

VOORKAMERFIBRILLATIE

Preventie van trombo-embolie

MAART 2014

Vzw Farmaka asbl – Onafhankelijk centrum voor geneesmiddeleninformatie

Onafhankelijke artsenbezoekers

Lic. Baitar Abdelbari
Apr. Goyen Josée
Apr. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Apr. Lobeau Marieke
Dr. Ir. Van den Maagdenberg
Karijn
Apr. Wouters Sofie
Apr. De Milt Hanne

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. de Schaetzen Sybille
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse
Dr. Verhaeghen Myriam
Dr. Veys Catherine

Systematisch literatuuronderzoek
Consensusvergadering RIZIV

WZC-formularium: www.formularium.be
Geneesmiddelenbrief

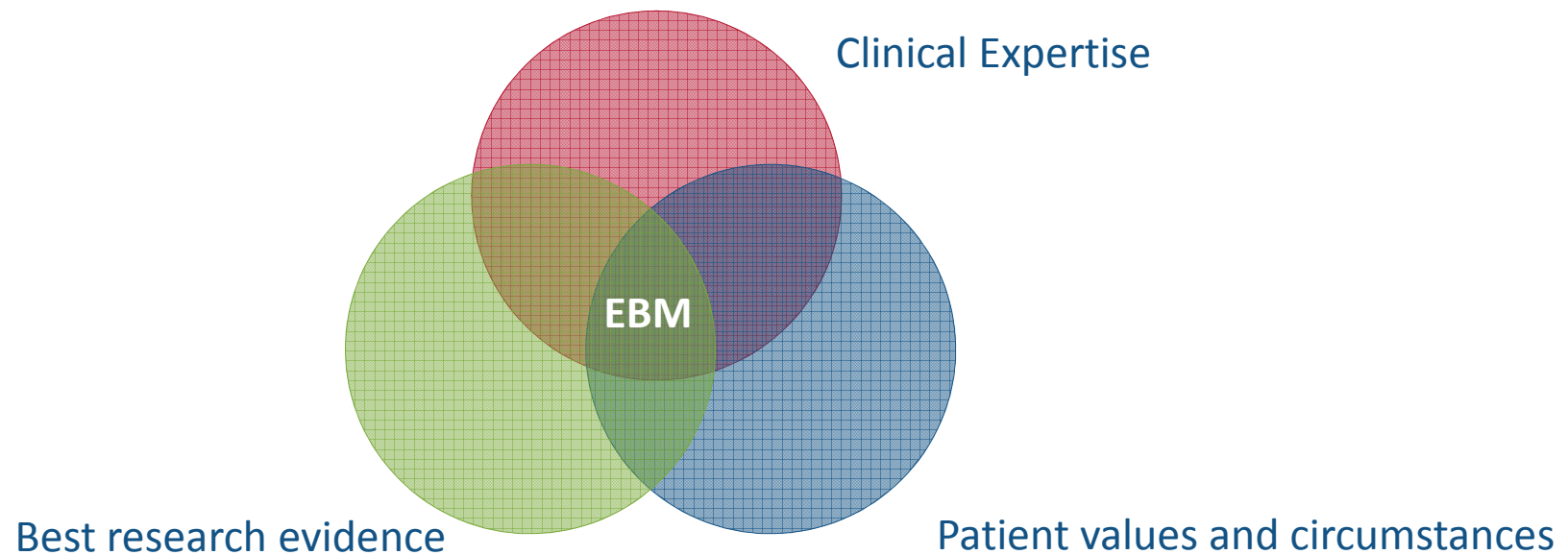


Transparantiefiches BCFI



EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Inleiding



Keuze

- Vraag van huisartsen
- Nieuwe anticoagulantia (NOAC) op de markt

Inhoud

- Preventie van trombo-embolie
- Niet: aanpak van de ritmestoornis

Doel

- Risico-batenverhouding
- Interactief

Methodologie

- Consensusconferentie 'Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van **cerebrovasculaire pathologieën** in de eerstelijnsgezondheidszorg' (RIZIV 2012), waarin
 - Gevalideerde internationale richtlijnen (gepubliceerd in de laatste 5 jaar)
 - RCT's
 - Grote observationele studies
- Update van de search voor richtlijnen en RCT's (november 2013)
- Minerva: studies met nieuwe orale anticoagulantia (november 2013)
- ISDB-tijdschriften, voornamelijk la Revue Prescrire en het BCFI (november 2013)

Inhoud



Wie behandelen met anticoagulantia?

Bloedingsrisico met anticoagulantia

VKA of NOAC?

Werkzaamheid/veiligheid – NOAC vs warfarine

Contra-indicaties en interacties

Gebruik in de praktijk

Andere overwegingen

Recente aanbevelingen

Opvolging

Besluit

Annex

Wie behandelen met orale anticoagulantia (OAC)?

CHADS₂ of CHA₂DS₂VASc ≥ 2: behandeling aanbevolen

CHADS₂ of CHA₂DS₂VASc = 1: behandeling te overwegen

CHADS ₂	
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	1
Diabetes	1
Stroke (CVA/TIA)	2
Maximum score	6

CHA ₂ DS ₂ VASc	
Congestive heart failure or LV-dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes	1
Stroke (CVA/TIA/Thrombo-embolism)	2
Vascular disease	1
Age 65-74 y	1
Sex category (female)	1
Maximum score	9

RICHTLIJNEN

Consensus
conferentie

START R/

Indien CHA₂DS₂VASc=1 owv leeftijd of geslacht:
behandeling niet geïndiceerd

Bloedingsrisico met anticoagulantia

Hoog risico op trombo-embolie → hoog risico op bloeding met OAC

→ Belang van opvolging van de patiënt, vooral de eerste 30 dagen

→ Aanpak van corrigeerbare risicofactoren (hypertensie,...)

VALRISICO

HAS-BLED	
Hypertension	1
Abnormal renal and liver function	1 or 2
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INRs	1
Elderly (e.g. > 65y)	1
Drugs or alcohol	1 or 2
Maximum score	9

Score ≥ 3 : hoog risico

Geen absolute contra-indicatie voor OAC

Voorzichtigheid en frequentere opvolging

VKA of NOAC



Werkzaamheid/veiligheid – NOAC vs warfarine

Contra-indicaties en interacties

Gebruik

Andere overwegingen

Recente aanbevelingen

Werkzaamheid/veiligheid NOAC vs warfarine (INR 2-3)

	Dabigatran		Rivaroxaban	Apixaban
	2x110mg/d	2x150mg/d	1x15-20mg/d	2x2,5-5mg/d
CVA of systemische embolie	Non inferieur	Superieur	Non inferieur	Superieur
Majeure en/of klinisch relevante bleeding	↘	NS	NS	↘
Ischemisch +/- niet gespecificeerd CVA	NS	↘	NS	NS
Hemorragisch CVA	↘	↘	↘	↘
Intracraniële bleeding	↘	↘	↘	↘
Totale mortaliteit	NS	NS	NS	↘
Gastro-intestinale bleeding	NS	↗	↗	NS
Myocardinfarct	NS	↗	NS	NS

- Matige kwaliteit van bewijskracht
- Studies verschillen op vlak van geïnccludeerde populatie
- Weinig gegevens over veiligheid op lange termijn
- Weinig gegevens bij multimorbiditeit / polyfarmacie

DETAILS

NON-
INFERIORITEIT

Contra-indicaties en interacties

Bepaalde interacties → CI of gebruik niet aanbevolen

DETAILS
VKA

DETAILS
NOAC

		VKA	NOAC
Contra-indicaties		Actuele of recente bloeding Letsels of aandoeningen met risico van majeure bloeding Ernstige lever- of nierinsufficiëntie Ernstige arteriële hypertensie	
			Valvulaire VKF*
Interacties	Farmaco-dynamisch	Geneesmiddelen die het bloedingsrisico verhogen (ASA, NSAID, thiënoprydines, ...)	
	Farmaco-kinetisch	Talrijke interacties, ook met voeding Zie BCFI – Repertorium www.bcfi.be Punt 2.1.2.2	↗ risico bloeding
			Amiodarone, verapamil, diltiazem Clarithromycine Itra- keto-, posa-, voriconazole (systemisch) Protease-inhibitoren
			↗ risico trombo-embolie
			Carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital St. Janskruid

Gebruik

Belang van therapietrouw!

	VKA	NOAC
Dosisaanpassing	Volgens INR	Bij verminderde nierfunctie Vooral dabigatran
Opvolgen antistolling	INR • Voordeel : controle van • mate van anticoagulatie • therapietrouw • interacties • Nadeel: belastend	Geen labo-controle mogelijk (in de 1 ^e lijn) van: • mate van anticoagulatie • therapietrouw • interacties
Halfwaardetijd	Warfarine en fenprocoumon : lang Acenocoumarol: kort	Kort Nadeel bij slechte therapietrouw Voordeel bij urgenties
Antidotum	Beschikbaar	Niet beschikbaar

Dabigatran gelules niet openen!

Andere overwegingen

- Ervaring bij patiënten met multimorbiditeit/polyfarmacie
- Ervaring met gebruik in de huisartspraktijk
- Persoonlijke ervaring van de arts
- Voorkeur van de patiënt
- Kost (opvolging INR, geneesmiddel)

Stabiele INR met VKA:

geen reden om over te schakelen op een NOAC

Slechte therapietrouw met VKA:

niet noodzakelijk een reden om over te schakelen op een NOAC

Recente aanbevelingen

De meeste richtlijnen voor de 1^e lijn: voorkeur VKA

DETAILS

	Keuze
Consensus-conferentie 2012	Warfarine Indien stabiel met VKA: geen reden om over te schakelen op NOAC NOAC = alternatief voor warfarine indien INR controle onmogelijk
SIGN 2013	Warfarine of NOAC Warfarine = 1 ^e keuze van de VKA Bij overwegen NOAC: aandacht voor de nadelen/lacunes
NHG 2013	VKA Overweeg NOAC indien al volgende voorwaarden vervuld: <80 j, weinig comorbiditeit, GFR > 50 ml/min, goede therapietrouw
ESC 2012	VKA of NOAC Eerder voorkeur voor NOAC

Opvolging

Zeer belangrijk, ongeacht het gekozen anticoagulans

VEILIGHEID
VKA

VEILIGHEID
NOAC

- Anamnese
 - Therapietrouw
 - Ongewenste effecten
 - Potentiële interacties
- Klinisch
 - Bloeddruk
 - Hydratatie
 - Symptomen van bloeding
 - Risicofactoren voor bloeding
- Labo
 - INR (VKA): 2-3
 - Leverfunctie
 - Nierfunctie

Nierfunctie

Vóór aanvang van elk anticoagulans

NOAC: min 1x/j

frequentier indien (vermoeden van) wijziging van nierfunctie

Besluit

- CHADS₂ of CHA₂DS₂VASc ≥ 2: behandeling aanbevolen
 - CHADS₂ of CHA₂DS₂VASc = 1: behandeling te overwegen
 - Hoog risico op trombo-embolie → hoog bloedingsrisico met OAC
 - Evaluer het bloedingsrisico en pak corrigeerbare risicofactoren aan (hypertensie,...)
-
- VKA en NOAC hebben beide voor- en nadelen
 - Patiënt goed geregeld met VKA: geen reden om over te schakelen naar NOAC
 - Slechte therapietrouw met VKA, niet noodzakelijk reden om over te schakelen naar NOAC
-
- Belang van een goede therapietrouw!
ook/zeker bij NOAC, wegens
 - Korte halfwaardetijd
 - Geen labocontrole van graad van antistolling mogelijk

Opvolging van je **patiënt**, ongeacht welk anticoagulans!

Annex

Annex - Inhoudstafel



VKA	NOAC	ASA	Aanbevelingen
Kenmerken	NOAC-kenmerken	Studies en aanbeveling	Recente aanbevelingen
Veiligheid-algemeen	NOAC vs warfarine	ASA + clopidogrel vs warfarine	Consensus 2012
Interacties	Resultaten	ASA+clopidogrel vs ASA	
Tijdelijk stoppen	Veiligheid-algemeen		Diversen
	Dabigatran		Valrisico
	Rivaroxaban		Starten met OAC
	Apixaban		Non-inferioriteit
	Tijdelijk stoppen		
	Terugbetaling		

Recente aanbevelingen - uitgebreid



	Indicatie antitrombotische behandeling	Keuze
Consensus-conferentie 2012	• CHADS₂ ≥ 2 of CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 : OAC noodzakelijk • CHADS₂ = 1 of CHA₂DS₂-VASc = 1 : OAC aanbevolen • CHADS₂ = 0 of CHA₂DS₂-VASc = 0: ASA of geen behandeling, ifv profiel van de patiënt	Warfarine Indien stabiel met VKA: geen indicatie om over te schakelen op NOAC NOAC = alternatief voor warfarine indien INR controle onmogelijk
SIGN 2013	• CHA₂DS₂-VASc = 1 : OAC moet worden overwogen <65 j en lone FA (ook vrouwen) : Geen behandeling	Warfarine of NOAC Warfarine = 1 ^e keuze van de VKA Bij overwegen NOAC: aandacht voor de nadelen/lacunes
NHG 2013	• CHA₂DS₂-VASc ≥ 2: OAC aanbevolen man 65 - 75 jaar zonder CV comorbiditeit (CHA₂DS₂-VASc=1) : geen indicatie voor behandeling	VKA Overweeg NOAC indien al volgende voorwaarden vervuld: <80 jaar, weinig comorbiditeit, GFR > 50 ml/min, goede therapietrouw
ESC 2012	• CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 : OAC aanbevolen • CHA₂DS₂-VASc = 1 : OAC moet worden overwogen <65 jaar en lone FA (ook vrouwen) : Geen behandeling • CHA₂DS₂-VASc = 0 : geen behandeling	VKA of NOAC Eerder voorkeur voor NOAC



VKF en CVA – RIZIV Consensusvergadering 2012



Conclusie/ antwoord van de jury	Aanbeveling
Als CHADS₂ ≥ 2 of CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 : Orale anticoagulatie noodzakelijk Als CHADS₂ = 1 of CHA₂DS₂-VASc = 1 : orale anticoagulatie aanbevolen • Warfarine = 1^e keuze (werkzaam, ongewenste effecten goed gekend) • Acenocoumarol en fenprocoumon: sinds vele jaren gebruikt, onvoldoende studies • Dabigatran, rivaroxaban, apixaban = alternatief als INR controle onmogelijk blijkt Indien OAC niet gebruikt kunnen worden → ASA (75-325 mg/d of 125 mg/2 dagen) ASA + clopidogrel : niet aanbevolen	STERK STERK STERK ZWAK
Als CHADS₂ = 0 of CHA₂DS₂-VASc = 0, in functie van het profiel van de patiënt • ASA geven of niets geven • Geen indicatie voor OAC of andere anti-aggregantia	
Indien INR stabiel met warfarine, geen indicatie om over te schakelen op NOAC	STERK

Verschillende NOAC - kenmerken



	Dabigatran (Pradaxa®) (03/2008)	Rivaroxaban (Xarelto®) (09/2008)	Apixaban (Eliquis®) (05/2011)
Biodisponibiliteit	6,5%	80%	66%
Uitscheiding via de nieren	80-85%	30-36%	27%
Halfwaardetijd	12-5u	7-11u	~ 12u
Toediening	2 x/d	1 x/d	2 x/d
Interacties	P-glycoproteïne-inhibitoren en -inductoren	P-glycoproteïne-inhibitoren; Inhibitoren en inductoren van CYT P450	P-glycoproteïne-inhibitoren; Inhibitoren en inductoren van CYT P450

Verschillende VKA - kenmerken

VKA	T ½ plasma-eliminatie- halfwaardetijd	Einde werking na laatste dosis
Warfarine (Marevan®)	Gemiddeld 40 uur (20 tot 60u)	3 tot 5 dagen
Acenocoumarol (Sintrom®)	8 tot 11 uur	2 dagen
Fenprocoumon (Marcoumar®)	140 tot 160 uur (BCFI) 4 tot 7 dagen volgens SKP	7-14 dagen

Veiligheid – VKA



	Acenocoumarol	Fenprocoumon	Warfarine
Nierfunctie	Strikte medische controle indien nieraandoening die proteïnebinding van acenocoumarol kan verminderen		Frequentere INR controle aanbevolen (mogelijk $\nearrow$ INR) indien matige tot ernstige nierinsufficiëntie
	Ernstige nieraandoening: CI	Ernstige nierinsufficiëntie: CI	Ernstige nierinsufficiëntie: CI
Leverfunctie	Voorzichtigheid indien aantasting van de leverfunctie	Strikte opvolging indien leverinsufficiëntie of > 75 j (vaak een zekere mate van leverinsufficiëntie) Strikte opvolging van de leverfunctie (risico van hepatitis, met of zonder icterus)	Lagere aanvangs- en onderhoudsdosis indien leverinsufficiëntie Frequentere INR controle indien leveraandoening (hepatitis, obstructieve cirrose)
	Ernstige leveraandoening: CI	Ernstige leverinsufficiëntie: CI	Ernstige leveraandoening: CI
Farmacokinetische interacties	Vooral CYP 2C9 Ook 1A2 en 2C19	Vooral CYP 2C9 Ook 3A4/5	Vooral CYP 2C9 Ook 1A2, 2C19 en 3A4/5

Invloed van geneesmiddelen op effect VKA



Anti-aritmica ↑: amiodaron, propafenon ↑?: disopyramide, kinidine Vaatstoornissen ↑?: pentoxifylline, piracetam Hypolipemiërende middelen ↑: fibraten, fluvastatine, rosuvastatine ↑?: andere statines, ezetimibe, omega-3-vetzuren ↓: colestipol, colestyramine Middelen bij pulmonale hypertensie ↓: bosentan Anti-aggregantia ↑: acetylsalicylzuur en andere anti-aggreganti Maag- en duodenumpathologie ↑: cimetidine Anti-emetica ↓: aprepitant Astma en COPD ↑: zafirlukast Schildklierpathologie ↑: thyroïdhormonen ↓?: thyreostatica Geslachtshormonen ↑: androgenen, bicalutamide, danazol, flutamide, nandrolon, tamoxifen, toremifen Corticosteroïden ↑: corticosteroïden	Gynaeco-obstetrie ↑: tibolon Urogenitaal stelsel ↑?: sildenafil Analgetica, antipyretica ↑?: paracetamol ↑: acetylsalicylzuur Narcotische analgetica ↑?: tramadol Niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca (NSAID's) ↑: NSAID's (ook COX-2-selectieve), fenylbutazone Chronische artritis ↑: leflunomide Jicht ↑: colchicine ↑?: allopurinol Arthrose ↑?: glucosamine Osteoporose en ziekte van Paget ↓?: raloxifen Antidepressiva ↑: fluoxetine, fluvoxamine ↑?: andere SSRI ↓: Sint-Janskruid Geneesmiddelen bij afhankelijkheid ↑: disulfiram	Anti-epileptica ↓: carbamazepine, fenobarbital, primidon ↑ of ↓: fenytoïne Anti-alzheimermiddelen ↑?: Ginkgo biloba Antibacteriële middelen ↑: cefamandol, cefazoline, ceftriaxon, chlooramfenicol, co-trimoxazol ↓: rifampicine Antimycotica ↑: azoles Antiparasitaire middelen ↑: imidazoles Antivirale middelen ↓: nevirapine ↑↓?: protease-inhibitoren Immunomodulatoren en immunosuppressiva ↑?: interferonen ↓: azathioprine Antitumorale geneesmiddelen ↑↓?: diverse antitumorale middelen ↑: capecitabine,, 5-fluorouracil ↓?: mercaptopurine Vitaminen ↑?: vitamine E ↓: vitamine K Diverse geneesmiddelen ↓?: orlistat Varia massieve inname van alcohol ↓?: chronische inname van alcohol ↓: voeding rijk aan vitamine
--	--	--

Populaties NOAC – RCT's



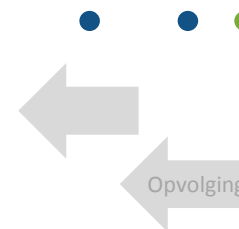
		RE-LY dabigatran	ROCKET-AF rivaroxaban	ARISTOTLE apixaban
Aantal deelnemers		18113	14264	18201
Leeftijd deelnemers		gemiddelde ± SD 71 ± 9	mediaan 73 IQR 65-78	mediaan 70 IQR 63-76
Score CHADS2	≤ 1	31-33%	-	34%
	2	34-37%	13%	36%
	≥ 3	32-33%	87%	30%
HAS-BLED of andere risicofactor voor bloedingen		niet beschikbaar	niet beschikbaar	niet beschikbaar
Systolische bloeddruk		130	130-131	130
Diastolische bloeddruk		80	77	82
Paroxismale VKF		17,5-17,8%	32-34%	15-15,5%
Gemiddelde tijd met INR 2-3 (TTR) onder warfarine		64%	55%	62%
Aspirine + nieuw oraal anticoagulans/warfarine		19,6%/20,7%	34,9%/36,2%	31,3%/30,5%
NSAID + nieuw oraal anticoagulans /warfarine		niet vermeld	niet vermeld	8,2%/8,5%
Ischemisch of niet nader omschreven CVA onder warfarine		2,35%	2,4%	1,9%
Hemorragisch CVA onder warfarine		0,7%	0,7%	0,8%

NOAC versus warfarine?



	Dabigatran 2x110mg/d	Dabigatran 2x150mg/d	Rivaroxaban 1x15-20mg/d	Apixaban 2x 2,5-5mg/d
CVA of systemisch embol	1,53 vs 1,69 %/j Non inferieur	1,11 vs 1,69 %/j Superieur RR 0.66 (0.53-0.82) NNT 172/j	Non inferieur	1,27 vs 1,60 %/j Superieur HR 0.79 (0.66-0.95) NNT 303/j
Majeure en/of nt majeure klinisch relevante bleeding	2,71 vs 3,36 %/j RR 0,80 (0,70-0,93) NNT 154 /j	3,11 vs 3,36 %/j NS	3,6 vs 3,4 %/j NS	2,13 vs 3,09 %/j HR 0,69 (0,60-0,80) NNT 104 /j
Ischemisch CVA (rivarox) + ongespecificeerd (dabi-api)	1,34 vs 1,20 %/j NS	0,92 vs 1,20 %/j RR 0,76 (0,60-0,98) NNT 357/j	1,34 vs 1,42 %/j NS	0,97 vs 1,05%/j NS
Hemorragisch CVA	0,12 vs 0,38 %/j RR 0,31 (0,17-0,56) NNT 384/j	0,10 vs 0,38 %/j RR 0,26 (0,14-0,49) NNT 357/j	0,26 vs 0,44 %/j HR 0,59 (0,37-0,93) NNT 555/j	0,24 vs 0,47 %/j HR 0,51 (0,35-0,75) NNT 435/j
Intracraniele bleeding	0,23 vs 0,74 %/j RR 0,31 (0,20-0,47) NNT 196/j	0,30 vs 0,74 %/j RR 0,40 (0,20-0,60) NNT 227/j	0,5 vs 0,7 %/j HR 0,67 (0,47-0,93) NNT 500/j	0,33 vs 0,80 %/j HR 0,42 (0,30-0,58) NNT 213/j
Totale mortaliteit	2,71 vs 3,36 %/j RR 0,80 (0,70-0,93) NNT 154/j	3,11 vs 3,36 %/j NS	3,6 vs 3,4 %/j NS	2,13 vs 3,09 %/j HR 0,69 (0,60-0,80) NNT 104/j
Gastro-intestinale bleeding	1,12 vs 1,02 %/j RR 1,10 (0,86-1,41)	1,51 vs 1,02 %/j RR 1,36 (1,09-1,70) NNH 204/j	3,15 vs 2,16 %/j RR 1,46 (1,19-1,78) NNH 101/j	0,76 vs 0,86 %/j HR 0,89 (0,70-1,15)
Myocardinfarct	0,72 vs 0,53 %/j RR 1,35 (0,98-1,87)	0,74 vs 0,53 %/j 1,38 (1,00-1,91) NNH 476/j	0,91 vs 1,12 %/j NS	0,53 vs 0,61 %/j NS

Veiligheid - NOAC



	Dabigatran Dabigatran etexilaat= prodrug, substraat P-gp Dabigatran : voornamelijk renale eliminatie, in ongewijzigde vorm	Rivaroxaban Metabolisatie via CYP3A4, CYP2J2 en mechanismen onafhankelijk van CYP. Substraat van P-gp	Apixaban Metabolisatie vooral via CYP3A4/5 Substraat van P-gp
Dosis-aanpassing	2x 110mg /d indien • ≥ 80 j • Verapamil (tegelijk in te nemen) Individuele afweging (2x150mg of 2x110mg) • 75-80 j, matige NI, gastritis, oesofagitis, GE-reflux, ander verhoogd bloedingsrisico	15mg 1x/d als CrCl < 49	2,5mg 2x/d als • Minstens 2 van: ≥ 80 j, ≤ 60 kg, of serumcreat $\geq 1,5$ mg/dl • CrCl 15-29
Nierfunctie	CrCl < 30 : CI	Voorzichtigheid als CrCl 15-29 CrCl < 15: niet aanbevolen	CrCl < 15 : niet aanbevolen
Lever-functie	GOT/GPT > 2xULN : niet aanbevolen		Lichte of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B), GOT/GPT > 2 x ULN, tot. Bilirubine $\geq 1,5$ x ULN : niet aanbevolen
	Leverinsufficiëntie of leverziekte met impact op overleving : CI	Leveraandoening geassocieerd met coagulopathie en klinisch relevant bloedingsrisico, waaronder cirrose Child Pugh klasse B of C: CI	Leveraandoening geassocieerd met coagulopathie en klinisch relevant bloedingsrisico: CI
Farmaco-kinestische interacties	Amiodarone, verapamil, clarithromycine : Klinische opvolging Rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, Sint-Janskruid, protease-inhibitoren: te vermijden Itra-, ketoconazole, ciclosporine : CI	Fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, Sint-Janskruid: voorzichtigheid Itra-, keto-, posa-, voriconazole, protease-inhibitoren: niet aanbevolen	Fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, Sint-Janskruid: voorzichtigheid Itra-, keto-, posa-, voriconazole, protease-inhibitoren : niet aanbevolen

Veiligheid– Apixaban – 5mg 2x/d



Ongewenste effecten	• Bloedingsrisico • Nausea
Voorzorgen gebruik	• Nier- en leverfunctie evalueren voor gebruik • 2,5mg 2x/d indien • Min 2 van de volgende kenmerken: ≥ 80 jaar, ≤ 60 kg, of serumcreatinine $\geq 1,5$ mg/dl • Creatinineclearance tussen 15 en 29 ml/min • Voorzichtigheid bij gebruik indien • Licht of matig leverfalen (Child Pugh A of B) • GOT/GPT > 2 x bovengrens of totaal bilirubine $\geq 1,5$ x bovengrens (geëxcludeerd uit klinische studies) • Niet aanbevolen indien: • Creatinine clearance < 15 ml/min of dialyse (geen klinische ervaring) • Ernstige leverinsufficiëntie • Inhibitoren van plaatjesaggregatie na chirurgische interventie • Hartklepprothese (niet bestudeerd) • Anti-aggregantia: ! bloedingsrisico → risico-batenverhouding van anti-aggregans evalueren • Indien NSAID of ASA

Veiligheid– Apixaban – 5mg 2x/d



Contra-indicaties	• Klinisch relevante evolutieve bloeding • Letsel of aandoening met hoog bloedingsrisico : actief of recent GI-ulcus, maligniteit met verhoogd bloedingsrisico, recente cerebrale of ruggemergletsels, recente heeldkunde van hersenen, ruggemerg of oftalmologisch, recente intra-craniële bloeding, gekende of vermoeden van slokdarmvarices, AV malformaties, vasculaire aneurysma's of vasculaire afwijkingen in ruggemerg of hersenen • Gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia, antiaggregantia en NSAID • Leveraandoening die gepaard gaat met een coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico
Interacties	• Krachtige inhibitoren van CYP3A4 en P-gp (antimycotische azoles vb. Keto-, itra-, vori- en posaconazole en protease-inhibitoren (HIV) vb. Ritonavir): associatie niet aanbevolen • Minder krachtige inhibitoren van CYP3A4 en/of P-gp (diltiazem, amiodarone, verapamil, quinidine) → lichte ↗ apixaban: geen aanpassing van de posologie • Krachtige inductoren van cYP3A4 en P-gp (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, Sint-Janskruid): voorzichtigheid bij co-administratie (↘ werkzaamheid apixaban en ↗ bloedingsrisico) : geen aanpassing van de posologie van apixaban

Veiligheid – Rivaroxaban – 20mg 1x/d



Ongewenste effecten	• Bloedingsrisico • Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, hypotensie, gastro-intestinale pijn en buikpijn, dyspepsie, nausea, diarree, pruritis, huidrupties, nierinsufficiëntie, perifeer oedeem, ∇ kracht/energie (o.a. vermoeidheid en asthenie), ↗ GOT/GPT
Voorzorgen bij gebruik	• Indien nodig: meting hemoglobine/hematocriet (occulte bloeding), samen met een klinische opvolging • 15mg 1x/d indien creatinine clearance < 49 ml/min • Voorzichtigheid bij gebruik indien creatinine clearance tussen 15 en 29 ml/min (beperkte klinische gegevens) • Niet aanbevolen indien • Creatinine clearance < 15ml/min • Congenitale of verworven bloedingsziekten, ernstige ongecontroleerde arteriële hypertensie, evolutief gastro-intestinaal ulcus, vasculaire retinopathie, bronchiectasie of antecedent van pulmonaire bloeding • Hartklep prothese (niet bestudeerd) • Bijzondere aandacht indien concomittant gebruik van • NSAID, ASA of anti-aggregantia • Krachtige inductoren van CYP3A4 (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, Sint Janskruid)

Veiligheid – Rivaroxaban – 20mg 1x/d



Contra-indicaties	• Klinisch belangrijke evolutieve bloeding • Letsel of aandoening met hoog bloedingsrisico : actief of recent GI-ulcus, maligniteit met verhoogd bloedingsrisico, recente cerebrale of ruggemergletsels, recente heeldkunde van hersenen, ruggemerg of oftalmologisch, recente intra-craniële bloeding, gekende of vermoeden van slokdarmvarices, AV malformaties, vasculaire aneurysma's of vasculaire afwijkingen in ruggemerg of hersenen • Gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia • Leveraandoening die gepaard gaat met een coagulopatie en een klinisch relevant bloedingsrisico, cirrose met Child Pugh klasse B of C inbegrepen
Interacties	• Krachtige inhibitoren van CYP3A4 en P-gp (antimycotische azolen vb. keto-, itra-, vori- en posaconazole, protease-inhibitoren van HIV vb. ritonavir) → associatie niet aanbevolen • Krachtige inhibitoren van CYP3A4 of P-gp (vb. clarithromycine), matige inhibitoren van CYP3A4 en/of P-gp (vb. fluconazole) → lichte ↗ plasmaspiegel rivaroxaban → geen dosisaanpassing rivaroxaban • Krachtige inductoren van CYP3A4 (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, Sint-Janskruid) : voorzichtigheid

Veiligheid – Dabigatran – 110 of 150mg 2x/d



Ongewenste effecten	• Risico van bloeding • Frequent: abdominale pijn, diarree, dyspepsie, nausea, leverfunctiestoornis/gestoorde leverfunctietest
Voorzorgen bij gebruik	• Evalueer nierfunctie voor gebruik, nadien indien risico van nierinsufficiëntie (hypovolemie, deshydratatie of geneesmiddelinteractie,...). Indien >75j of lichte of matige NI: min 1x/j • 110mg 2x/d indien • ≥ 80 j • Verapamil • Matige NI en hoog bloedingsrisico • 110 of 150mg 2x/d, of dabigatran niet voorschrijven indien verhoogd risico van bloeding (individueel te evalueren) • 75-80 j • Matige NI • Gastritis, oesofagitis of GE reflux • Andere patiënten die een verhoogd risico van bloeding vertonen (ASA, clopidogrel, NSAID, SSRI, SNRI, aangeboren of verworven stollingsstoornis, trombocytopenie of functionele stoornis van bloedplaatjes, recente biopsie, majeur trauma, bacteriële endocarditis) • Niet aanbevolen indien GOT/GPT > 2x ULN (geëxcludeerd uit klinische studies)

Veiligheid – Dabigatran – 110 of 150mg 2x/d



Contra-indicaties	• Ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 mL/min) • Klinisch significante evolutieve bloeding • Letsel of aandoening met risico van majeure bloeding: recent of actueel GI-ulcus, maligne neoplasie met hoog bleedingsrisico, recent hersen-of ruggemerg letsel, recente chirurgie van hersenen, ruggemerg of oog, recente intracraniele bloeding, gekende of vermoedelijke slokdarmvarices, arterioveneuze malformatie, vasculair aneurysma of majeure vasculaire malformatie in hersenen of ruggemerg. • Gelijktijdige behandeling met elk ander anticoagulans • Leverinsufficiëntie of leverziekte met impact op overleving • Gelijktijdige behandeling met keto-,itraconazole, ciclosporine • Hartklepprothese
Interacties	• Krachtige inhibitoren van P-gp • → amiodarone, verapamil, quinidine, clarithromycine : strikte klinische opvolging (tekenen van bloeding of anemie) • → itra-, ketoconazole, ciclosporine: associatie gecontra-indiceerd • Krachtige inductoren van P-gp (rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, Sint-Janskruid): associatie te vermijden • Protease-inhibitoren: associatie te vermijden (geen studies)

NOAC - Terugbetaling

Dabigatran (Pradaxa®)		Rivaroxaban (Xarelto®)		Apixaban (Eliquis®)	
110mg 60 en 180 caps	150mg 60 en 180 caps	15mg 28 en 98 tabl	20mg 28 en 98 tabl	2,5mg 60 en 168 tabl	5mg 56 en 168 tabl
Categorie B - a priori controle (hoofdstuk IV) Preventie CVA en systeemembool bij volwassenen met niet-valvulair atriumfibrilleren geassocieerd aan een of meerdere van de volgende andere risicofactoren: • Antecedenten van CVA, transitoir ischemisch accident of systemische embolie; • Linkerventrieklejectiefractie < 40 %; • Symptomatisch hartfalen, New York Heart Association (NYHA) klasse 2 of hoger; • Leeftijd > of = 75 jaar; • Leeftijd > of = 65 jaar geassocieerd met een van de volgende aandoeningen: diabetes, coronair lijden of arteriële hypertensie.					
		en matige NI (cr cl 30-49 ml/min) of ernstige NI (cr cl 15-29 ml/min)		en min 2 vd volgende kenmerken : • ≥80 j • gewicht ≤ 60 kg • Serum creat ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/L)	
Aantal vergoedbare verpakkingen: rekening gehouden met - Posologie 2x110mg/d - Geen ernstige NI	Aantal vergoedbare verpakkingen: rekening gehouden met - posologie van 2 x 150 mg per dag - niet in één van de volgende situaties - Ouder dan 80 jaar; - verapamil; - Ernstige NI	Aantal vergoedbare verpakkingen: rekening gehouden met - posologie van 1x15mg/d en rekening gehouden met nierfunctie	Aantal vergoedbare verpakkingen: rekening gehouden met - posologie van 1x20mg/d - Rekening gehouden met nierfunctie	Aantal vergoedbare verpakkingen: rekening gehouden met - posologie van 2x2,5mg/d - Rekening gehouden met nierfunctie	Aantal vergoedbare verpakkingen: rekening gehouden met - 2x5mg/d - Rekening gehouden met nierfunctie

Aspirine ter preventie van trombo-embolie bij VKF?

Versus placebo: meta-analyses niet eenduidig: $\searrow$ CVA, SS of NS

Versus warfarine: ASA minder werkzaam in de preventie van CVA

ASA+clopidogrel versus ASA: $\searrow$ CVA, maar $\nearrow$ bloeding

	Indicatie antitrombotische behandeling
Consensus-conferentie 2012	Wanneer OAC niet gebruikt kunnen worden: ASA 75-325mg/d of 125mg/2d Overweeg bij VKF-patiënten met CHADS ₂ = 0 en CHA ₂ DS ₂ VASc = 0 ASA-clopidogrel combinatie niet aanbevolen
SIGN 2013	Overweeg enkel anti-aggregantia indien OAC wordt geweigerd Combinatie warfarine-ASA niet aanbevolen
NHG 2013	Adviseer ASA bij een contra-indicatie voor OAC Combinatie ASA-clopidogrel geen meerwaarde
ESC 2012	ASA enkel indien patiënt OAC weigert en ASA-clopidogrel niet verdraagt (vb door hoog risico bloeding) GG96 OAC + ASA bij stabiele CV aandoening niet nodig (+ hoger risico bloeding)

Dia 35

GG96

zoek op: dosis

zoek op: welke CI

Griet Goesaert; 11/02/2014

ASA + clopidogrel vs warfarine

ACTIVE W 2006

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	- Non-valv AF - Increased risk of stroke - 15% previous stroke or TIA - 69% permanent AF - Mean age 70y - Mean CHADS = 2 - TTR 64% - 77% receiving OAC as baseline before randomisation	6706	1,3y	clopidogrel 75 mg/d + ASA 75-100 mg/d Vs OAC (INR 2-3)	Stroke (isch or hemor), MI, non-CNS syst emb, vascular death (PE)	5.60%/y vs 3.93%/y RR=1.44 (95%CI 1.18 - 1.76) p=0.0003
					Stroke	RR=1.72 (95%CI 1.24 - 2.37)
					Ischemic stroke	RR=2.17 (95%CI 1.51 - 3.13)
					Hemor stroke	RR=0.34 (95%CI 0.12 - 0.93)
					Non-disabling stroke	RR=2.49 (95%CI 1.42 - 4.37)
					Disabling stroke	NS
					Mortality	NS
					Vascular mortality	NS
					MI	NS
					Major bleeding	NS
					Any bleeding	15.40%/y vs 13.21%/y RR=1.21(95% CI 1.08 - 1.35)
					Severe bleeding	NS
					Fatal bleeding	NS
					Minor bleeding	13.58% vs 11.45%/y RR=1.23(95% CI 1.09 - 1.39)
					Intracranial bleeding	NS

ASA + clopidogrel vs ASA

ACTIVE A 2009

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	- AF - unsuitable for VKA - high risk of stroke - 85% hypertension - 13% previous stroke or TIA - mean age 71 y - mean CHADS=2 - 72% patients with CHADS ≤2	7754	3,6y	Clopidogrel 75 mg/d + ASA 75-100 mg/d vs ASA 75-100 mg/d	Stroke (isch or hemor), MI, non-CNS syst emb, vascular death (PE)	6.8%/y vs 7.6%/y RR=0.89 (95%CI 0.81 - 0.98) p=0.01 NNT=125
					Stroke	RR=0.72 (95%CI 0.62 - 0.83)
					Ischemic stroke	RR=0.68 (95%CI 0.57 - 0.80)
					Hemorrhagic stroke	NS
					Fatal stroke	NS
					Non-disabling stroke	RR=0.70 (95%CI 0.54 - 0.89)
					Disabling or fatal stroke	RR=0.74 (95%CI 0.62 - 0.89)
					Mortality	NS
					Vascular mortality	NS
					Myocardial infarction	NS
					Major bleeding	2.0%/y vs 1.3%/y RR=1.57 (95%CI 1.29 - 1.92) NNH=143
					Any bleeding	9.7%/y vs 5.7%/y RR=1.68 (95%CI 1.52 - 1.85)
					Intracranial	0.4%/y vs 0.2%/y RR=1.87 (95%CI 1.19 - 2.94)
					Extracranial	1.6%/y vs 1.1%/y RR=1.51 (95%CI 1.21 - 1.88)
					GI bleeding	1.1%/y vs 0.5%/y RR=1.96 (95%CI 1.46 - 2.63)
					Intracranial bleeding	NS

Valrisico

Geen formele contra-indicatie voor anticoagulantia

- Als criterium opgenomen in bepaalde risicoscores voor bloeding (vb HEMORR₂AGES: excessive fall risk)

1 prospectieve studie:

Patiënten met verhoogd valrisico* versus geen verhoogd valrisico (12m)

- Geen statistisch significant verschil in majeure bloeding
- Weinig bloedingen gerelateerd aan valincident
- Opm: exclusie patiënten met sterk verhoogd valrisico

n=515

* (val in voorbije jaar, loopproblemen, problemen met evenwicht en mobiliteit)

Starten met OAC bij VKF (indien geen acuut CVA)



Wanneer?

- Als VKF > 48u of ongekende duur, en als paroxysmale VKF

Alvorens OAC te starten

- COFO, stollingstest (aPTT, INR), nier- en leverfunctie

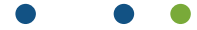
VKA + heparine?

- Geen heparine nodig indien enkel preventie trombo-embolie

Ladingsdosis VKA?

- Aanbevelingen verschillen.

Tijdelijk stoppen van een VKA



Majeure heekunde of invasieve procedure

- Stop 5 d op voorhand(warfarine)
- Heparine (LMWH) ?
 - Aanbevolen indien hoog risico op trombo-embolie
 - Voorstellen inden matig risico op trombo-embolie en interventie met laag risico op bloeding

Mineure heekunde of minder invasieve procedure

- Stop niet steeds noodzakelijk, controleer dat INR 2-3
- Mineure tandheelkundige ingreep: stop niet noodzakelijk, of stop VKA 2-3d voordien
- Mineure dermatologische ingreep: stop niet aanbevolen, lokale hemostatische maatregelen (vb hechting)
- Cataract: stop niet aanbevolen

Herstart

- 12-24u na adequate hemostase

Tijdelijk stoppen van een NOAC

Dabigatran

CrCl (ml/min)	Stop voor geplande heekunde	
	Hoog risico bloeding of majeure heekunde	Standaard risico
>80	2 dagen op voorhand	24u op voorhand
≥50 <80	2-3 dagen op voorhand	1-2 dagen op voorhand
≥30 <50	4 dagen op voorhand	2-3 dagen op voorhand (>48u)

Rivaroxaban

- Stop minimum 12u vóór de interventie
- Oppervlakkige ingreep: stop niet vereist, 18-24u op voorhand(bij tandheelkunde: hechting aanbevolen)
- Indien risico bloeding: stop 24u voordien
- Indien hoog bloedingrisico: stop 48u voordien

Apixaban

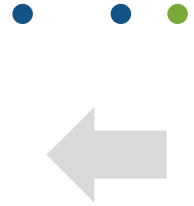
- 24u bij laag bloedingsrisico
- minstens 48u bij matig of hoog bloedingsrisico

Herstart

- 24u later indien laag bloedingsrisico. 48u tot 72u indien groter bloedingsrisico

Rivaroxaban - Apixaban
Waarschijnlijk langer op voorhand stoppen
indien nier-of leverinsufficiëntie

Non-inferioriteitstudies



Wat wil men aantonen?

- (Nieuwe) behandeling A is niet slechter dan (referentie)behandeling B op gebied van werkzaamheid

Hoe?

- Verschil tussen beide moet binnen een vastgelegde klinische marge liggen

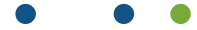
Marge

- Gebaseerd op literatuuronderzoek + klinische overwegingen
- Maximale verschil in werkzaamheid: KEUZE

Methodologie van een goed uitgevoerde non-inferioriteitstudie

- Per protocol (PP) analyse + intention-to-treat (ITT) analyse
- Bewezen effect van de behandeling in de controlegroep
- Dezelfde populatie en eindpunten als in vroegere studies waarbij een effect werd aangetoond
- Vastgelegde non-inferioriteitsmarge

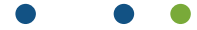
Einde



- (ACTIVE A 2009) ACTIVE investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009 ;360 :2066-78.
- (ACTIVE W 2006) ACTIVE Writing group of the ACTIVE investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1903-12.
- (Aguilar 2005) Aguilar MI, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001925. DOI: 10.1002/14651858.CD001925.pub2.
- (BCFI 2013). Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium
- (Connolly 2009) Connolly SJ, Ezekowitz MD, S. Yusuf, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
- (Donzé 2012) Donzé J, Clair C, Hug B et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. Am J Med 2012;125:773-8
- (ESC 2012) Camm J, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012;doi:10.1093



- (Gage 2001) 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;285:2864–2870.
- (Gomes 2013) Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2013;185:E121-7.
- (Granger 2011) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- (Hart 2007) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
- (HUG) <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450pgp.pdf>
- (Lip 2011) Lip GY, Frison L, Halperin JL et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-80.
- (Lip 2010) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.



- (Minerva 2013) Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen 01/2013
- (NHG 2010) Michels J, Demulder A, Dirven K, Goossens M, Janssen A, Jochmans K, Mermans D. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. Huisarts Nu 2010;39:S1-S36.
- (NPS 2014) <http://www.nps.org.au/conditions-and-topics/conditions/heart-blood-and-blood-vessel-conditions/heart-rhythm-problems/atrial-fibrillation>
- (Oldgren 2011) Oldgren J, Alings M, Darius H, et al; RE-LY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Ann Intern Med 2011 Nov 15;155(10):660-7
- (Patel 2011) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Eng J Med 2011;365:883-91.
- (Pengo 2012) Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. J Thromb Haemost 2012;10:1979-87.
- (RIZIV 2012) Volledig juryrapport (lange versie). Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van **cerebrovasculaire pathologieën** in de eerstelijnsgezondheidszorg. Consensusconferentie 10 mei 2012.
- (RIZIV 2013) Volledig juryrapport (lange versie). Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën. Consensusconferentie 21 november 2013.
- (SIGN 2013) 129 Antithrombotics: indications and management. A national clinical guideline. Updated June 2013.