



NECF nascholing 27-9-2016

Combinatietherapie van TARs en NOACs

Margreet Warlé-van Herwaarden, openbaar apotheker, Groesbeek
Harvey Fijn, cardioloog i.o., CWZ

Inhoud

- Inleiding (dilemma en gevolgen combineren, indicaties combineren)
- Situatie voor NOAC-tijdperk
- Nu met NOAC...
 - NOAC + DAPT
 - NOAC + 1 TAR
 - Mono NAOC?
- Aanzet tot consensus Nijmegen
- Implicaties voor de praktijk
- Aankomende studies en toekomstvisie
- Take home messages

NOAC met TAR combineren...

103

 BEKEKEN

0

 GEDEELD

 BL

Nuance en specialisatie gaan niet samen **OPEN**

≡ REDACTIONEEL © 22-09-2016

 Delen

 Printen

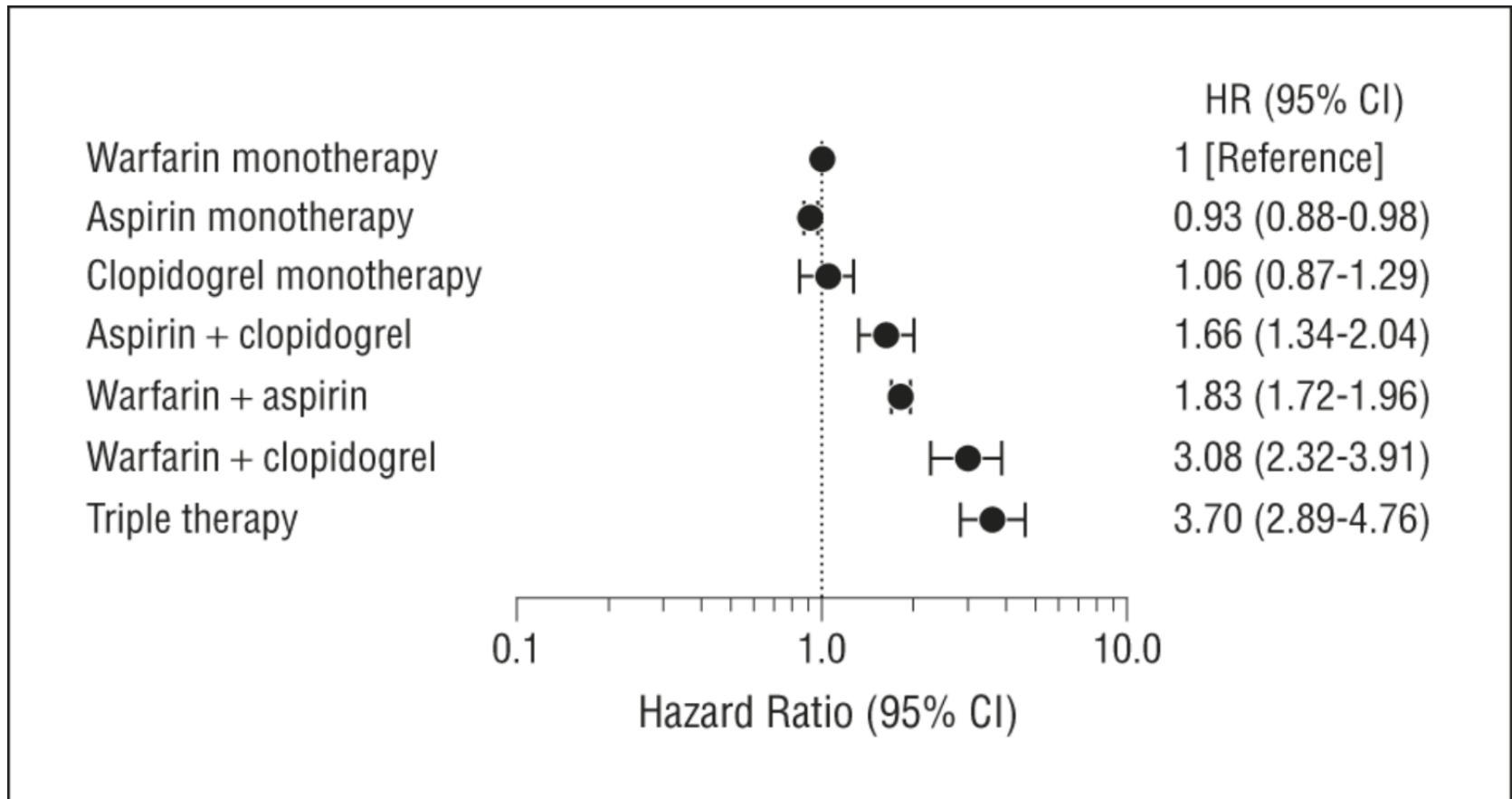
 Deelstun

HARM-Wrestling rapport

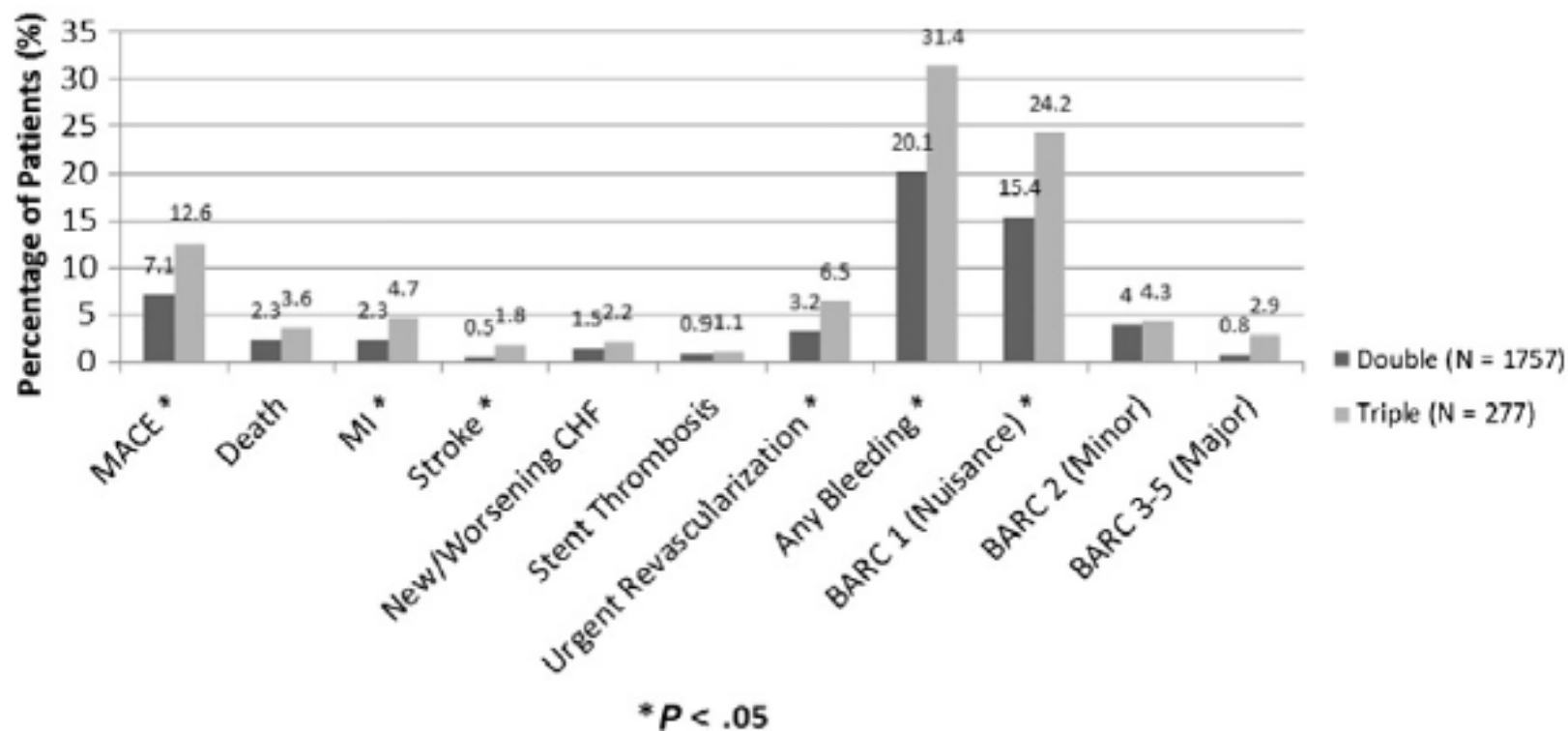
Combinatie therapie zou alleen moeten worden voorgeschreven op strikte indicatie en voordelen-nadelen analyse zal per patiënt gedaan moeten worden ^(Harm-Wrestling).

From: **Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation**

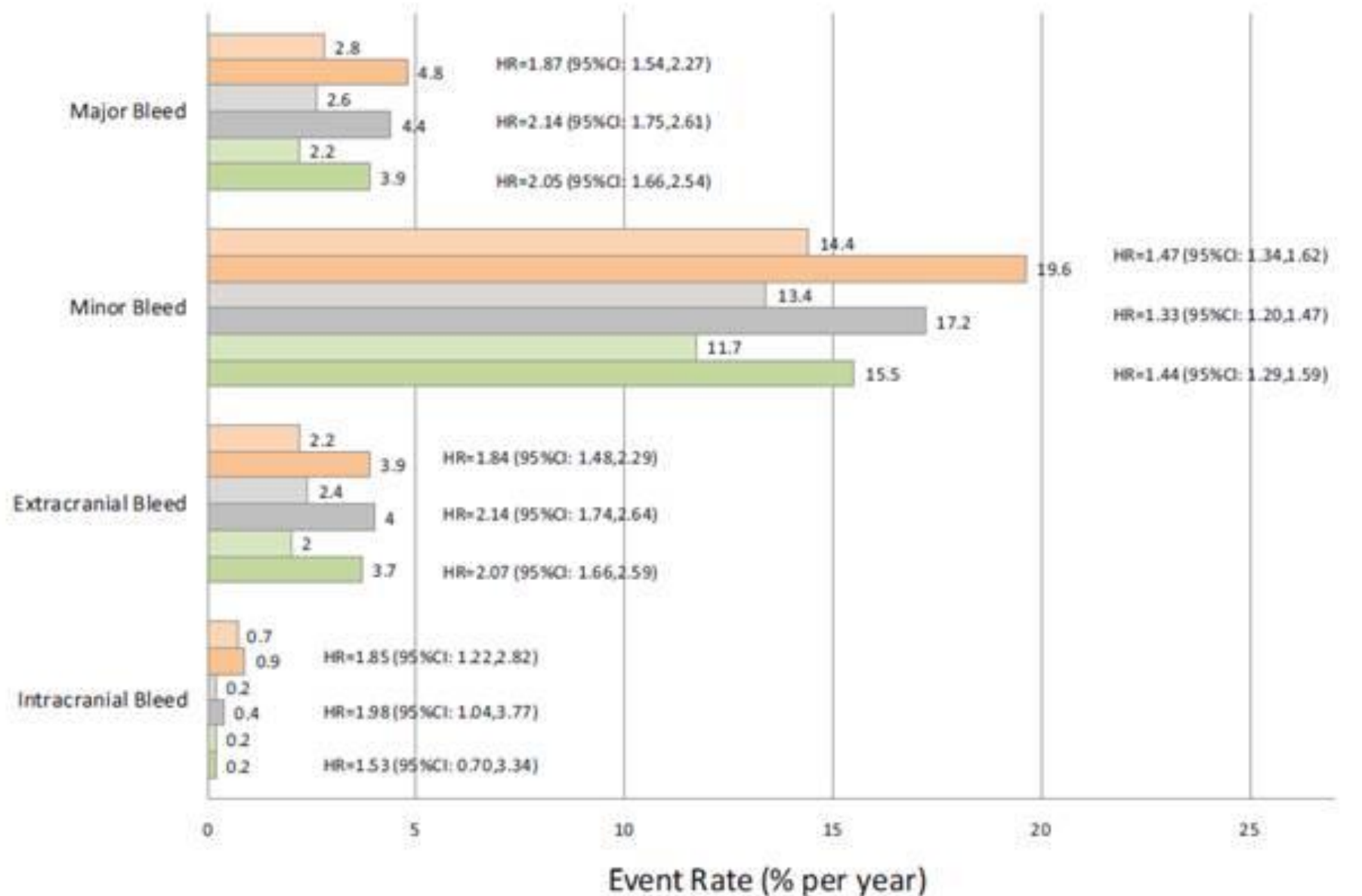
Arch Intern Med. 2010;170(16):1433-1441. doi:10.1001/archinternmed.2010.271



Hazard ratios (HRs) for the risk of nonfatal (n = 12 191) and fatal (n = 1381) bleeding associated with the use of warfarin, aspirin, clopidogrel, and combinations of these drugs. CI indicates confidence interval.



Unadjusted rates of MACE and bleeding for patients on DAPT and triple therapy at 15 months.



PATIENTS ON WARFARIN

- CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=3696)

+ CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=2326)

PATIENTS ON DE 150

- CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=3772)

+ CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=2304)

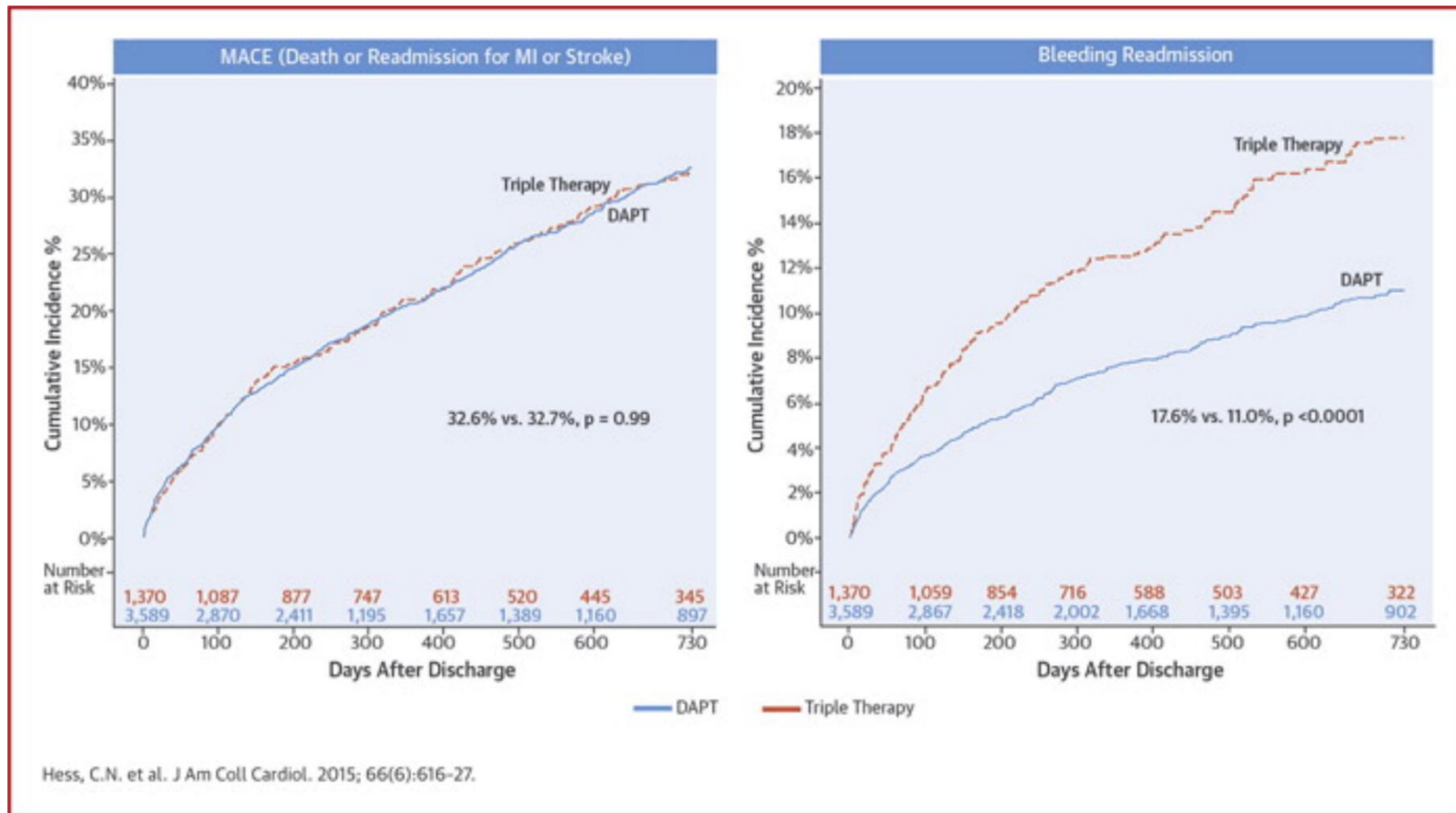
PATIENTS ON DE 110

- CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=3693)

+ CONCOMITANT ANTIPLATELET (n=2322)

Use and Outcomes of Triple Therapy Among Older Patients With Acute Myocardial Infarction and Atrial Fibrillation

J Am Coll Cardiol. 2015;66(6):616-627. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.062



The Kaplan-Meier curves demonstrate major adverse cardiac events (MACE); and bleeding readmission for patients on triple therapy versus dual antiplatelet therapy (DAPT). MI = myocardial infarction.

Indicaties (N)OAC + TAR

Waarom combineren?

**Atriumfibrilleren of
Longembolie/DVT
(Kunstklep)**

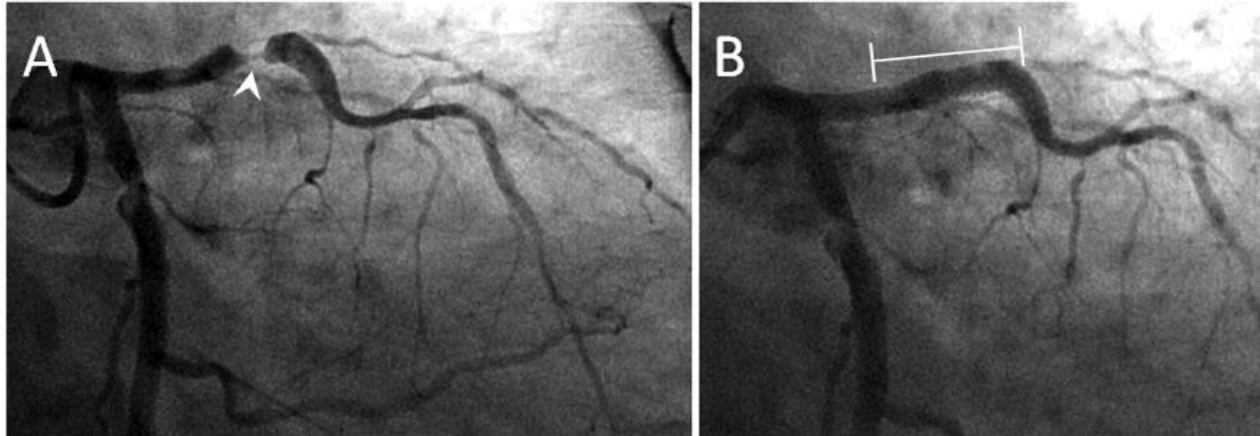
Vitamine K antagonist (VKA)
NOAC



Coronairlijden
waarvoor
**Percutane
Coronaire
Interventie**

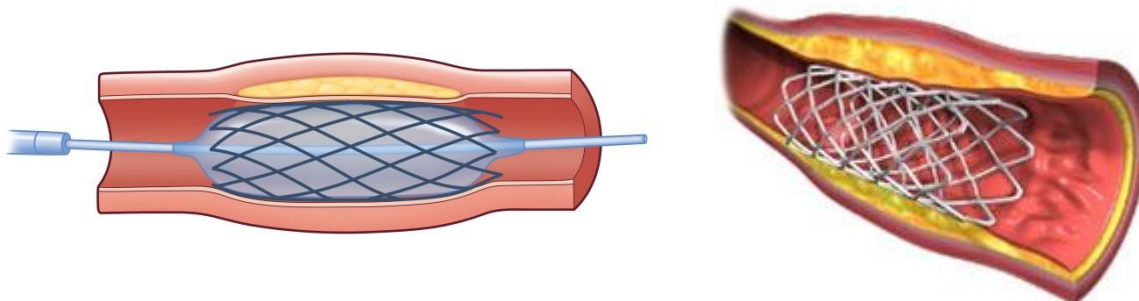
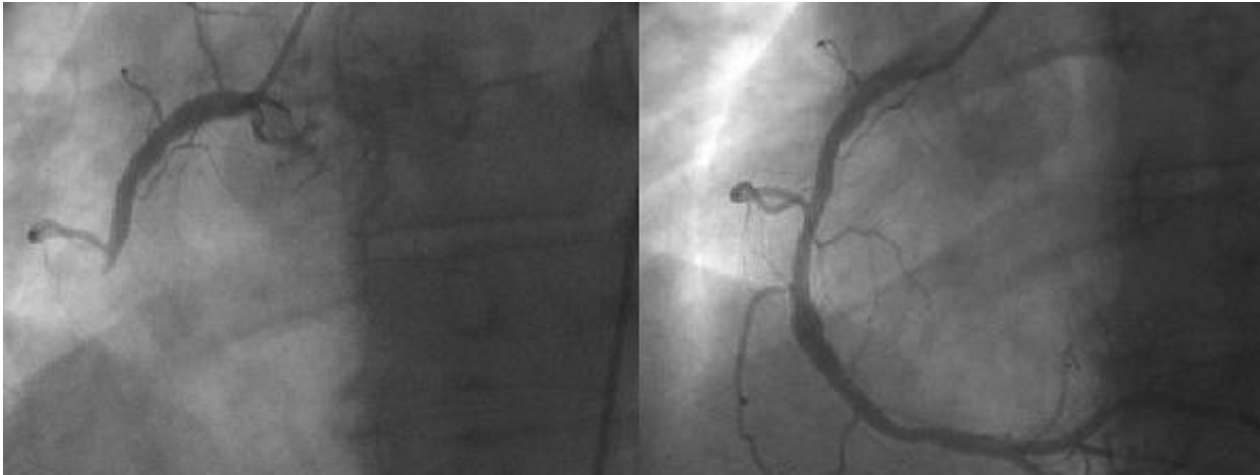
TAR: Acetylsalicylzuur
(ASA), Clopidogrel,
Ticagrelor, ...

Coronairlijden



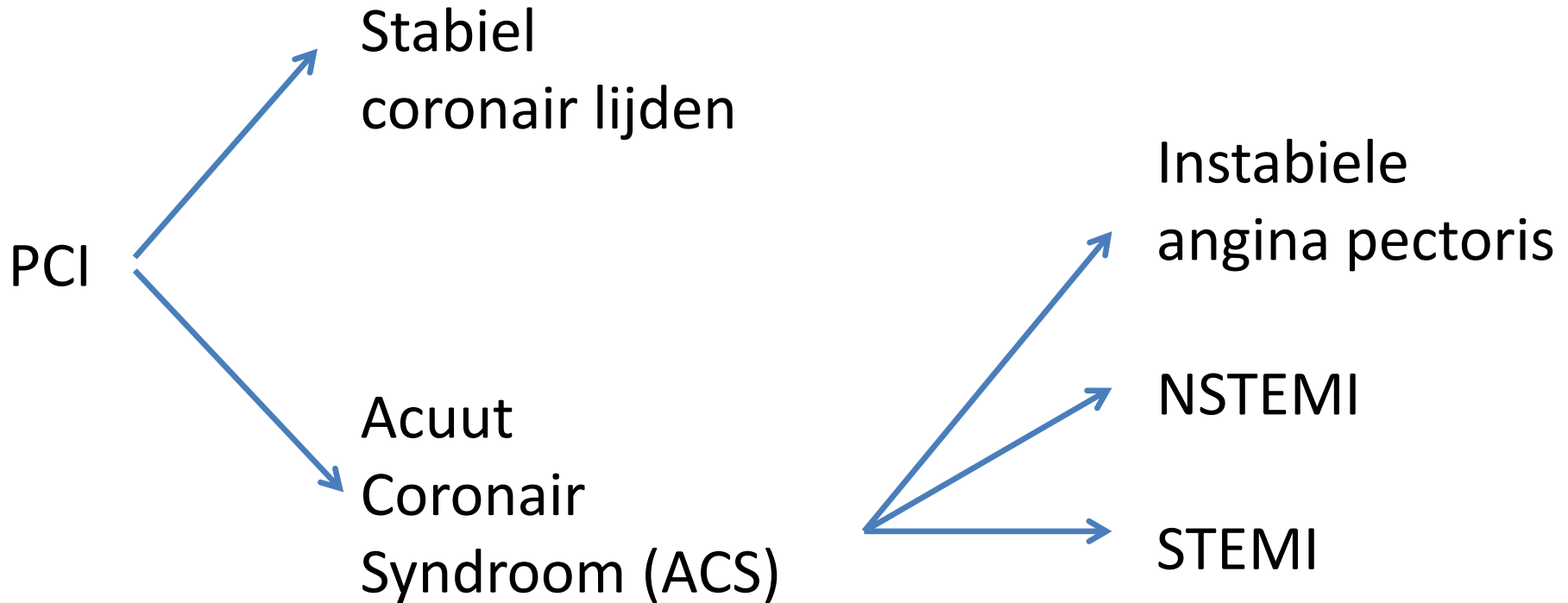
PCI =

Percutane
Coronaire
Interventie



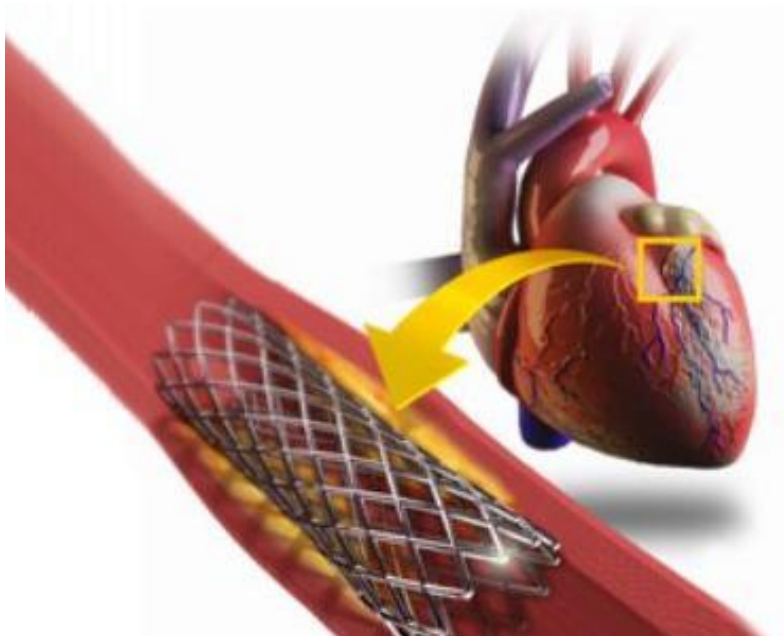
→ cave
stenttrombose

Coronairlijden



Coronairlijden

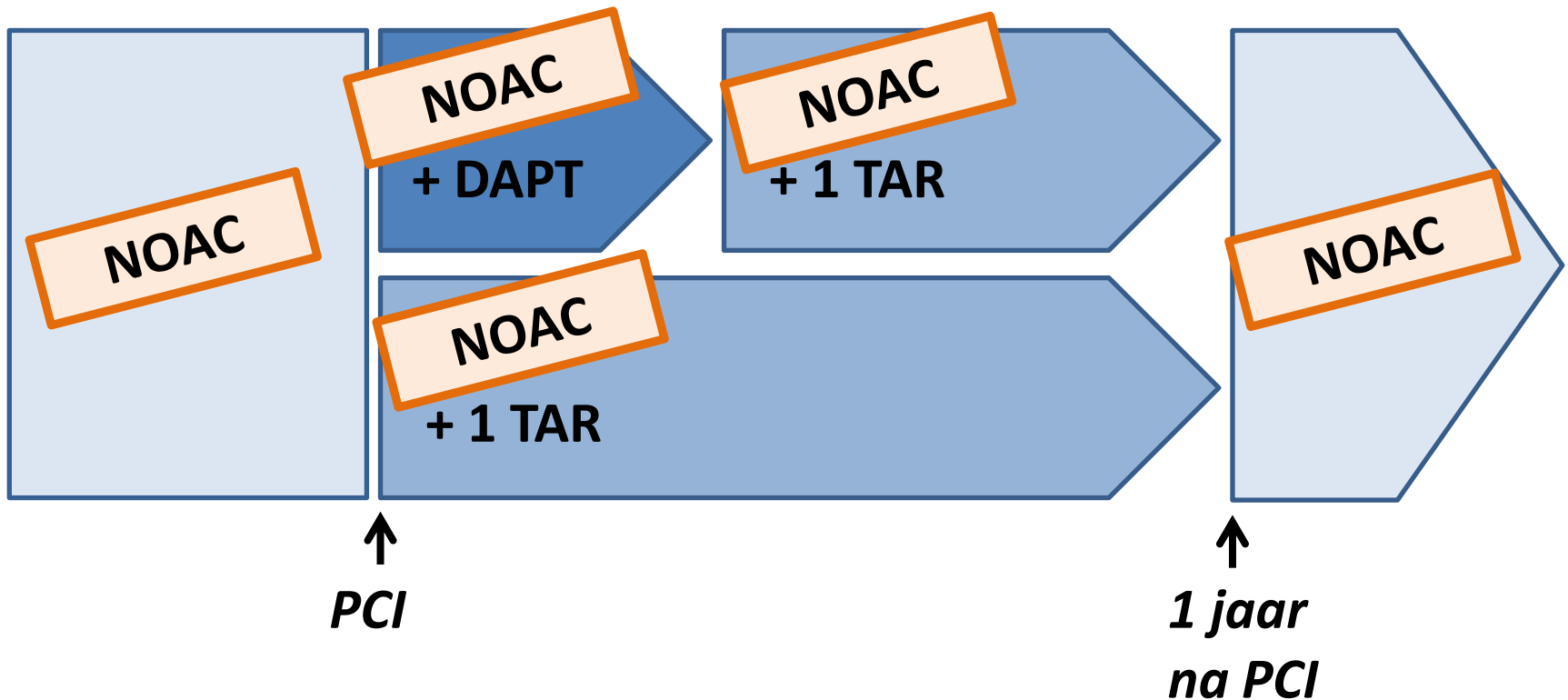
- Duur en intensiteit van trombocytenaggregatieremmers...



Vóór de NOAC: Patiënt met AF en PCI

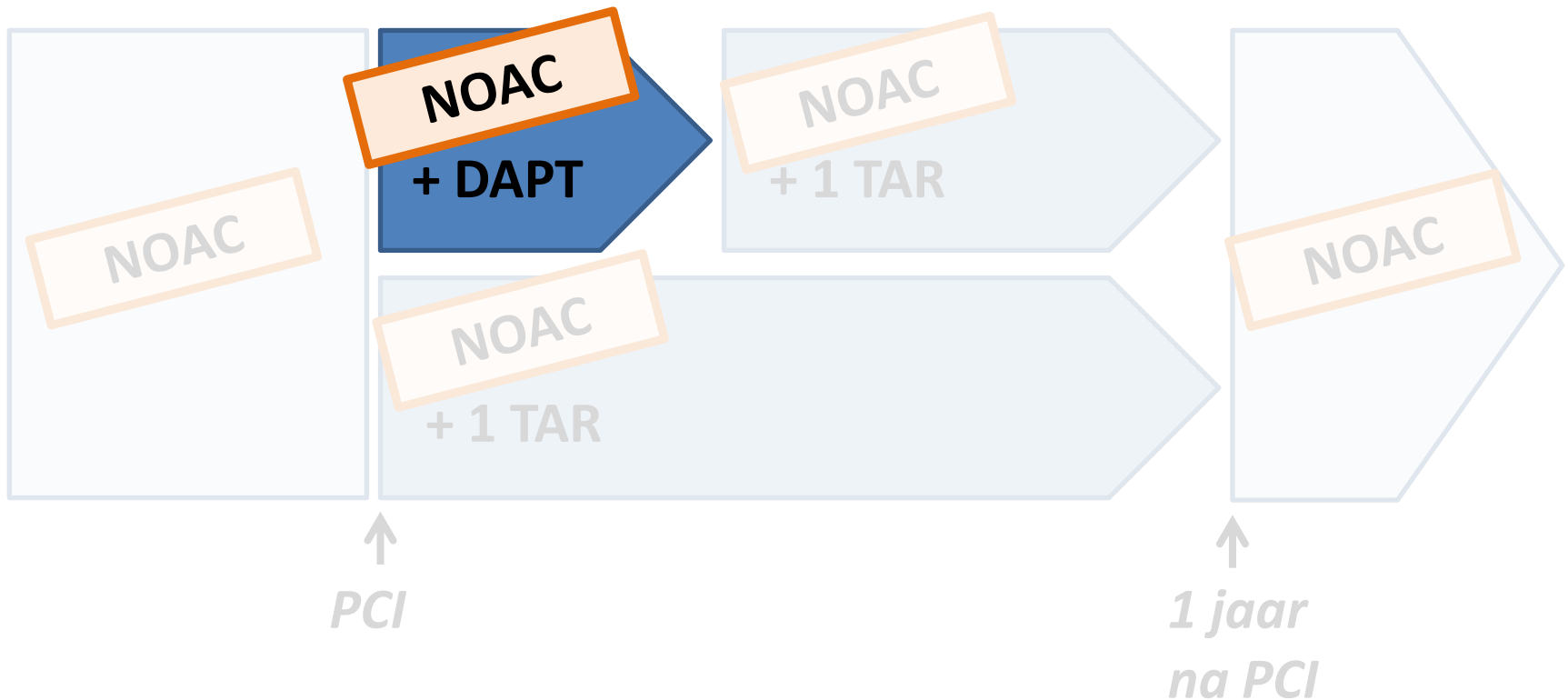
- Patiënt, 68 jaar, bekend met AF waarvoor acenocoumarol
Nu thoracale pijn zonder ACS bij stenose LAD waarvoor PCI met stent
- Welke antistolling in eerste maand?
 - A: VKA, want dat dekt genoeg
 - B: VKA + clopidogrel, want nog meer TAR geeft teveel bloeding
 - C: VKA + clopidogrel + ASA, want in de eerste periode is triple therapie geïndiceerd
- Welke antistolling na een jaar?
 - A: VKA, want dat dekt genoeg
 - B: VKA + clopidogrel, want nog meer TAR geeft teveel bloeding
 - C: VKA + clopidogrel + ASA, want triple therapie blijft geïndiceerd

Vóór de NOAC: Patiënt met AF en PCI



Maar wat nu met NOAC....?!

Opties met NOAC: NOAC + DAPT



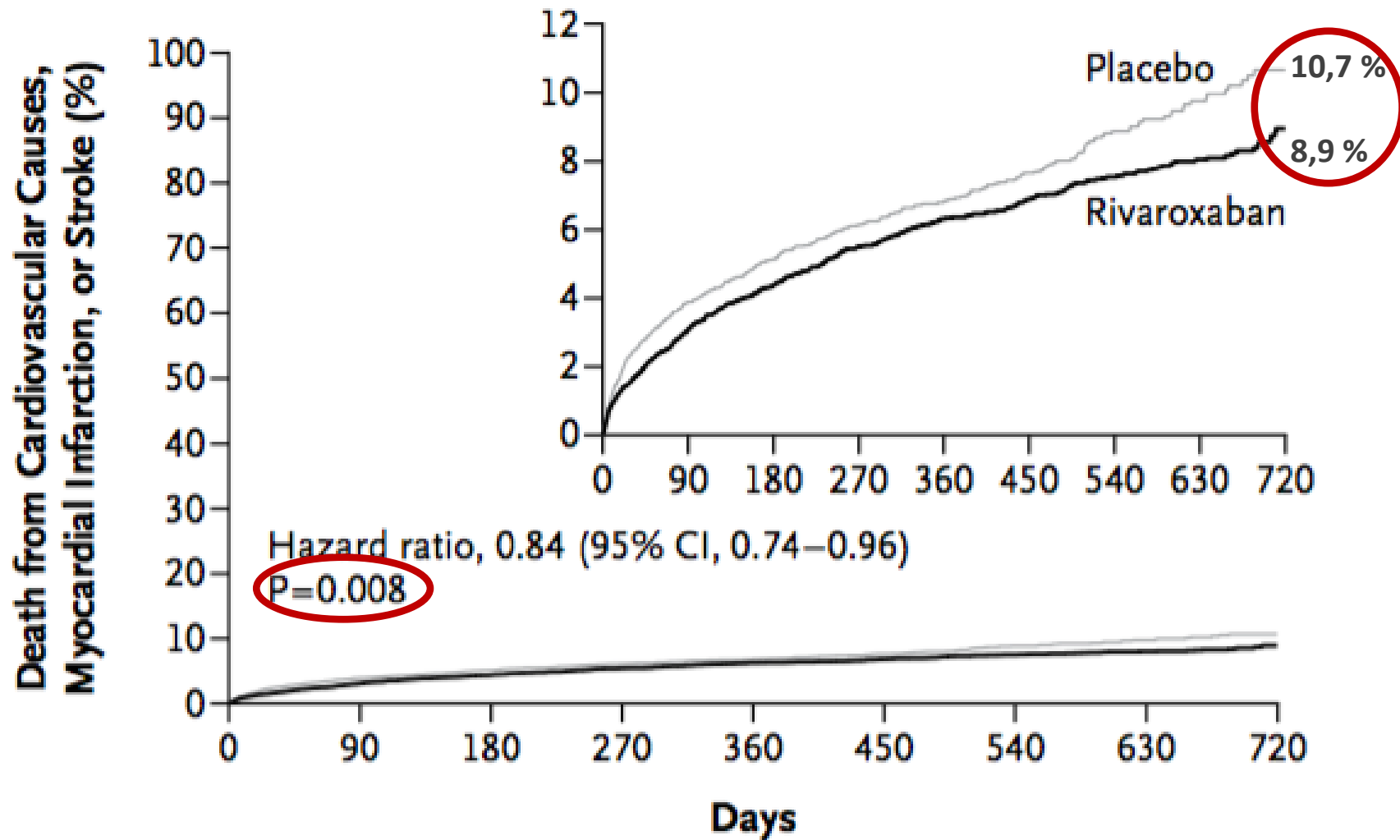
ATLAS trial
APPRAISE 2 trial

NOAC + DAPT: ATLAS trial

- **ATLAS (ACS 2-TIMI 51) Lancet, 2009**
- n= 3491
Inclusie: Volwassenen met ACS
Exclusie: oa langdurig antistolling (AF), CVA, NF#

Follow-up: max 31 maanden
- Rivaroxaban 2dd5 vs 2dd2,5 vs placebo
>90% tevens ASA + TAR (13,3 maanden)
- Outcome:
Efficacy: Mortaliteit, hartinfarct, CVA
Safety: Major bleeding

NOAC + DAPT: ATLAS trial



NOAC + DAPT: ATLAS trial

	Rivaroxaban			Placebo (N = 5113)
	2.5 mg Twice Daily (N = 5114)	5 mg Twice Daily (N = 5115)	Combined (N = 10,229)	
Safety				
TIMI major bleeding	65 (1.8)	82 (2.4)	147 (2.1)	19 (0.6)

hazard ratio 3.96

95% CI, 2.46 to 6.38

P<0.001

NOAC + DAPT: ATLAS trial

- Dus...

Bij patiënten met ACS met ASA en TAR:

met Rivaroxaban **2dd 2,5 of 5 mg** *voor AF 1dd 20 mg*

- minder kans op mortaliteit, hartinfarct en stroke
- meer kans op bloeding

NOAC + DAPT: APPRAISE 2 trial

- **APPRAISE 2, NEJM 2011**
- Apixaban 2dd 5 mg vs placebo
NB: 81% ASA + TAR
- Outcome:
Efficacy: Mortaliteit, hartinfarct, stroke
Safety: Major bleeding
- Inclusie:
ACS + >1 risicofactoren ischemische events

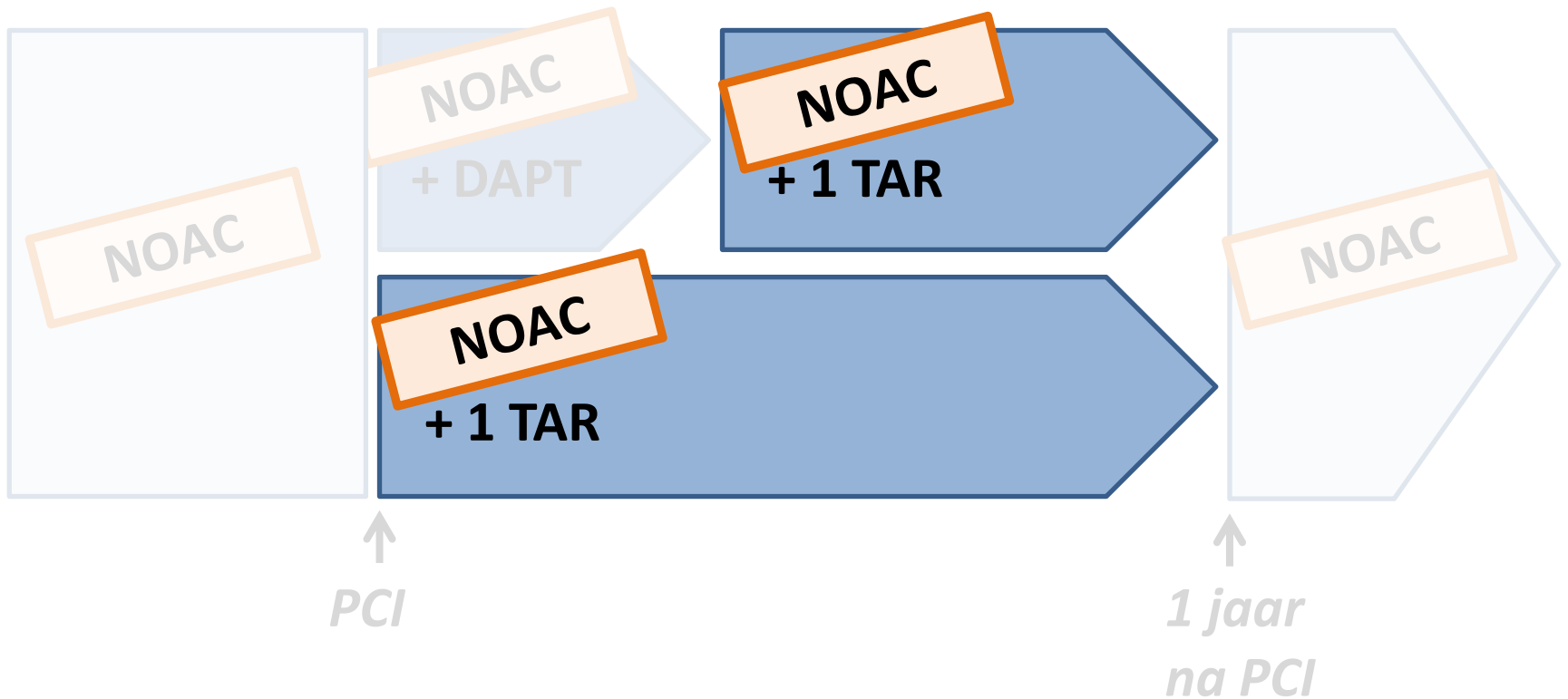
NOAC + DAPT: APPRAISE 2 trial

Prematuur beëindigd na inclusie 7392 patiënten

	Apixaban (n=3705)	Placebo (n=3687)	
Efficacy (Mortaliteit, stroke, hartinfarct)	279 (7,5%)	293 (7,9%)	Hazard ratio 0.95 95% CI 0.80 to 1.11 p=0.51
Safety (Major bleeding)	46 (1,3)	18 (0,5%)	Hazard ratio 2.59 95% CI 1.50 to 4.46 p=0.001

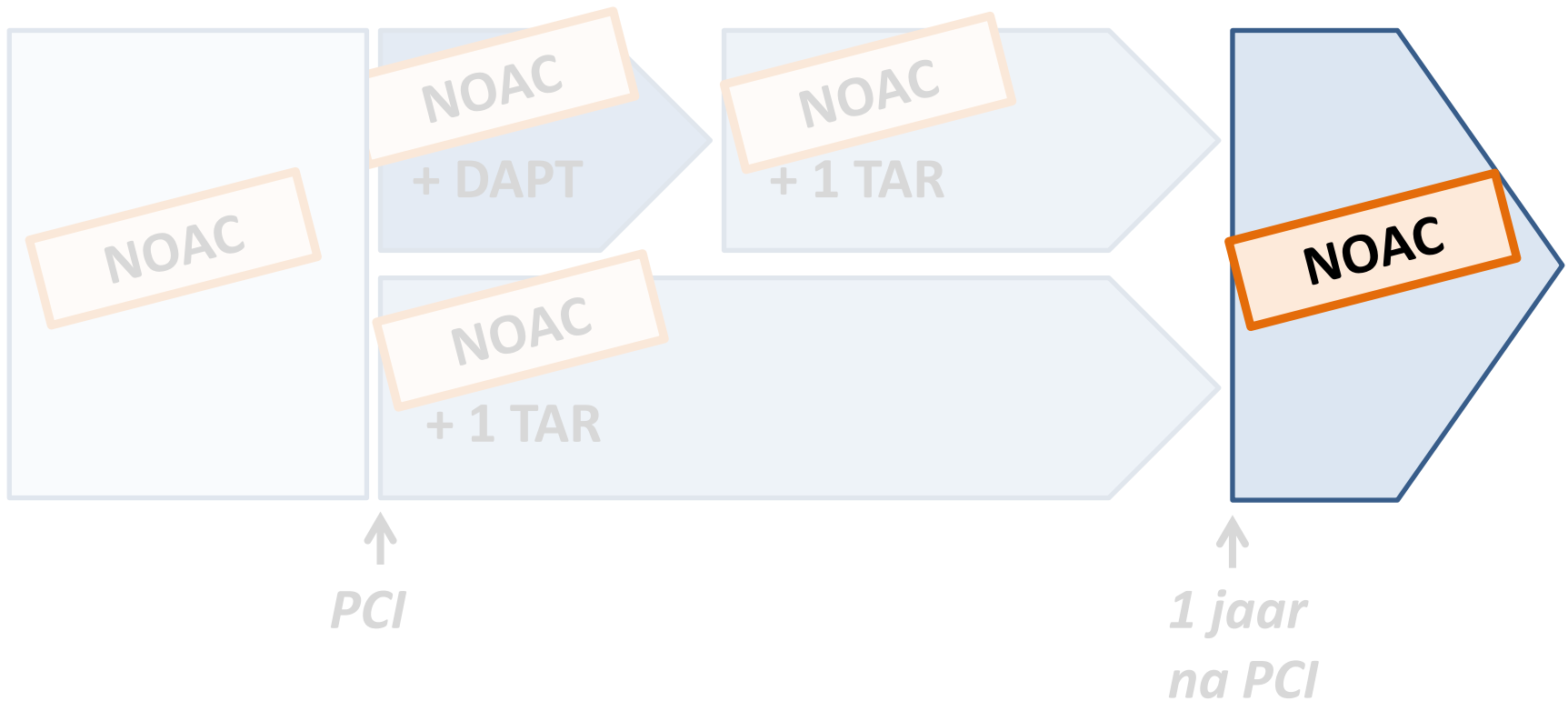
Dus... bij ACS met ASA en TAR: Met Apixaban 2dd5 meer bloeding (CVA en fatal bleeds) en geen verschil in ischemische events

Opties met NOAC: NOAC + 1 TAR



?

Opties met NOAC: NOAC + DAPT

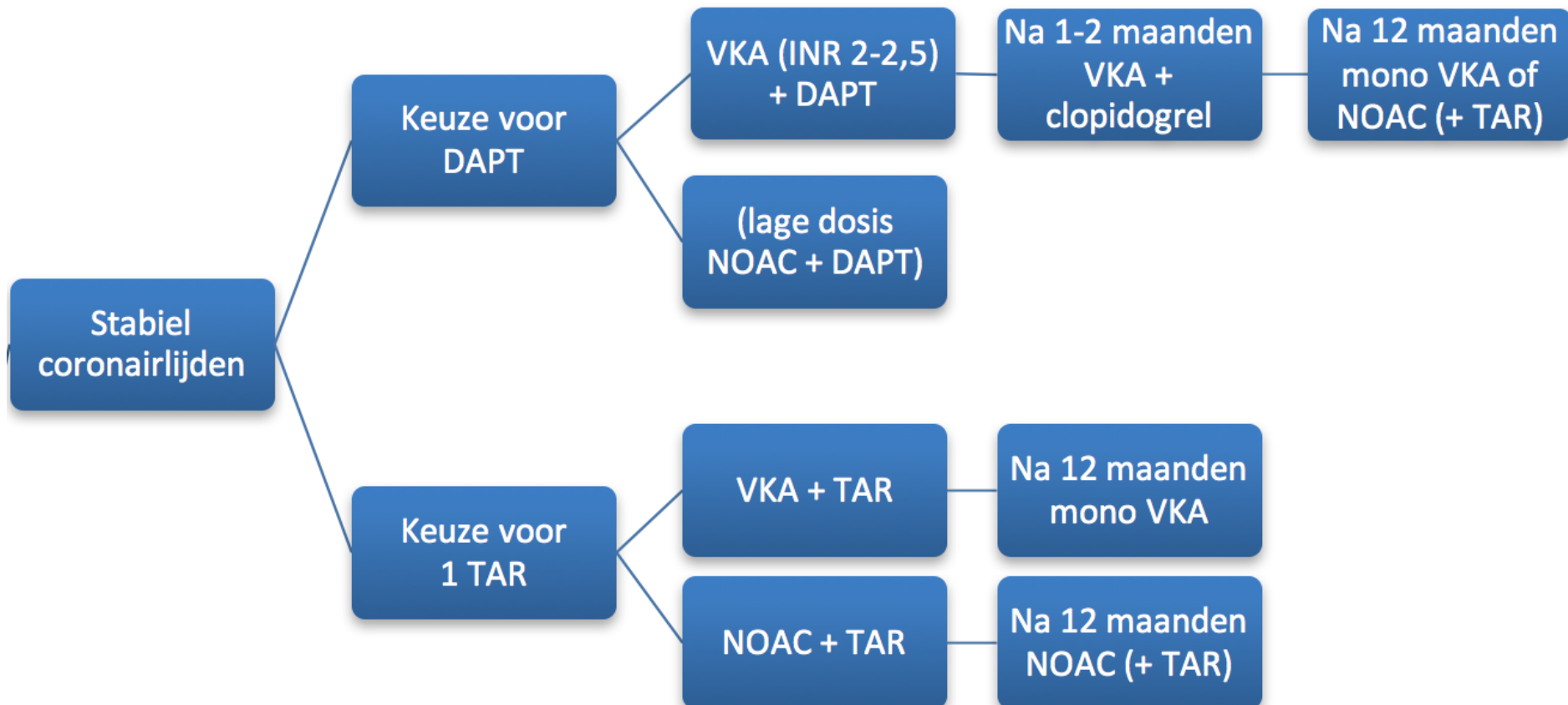


Opties met NOAC: mono NOAC

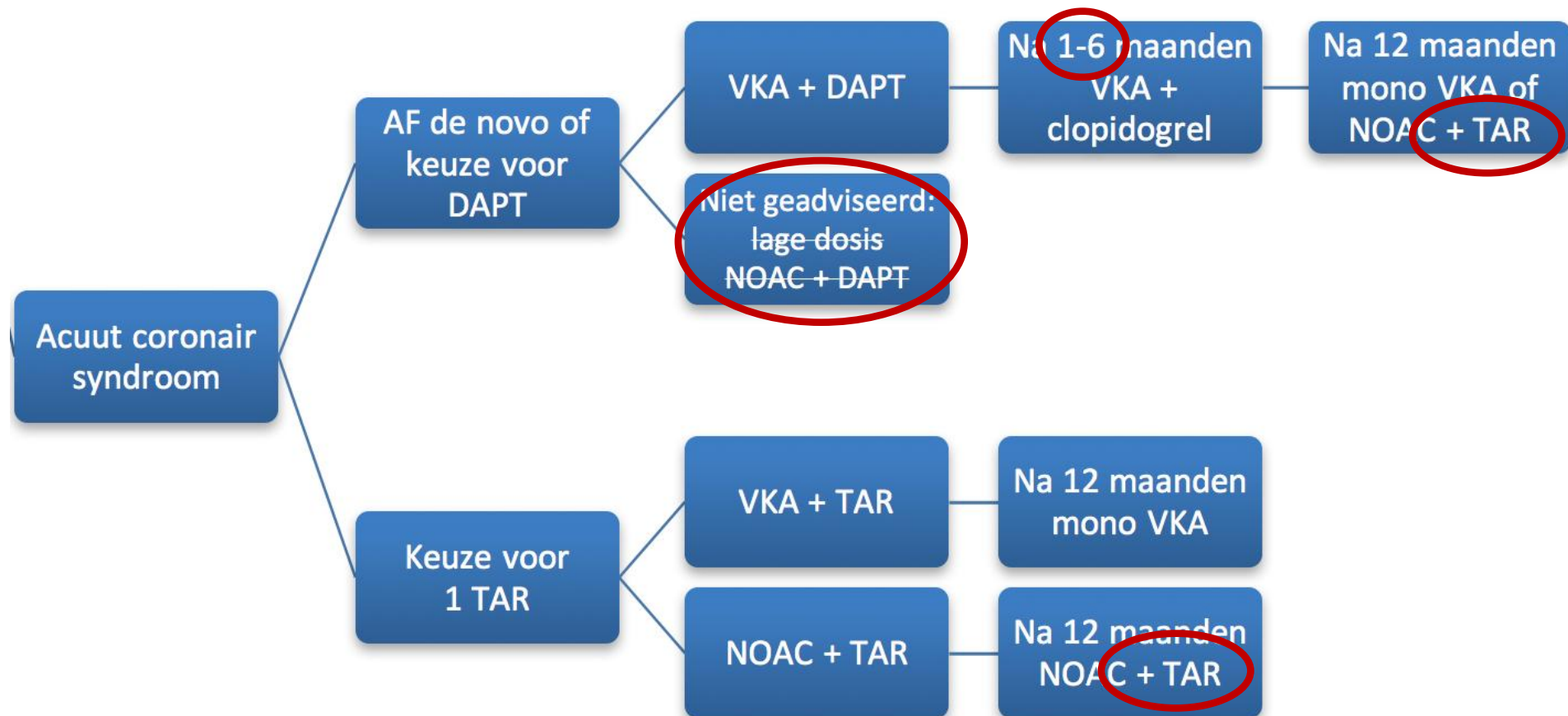
Monotherapie NOAC een jaar na PCI?

- Pro: Mono VKA is óók voldoende
- Contra: Geen studies naar mono NOAC bij AF en PCI
- Consensus: Kan bij laag risico stabiel coronair lijden

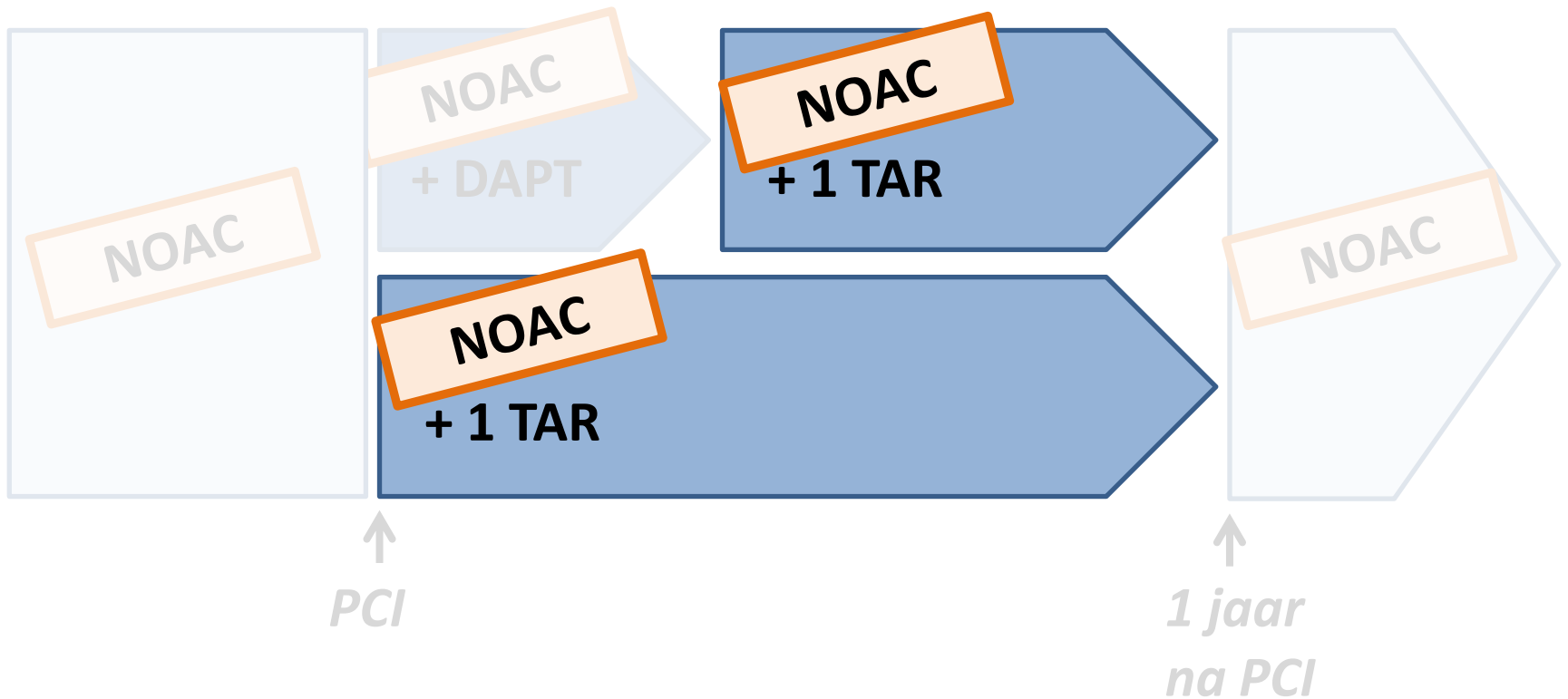
Aanzet tot consensus Nijmegen patiënt met AF en PCI



Aanzet tot consensus Nijmegen patiënt met AF en PCI



Opties met NOAC: NOAC + 1 TAR



?

Aankomende studies



Stabiel coronairlijden

COMPASS (2013 - 2018?)

- Volwassenen met coronair lijden of perifeer vaatlijden, n=20000
- Riva 2x2,5 + ASA vs Riva 2x5 vs ASA
- Pantoprazol vs placebo
- Hartinfarct, CVA, dood, bloeding

Aankomende studies



Acuut coronair syndroom

- Patiënten AF + PCI
- NOAC + TAR vs VKA + TAR/ASA
- Bloeding? (dood, hartinfarct, CVA, stenttrombose)

Trial	n	Interventie 1	Interventie 2	Controle
PIONEER AF-PCI	2100	Riva + TAR	Riva + (TAR +) ASA	VKA (+TAR) + ASA
REDUAL-PCI	2500	Dabi 110 + TAR	Dabi 150 + TAR	VKA + TAR + ASA
AUGUSTUS	4600	Apixa (+-ASA)		VKA (+-ASA)
EVOLVE-AF-PCI	3500	Edoxa + TAR		VKA + TAR + ASA

Toekomstvisie AF + PCI

Acuut: NOAC + TAR

Chronisch: mono NOAC

VKA ouderwets?

Implicaties voor praktijk

- Iedereen moet er nog aan wennen..
- Wel consensus, maar nu nog ‘oerwoud’
- Beleid is komende jaren dynamisch
- Let op:
 - Beoogde stopdatum
 - Kritisch ten aanzien van mogelijk “te veel” (NOAC + DAPT)
 - Kritisch ten aanzien van mogelijk “te weinig” (mono-NOAC)
 - Overleg

Groesbeek studie

Grade of recommend ation	Guideline				
ASA plus Clopidogrel					
	CBO (N,%)	ESC (N,%)	ACCP (N,%)	AHA/ACC (N,%)	Total ^a (N,%)
No	51 (34.9)	63 (43.2)	41 (28.1)	41 (28.1)	35 (24.0)
Weak	0 (0.0)	4 (2.7)	18 (12.3)	17 (11.6)	16 (11.0)
Strong	95 (65.1)	79 (54.1)	87 (59.6)	88 (60.3)	95 (65.1)
System missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ASA plus VKA					
	CBO	ESC	ACCP	AHA/ACC	Total
No	74 (90.2)	48 (58.5))	55 (67.1)	37 (45.1)	18(22.0)
Weak	5 (6.1)	34 (41.5)	24 (29.3)	30 (36.6)	46(56.1)
Strong	3 (3.7)	0 (0.0)	2 (2.4)	15 (18.3)	17(20.7)
System missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)
ASA plus clopidogrel plus VKA					
	CBO	ESC	ACCP	AHA/ACC	Total
No	7 (70.0)	6 (60.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	6 (60.0)
Weak	0 (0.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	2 (2.0)
Strong	3 (30.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
System missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Take home messages

- AF + PCI = (VKA / NOAC) + 1 of 2 TAR
→ Trombose- vs bloedingsrisico
- NOAC + TAR = onbekend gebied
- Veel opties mogelijk, studies volgen, beleid is dynamisch
- Consensus:
 - Triple therapie zo kort mogelijk en zonder NOAC
 - Op lange termijn mono NOAC met of zonder TAR
- Praktijk:
Overleg? Stopdatum?
Teveel (NOAC + DAPT)? Te weinig (mono NOAC)?

mw Peerenboom wordt binnengebracht bij de SEH. Ze is gevallen vanochtend in de badkamer na het douchen. Ze heeft nu uitval aan haar linker kant. Er is een verdenking op een hersenbloeding.

Mw is 84 jaar en heeft een uitgebreid cardiologisch verleden. Ze is bekend met atrium fibrilleren en heeft in het verleden 4 x een CABG gehad. Ze heeft al een aantal jaar geen angineuze klachten.

Ze is helder van geest en ze woont met haar man samen. Eenmaal per week komt thuiszorg voor huishoudelijk hulp.

Ze heeft een bloeddruk van 116/70, labuitslagen: kreatinine 76, natrium 141, kalium 4.6. medicatie die ze gebruikt: lisinopril 5mg 1 x dgs 1, amiodaron 200 1 x dgs 1, selokeen 50mg, rivaroxaban 20mg 1 x dgs 1 en acetylsalicylzuur.

1. Is deze ziekenhuisopname geneesmiddel gerelateerd?
2. Door welke interventie(s) zou jij als apotheker een ziekenhuisopname potentieel vermeden kunnen hebben?