

PRO

De afwachtende houding t.o.v. NOACs in Nederland schaadt patiënten

Prof. dr. Saskia Middeldorp, internist
Afdeling Vasculaire Geneeskunde
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam



Wat zegt de NHG standaard over antistolling?

M79

- De voc
tov NC
1. Jare
 2. Gee
en v
 3. Voo
com

Keuze tussen cumarinederivaten en NOAC's

Bij een indicatie voor orale anticoagulantia gaat de voorkeur uit naar cumarinederivaten. De reden hiervoor is dat met cumarinederivaten jarenlange ervaring is opgedaan, terwijl er nog geen gegevens beschikbaar zijn over de effectiviteit en veiligheid van NOAC's op de lange termijn, vooral bij gebruik door patiënten met multipale comorbiditeit in de huisartsenpraktijk. Patiënten voor wie regelmatige controles door een trombosedienst belastend zijn, kunnen baat hebben bij zelfcontrole van hun INR-waarden.³⁹

Overweeg NOAC's alleen, indien aan *alle* vol-

VKA)

ectiviteit

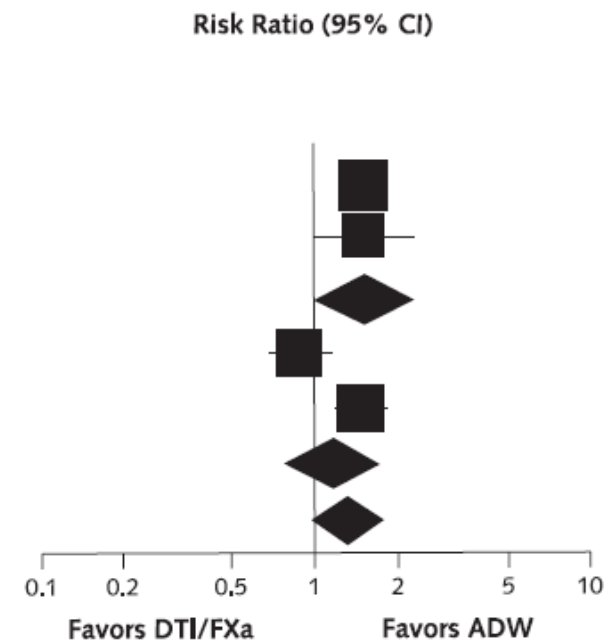
Waarom de afwachtende houding t.o.v. NOACs patiënten schaadt

1. Met een NOAC bloedt men minder vaak
2. Met een NOAC bloedt men minder erg
3. Trial patiënten hebben ook veel comorbiditeit
4. Complicaties bij VKA, Nederlandse situatie
5. Het gaat goed met NOACs, ook in de echte wereld

1. Aantal bloedingen

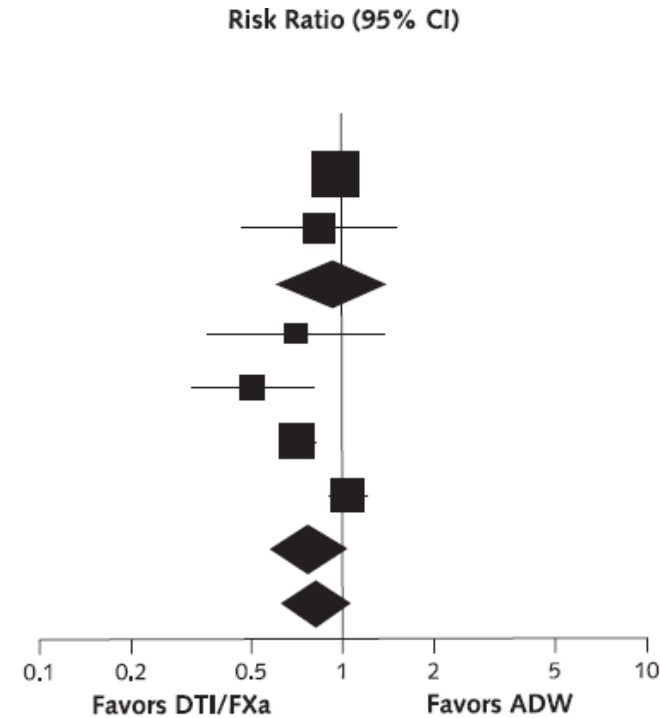
Gastrointestinal bleeding in NOAC trials

Study, Year (Reference)	Events/Total, n/N		Risk Ratio	Lower Limit	Upper Limit
	DTI/FXa	Warfarin			
Gastrointestinal bleeding					
Connolly et al, 2009 (32)	223/6076	148/6022	1.49	1.22	1.83
Schulman et al, 2009 (35)	53/1273	35/1266	1.51	0.99	2.29
DTI			1.50	0.99	2.28
Granger et al, 2011 (33)	105/9088	119/9052	0.88	0.68	1.14
Patel et al, 2011 (34)	224/7111	154/7125	1.46	1.19	1.78
FXa			1.14	0.77	1.70
Total			1.30	0.97	1.73

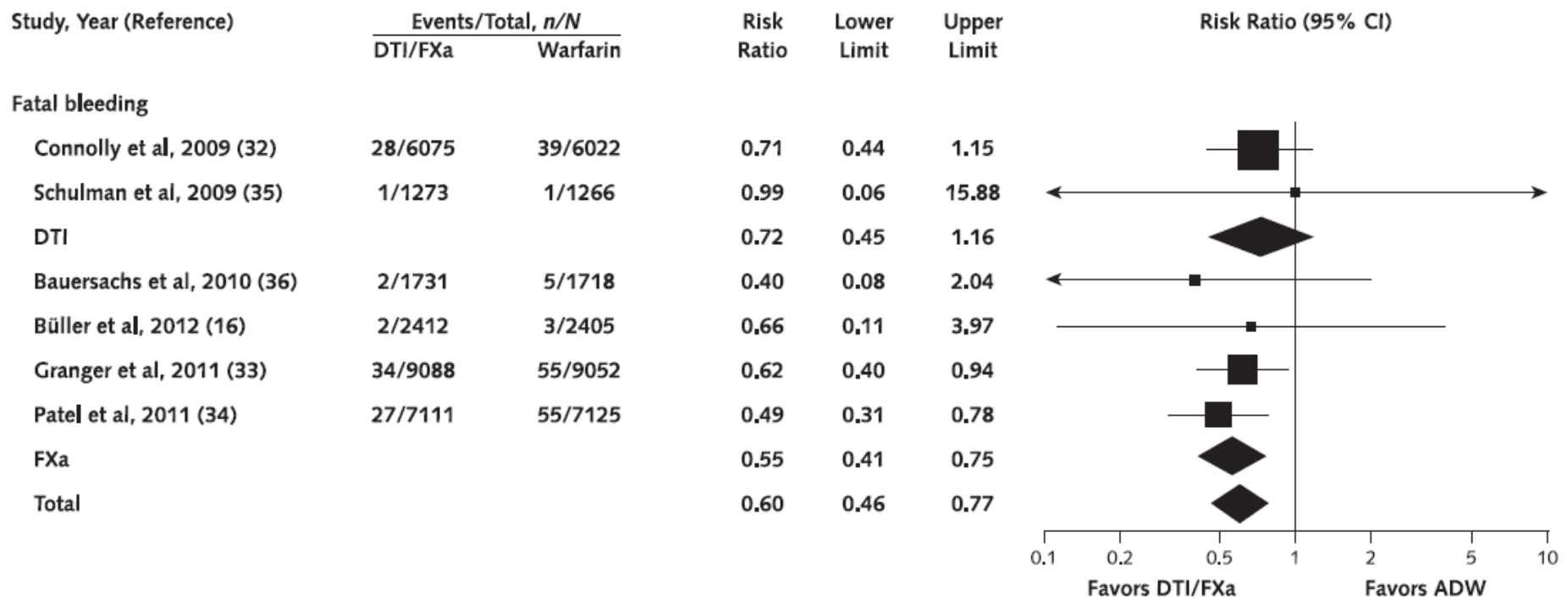


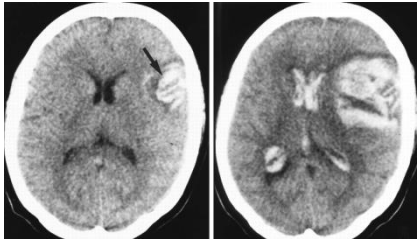
Major bleeding in NOAC trials

Study, Year (Reference)	Events/Total, n/N		Risk Ratio	Lower Limit	Upper Limit
	DTI/FXa	Warfarin			
Major bleeding					
Connolly et al, 2009 (32)	399/6076	421/6022	0.94	0.82	1.07
Schulman et al, 2009 (35)	20/1273	24/1266	0.83	0.46	1.49
DTI			0.90	0.60	1.37
Bauersachs et al, 2010 (36)	14/1731	20/1718	0.69	0.35	1.37
Büller et al, 2012 (16)	26/2412	52/2405	0.50	0.31	0.80
Granger et al, 2011 (33)	327/9088	462/9052	0.70	0.61	0.81
Patel et al, 2011 (34)	395/7111	386/7125	1.03	0.89	1.18
FXa			0.75	0.56	1.00
Total			0.80	0.63	1.01

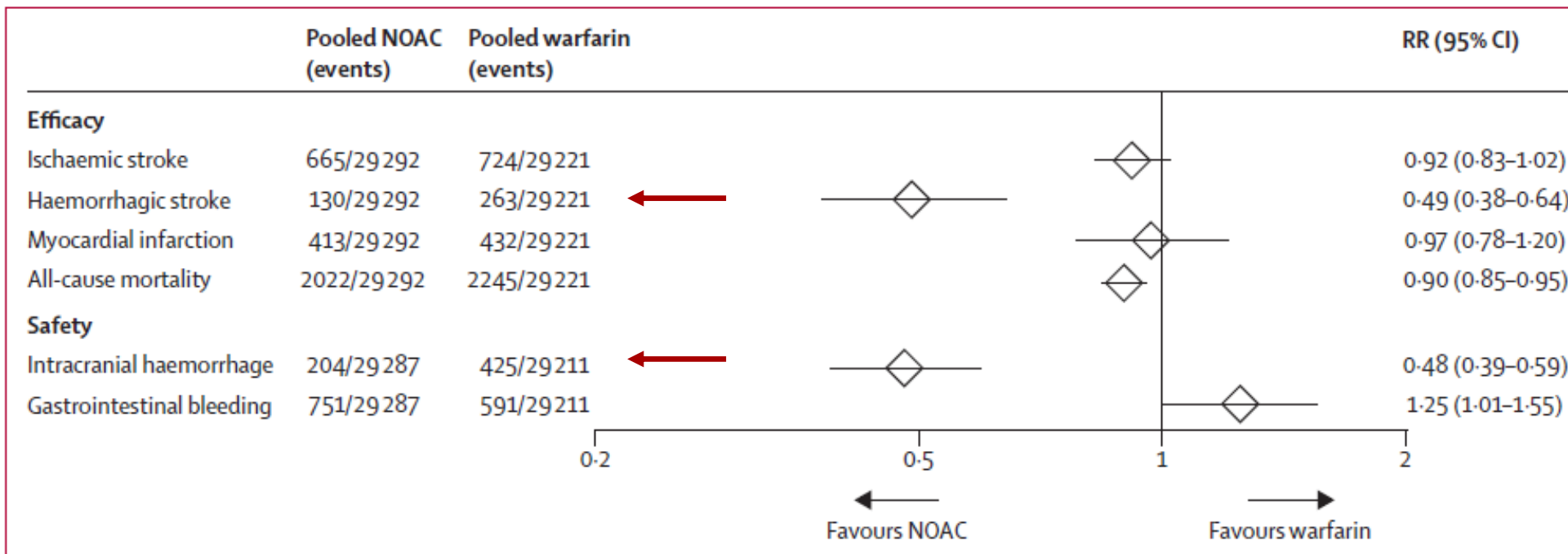


Fatal bleeding in NOAC trials





Intracraniële bloedingen (ICH)



- Intracraniële bloedingen 0.7% vs 1.5%
- Mediane followup duur 2.2 jaar
- NNT 132



340.000
mensen
een NOAC
ipv VKA →
2720
minder
ICH



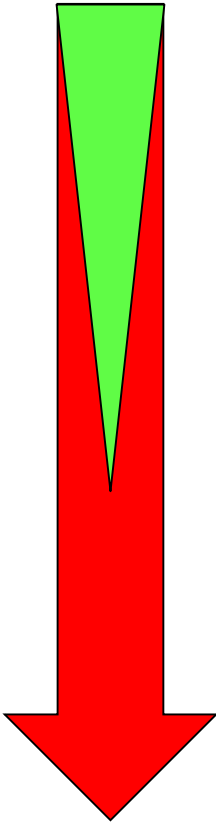
2. Ernst bloedingen

Uitkomst van een NOAC bloeding

(ARISTOTLE studie: apixaban vs. VKA, N=18.140)

	Apixaban	VKA	RR (95% CI)
Ernstige bloedingen	327 (3.6%)	462 (5.1%)	0.71 (0.61-0.81)
Mortaliteit (alle ernstige bloedingen)	11.0%	15.4%	0.72 (0.49-1.04)
Extracraniële ernstige bloedingen	275	340	
- bloedtransfusie gegeven	49.8%	55.3%	0.90 (0.77-1.05)
- interventie om bloeding te stoppen	36.4%	40.0%	0.91 (0.74-1.11)
- hemodynamisch gecompromitteerd	14.6%	16.8%	0.87 (0.60-1.26)

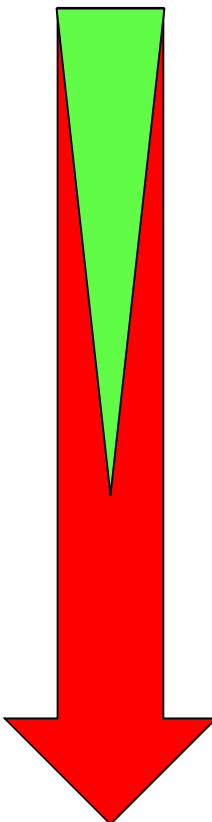
Clinical presentation of major bleeding in the EINSTEIN studies



	VKA		Rivaroxaban	
Category 1	23%	65%	40%	82%
Category 2	43%		42%	
Category 3	33%		16%	
Category 4	3%		2%	
		36%		18%

$P = 0.04$

Clinical course of major bleeding in the EINSTEIN studies

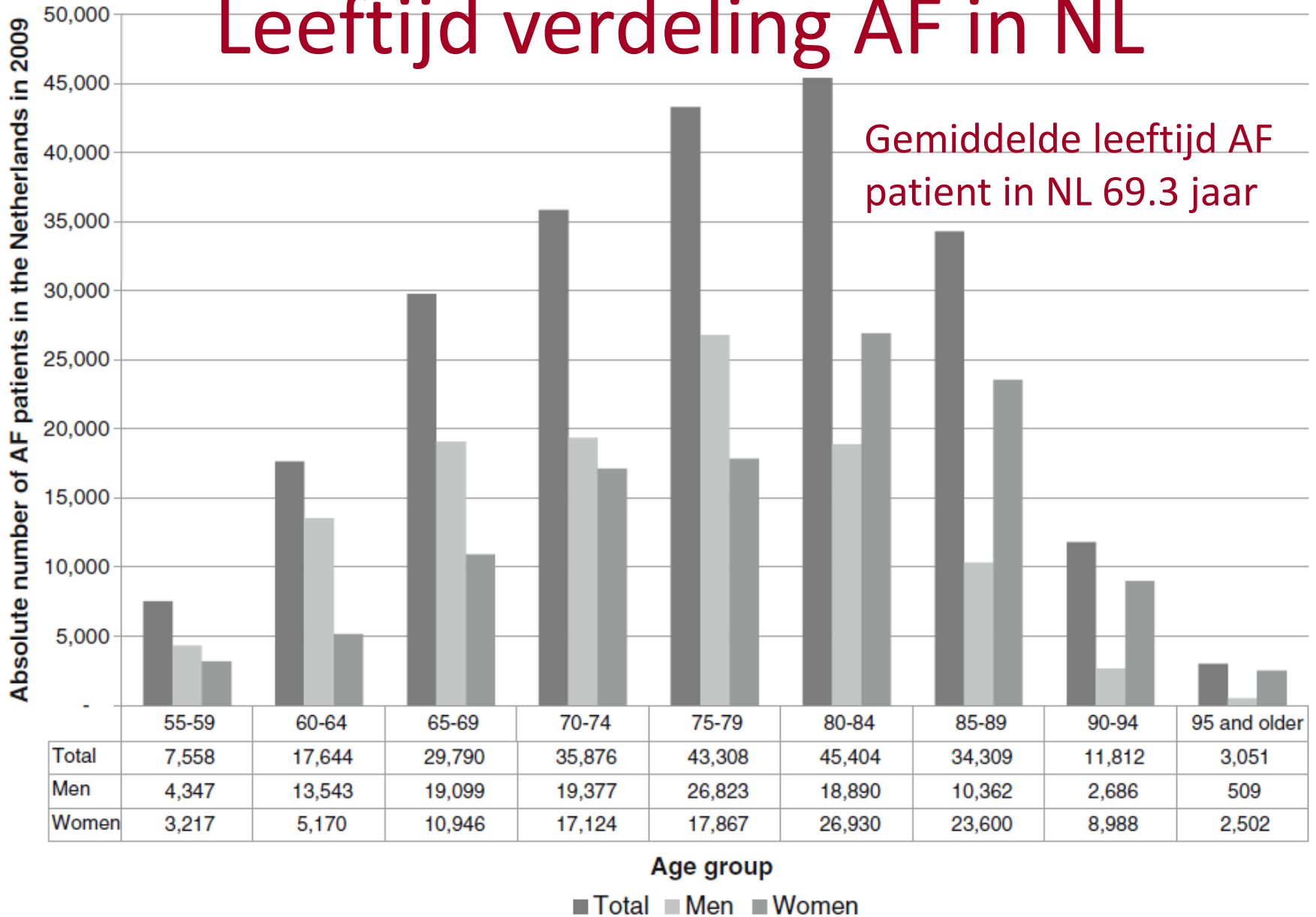


	VKA		Rivaroxaban	
Category 1	27%		38%	
Category 2	42%		42%	
Category 3	22%	68%	11%	80%
Category 4	10%		32%	
				20%

$P = 0.66$

3. Trial patiënten ook
veel comorbiditeit

Leeftijd verdeling AF in NL



Comorbidity in the AF trials

	NOAC	VKA
Mean age, y	71.6	71.5
> 75 years	38%	38%
Women	38%	37%
Average CHADS2	2.6 (1.0)	2.6 (1.0)
CHADS2 3-6	48%	50%
Previous stroke/TIA	29%	30%
Heart failure	46%	47%
Diabetes	31%	31%
Hypertension	88%	88%
Creatinine clearance 50-80	45%	45%
Creatinine clearance <50	19%	19%
Aspirin use	34%	34%
TTR, mean individual, %	n.a.	65 (51-76)

4. Complicaties met VKA, ook in Nederland

VKA in de echte wereld




Annals of Internal Medicine

ARTICLE

Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults

Daniel S. Budnitz, MD, MPH; Nadine Shehab, PharmD; Scott R. Kegler, PhD; and Chesley L. Richards, MD, MPH

Most commonly implicated medications‡

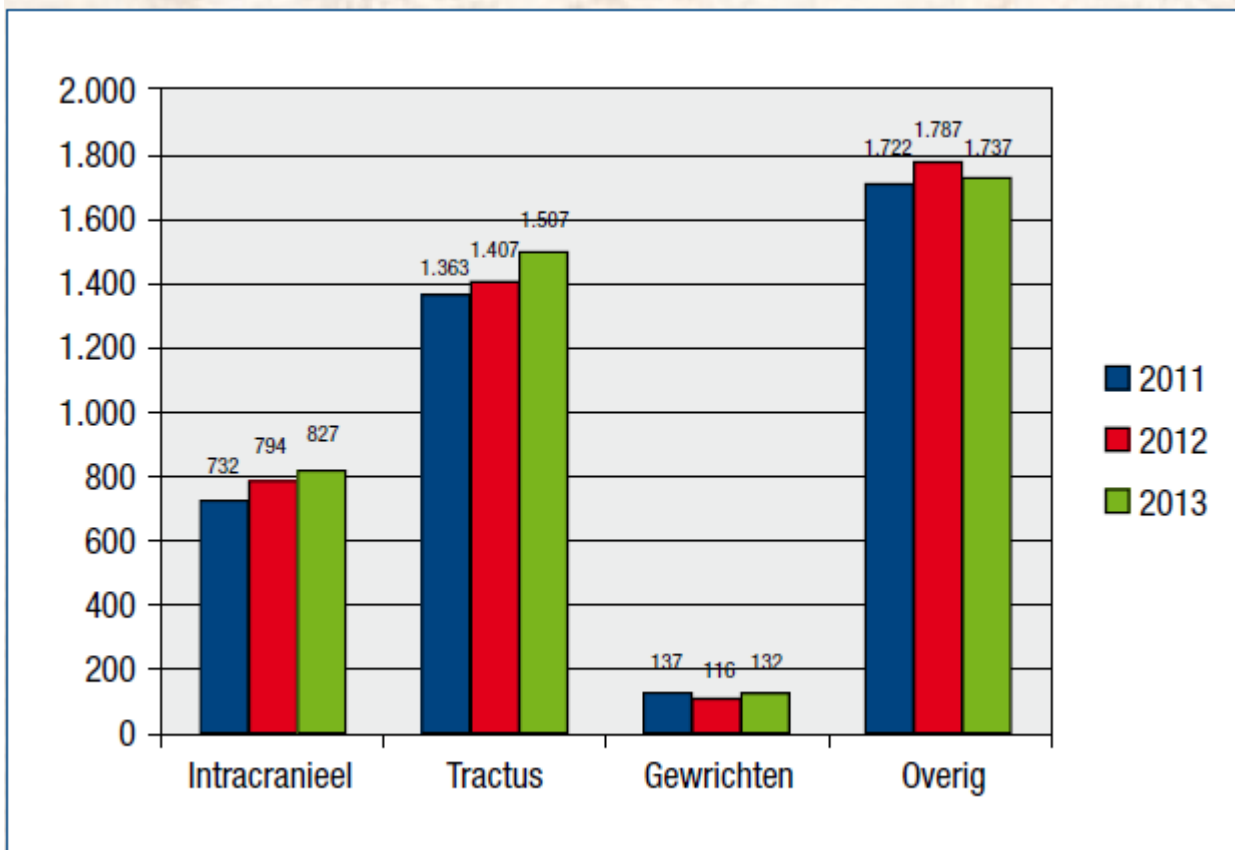
 Warfarin	854	17.3 (12.7–21.9)
Insulin	616	13.0 (9.4–16.6)
 Aspirin	232	5.7 (3.3–8.2)
 Clopidogrel	173	4.7 (1.5–7.9)§
Digoxin	130	3.2 (1.6–4.7)
Metformin	103	2.3 (1.4–3.2)
Glyburide	98	2.2 (0.9–3.5)
Acetaminophen–hydrocodone	76	1.7 (1.0–2.5)
Phenytoin	78	1.5 (0.8–2.3)
Glipizide	57	1.5 (0.8–2.1)

Are we doing much better in the Netherlands?

- HARM study shows similar results as US data on hospital admissions
- Cohort study Trombosedienst (1988)
 - All bleeding 16.5%/year
 - Major bleeding 2.7%/year
 - Intracranial 0.62%
 - Fatal 0.65%

Recente cijfers uit Nederland

- Ernstige bloedingen 1.2% per behandeljaar
- Intracranieel 0.3% per behandeljaar



55 TDs

- 8 TD melden 0 intracranieële bloedingen
- 6 TD 0.6-0.8% per behandeljaar

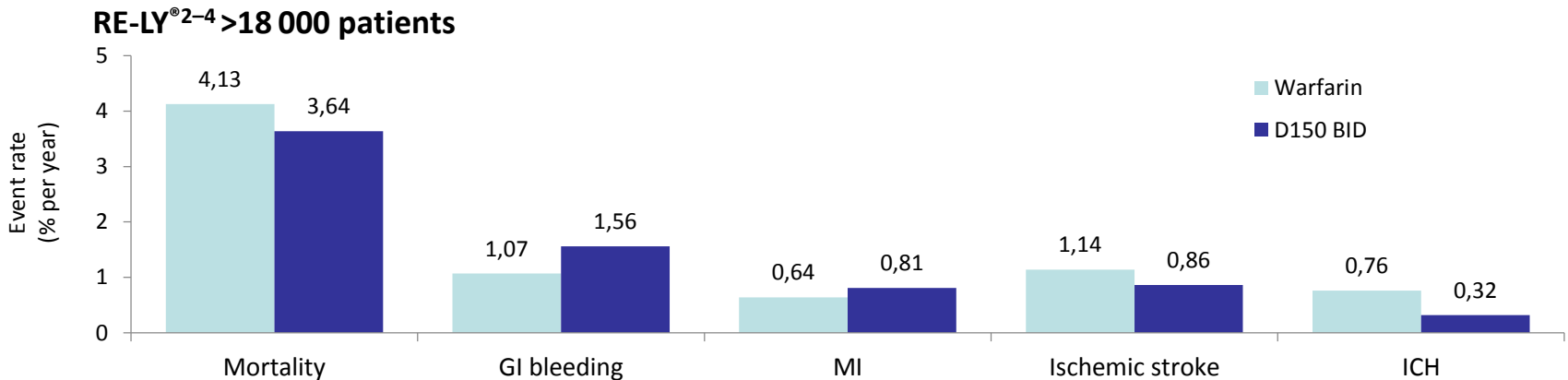
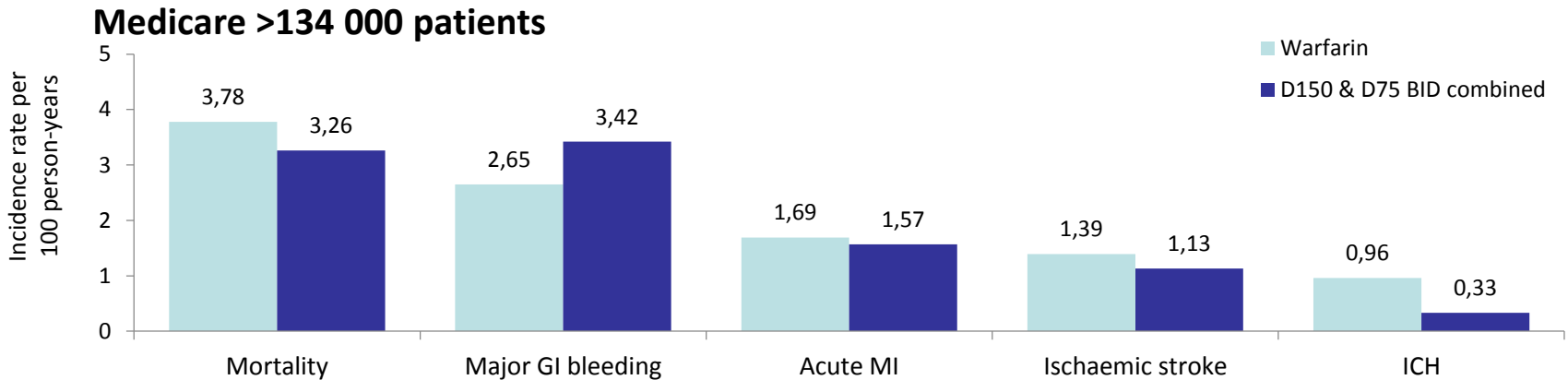
“Sprake van onderrapportage”

5. Het gaat goed met
NOACs (ook in de echte
wereld)

Data uit de echte wereld bevestigen trial bevindingen

- Danish nationwide registry
 - About 4000 dabigatran (110 & 150 mg BID) and about 9000 warfarin patients
- Dresden NOAC registry
 - 1776 Rivaroxaban patients
 - 3.1 major bleeding /100 pt yr
 - 5% case fatality rate of major bleeds (lower than reported for VKA)

Independent FDA analysis in clinical practice confirms trial data



In the USA, the licensed doses for dabigatran etexilate are 150 mg BID and 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular AF

Caveats

- Goed voorschrijven
 - Leidraad NOACs Orde van Medisch Specialisten
 - Landelijke Standaard Ketenzorg Anstolling
- Therapietrouw
 - Korte halfwaardetijd
- Intercurrente ziekte en comorbiditeit

DUS

Waarom terughoudendheid tov

M79 NOACs patiënten schaadt

1. Met een NOACs minder en minder ernstige bloedingen, ook in de echte wereld
2. Jarenlange ervaring VKA → **en die is niet goed**
3. Geen lange termijn data bekend mbt effectiviteit en veiligheid NOACs → **140.000 real life patients -wanneer is evidence voldoende?**
4. Vooral bij gebruik door patiënten met comorbiditeit in de huisartsenpraktijk → **De trialdeelnemers zijn van vlees en bloed**