Antistolling bij de geriatrische patiënt

Hoe verkleinen we de kans op ernstige bloedingen?

Najaarscongres Praktische huisartsgeneeskunde 2021

Dr Martin Hemels, cardioloog, Rijnstate ziekenhuis en Radboud UMC, Nijmegen
Drs Jaap van Soest, huisarts, kaderhuisarts Hart- en vaatziekten en Diabetes, Nijverdal

PP-ELI-NLD-1350

Disclosure slide Martin Hemels

Disclosure belangen spreker

Geen (potentiële) belangenverstrengeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties	AstraZeneca, Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo
Sponsoring of onderzoeksgeld Honorarium of andere (financiële) vergoeding Aandeelhouder	• Spreker/adviesraad (geweest) voor bovenstaande firma's • Local principal investigator in het Rijnstate Ziekenhuis van studies met NOAC's van bovenstaande firma's • Namens de WCN: National lead van de internationale AUGUSTUS studie en Study director van PACIFIC –AF • Principal investigator DutchAF (ZonMW), onderzoek-subsidie Federatie Nederlandse Trombosediensten

Disclosure slide Jaap van Soest

Disclosure belangen spreker

Geen (potentiële) belangenverstrengeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties	Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo
Sponsoring of onderzoeksgeld Honorarium of andere (financiële) vergoeding Aandeelhouder	• Spreker/adviesraad (geweest) voor bovenstaande firma's

Bloedingen door antistolling bij de geriatrische patiënt

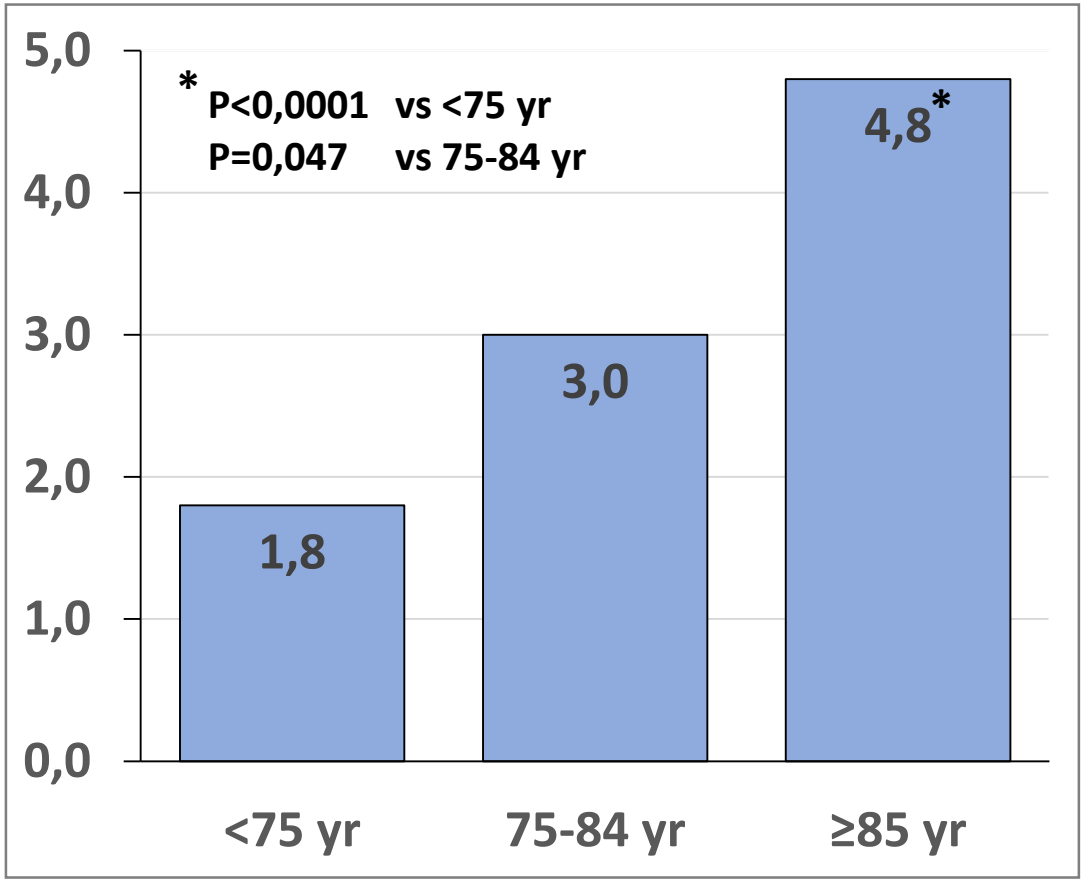
dr Martin Hemels, Cardioloog

Rijnstate

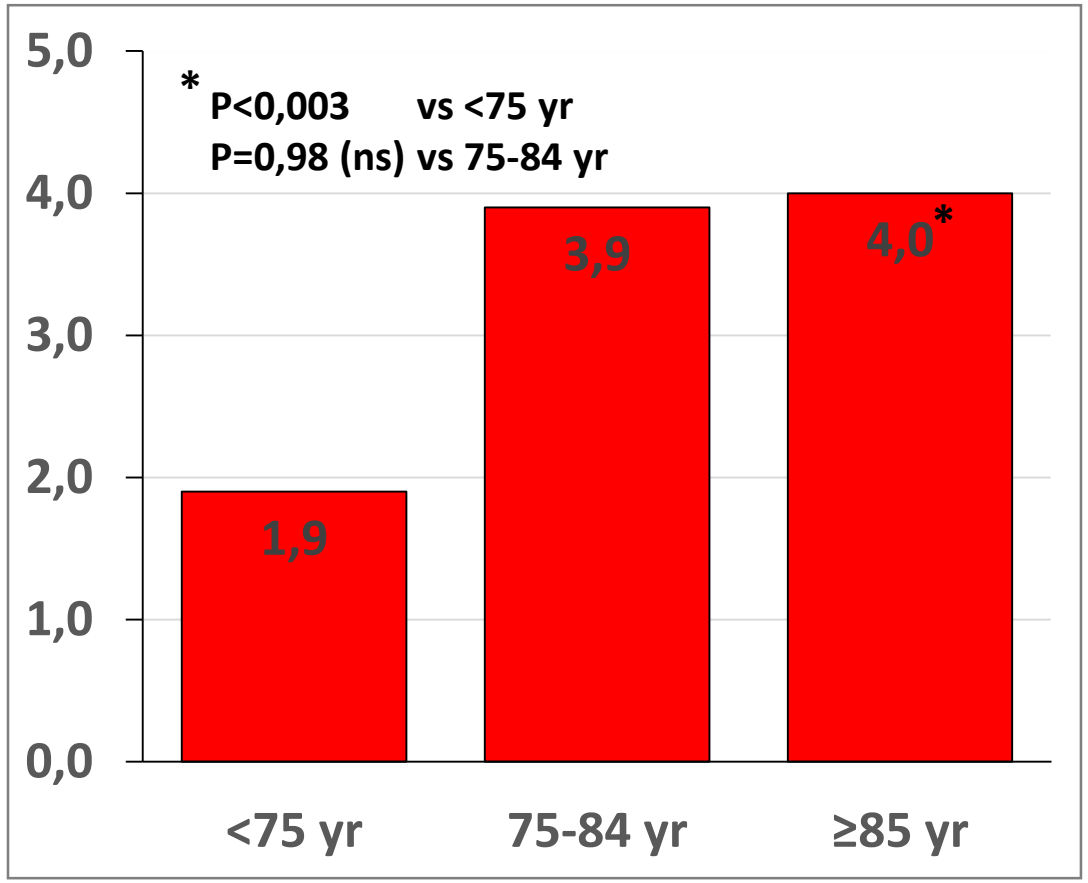
Radboudumc
university medical center

Wegen de voordelen van antistolling wel op tegen de nadelen bij oudere patiënten?

Incidentie complicaties naar leeftijd



Incidentie trombo-embolische complicaties



Incidentie ernstige bloedingen

Patti G et al. J Am Heart Assoc 2017; 6:e005657.

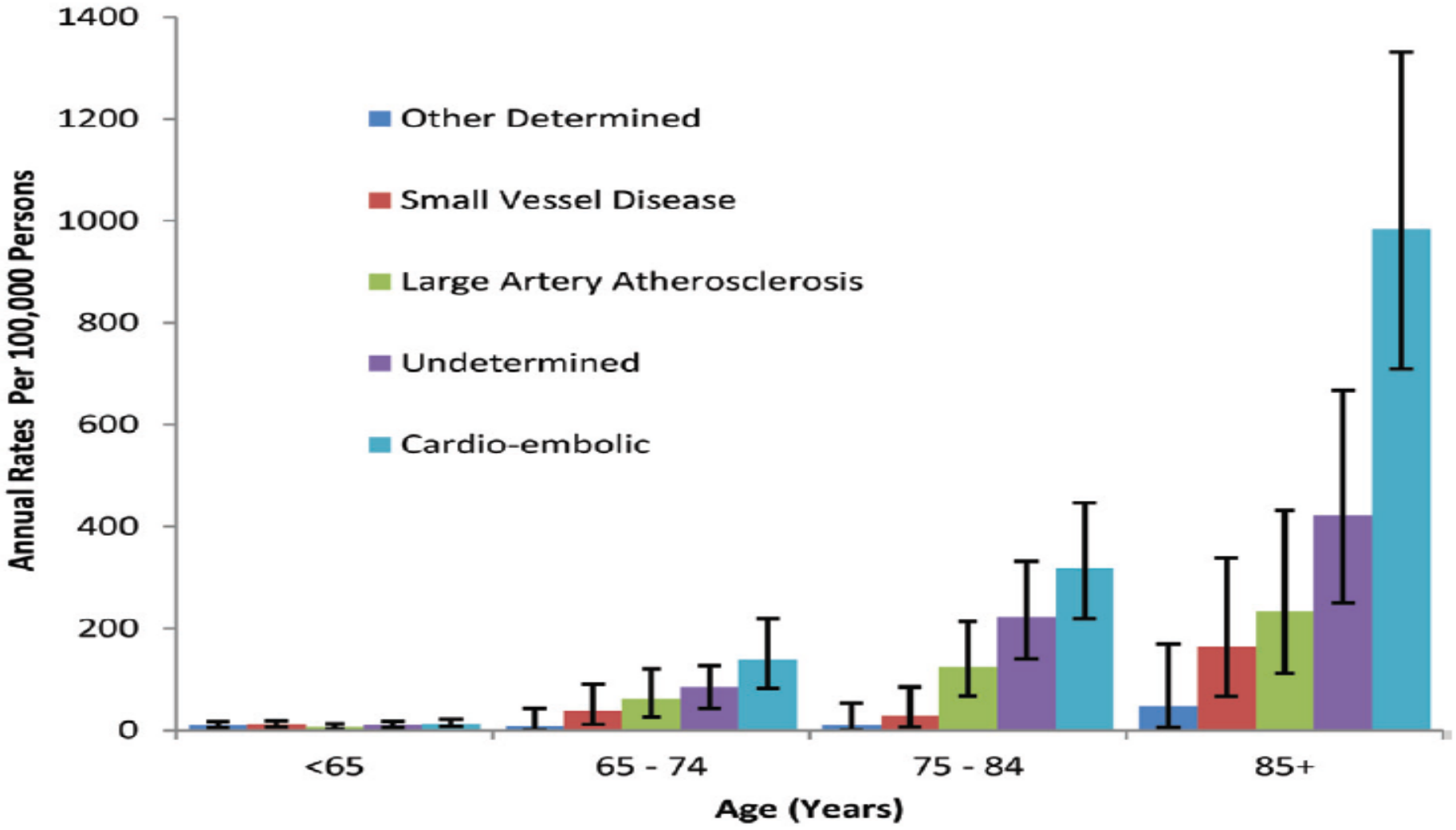
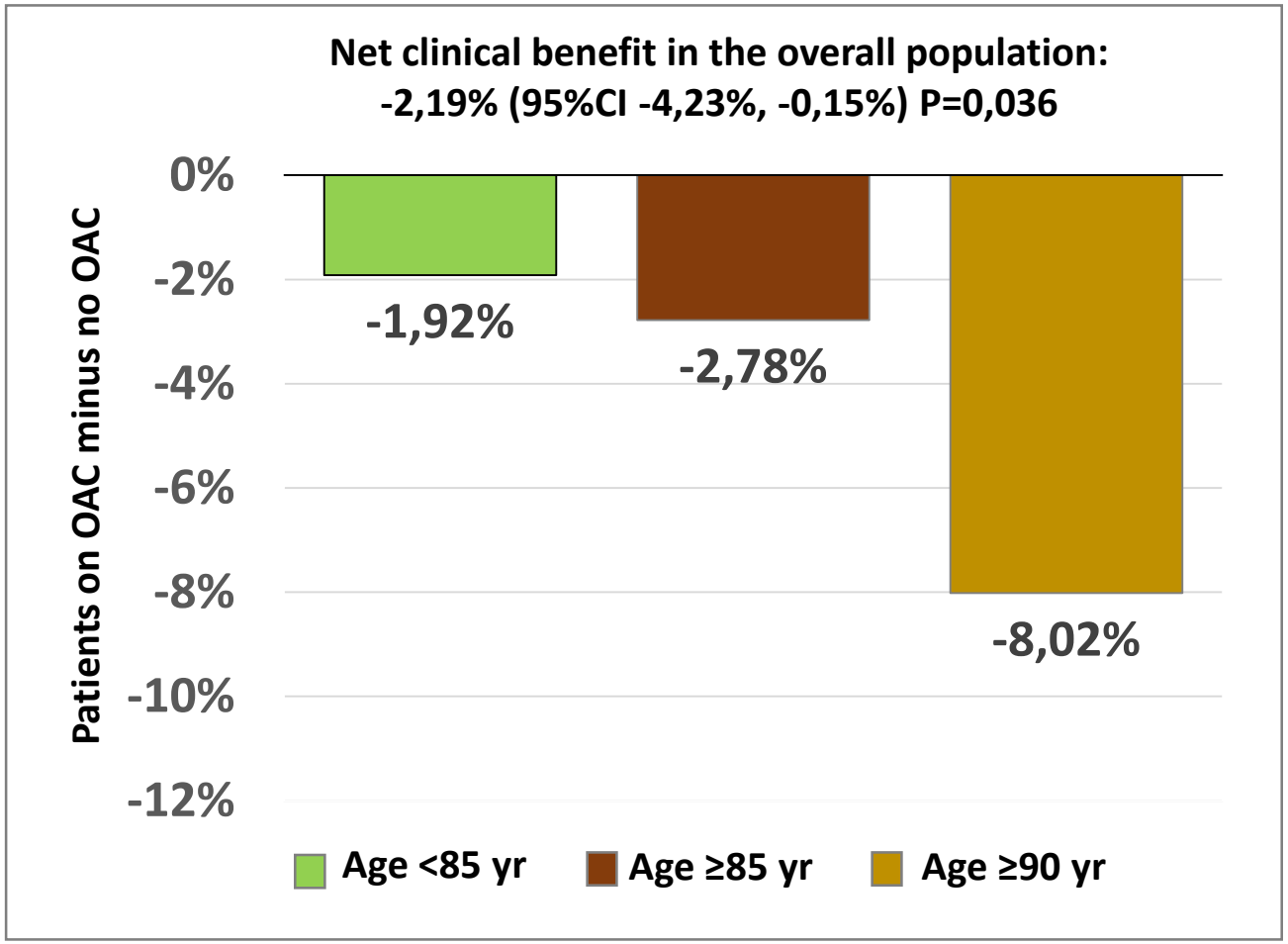


Figure 3. Age-specific incidence rates for all ischemic stroke subtypes in Adelaide (2009–2010).

Van de 258 herseninfarcten: 42% cardio-embolie, 36% bij AF waarvan 85% NIET adequaat ontstold!

Adelaide strok incidence study. Stroke 2013

Netto voordeel van antistolling bij ouderen met AF >85 jaar



Patti G et al. J Am Heart Assoc 2017; 6:e005657.

Strategieën om het bloedingsrisico te reduceren bij gebruik van antistolling: Wat zeggen de ESC-richtlijnen?

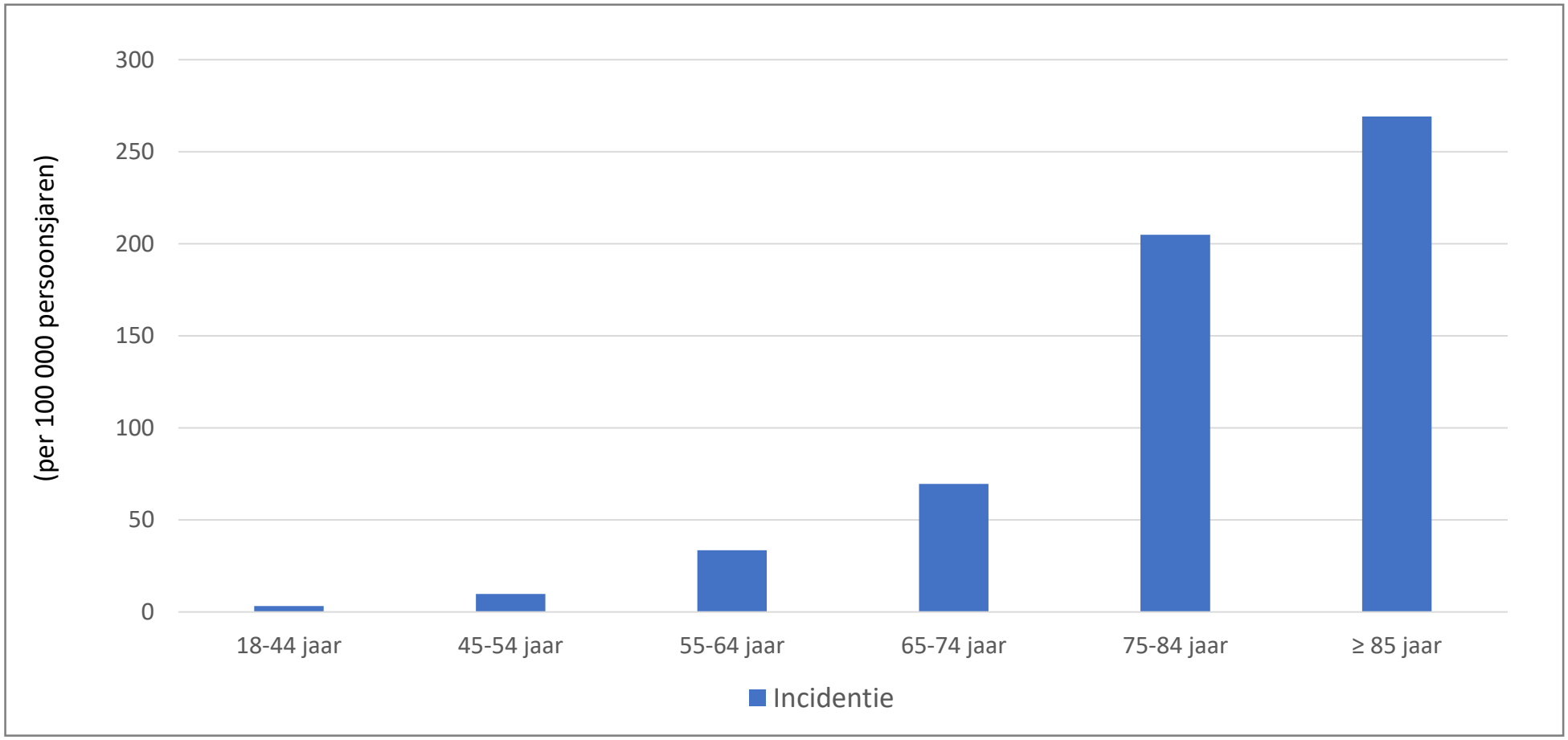
Table 9 **Risk factors for bleeding with OAC and antiplatelet therapy**

Non-modifiable	Potentially modifiable	Modifiable	Biomarkers
Age >65 years	Extreme frailty ± excessive risk of falls[a]	Hypertension/elevated SBP	GDF-15
Previous major bleeding	Anaemia	Concomitant antiplatelet/NSAID	Cystatin C/CKD-EPI
Severe renal impairment (on dialysis or renal transplant)	Reduced platelet count or function	Excessive alcohol intake	cTnT-hs
Severe hepatic dysfunction (cirrhosis)	Renal impairment with CrCl <60 mL/min	Non-adherence to OAC	von Willebrand factor (+ other coagulation markers)
Malignancy	VKA management strategy[b]	Hazardous hobbies/occupations	
Genetic factors (e.g. CYP 2C9 polymorphisms)		Bridging therapy with heparin	
Previous stroke, small-vessel disease, etc.		INR control (target 2.0 - 3.0), target TTR >70%[c]	
Diabetes mellitus		Appropriate choice of OAC and correct dosing[d]	
Cognitive impairment/dementia			

© ESC 2020

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation
Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498

Zijn intracraniale bloedingen typisch iets voor ouderen?



Schols AMR et al. Stroke 2014 Jan;45(1):268-70

Mevrouw Van Haaren

92 jaar, weduwe van voormalig HA in het dorp
Woont in een te groot huis met 4 dd thuiszorg
Huis staat vol snuisterijen en er liggen veel exotische tapijtjes (mw was erg reislustig)
Patiënte is al meerdere malen gevallen in huis: daardoor geen fracturen opgelopen, wel meerdere hematomen.
Wil geen rollator gebruiken (dat is voor oude mensen)
Bekend met DM, HF, HT, AF.
Gebruikt acenocoumarol
Mevrouw heeft veelal schommelende INR-waarden waarbij recidiverende epistaxis

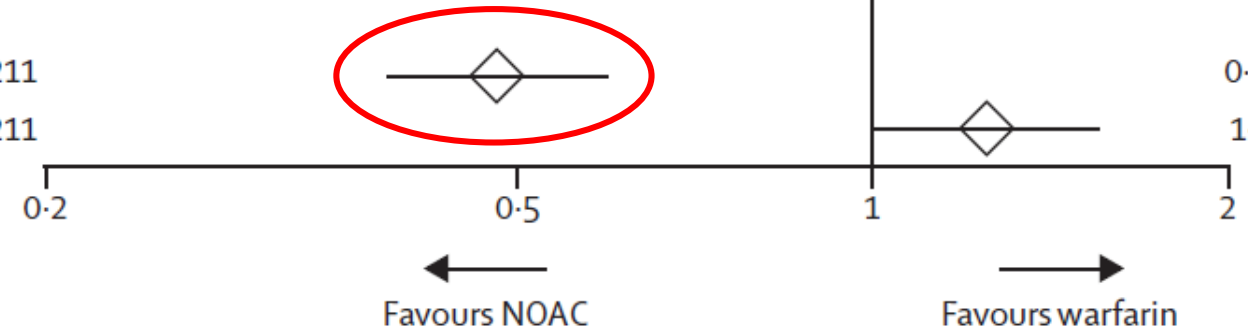
Mevrouw Van Haaren

Wat zou uw therapievoorstel zijn ?

1. Continueren VKA maar overzetten naar fenprocoumon
2. Overzetten naar ASA ivm lager bloedingsrisico
3. Overzetten op DOAC
4. Stop toch die antistolling: ze is 92 !!

…of zijn intracraniale bloedingen ook iets voor patiënten die met VKA worden behandeld?

	Pooled NOAC (events)	Pooled warfarin (events)	RR (95% CI)	p
Efficacy				
Ischaemic stroke	665/29 292	724/29 221	0·92 (0·83–1·02)	0·10
Haemorrhagic stroke	130/29 292	263/29 221	0·49 (0·38–0·64)	<0·0001
Myocardial infarction	413/29 292	432/29 221	0·97 (0·78–1·20)	0·77
All-cause mortality	2022/29 292	2245/29 221	0·90 (0·85–0·95)	0·0003
Safety				
Intracranial haemorrhage	204/29 287	425/29 211	0·48 (0·39–0·59)	<0·0001
Gastrointestinal bleeding	751/29 287	591/29 211	1·25 (1·01–1·55)	0·043



Ten opzichte van een VKA, halveren DOAC de kans op ernstige intracraniale bloedingen

Ruff CT e.a. Lancet 2014

Zijn er naast de verschillen tussen DOAC en VKA nog andere verschillen waar we rekening mee moeten houden?

De heer Visser Man 79 jaar

5 jaar geleden CVA doorgemaakt waarvan goed hersteld
Gebruikt nu clopidogrel en nu sprake van AF de novo
RR 140/90
Pols 110
Gewicht 85 kg
Klaring 71 ml/min

Vragen die u heeft

1. Wat is de CHA2DS2VASc score ?
2. Wat moet er gebeuren met de medicatie?
3. Welke antistolling? clopidogrel/ VKA /DOAC?
4. Welke DOAC en waarom?
5. Welke dosis

De heer Visser, 2 jaar later, 81 jaar

Opgenomen met rectaal bloedverlies: dit bleek een divertikelbloeding

Wat te doen met de antistolling medicatie ?

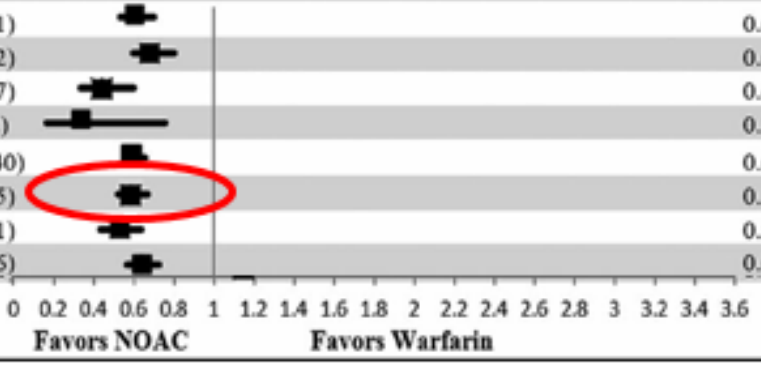
1. **Stoppen DOAC: geen antistolling meer**
2. **Over op VKA**
3. **Over op een andere DOAC**
4. **DOAC dosis aanpassen**
5. **Terug naar de Clopidogrel**

Gastro-intestinale bloedingen in *real-world data* in 80+'ers

In totaal 161.369 AF patiënten met leeftijd 80+'ers

APIXABAN

	NOAC	Warfarin	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
	No. of events (incidence per 100 person-years)			
Apixaban vs. Warfarin				
Stroke/SE	356 (1.80)	685 (2.71)	0.62 (0.54 - 0.70)	<0.001
Ischemic	286 (1.45)	486 (1.92)	0.69 (0.60 - 0.80)	<0.001
Hemorrhagic	62 (0.31)	170 (0.67)	0.45 (0.34 - 0.60)	<0.001
SE	<11 (0.05)	30 (0.12)	0.35 (0.17 - 0.76)	0.007
Major Bleeding	950 (4.83)	1,853 (7.40)	0.61 (0.56 - 0.66)	<0.001
GI Bleeding	454 (2.30)	897 (3.55)	0.59 (0.53 - 0.67)	<0.001
ICH	143 (0.72)	334 (1.31)	0.53 (0.44 - 0.64)	<0.001
Other Bleeding	411 (2.08)	749 (2.96)	0.65 (0.57 - 0.73)	<0.001



Vergeleken met VKA:

Apixaban: 39% minder ernstige bloedingen (NNT/jr 39)

41% minder ernstige GI bloedingen (NNT/jr 80)

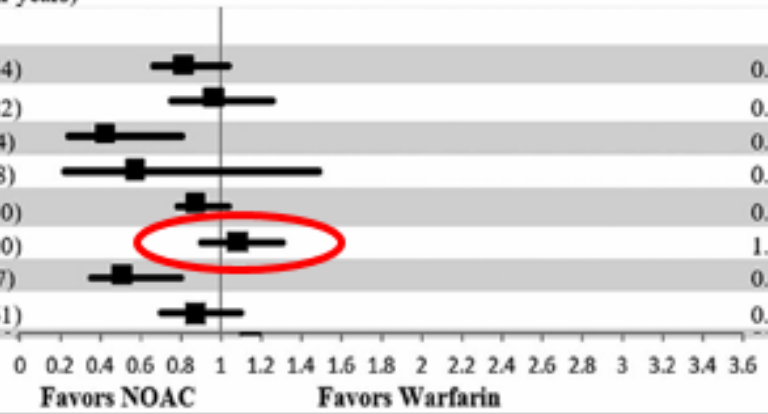
Deitelzweig S et al. J Am Geriatr Soc. 2020 Aug;68(8):E43-E49

Gastro-intestinale bloedingen in *real-world data* in 80+'ers

In totaal 161.369 AF patiënten met leeftijd 80+

DABIGATRAN

	NOAC	Warfarin	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
	No. of events (incidence per 100 person-years)			
Dabigatran vs. Warfarin				
Stroke/SE	139 (2.11)	172 (2.54)	0.83 (0.67 - 1.04)	0.113
Ischemic	116 (1.76)	123 (1.82)	0.98 (0.76 - 1.26)	0.843
Hemorrhagic	16 (0.24)	37 (0.54)	0.45 (0.25 - 0.81)	0.008
SE	<11 (0.11)	12 (0.18)	0.59 (0.23 - 1.49)	0.263
Major Bleeding	382 (5.84)	435 (6.50)	0.90 (0.79 - 1.04)	0.148
GI Bleeding	229 (3.48)	216 (3.20)	1.09 (0.91 - 1.31)	0.362
ICH	38 (0.57)	73 (1.07)	0.54 (0.36 - 0.80)	0.002
Other Bleeding	151 (2.29)	176 (2.61)	0.88 (0.71 - 1.10)	0.266



Vergeleken met VKA:

Dabigatran: 10% minder ernstige bloedingen (n.s.)
9% meer ernstige GI bloedingen (n.s.)

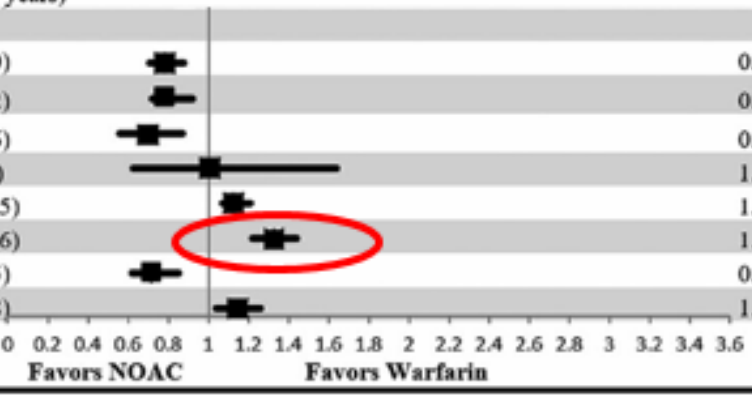
Deitelzweig S et al. J Am Geriatr Soc. 2020 Aug;68(8):E43-E49

Gastro-intestinale bloedingen in *real-world data* in 80+'ers

In totaal 161.369 AF patiënten met leeftijd 80+

RIVAROXABAN

	NOAC	Warfarin	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
	No. of events (incidence per 100 person-years)			
Rivaroxaban vs. Warfarin				
Stroke/SE	594 (2.15)	786 (2.70)	0.79 (0.71 - 0.88)	<0.001
Ischemic	435 (1.57)	560 (1.92)	0.81 (0.72 - 0.92)	0.001
Hemorrhagic	129 (0.46)	195 (0.66)	0.70 (0.56 - 0.87)	0.001
SE	33 (0.12)	34 (0.12)	1.02 (0.63 - 1.64)	0.953
Major Bleeding	2,215 (8.11)	2,035 (7.05)	1.14 (1.07 - 1.21)	<0.001
GI Bleeding	1,270 (4.62)	1,006 (3.46)	1.32 (1.22 - 1.44)	<0.001
ICH	251 (0.91)	366 (1.25)	0.72 (0.62 - 0.85)	<0.001
Other Bleeding	888 (3.22)	810 (2.78)	1.15 (1.04 - 1.26)	0.005



Vergeleken met VKA:

Rivaroxaban: 14% meer ernstige bloedingen NNH/jr 94

32% meer ernstige GI bloedingen NNH/jr 86

Deitelzweig S et al. J Am Geriatr Soc. 2020 Aug;68(8):E43-E49

Maar wat moet de huisarts hiermee?

Conclusies

1. Het risico op een beroerte stijgt met de leeftijd en met toenemende mate van comorbiditeit
2. Hoge leeftijd of veel comorbiditeit is geen reden om patiënten antistolling te onthouden
3. Het bijkomend risico op bloedingen door antistolling verschilt tussen DOAC en VKA
4. Een bloeding heeft vaak een reversibele oorzaak en nadien heeft herstarten van antistolling vaak de voorkeur

Back-up slide

Extra info – *back up slides*

Back-up slide

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Frailty and Clinical Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Older Adults With Atrial Fibrillation

A Cohort Study

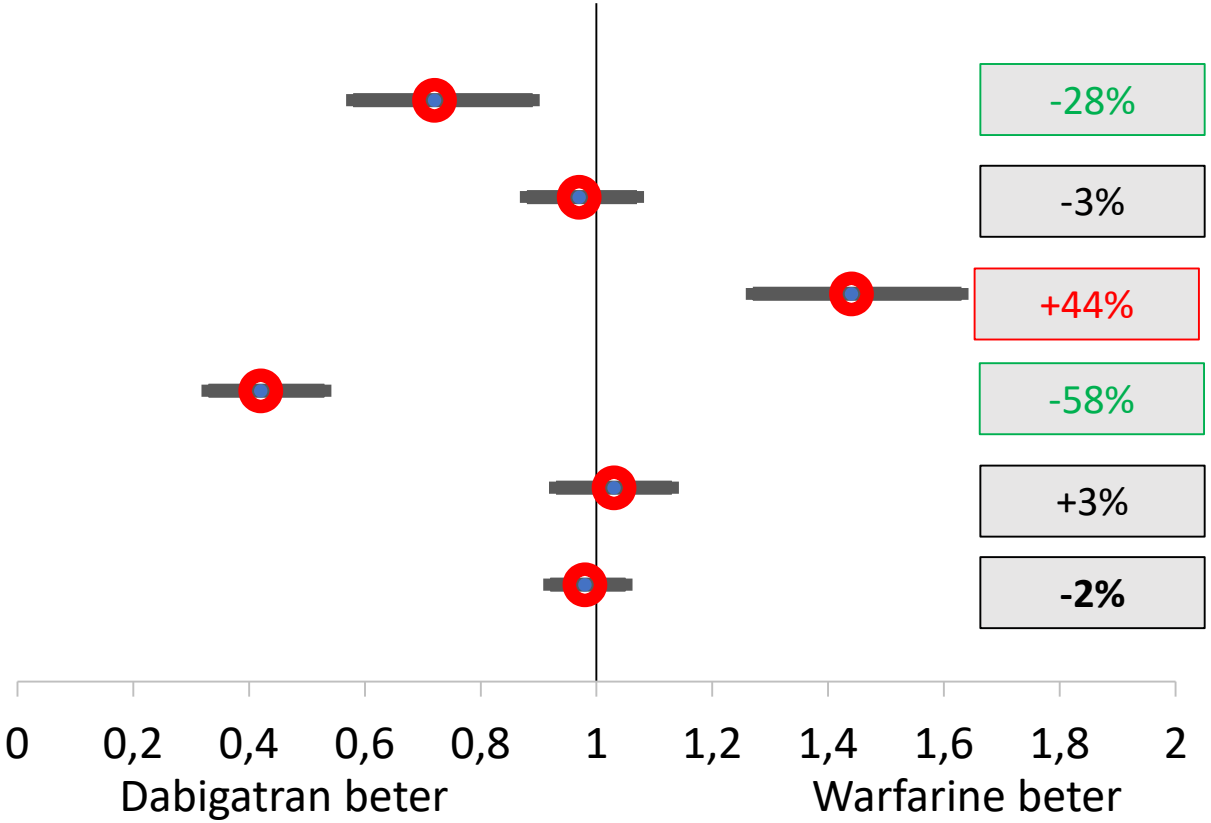
Dae Hyun Kim, MD, MPH, ScD; Ajinkya Pawar, PhD; Joshua J. Gagne, PharmD, ScD; Lily G. Bessette, BS; Hemin Lee, MD, MPH; Robert J. Glynn, ScD, PhD; and Sebastian Schneeweiss, MD, ScD

Kim DH et al. Ann Intern Med. 2021 July doi:10.7326/M20-7141

Back-up slide

RWD data dabigatran vs VKA op verschillende eindpunten

79.365 patiënten met dabigatran gematcht aan 79.365 patiënten met warfarine



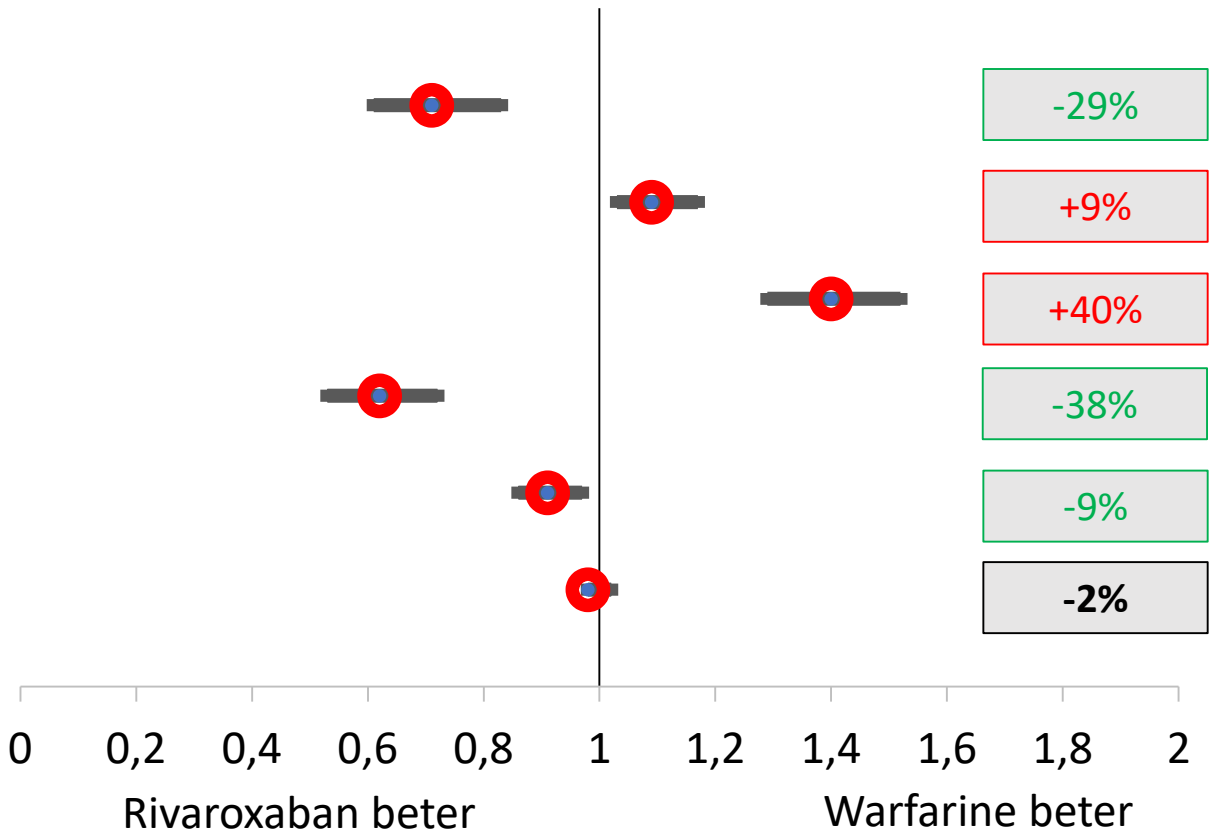
		HR [95% CI]	NNT
Ischemische beroerte	-28%	0,72 [0,58-0,89]	476
Grote bloeding	-3%	0,97 [0,88-1,07]	588
- Grote GI bloeding	+44%	1,44 [1,27-1,63]	-159
- Intracraniale bloeding	-58%	0,42 [0,33-0,53]	204
Sterfte	+3%	1,03 [0,93-1,13]	2500
Samengesteld eindpunt	**-2%**	**0,98 [0,92-1,05]**	455

Grafiek gebaseerd op analyse US Medicare Database
Kim DH et al. Ann Intern Med. 2021 July doi:10.7326/M20-7141

Back-up slide

RWD data rivaroxaban vs VKA op verschillende eindpunten

137.972 patiënten met rivaroxaban gematcht aan 137.972 patiënten met warfarine[1]



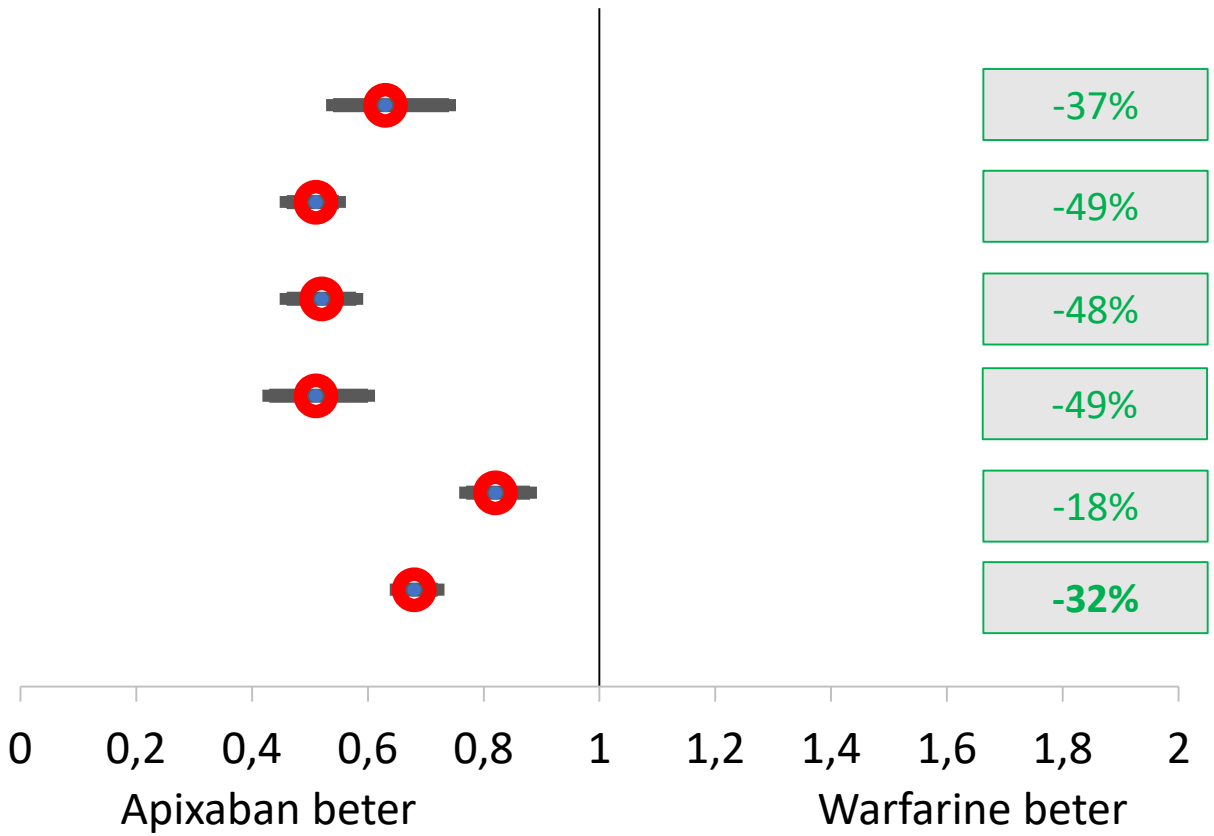
		HR [95% CI]	NNT
Ischemische beroerte	-29%	0,71 [0,61-0,83]	385
Grote bloeding	+9%	1,09 [1,03-1,17]	-714
- Grote GI bloeding	+40%	1,40 [1,29-1,52]	-161
- Intracraniale bloeding	-38%	0,62 [0,53-0,72]	278
Sterfte	-9%	0,91 [0,86-0,97]	175
Samengesteld eindpunt	**-2%**	**0,98 [0,94-1,02]**	169

Grafiek gebaseerd op analyse US Medicare Database
Kim DH et al. Ann Intern Med. 2021 July doi:10.7326/M20-7141

Back-up slide

RWD data apixaban vs VKA op verschillende eindpunten

109.369 patiënten met apixaban gematcht aan 109.369 patiënten met warfarine[1]



		HR [95% CI]	NNT
Ischemische beroerte	-37%	0,63 [0,54-0,74]	250
Grote bloeding	-49%	0,51 [0,46-0,55]	52
- Grote GI bloeding	-48%	0,52 [0,46-0,58]	94
- Intracraniale bloeding	-49%	0,51 [0,43-0,60]	196
Sterfte	-18%	0,82 [0,77-0,88]	97
Samengesteld eindpunt	**-32%**	**0,68 [0,65-0,72]**	32

Grafiek gebaseerd op analyse US Medicare Database
Kim DH et al. Ann Intern Med. 2021 July doi:10.7326/M20-7141