14. ....

# Practical start-up and follow-up scheme for NOACs

**Important patient instructions**

Take your drug exactly as prescribed (once or twice daily).  
No drug is no protection!  
Never stop your medicine without consulting your physician.  
Never add any other medication without consulting your physician, not even short-term painkillers that you can get without prescription.  
Alert your dentist, surgeon or other physician before an intervention.

**Concomitant medication**

Name:	Dose:

**Emergency information**

Standard tests do not quantitatively reflect level of anticoagulation!

Name & telephone of patient relative to contact if emergency:

Patient blood group (+ physician signature):

**Atrial Fibrillation Oral Anticoagulation Card for non-vitamin-K anticoagulants**

Patient name: \_\_\_\_\_ DOB: \_\_\_\_\_

Patient address: \_\_\_\_\_



Oral anticoagulant, dosing, timing, with or without food: \_\_\_\_\_

Treatment indication: \_\_\_\_\_

Treatment started: \_\_\_\_\_

Name and address of anticoagulant prescriber: \_\_\_\_\_

Telephone number of prescriber or clinic: \_\_\_\_\_

More info:  
[www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu)  
[www.noacforaf.eu](http://www.noacforaf.eu)

**Planned or unplanned visits**

Date (or date range):	Site (GP; clinic; cardiologist; ...):	To do / findings:

**Recommended follow-up**  
(see EHRA at [www.NOACforAF.eu](http://www.NOACforAF.eu) for information & practical advice)

Check each visit: 1. Compliance (pt. should bring remaining meds)?  
2. Thrombo-embolic events?  
3. Bleeding events?  
4. Other side effects?  
5. Co-medications and over-the-counter drugs.

Blood sampling: • monitoring of anticoagulation level is not required!  
• yearly: Hb, renal and liver function  
• if CrCl 30-60 ml/min, >75y, or fragile:  
6-monthly renal function  
• if CrCl 15-30 ml/min:  
3-monthly renal function  
• if intercurring condition that may have impact:  
renal and/or liver function

Date	Serum creatinine	Creatinine clearance	Hemo-globin	Liver tests



# Switching between anticoagulant regimens

## VKA to NOAC

VKA stop --> wacht tot INR < 2 --> start NOAC

## LMWH to NOAC

Start NOAC op tijdstip van verwachte injectie

## NOAC to VKA

Idem als LMWH. Stop NOAC als INR > 2

Anti Xa beïnvloedt INR

Nauwgezette monitoring 1ste maand



# Switching between anticoagulant regimens

## NOAC to LMWH

Start LMWH op tijdstip van verwachte NOAC inname

## Aspirin or Clopidogrel to NOAC

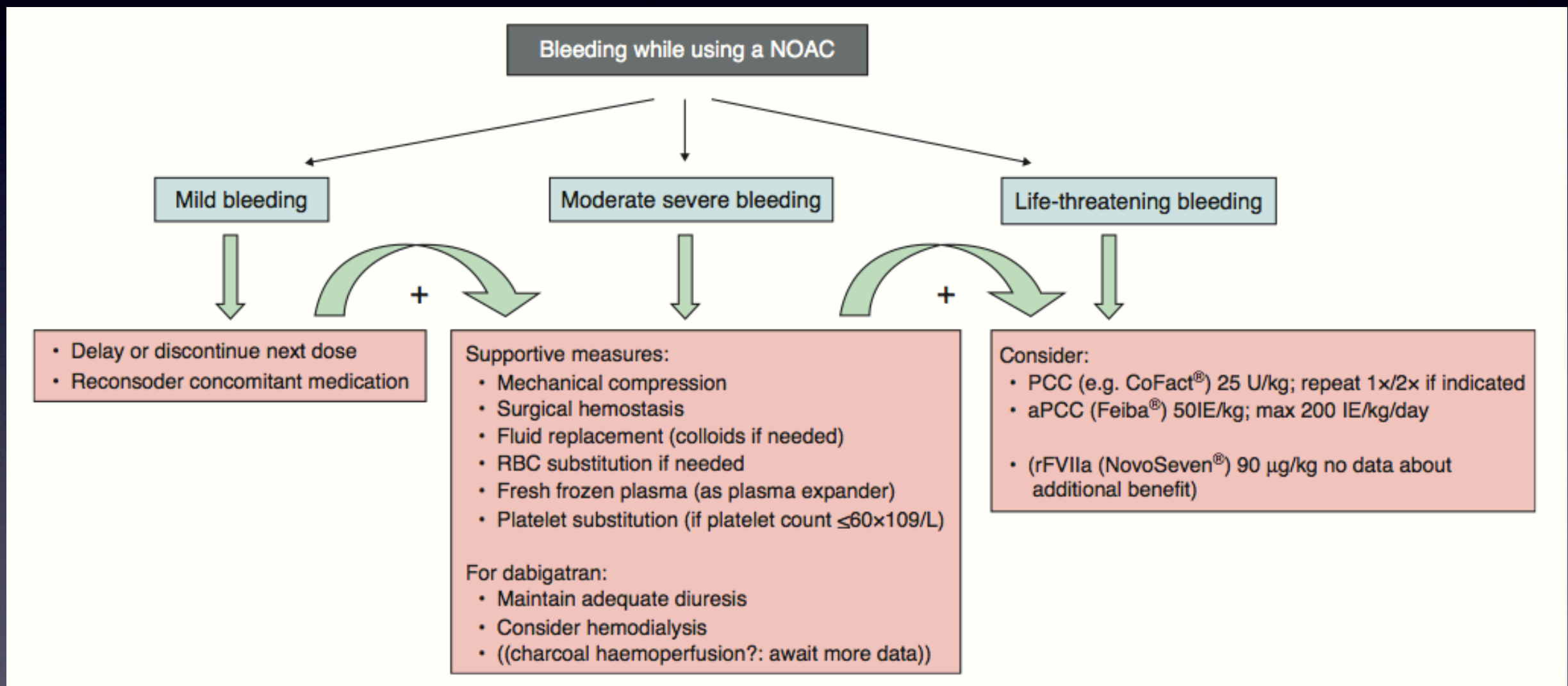
Start NOAC onmiddellijk



## Compliance with NOACs

- 1 inname vs 2 innames per dag
- patient educatie (aanvang, patientkaart, reëducatie, ...)
- familie leden educeren
- specifiek follow-up schema (HA, cardioloog)
- Technische hulpmiddelen (medicatie box, SMS, smartphone tools, ...)
- Sommige patienten verkiezen INR monitoring
- Rol van apotheken
- Bij lage compliantie kan omschakelen naar langwerkend VKA worden overwogen

# Bleeding complications





# Planned surgical interventions

- patient gerelateerde parameters (NF)
- procedure gerelateerde parameters
- geen nood tot bridging zoals bij VKA
- herstarten ifv type procedure & hemostase
- soms noodzaak tot LMWH post procedure in intermediaire dosis

## **Interventions not necessarily requiring discontinuation of anticoagulation**

### Dental interventions

Extraction of 1 to 3 teeth

Parodontal surgery

Incision of abscess

Implant positioning

### Ophthalmology

Cataract or glaucoma intervention

Endoscopy without surgery

Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions; ...)

## **Interventions with low bleeding risk**

Endoscopy with biopsy

Prostate or bladder biopsy

Electrophysiological study or radiofrequency catheter ablation for supraventricular tachycardia (including left-sided ablation via single transeptal puncture)

Angiography

Pacemaker or ICD implantation (unless complex anatomical setting e.g. congenital heart disease)

## **Interventions with high bleeding risk**

Complex left-sided ablation (pulmonary vein isolation; VT ablation)

Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture

Thoracic surgery

Abdominal surgery

Major orthopedic surgery

Liver biopsy

Transurethral prostate resection

Kidney biopsy

# Planned surgical intervention

	Dabigatran		anti Xa	
Renal funktion	Low risk	High risk	Low risk	High risk
GFR > 80	≥ 24h	≥ 48h	≥ 24h	≥ 48h
GFR 50-80	≥ 36h	≥ 72h	≥ 24h	≥ 48h
GFR 30-50	≥ 48h	≥ 96h	≥ 24h	≥ 48h



## Samenvattend

- VKF is een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit.
- Preventie van thrombo-embolieën is één van de belangrijkste doelen in de behandeling van VKF
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> en HAS-BLED
- NOACs zijn 1ste keuze bij CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> ≥ 1



## Samenvattend

- Momenteel geen directe vergelijking tussen verschillende NOACs
- Beslissing mede ifv compliantie, tolerantie, kost, patient karakteristieken, ...
- Pradaxa 150 mg meest efficiënte NOAC in de preventie van ischemisch CVA
- Pradaxa 110mg meest veilige oraal anticoagulans op het vlak van bloedingen , incl majeure bloedingen





*That's all Folks!*