

ZonMw Congres Goed Gebruik Geneesmiddelen 2015

Antistolling: een delicate balans



ZonMw

Antistolling bij ouderen met AF

Van onderbehandeling naar optimale behandeling

Dr M.E.W. Hemels, *Cardioloog Rijnstate Ziekenhuis*

Projectleider Connect AF

ZonMw Congres 16 april 2015



Rijnstate

Disclosure belangen spreker

(potentiële) Belangenverstrengeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bayer BMS/Pfizer Boehringer Ingelheim Daichi Sankyo
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	- Consultant/Spreker voor bovenstaande firma's - Local principal investigator in het Rijnstate Ziekenhuis van studies met dabigatran & rivaroxaban - Projectleider Connect AF (werkgroep NVVC, onbetaald) - Lid Heart Rhythm Society Advisory Panel (werkgroep HRS, onbetaald)



- Connect AF: Optimaliseren van de AF-zorg in Nederland
- Streven naar 'kwaliteit door middel van verbinding' om zo de veiligheid en doelmatigheid van de AF-zorg in de keten 1^e-2^e-3^e lijn te garanderen
- Daarbij is één van de belangrijke doelen van Connect AF:

Komen tot een transmurale richtlijn voor wat betreft de indicaties, contra-indicaties en begeleiding van patiënten met NOAC en/of VKA

NOACs in Nederland: Vandaag en morgen

- Het aantal AF-patiënten dat de komende jaren een NOAC gebruikt zal naar verwachting gestaag verder stijgen
- Een logisch gevolg is dat ook steeds meer ouderen met AF langdurig een NOAC zullen gebruiken
- Een groeiend deel van de ouderen met AF zal echter (bij voorkeur) met name behandeld worden in de 1^e lijn
- Hoe zal deze situatie zich verder ontwikkelen? Welke rol kan en/of moet de 2e/3e lijn hierin spelen?

Stijgende incidentie iCVA

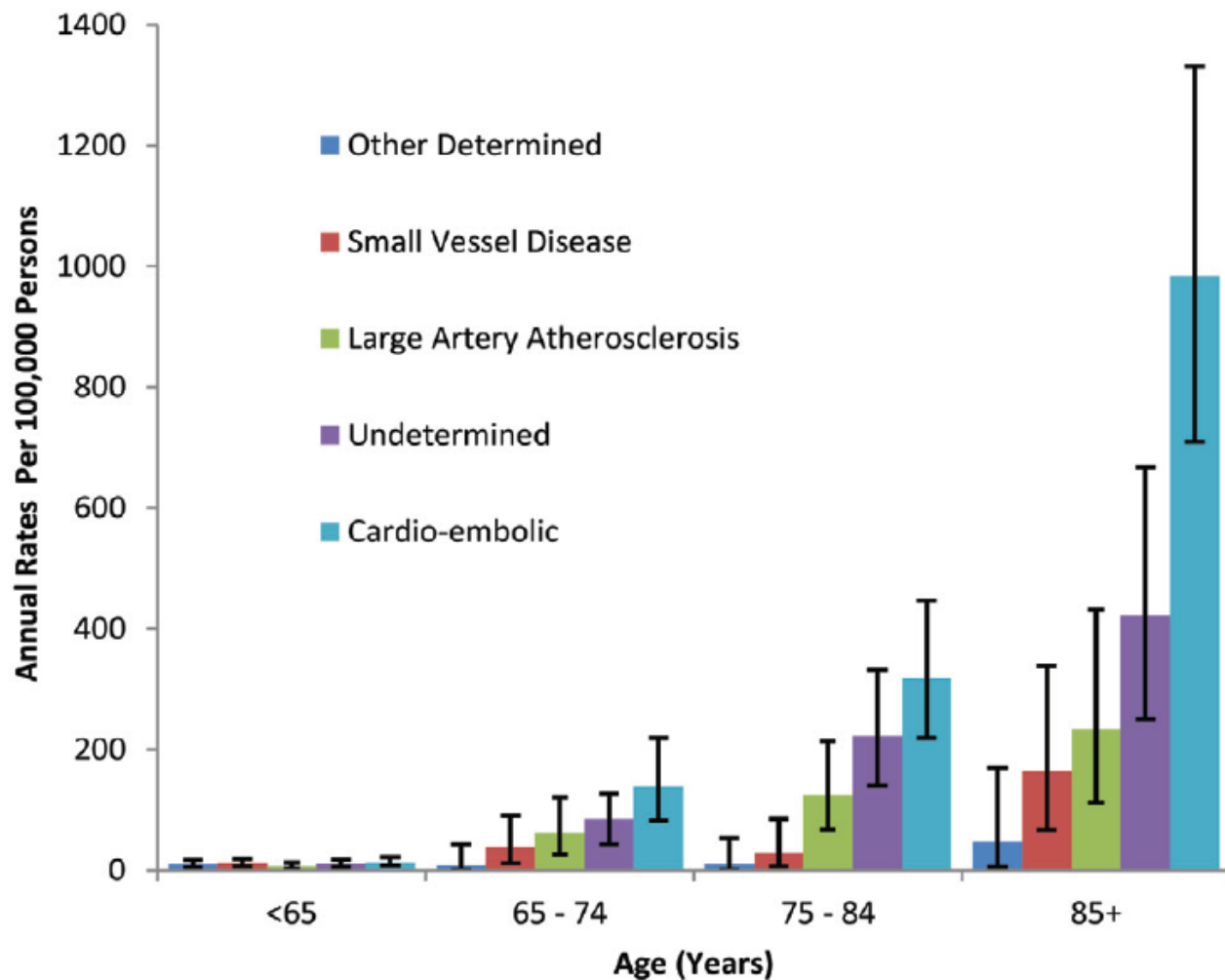
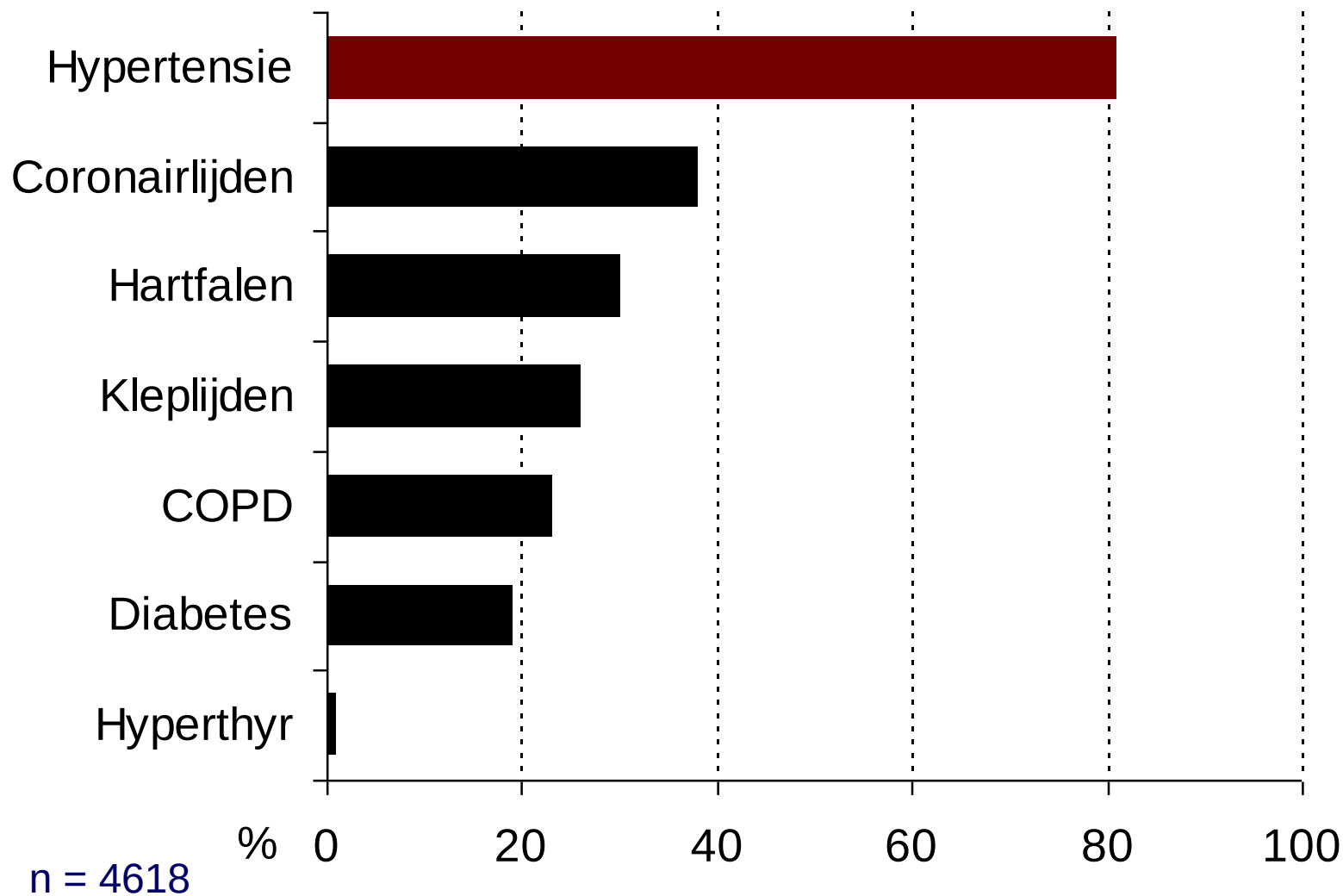


Figure 3. Age-specific incidence rates for all ischemic stroke subtypes in Adelaide (2009–2010).

AF en geassocieerde ziekten



Olmsted County study. Miyasaka et al. Circ 2006.



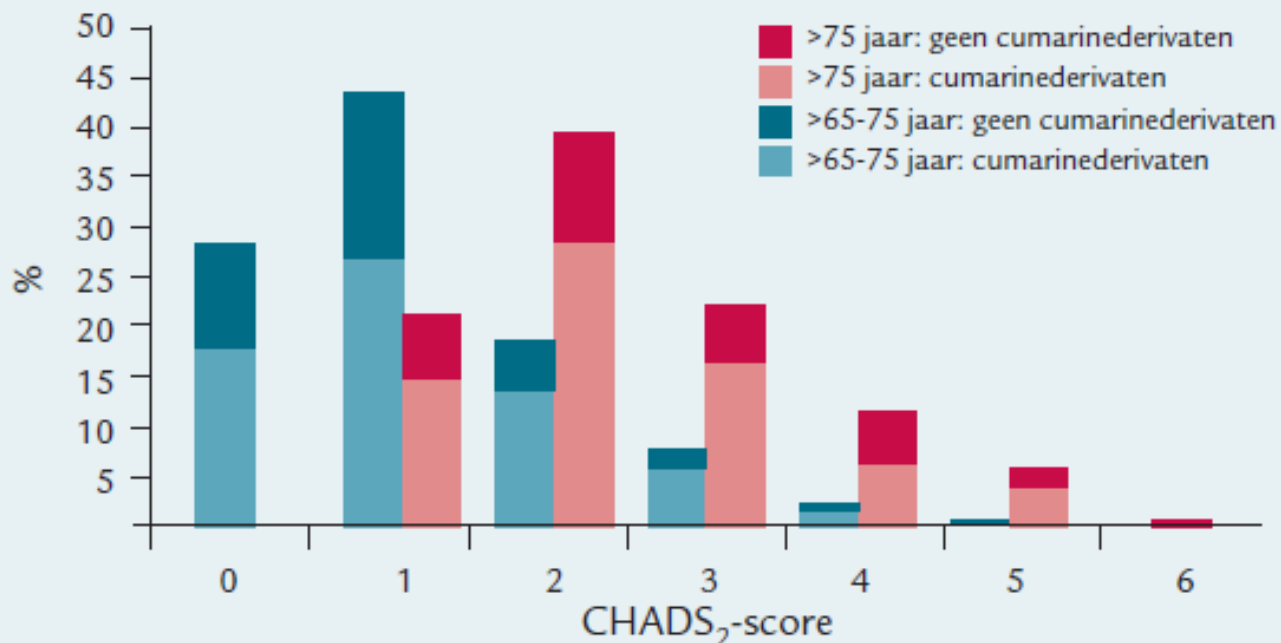
Rijnstate

CHA₂DS₂VASc-score

scoring system, with the acronym CHA ₂ DS ₂ -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)	
Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease ^a	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9

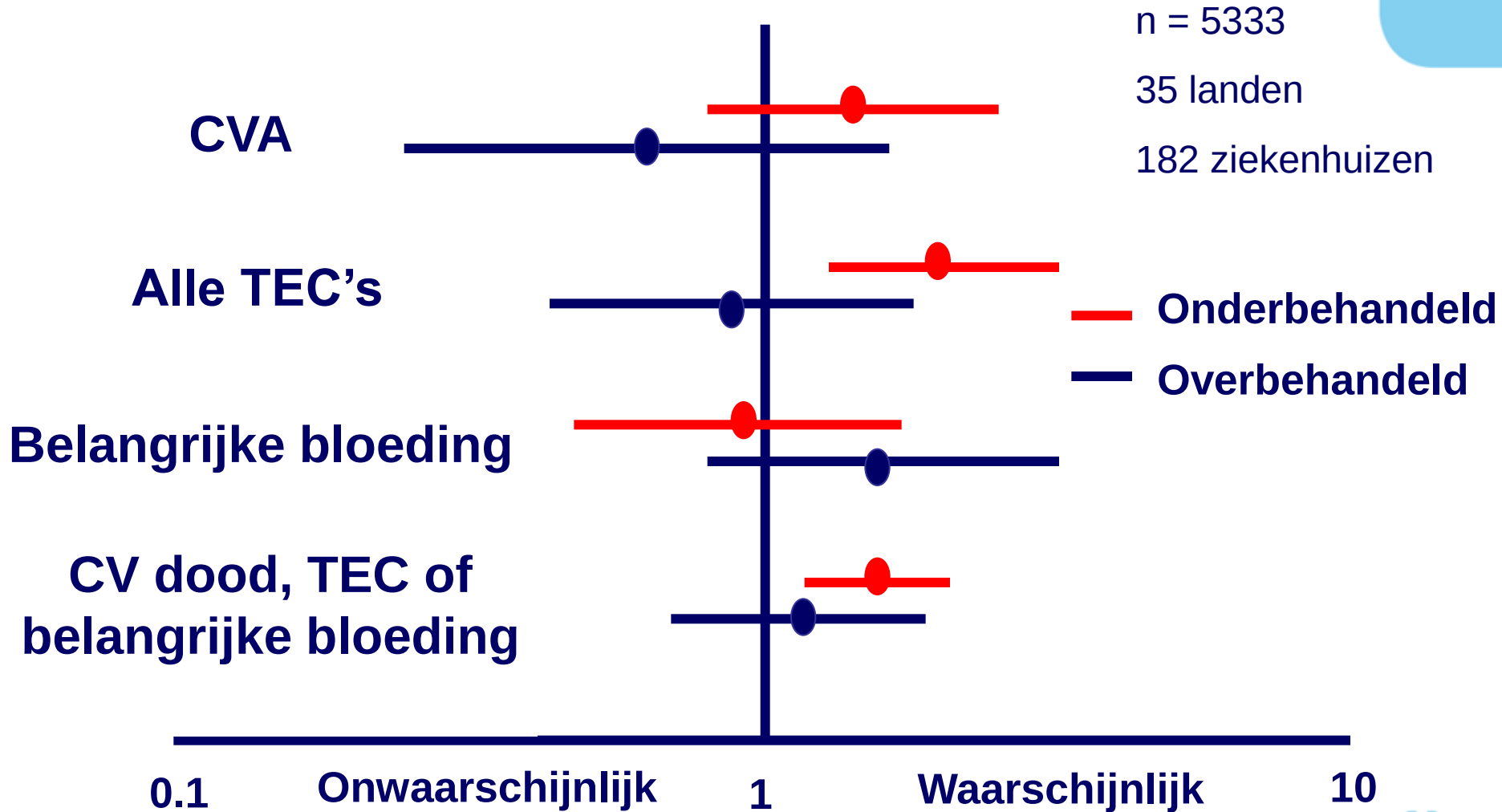
Antistolling voor AF in 1e lijn

Figuur 1 Prescriptie van cumarinederivaten in relatie tot CHADS₂-score en leeftijd.

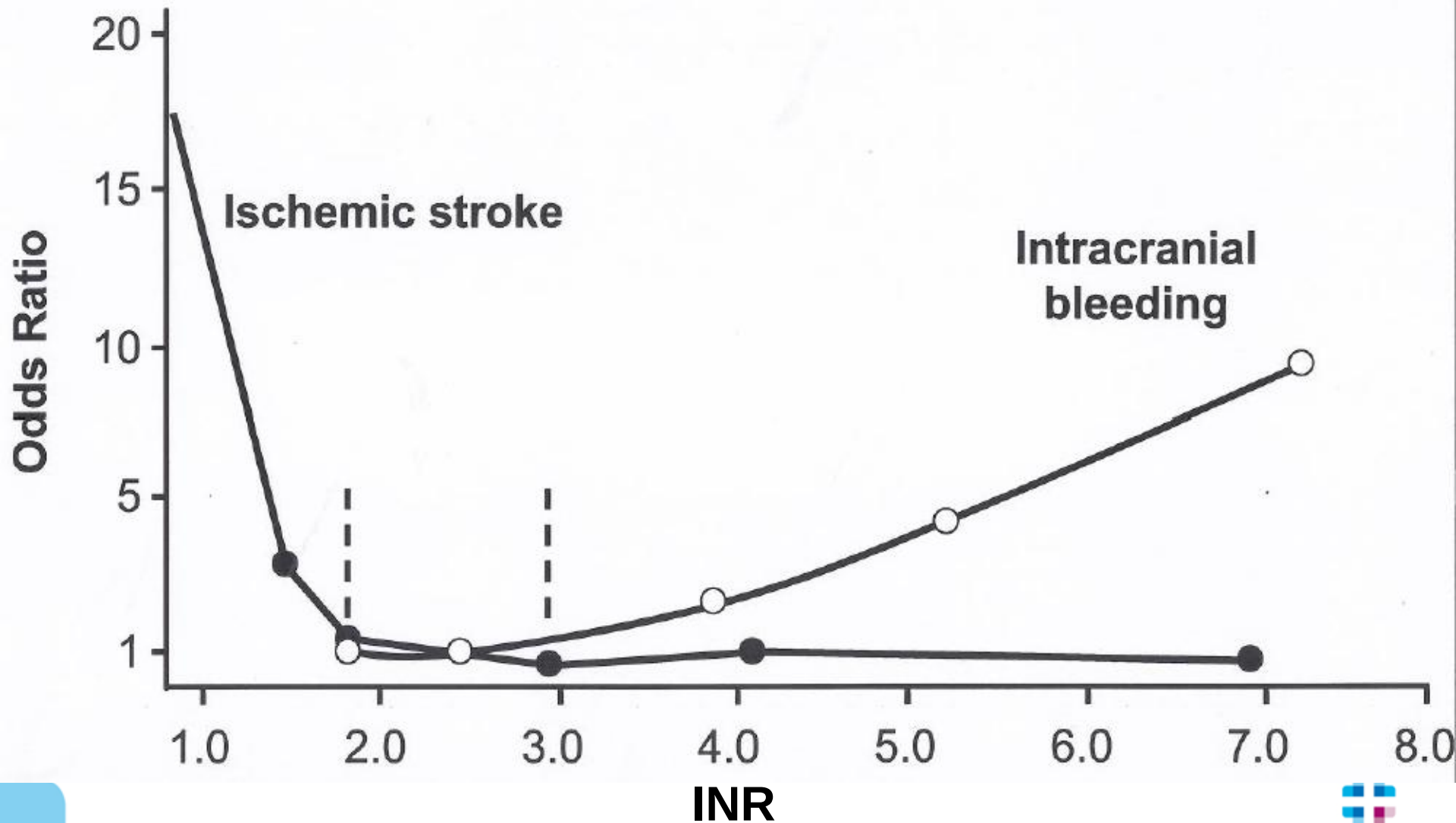


De hoogte van de kolommen geeft de procentuele verdeling aan van de patiënten over de verschillende CHADS₂-scores (blauw: 65-75 jaar; rood: > 75 jaar); binnen de kolommen geeft de lichte kleur het aandeel patiënten weer dat een cumarinederivaat gebruikte.

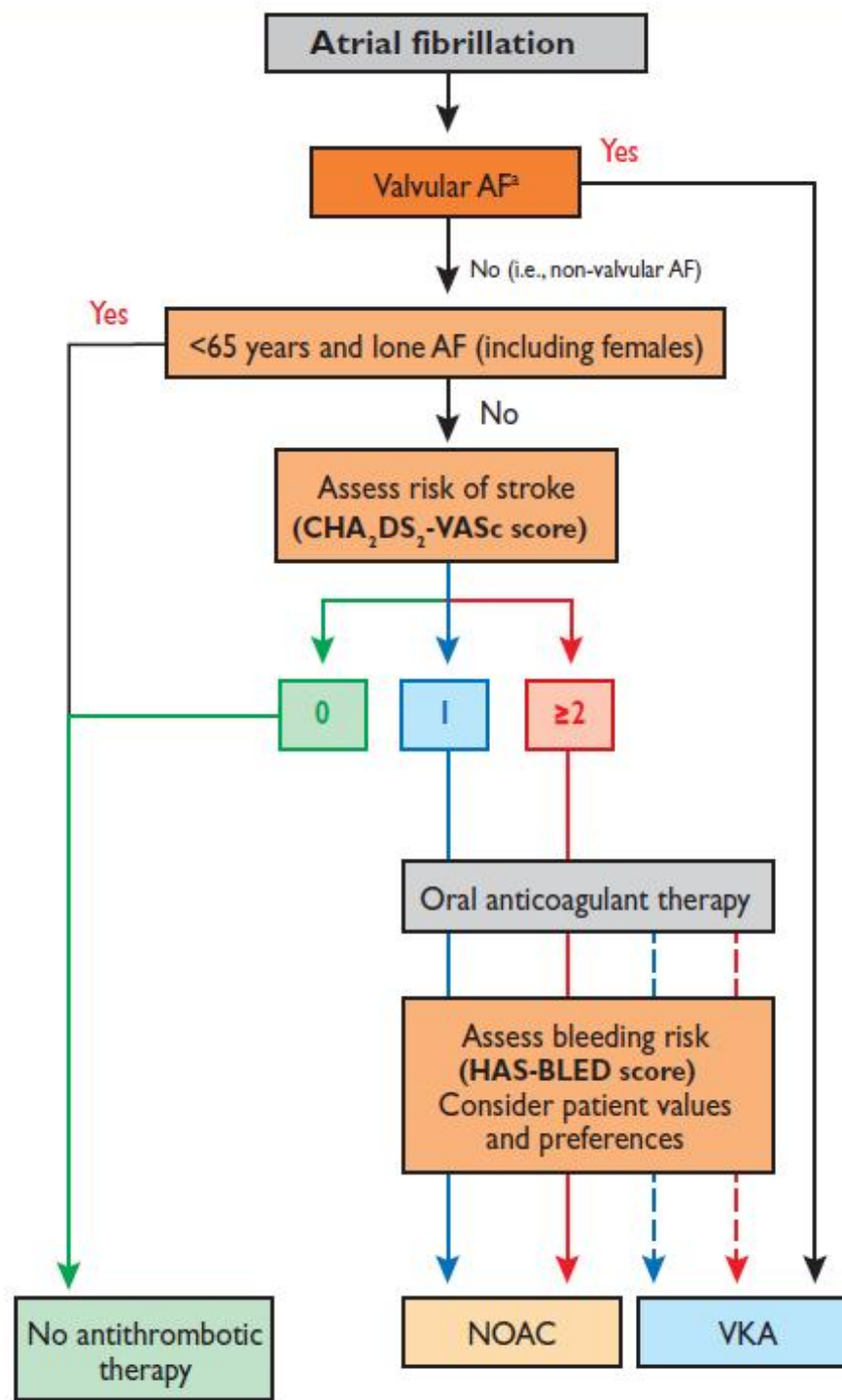
Euro Heart Survey



INR en therapeutisch window



Pouyanne P et al. BMJ 2000, Fuster V et al. JACC 2006,
Amouyel P et al. Eur J Intern Med 2009.



Focused update AF-guidelines,
Eur Heart J 2012.

Richtlijn antistolling 1e lijn

NHG RICHTLIJN 2013 OVER NOACS

Overweeg alleen een NOAC indien aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

- leeftijd < 80 jaar (arbitrair);
- relatief weinig comorbiditeit;
- goede nierfunctie (GFR > 50 ml/min);
- goede therapietrouw.

NOAC's worden vooralsnog alleen vergoed *bij voorschrift door een medisch specialist*.

Dreigende onderbehandeling?

- **Er zijn nog steeds misverstanden over de waarde van ASA bij AF**
- ASA is volgens de NHG-standaard (2013) het alternatief voor VKA als niet aan 'NOAC-voorwaarden' wordt voldaan
- Nog steeds is een door 'angst voor ernstige bloedingen' gedreven terughoudendheid voor het starten van orale antistolling, met name bij 'kwetsbare' ouderen
- Het nut van de NOACs wordt in de 1e lijn op dit moment nog niet breed gedragen en de veiligheid bekritiseerd.

HAS-BLED risicoscore

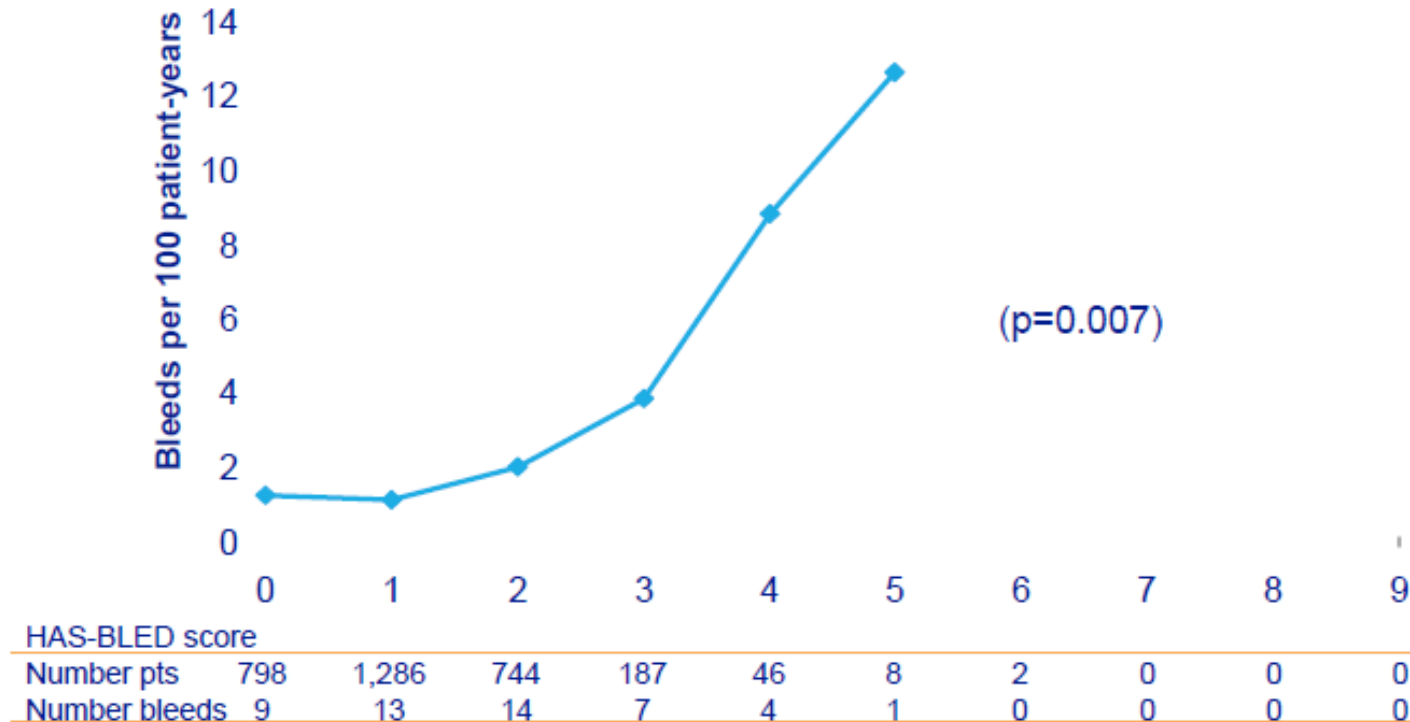
Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

^aHypertension' is defined as systolic blood pressure >160 mmHg. 'Abnormal kidney function' is defined as the presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine $\geq 200 \mu\text{mol/L}$. 'Abnormal liver function' is defined as chronic hepatic disease (e.g. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (e.g. bilirubin $>2 \times$ upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase $>3 \times$ upper limit normal, etc.). 'Bleeding' refers to previous bleeding history and/or predisposition to bleeding, e.g. bleeding diathesis, anaemia, etc. 'Labile INRs' refers to unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (e.g. $<60\%$). Drugs/alcohol use refers to concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or alcohol abuse, etc. INR = international normalized ratio. Adapted from Pisters et al.⁶⁰

HAS-BLED risicoscore

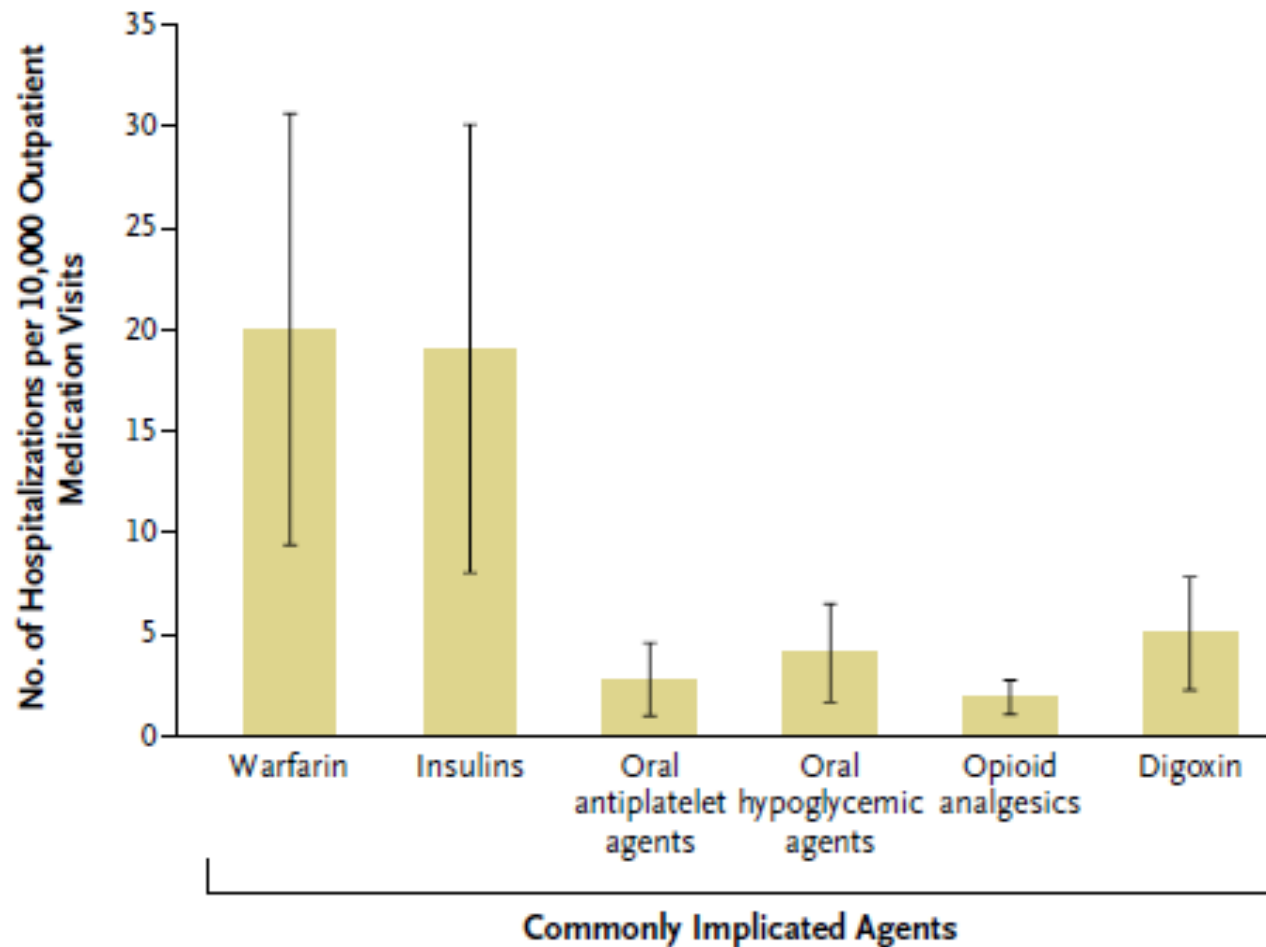
RISK OF MAJOR BLEEDING INCREASES WITH THE HAS-BLED SCORE

AF cohort of the Euro Heart Survey

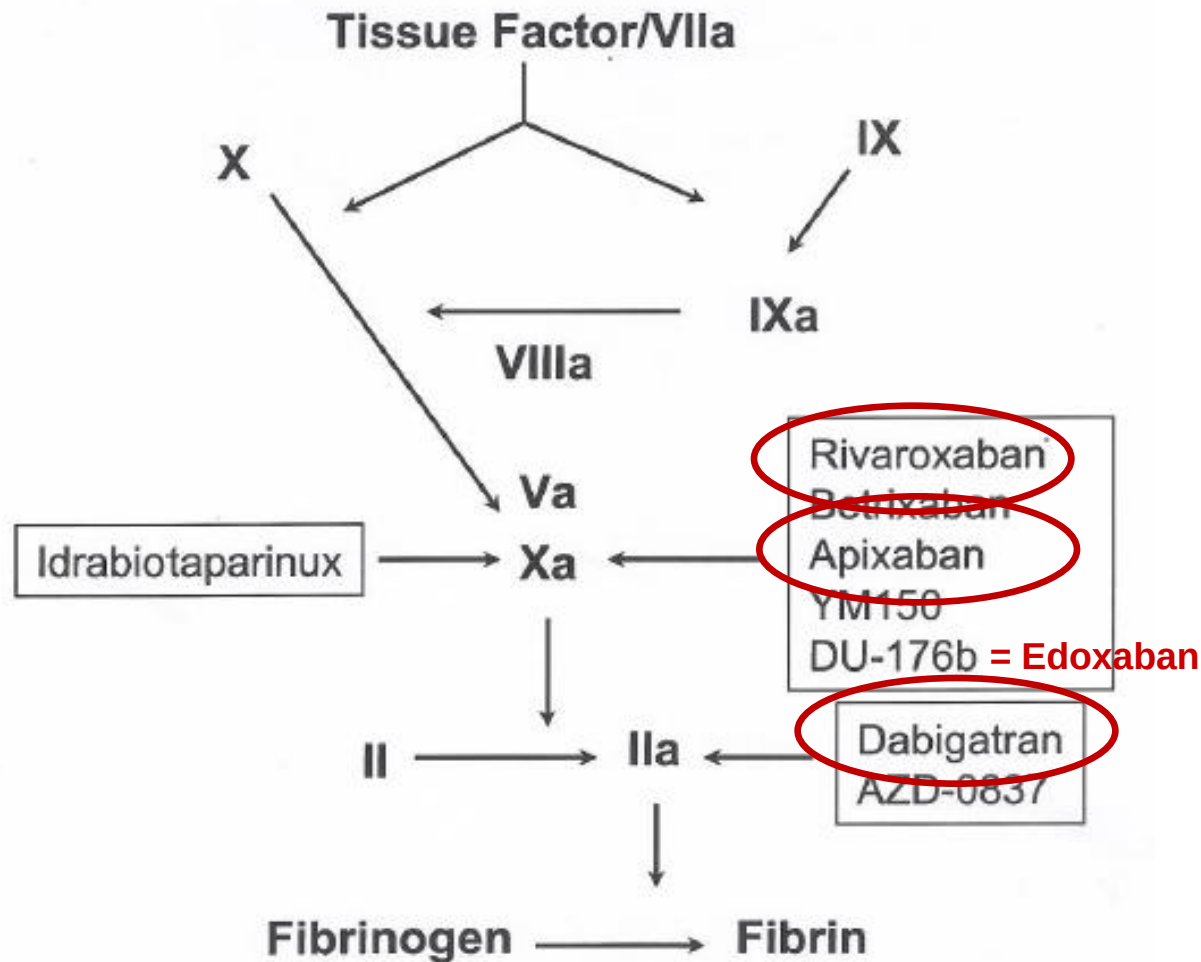


Pisters *et al*, 2010

Hospitalisatie bij ouderen

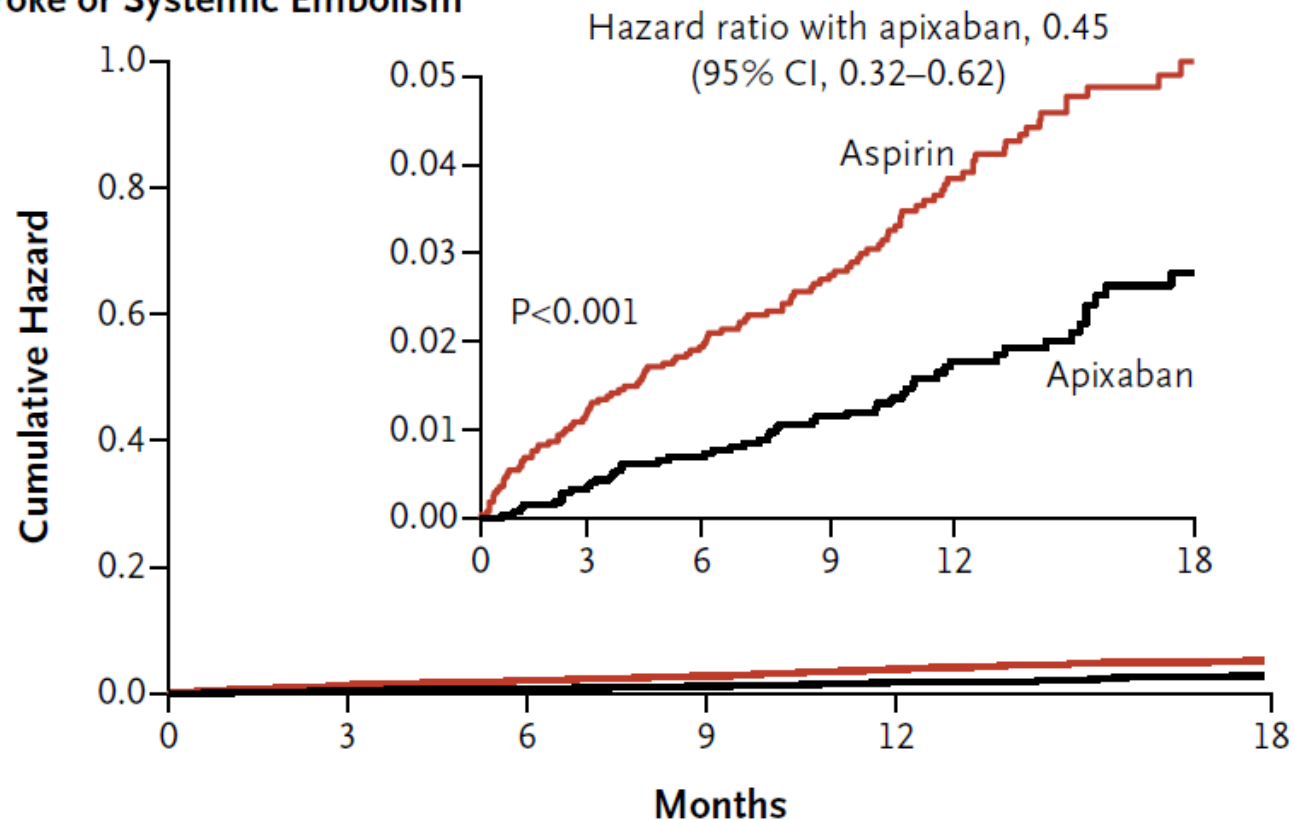


'Nieuwe' orale anticoagulantia (NOAC)



ASA versus NOAC bij AF

A Stroke or Systemic Embolism

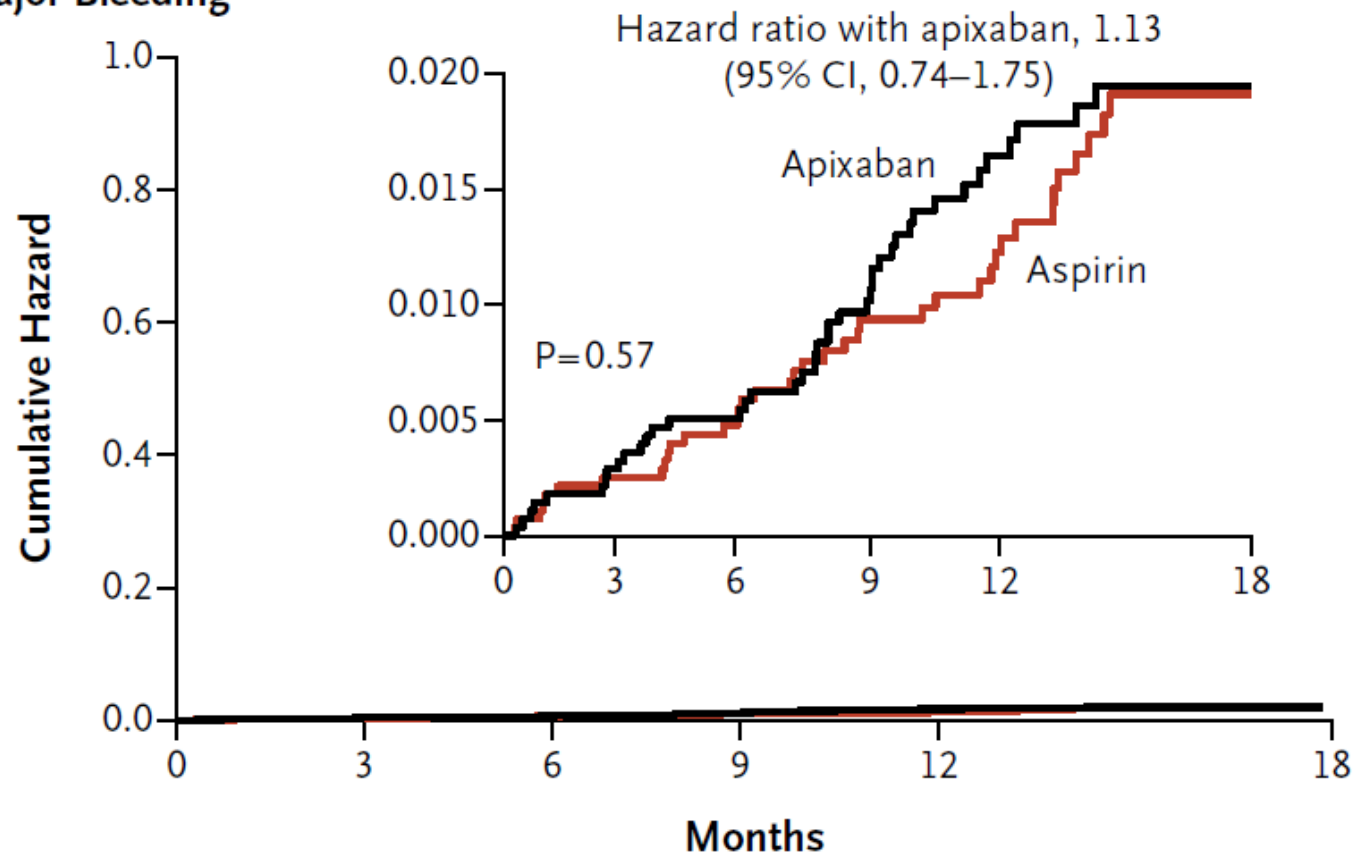


No. at Risk

Aspirin	2791	2716	2530	2112	1543	628
Apixaban	2808	2758	2566	2125	1522	615

ASA versus NOAC bij AF

B Major Bleeding



No. at Risk

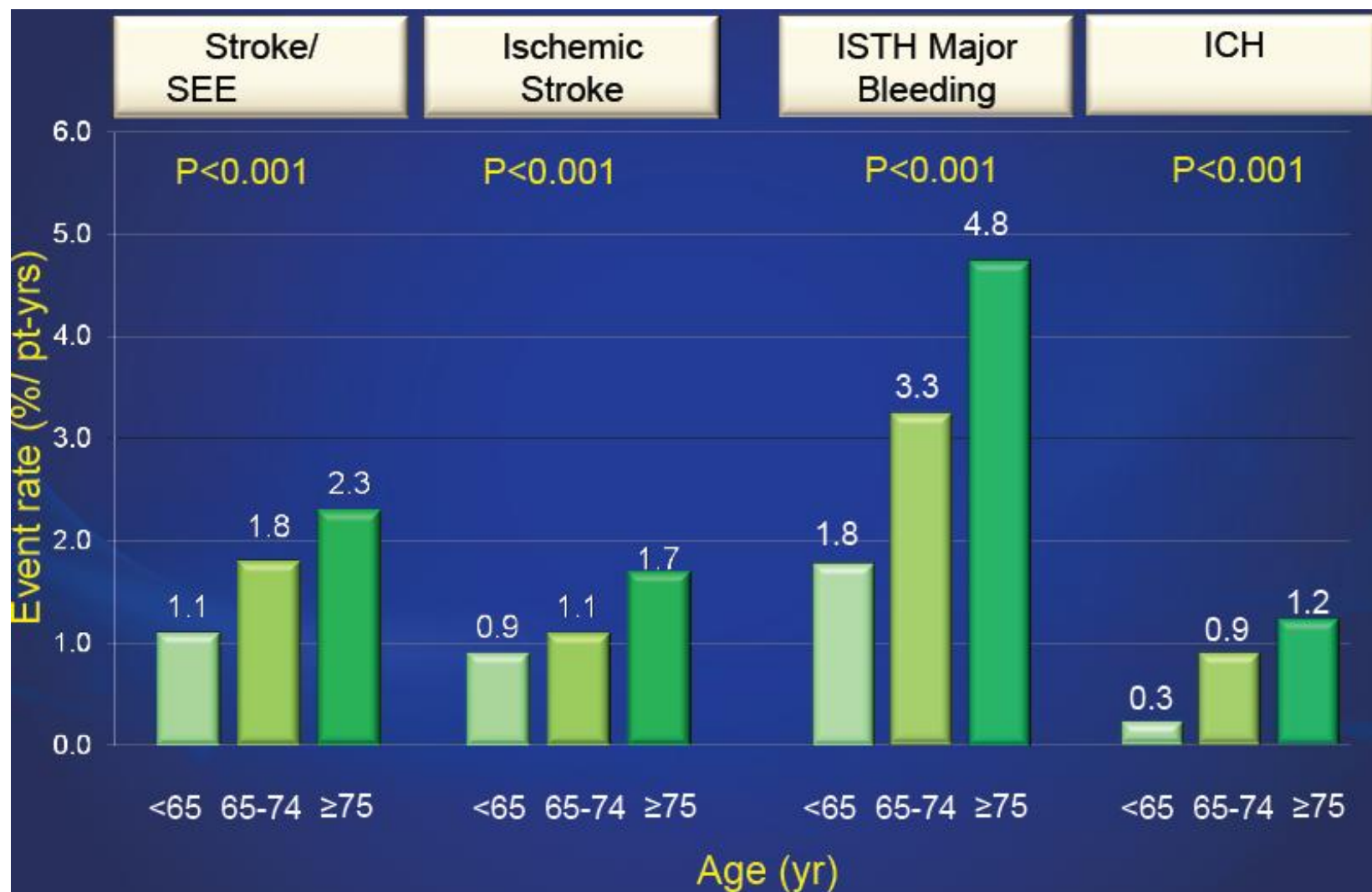
Aspirin	2791	2738	2557	2140	1571	642
Apixaban	2808	2759	2566	2120	1521	622



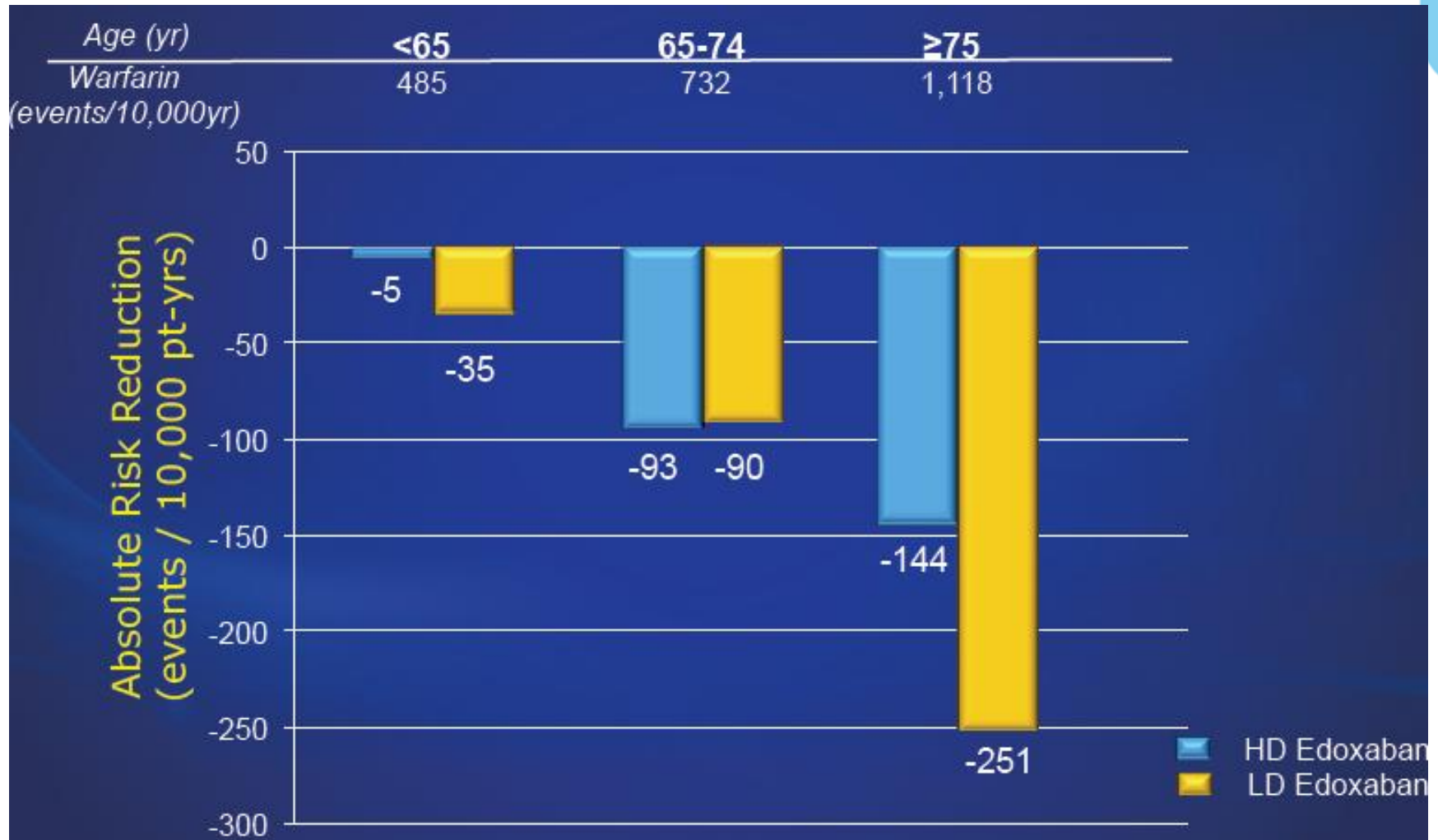
VKA versus edoxaban – Engage AF

	< 65 year (N=5,497)	65-74 year (N=7,134)	≥ 75 year (N=8,474)
Female (%)	27	39	45
Dyslipidemia (%)	51	54	52
Warfarin TTR (%)	67	69	70
CHADS ₂ score(mean)	2.6	2.7	3.2
Congestive heart failure (%)	70	63	45
Hypertension (%)	94	94	93
Median Age (yr)	59	70	79
Diabetes (%)	41	43	28
Prior stroke or TIA (%)	28	33	25
HAS - BLED score ≥3 (%)	16	57	56
Median CrCl (mL/min)	98	74	56
Median weight (kg)	91	83	76
Dose reduction at rando (%)	10	18	41

Event Rate by Age (warfarin only)



Primary Net Clinical Outcome: Stroke/SEE, major bleeding, or death from any cause



Wat zijn vaak problemen bij de kwetsbare oudere patient?

	Kwetsbare oudere
Comorbiditeit	↑
CHA2DS2VASc score	↑
Leverfunctie	↓
Nierfunctie	↓
Bloedingen	↑
Valneiging	↑
Compliance	↓
Levensverwachting	↓

Wat weten we over OAC versus NOAC bij de kwetsbare oudere patient?

	OAC versus NOAC
iCVA	OAC $\geq$ NOAC
Mortaliteit	OAC $\geq$ NOAC
Bloedingen	OAC $\geq$ NOAC
Intracran.	OAC $\gg$ NOAC
Gastro-int.	OAC $\leq$ NOAC

Conclusies

- In de OAC – NOAC discussie lijkt de NOAC in 2015 superieur
- Transmurale afspraken - cardioloog en huisarts - dienen veiligheid en doelmatigheid te garanderen
- Over NOACs bij kwetsbare ouderen weten we momenteel onvoldoende om richtlijnen te formuleren
- Onderzoek bij kwetsbare ouderen, hoezeer ook gewenst, zal om praktische redenen niet eenvoudig zijn

ZonMw Congres Goed Gebruik Geneesmiddelen 2015

Antistolling: een delicate balans



ZonMw

Antistolling bij ouderen met AF

Van onderbehandeling naar optimale behandeling

Dr M.E.W. Hemels, *Cardioloog Rijnstate Ziekenhuis*

Projectleider Connect AF

ZonMw Congres 16 april 2015



Rijnstate

Back-up slides

Wat te doen bij een bloeding?

- In het algemeen:
 - NOAC minder ‘bloedingen’ dan VKA
 - NOAC minder ‘ernstige bloedingen’ dan VKA
 - NOAC minder vaak ‘fatale bloedingen’ dan VKA
 - Zelfs zonder antidotum geven NOAC’s minder ernstige complicaties dan VKA

Bron:

Connolly SJ, 2009; Patel MR, 2011; Granger CB, 2011; Giugliano RP, 2013

Wat te doen bij een bloeding?

- Geen antidotum nodig als bloeding lokaal tot stilstand gebracht kan worden.
- Antidotum pas gebruiken als het echt nodig is!
- Gebruik antidotum induceert ook verhoogd tromboembolisch risico in dagen na de behandeling
- Antidotum VKA is Vitamine K, dit werkt pas effectief na 12-24 uur

Bleedingsprotocol

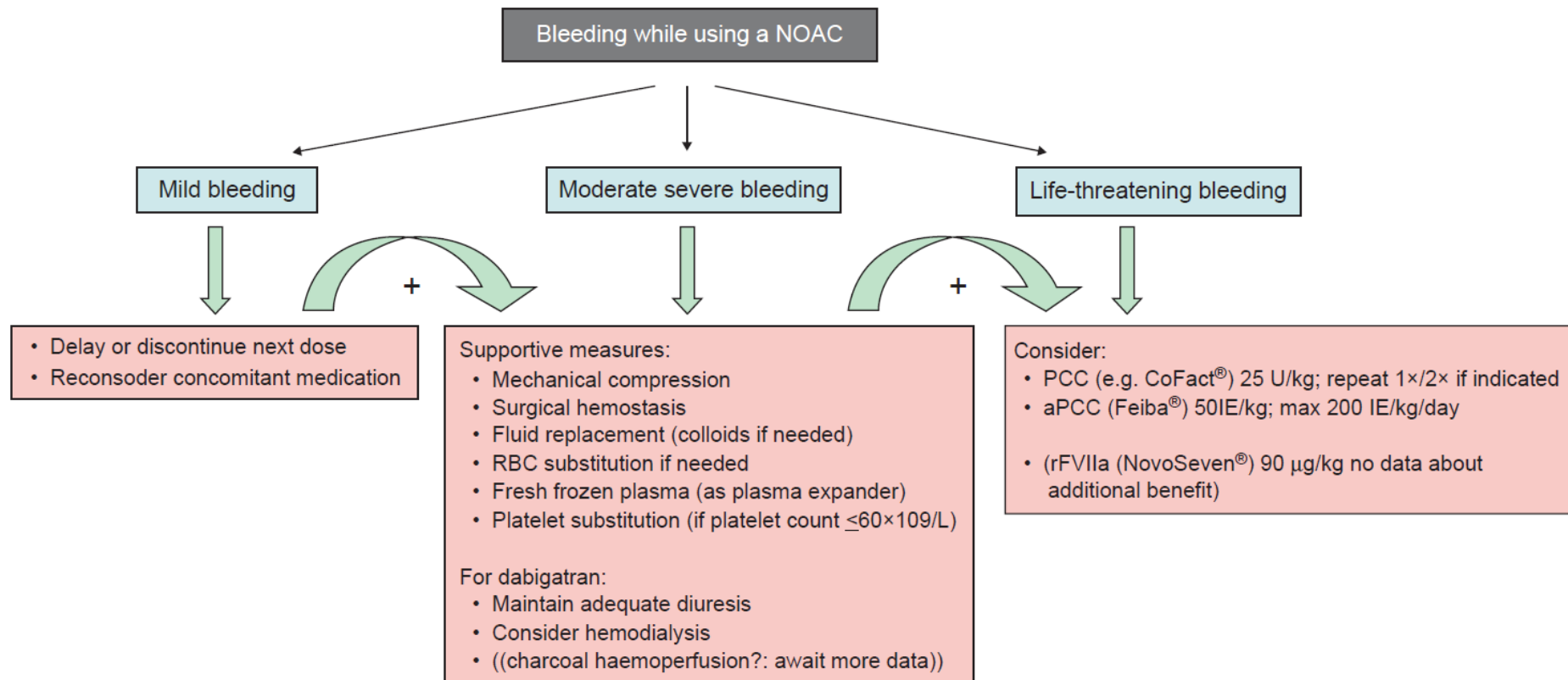


Figure 6 Management of bleeding in patients taking NOACs. Possible therapeutic measures in case of minor or severe bleeding in patients on NOAC therapy. Based on van Ryn *et al.*¹²

Bloedingsprotocol

- Leidraad vanuit Orde Medisch Specialisten¹
- Ziekenhuizen die werken met NOAC's moeten regionaal 'Bloedingsprotocol' hebben

1. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen, kennisinstituut medisch specialisten 2012

Bloedingsprotocol

- Protocollen zijn aanwezig
- Zijn al nodig geweest bij VKA, want die bloedingen komen regelmatig voor
- Behandeling van bloeding onder NOAC wijkt niet veel af van behandeling onder VKA
- Cofact® heeft ook werking tegen NOAC's
- Maar in praktijk zelden echt nodig

Bloedingsprotocol

- Leidraad vanuit Orde Medisch Specialisten¹
- Ziekenhuizen die werken met NOAC's moeten regionaal 'Bloedingsprotocol' hebben

1. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen, kennisinstituut medisch specialisten 2012

Uitkomsten van grote bloeding

Table 4. Short-Term Consequences of Major Bleeding, as Derived From the RE-LY Database

	Dabigatran	Warfarin	<i>P</i> Value D vs Warfarin	<i>P</i> Value D 110 vs Warfarin	<i>P</i> Value D 150 vs Warfarin
Patients with major bleeds, n (%)	741 (100)	421 (100)			
Major bleeding events, n	895	483			
Hospitalization, event (%)*	510 (57.0)	273 (56.5)	0.89	0.11	0.10
Nights in ICU/CCU, mean (SD)	1.6 (4.3)	2.7 (6.6)	0.01	0.001	0.10
Nights in step-down unit, mean (SD)	1.0 (2.5)	1.0 (2.7)	0.84	0.75	0.59
Patients with major bleed requiring surgery, n (%)	90 (12.1)	63 (15.0)	0.17	0.05	0.76
Patients with major bleed requiring surgery or resulting in death, n (%)	132 (17.8)	94 (22.3)	0.06	0.04	0.26

Bron: Majeed A *et al.*

Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128(21):2325-2332.

In deze studie zijn patienten 2 (dabigatran) : 1 (warfarine) gerandomiseerd.



Rijnstate

Misverstanden over ASA

- ASA is een goed en veilig alternatief voor kwetsbare ouderen met AF
- ASA geeft een significante reductie van CVA's bij patiënten ouder dan 75 jaar
- ASA geeft duidelijk minder belangrijke bloedingen in vergelijking met VKA bij oudere patiënten met AF