



PREVENTIE THROMBO- EMBOLIGEEN RISICO

SYMPOSIUM GERIATRIE 2021

DR. W. JANSSENS, DIENST GERIATRIE, UZ GENT

PRIMAIRE PREVENTIE MET ASPIRINE




▶ Stopcriteria:


- ▶ ASA > 80mg/d: verhoogd risico op bloedingen, niet bewezen effectief
- ▶ ASA + VKA/NOAC bij VKF (tenzij recente coronaire stentplaatsing < 12m): geen extra voordeel, verhoogd risico op bloedingen
- ▶ ASA + VKA/NOAC bij stabiele coronaire, cerebrovasculaire of perifere arteriële symptomen: geen extra voordeel
- ▶ Combinatie ASA + clodipogrel + VKA/NOAC > 1-6m: verhoogd risico op bloedingen



▶ ASPREE trial (N Engl J Med, 2018):


- ▶ Dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij 70 plussers zonder voorafgaand cardiovasculair lijden, dementie of invaliderende aandoeningen
- ▶ Na een gemiddelde follow-up van 4,7 jaar zag men geen verschil tussen acetylsalicylzuur (100 mg/d) en placebo op het samengestelde primaire eindpunt (mortaliteit, dementie en invaliderende aandoeningen).
- ▶ Ook de cardiovasculaire morbiditeit werd niet beïnvloed door de acetylsalicylzuurbehandeling.
- ▶ De incidentie van majeure bloedingen (vnl GI en intracranieel) significant hoger in de acetylsalicylzuurgroep dan in de placebogroep

- 
- ▶ ASPREE trial (N Engl J Med, 2018):
 - ▶ Vnl gezonde ouderen (= doelpubliek voor primaire preventie)
 - ▶ Vergelijkbaar met resultaten van een meta-analyse van 8 trials over primaire preventie (vnl patiënten <70j) (Ann Intern Med 2016):
 - ▶ 17% lager risico op niet-fataal myocardinfarct
 - ▶ 14% lager risico op CVA
 - ▶ Hoger risico op ernstige bloeding

- 
- ▶ Guidelines: beperkte evidentie voor het gebruik van ASA in primaire preventie van cardiovasculair lijden bij ouderen:
 - ▶ VS: Ann Intern Med 2016
 - ▶ Europa: Eur Heart J 2016
 - ▶ Australië: Med J Aust 2013



*THROMBO-EMBOLIGEEN RISICO BIJ
PATIËNTEN MET
VOORKAMERFIBRILLATIE*


- 
- ▶ Prevalentie van VKF neemt toe met de leeftijd
 - ▶ Orale anticoagulantia essentieel om het thrombo-emboligeeen risico te verlagen
 - ▶ VKA (vitamine K-antagonisten):
 - Acenocoumarol (Sintrom®)
 - Fenprocouman (Marcoumar®)
 - Warfarine (Marevan®)
 - ▶ NOAC (direct werkende orale antlcoagulantia):
 - ▶ Specifieke inhibitoren van factor Xa:
 - ▶ Apixaban (Eliquis®)
 - ▶ Edoxaban (Lixiana®)
 - ▶ Rivaroxaban (Xarelto®)
 - ▶ Trombine-inhibitor:
 - ▶ Dabigatran (Pradaxa®)



- ▶ 4 grote fase 3 randomized controlled trials:

- ▶ RE-LY trial voor dabigatran (Connolly et al, 2009)
- ▶ ROCKET AF trial voor rivaroxaban (Patel et al, 2011)
- ▶ AROSTOTLE trial voor apixaban (Granger et al, 2011)
- ▶ ENGAGE AF-TIMI 48 trial voor edoxaban (Giugliano et al, 2013)


→ *NOAC zijn op zijn minst non-inferieur voor preventie van stroke en voor het bloedingsrisico tov VKA*

- 
- ▶ Kwetsbare patiëntengroep: bezorgdheden omtrent effectiviteit en veiligheid van NOAC in real-life
 - ▶ NOAC vaak te weinig gebruikt of ondergedoseerd, owv:
 - ▶ Risico op intracraniële bloeding tgv val
 - ▶ Dementie
 - ▶ Polyfarmacie, drug-drug interacties
 - ▶ Achteruitgang nierfunctie
 - ▶ Co-morbiditeiten
 - ▶ Frailty
- terecht???

Leeftijd


(Grymonprez M et al, Front Pharmacol, 2020)


- ▶ Vergelijkbaar risico op CVA en overlijden met gereduceerde dosis NOAC vs warfarine (VKF, ≥ 75 j)
- ▶ Significant lager risico op CVA en overlijden met standaard dosis NOAC
- ▶ Significant lager risico op intracraniële bloeding en een vergelijkbaar risico op majeure bloeding, voor zowel gereduceerde als standaard dosis NOAC
- ▶ Vergelijkbaar tot significant hoger risico op GI bloeding, voor zowel gereduceerde als standaard dosis NOAC (mogelijks te wijten aan verschillen in veiligheidsprofielen van NOAC's) → verhoogd risico voor dabigatran en rivaroxaban, lager risico voor apixaban en edoxaban (post-hoc analyses van RCT's)

- 
- ▶ Meta-analyse (6 post-hoc analyses van RCT's en 6 observationele studies):
 - ▶ Significant lager risico op CVA en overlijden (alle oorzaken) voor NOAC's ivm VKA (VKF, ≥ 75 j)
 - ▶ Risico op majeure bloeding vergelijkbaar
 - ▶ Vergelijkbaar risico voor dabigatran en rivaroxaban
 - ▶ Significant lager risico voor apixaban en edoxaban
 - ▶ NOAC vs VKA: superieure effectiviteit en een non-inferieur veiligheidsprofiel

Multi-morbiditeit (Grymonprez M et al, Front Pharmacol, 2020)

- ▶ Enkel post-hoc analyse van de Aristotle trial: apixaban bij VKF:
 - ▶ 3-5 co-morbiditeiten:
 - ▶ Significant lager risico op CVA en majeure bloeding vs warfarine
 - ▶ Vergelijkbaar mortaliteitsrisico
 - ▶ ≥ 6 co-morbiditeiten:
 - ▶ Vergelijkbare risico's

- 
- ▶ Observationele studies: NOAC vs warfarine:
 - ▶ Vergelijkbaar tot significant lager risico op CVA en mortaliteit
 - ▶ Significant lager risico op intracraniële bloeding
 - ▶ Apixaban en dabigatran: vergelijkbaar tot significant lager risico op majeure bloeding en GI bloeding
 - ▶ Rivaroxaban: vergelijkbaar tot significant hoger risico op majeure bloeding en GI bloeding

- 
- ▶ Mogelijks slechter veiligheidsprofiel van rivaroxaban tov non-inferieur tot superieur veiligheidsprofiel van apixaban en dabigatran in patiënten met VKF en multi-morbiditeit
 - ▶ Vergelijkbaar tot significant lager risico op CVA en mortaliteit
 - ▶ Significant lager risico op intracraniële bloeding
 - ▶ Apixaban en dabigatran: vergelijkbaar tot significant lager risico op majeure bloeding en GI bloeding
 - ▶ Rivaroxaban: vergelijkbaar tot significant hoger risico op majeure bloeding en GI bloeding

Diabetes


(Patti G et al, Diabetes Metab Res Rev, 2017)

- ▶ Meta-analyse van 4 gerandomiseerde fase III trials
- ▶ 18134 ptn met diabetes vs 40454 ptn zonder diabetes
- ▶ Ondersteunt de werkzaamheid en veiligheid van NOAC vs warfarine in diabetici:
 - ▶ Reductie van risico op CVA (ivm warfarine) voor diabetici en non-diabetici
 - ▶ Geen interactie tussen diabetes-status en voordelen van NOAC wat betreft CVA, majeure bloeding, intracraniële bloeding

Polyfarmacie

(Grymonprez M et al, Front Pharmacol, 2020)

- ▶ Post-hoc analyse van 2 RCT's
- ▶ Vergelijkbaar risico op CVA en overlijden van apixaban en rivaroxaban vs warfarine
- ▶ Apixaban: significant lager risico op intracraniële bloeding en vergelijkbaar risico op GI bloeding vs warfarine
- ▶ Rivaroxaban: vergelijkbaar risico op intracraniële bloeding vs warfarine

- 
- ▶ Apixaban: afgezwakt veiligheidsvoordeel bij toenemend aantal medicaties (≥ 9 vs 6-8):
 - ▶ 6-8: significant lager risico op majeure bloeding
 - ▶ ≥ 9 : vergelijkbaar risico op majeure bloeding
 - ▶ Rivaroxaban: beter veiligheidsvoordeel bij hoger aantal medicaties (≥ 10 vs 5-9):
 - ▶ 5-9: significant hoger risico op majeure bloeding
 - ▶ ≥ 10 : vergelijkbaar risico op majeure bloeding
 - ▶ Vergelijkbare werkzaamheid van apixaban en rivaroxaban vs warfarine
 - ▶ Non-inferieure tot superieure veiligheid van apixaban vs warfarine
 - ▶ Non-inferieure tot inferieure veiligheid van rivaroxaban vs warfarine

Verhoogd valrisico

(Grymonprez M et al, Front Pharmacol, 2020)

- ▶ Patiënten met VKF en hoog valrisico hebben voordeel bij anticoagulatie ondanks risico op intracraniële bloeding
- ▶ Slechts bestudeerd in 2 secundaire analyses van RCT's, beiden sterk underpowered
- ▶ Apixaban:
 - ▶ Bij VKF en ≥ 1 val in het voorbije jaar
 - ▶ Significant lager risico op intracraniële bloeding vs warfarine
 - ▶ Vergelijkbaar risico op CVA, majeure bloeding of overlijden
- ▶ Edoxaban:
 - ▶ Significant lager risico op intracraniële bloeding vs warfarine
 - ▶ Vergelijkbaar risico op CVA, majeure of GI bloeding of overlijden

Frailty

(Grymonprez M et al, Front Pharmacol, 2020)

- ▶ Geen specifieke gegevens over frailty in 4 RCT's; patiënten met levensverwachting van < 1-2 jaar werden geëxcludeerd
- ▶ Beperkte observationele data
- ▶ Effectiviteit en veiligheid van NOAC's consistent in oudere patiënten met VKF
- ▶ Apixaban: meest gunstig benefit-risk profiel
- ▶ Meer studies nodig (zeker voor edoxaban)

Dementie

(Grymonprez M et al, Front Pharmacol, 2020)

- ▶ Beperkte gegevens
- ▶ Geen gerandomiseerde data gezien dementie exclusie criterium in RCT's
- ▶ Beperkte observationele data
- ▶ Voordeel van verder zetten van orale anticoagulatie (warfarine) bij patiënten met VKF en ≥ 90 jaar: lager risico op trombo-embolische eventen en overlijden vs niet-ontstolde patiënten, geen significante toename in majeure of non-traumatische intracraniële bloedingen
- ▶ Dementie op zich geen contra-indicatie voor ontstolling, ernst van dementie in rekening te brengen
- ▶ Welke ontstolling onduidelijk, verdere studies nodig

Bridging

(Douketis JD et al, N Engl J Med, 2015; Douketis JD et al, Thromb Haemost, 2015)

- ▶ Al dan niet stoppen ifv bloedingsrisico van de interventie:
 - ▶ Cfr tabel
 - ▶ Beperkte evidentie
 - ▶ Perioperatief onderbreken van een anticoagulans moet gebeuren ifv het bloedingsrisico van de geplande interventie

Table 2 Suggested risk stratification for procedural bleeding risk

High bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $\geq 2\%$)	Low bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $< 2\%$)	Minimal bleeding risk procedures
Major surgery with extensive tissue injury	Arthroscopy	Minor dermatologic procedures (excision of basal and squamous cell skin cancers, actinic keratoses, and premalignant or cancerous skin nevi)
Cancer surgery	Cutaneous/lymph node biopsies	Cataract procedures
Major orthopedic surgery	Shoulder/foot/hand surgery	Minor dental procedures (dental extractions, restorations, prosthetics, endodontics), dental cleanings, fillings
Reconstructive plastic surgery	Coronary angiography	Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation*
Urologic or gastrointestinal surgery	Gastrointestinal endoscopy \pm biopsy	–
Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation	Colonoscopy \pm biopsy	–
Nephrectomy, kidney biopsy	Abdominal hysterectomy	–
Colonic polyp resection	Laparoscopic cholecystectomy	–
Bowel resection	Abdominal hernia repair	–
Percutaneous endoscopic gastrotomy placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography	Hemorrhoidal surgery	–
Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen)	Bronchoscopy \pm biopsy	–
Cardiac, intracranial or spinal surgery	Epidural injections with INR of < 1.2	–
Any major operation (procedure duration of > 45 min)	–	–


INR, International Normalized Ratio.

*Associated with pocket hematoma, but randomized controlled trial (Level I) evidence reveals that procedures can be performed without oral anticoagulant interruption.

Table 6 Suggested periprocedural direct oral anticoagulant therapy interruptions (adapted from [4])

Drug	Renal function	Low bleeding risk surgery	High bleeding risk surgery*	Resumption of therapy	
				Low bleeding risk surgery	High bleeding risk surgery
Dabigatran	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min ⁻¹	Last dose: 3 days before procedure	Last dose: 4–5 days before procedure		
Rivaroxaban	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure		
	CrCl 15–29.9 mL min ⁻¹ ‡	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis		
Apixaban	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure		
	CrCl 15–29.9 mL min ⁻¹	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis		
Edoxaban	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†

CrCl, creatinine clearance. *Includes any procedure/surgery requiring neuraxial anesthesia. †For patients at high risk for thromboembolism and with a high bleeding risk after surgery, consider administering a reduced dose of dabigatran (75 mg twice daily), rivaroxaban (10 mg once daily) or apixaban (2.5 mg twice daily) on the evening after surgery and on the following day (first postoperative day) after surgery. ‡Value for patients receiving rivaroxaban 15 mg once daily.

- 
- ▶ Al dan niet bridgen ifv trombotisch risico van de individuele patiënt:
 - ▶ NOAC: in de regel nooit bridging
 - ▶ Enkel perioperatief LMWH bridgen bij ptn onder VKA met een hoog trombotisch risico die een ingreep ondergaan waarbij de therapie gestopt moet worden (matig tot hoog bloedingsrisico)
 - ▶ Hoog trombotisch risico:
 - ▶ Mechanische kunstklep
 - ▶ Recente VTE < 3 maand: pogen interventie uit te stellen
 - ▶ Hoge CHADS2DS2VASc > 4

NOAC


	<i>Hoog bloedingsrisico</i>	<i>Laag bloedingsrisico</i>	<i>Ambulante ingreep, beperkt bloedingsrisico</i>
<i>Hoog trombotisch risico</i>	Stop, niet overbruggen	Stop, niet overbruggen	Doorgeven/tijdig stoppen zonder overbruggen
<i>Intermediair trombotisch risico</i>	Stop, niet overbruggen	Stop, niet overbruggen	Doorgeven/tijdig stoppen zonder overbruggen
<i>Laag trombotisch risico</i>	Stop, niet overbruggen	Stop, niet overbruggen	Doorgeven/tijdig stoppen zonder overbruggen




VKA			
	<i>Hoog bloedingsrisico</i>	<i>Laag bloedingsrisico</i>	<i>Ambulante ingreep, beperkt bloedingsrisico</i>
<i>Hoog trombotisch risico</i>	Stop, overbruggen	Stop, overbruggen	Niet stoppen
<i>Intermediair trombotisch risico</i>	Stop, niet overbruggen	Stop, niet overbruggen	Niet stoppen
<i>Laag trombotisch risico</i>	Stop, niet overbruggen	Stop, niet overbruggen	Niet stoppen

In de praktijk

- ▶ Hoge leeftijd (≥ 90 jaar), hoog valrisico of dementie zijn geen strikte contra-indicaties voor anticoagulatie, op voorwaarde dat een individueel benefit-risk assessment is uitgevoerd
- ▶ Effectiviteit en veiligheid van NOAC in geriatrische patiënten blijft bestaan vs warfarine:
 - ▶ Superieur op vlak van risico op CVA, mortaliteit en intracraniële bloeding
 - ▶ Non-inferieur op vlak van majeure en GI bloedingen

- 
- ▶ Apixaban heeft het beste benefit-risk profiel van alle anticoagulantia, significant lager risico op majeure, intracraniële en GI bloeding
 - ▶ Dabigatran en rivaroxaban: non-inferieur tot inferieur bij 75-plussers met VKF, vnl tgv een hogere risico op GI bloeding
 - ▶ Rivaroxaban: vergelijkbaar risico op intracraniële bloeding
 - ▶ Edoxaban: vergelijkbaar (standaard dosis) tot significant lager (gereduceerde dosis) risico op majeure bloeding; lager risico op intracraniële bloeding; hoger risico op GI bloeding

- 
- ▶ Igv multi-morbiditeit of polyfarmacie: apixaban beste effectiviteit en veiligheidsprofiel, gevolgd door edoxaban, dabigatran en rivaroxaban

- ▶ Igv hoog valrisico, frailty of dementie:
 - ▶ Beperkte evidentie
 - ▶ Meer studies nodig
 - ▶ Gunstig benefit-risk profiel van apixaban behouden (valrisico/frailty):
 - ▶ Vergelijkbare effectiviteit
 - ▶ Non-inferieure tot superieure veiligheid, incl significant lager risico op intracraniële bloeding
 - ▶ Dabigatran (frailty) en edoxaban (valrisico): vergelijkbaar benefit-risk profiel vs warfarine
 - ▶ Rivaroxaban (frailty): non-inferieur tot inferieur veiligheidsprofiel
 - ▶ Dementie: dringend nood aan studies over individuele NOAC

