



Farmacotherapeutisch Overleg

Antistolling in de Amsterdamse regio

Wie doet wat in een tijd vol verandering?

When the winds of change blow, some people
build walls while others build windmills



*The Whispers of Wind
Kathie Kuchel*

Directe Orale AntiCoagulantia (DOAC's)

Factor Xa remn



Rivaroxaban



Apixaban



Edoxaban

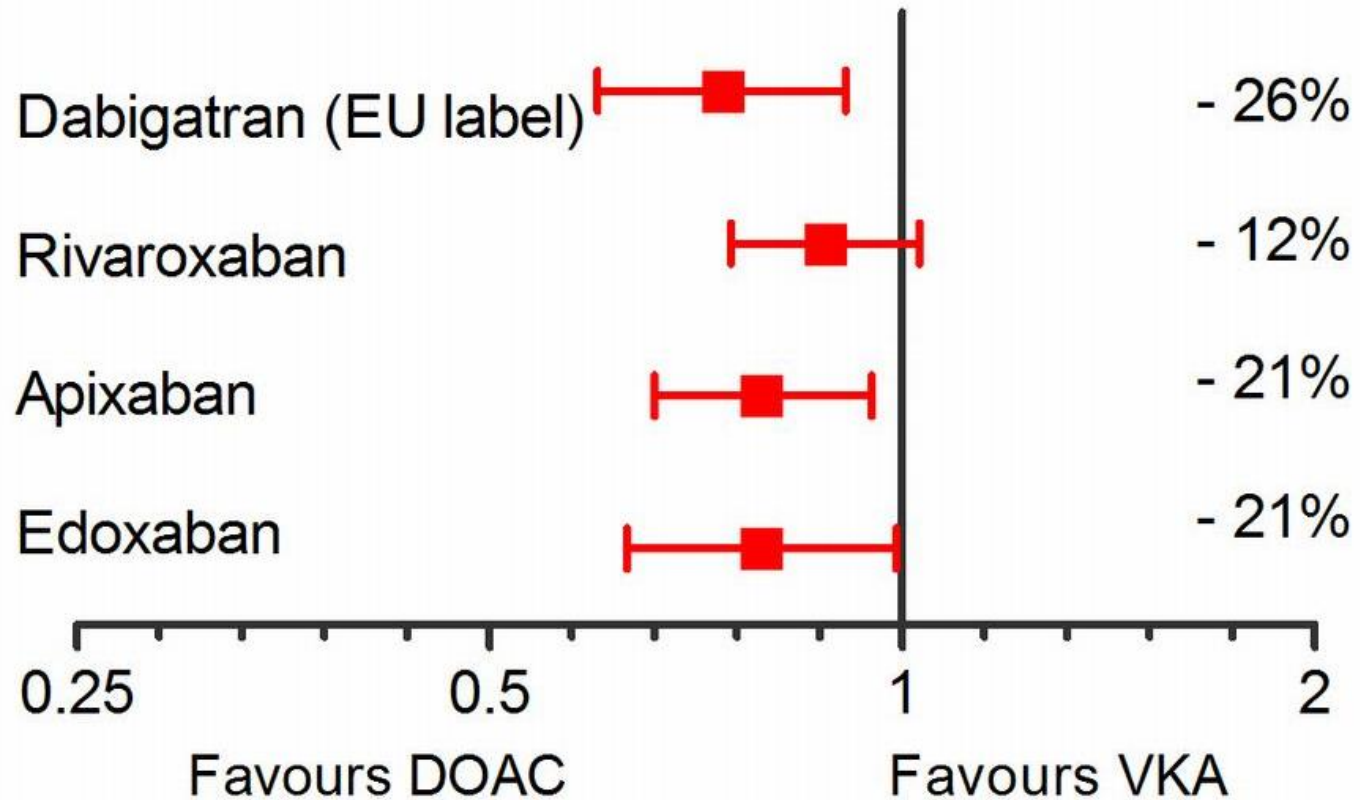
Atriumfibrilleren

- 4 RCTs vs VKA; 1 vs ASA
- 77.282 ptn

DVT / Longembolie

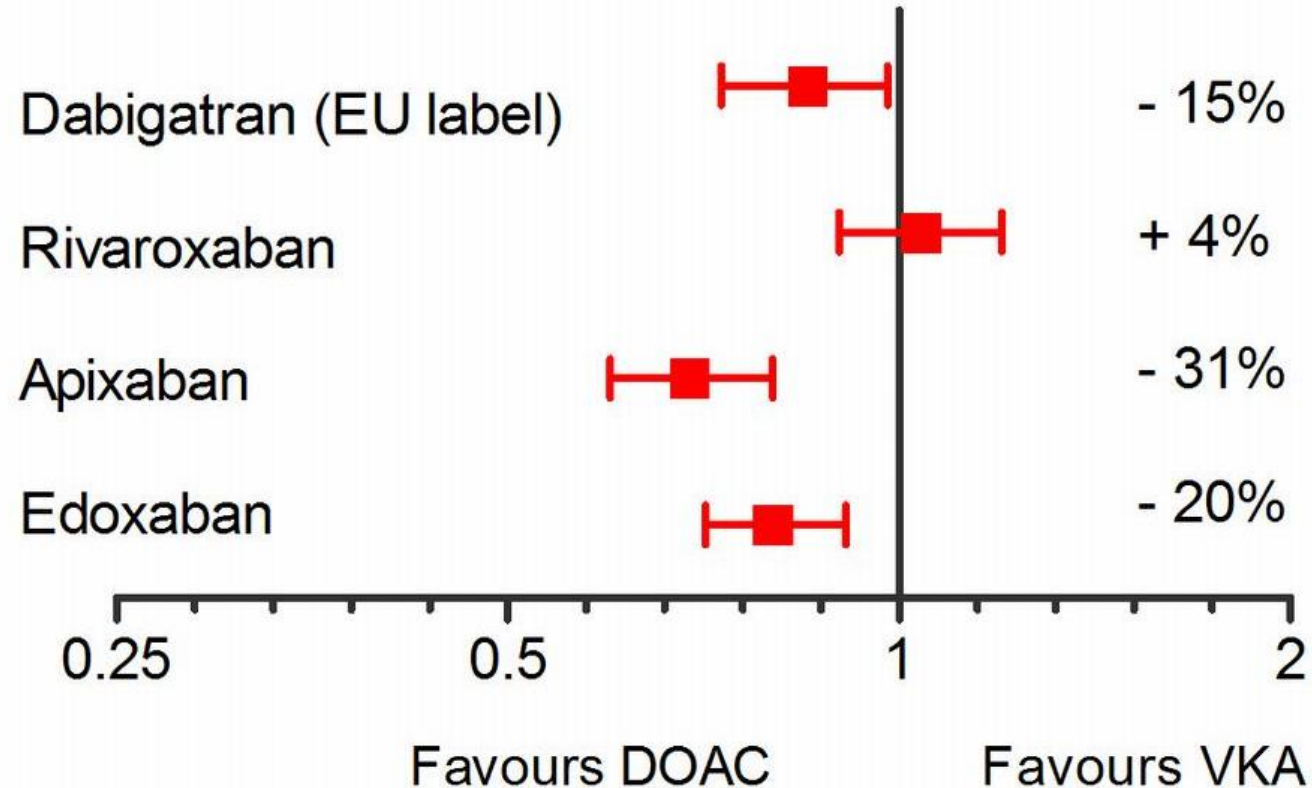
- Acute behandeling
 - 6 RCTs vs LMWH/VKA
 - 27.023 ptn
- Vervolgbehandeling
 - 5 RCTs (vs placebo/VKA/ASA)
 - 11.277 ptn

lets effectiever



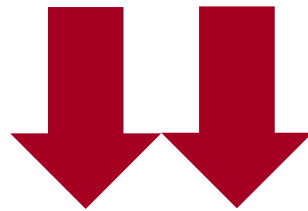
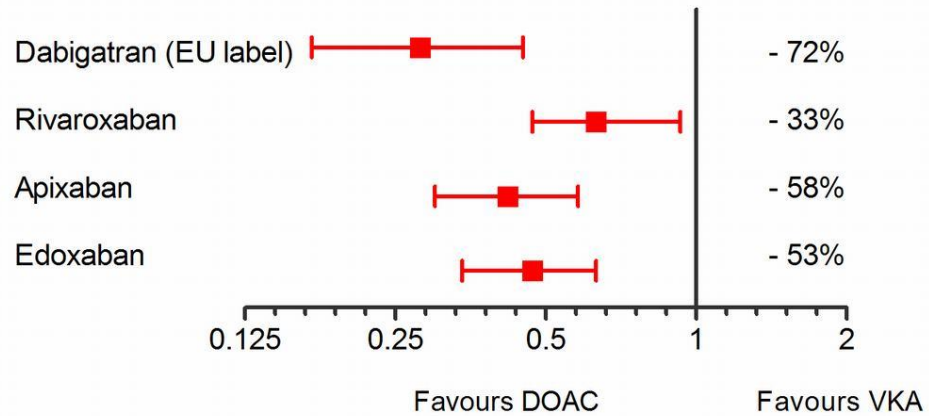
Lip, Thromb Haemost 2014; Patel, N Eng J Med 2011; Granger, N Eng J Med 2011; Giugliano, N Eng J Med 2013

lets minder ernstige bloedingen

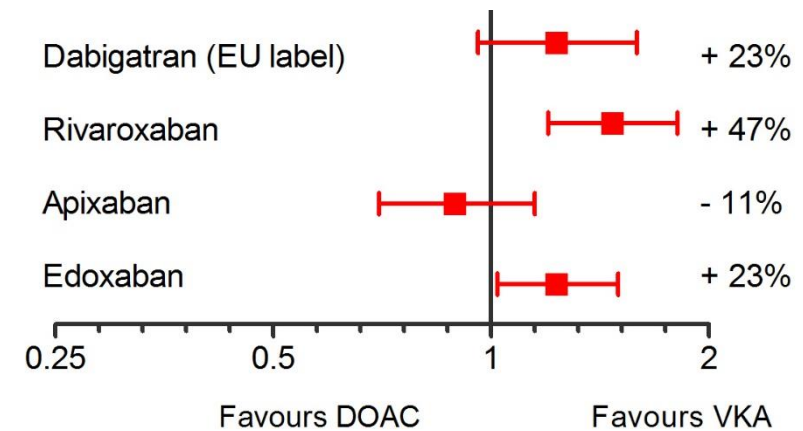


Belangrijkste verschil is waar de bloedingen zitten

Intracranieel



Gastro-intestinaal



Welke DOAC is het beste?

- In alle fase III registratie studies wordt de DOAC vergeleken met de standaardbehandeling (vitamine K antagonisten)
 - Niet met elkaar
- Je *kan* DOAC's met elkaar vergelijken door:
 - Indirecte vergelijkingen:
 - Middel A is 2x beter dan standaard S; Middel B is 1.5x beter dan S → A is $(2/1,5=)$ 1.3 x beter dan B
 - Observationale studies: fase IV / klinische praktijk onderzoek (“real world studies”)
- MAAR die vergelijkingen zijn niet zo heel nauwkeuring/betrouwbaar
 - Harde uitspraken niet mogelijk
 - Maar worden regelmatig (selectief) aangehaald, bv. in marketing

Tweede lijnsrichtlijnen



Atriumfibrilleren (2012 &) 2016: voorkeur DOAC



DVT/Longembolie 2016: voorkeur DOAC



Richtlijn Antitrombotische Therapie 2016:
voorkeur DOAC

Cumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig

Maureen van den Donk, Jip de Jong, Geert-Jan Geersing, Tjerk Wiersma 31 aug 2016

Tabel Voor- en nadelen van cumarinederivaten en DOAC's

	Voordelen	Nadelen
Cumarinederivaten	Jarenlange ervaring met bewezen effectiviteit, ook bij ouderen en bij nierfalen. INR-controles helpen om therapietrouw te monitoren.	Veel interacties, waardoor instelling (soms) lastig kan zijn. Patiënt is afhankelijk van INR-controles.
DOAC	Even effectief als vitamine-K antagonist bij voorkómen van trombotische events. Vaste dosering, waardoor INR-controles niet meer nodig zijn. Consistent beeld van minder hersenbloedingen dan bij gebruik van cumarinederivaten, ook in subgroepen.	Weinig bewijs bij kwetsbare ouderen. Therapietrouw lastiger te monitoren. Toename van maag/darmbloedingen bij ouderen ten opzichte van gebruik van cumarinederivaten.

Een grote kloof???



- Inhoudelijke afweging voor “gemiddelde patiënt” vrijwel gelijk; conclusie/interpretatie anders verwoord
 - *Gelijkwaardig vs voorkeur voor*
- Onenigheid vooral over de oude, broze patiënt



Patiënten in de registratie studies

“Genoeg ouderen met
genoeg comorbiditeit in
de trials”



“Relatief gezonde
ouderen, maar niet de
kwetsbare oudere uit mijn
praktijk”

	Combined			Combined	
	NOAC (n=42 411)	Warfarin (n=29 272)		NOAC (n=42 411)	Warfarin (n=29 272)
Age (years)	71.6	71.5	Diabetes	31%	31%
≥75 years	38%	38%	Hypertension	88%	88%
Women	38%	37%	Prior myocardial infarction	15%	15%
Atrial fibrillation type			Creatinine clearance‡		
Intermittent or permanent	76%	77%	<50 mL/min	19%	19%
Paroxysmal	24%	22%	50–80 mL/min	45%	45%
Unknown	2.6 (1.0)	2.6 (1.0)	>80 mL/min	36%	36%
Stroke risk score	17%	17%	Previous VKA use§	57%	57%
CHA ₂ DS ₂ -VASc	35%	33%	Aspirin at baseline	34%	34%
3–6	48%	50%	Median follow-up (years)¶	2.2	2.2
Previous stroke or TIA*	29%	30%	Individual median TTR	NA	65 (51–76)
Heart failure‡	46%	47%			

FRAIL-AF studie

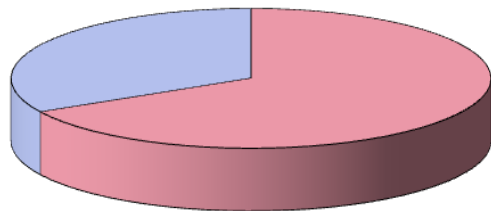
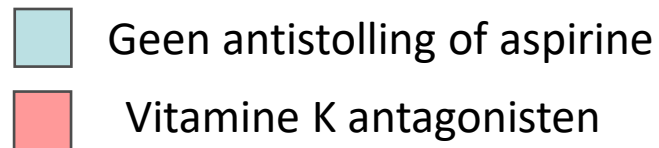
- Initiatief vanuit huisartsen (Geert-Jan Geersing, huisarts Amsterdam, co-auteur NHG standpunt DOAC's)
- Intensieve samenwerking met trombosediensten en 2e lijn
- Precies gericht op de subgroep waarover discussie is
- Start begin 2018
- Ook in Amsterdam



Atriumfibrilleren in dagelijkse praktijk

Persisterend onderbehandeling met aspirine of geen antistolling

2003-2005

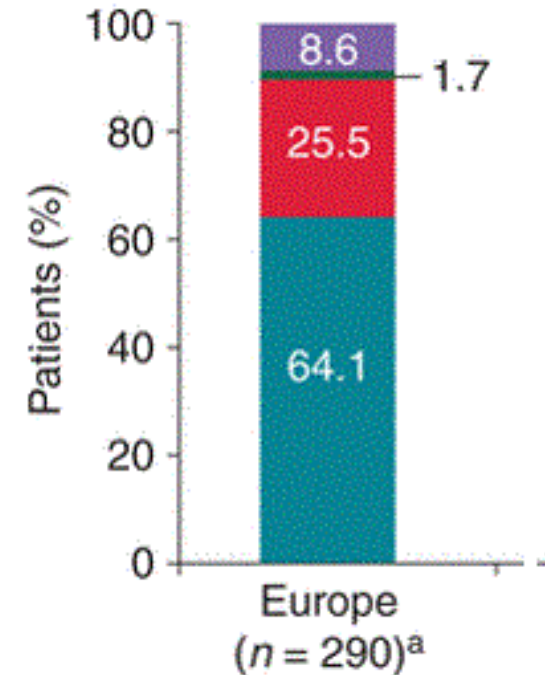


n = 5,333

EuroHeart survey (w.o. Nederland)

Nieuwlaat R, et al. *Eur Heart J* 2005; 26:2422

2011-2013



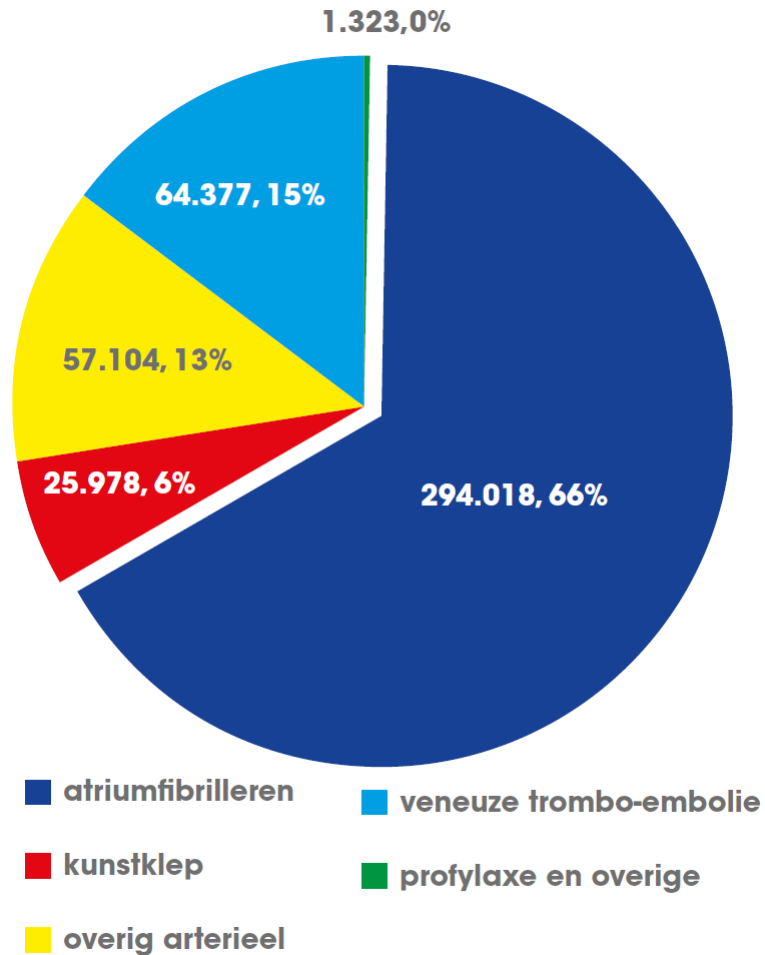
Aspirine voor atriumfibrilleren

- Vaak gekozen bij broze/oude mensen voor wie antistolling teveel risico's zou hebben

- Anticoagulantia i.p. altijd voorkeur boven aspirine bij atriumfibrilleren
- Als bloedingsrisico écht te hoog voor anticoagulantia, overweeg dan geen behandeling in plaats van aspirine

- Bloedingsrisico aspirine i.p. lager dan anticoagulantia
 - Maar juist in oudere populatie weinig verschil
 - Engelse BAFTA studie (≥ 75 jr, 973 ptn)
 - Ernstige bloedingen: Aspirine 1.6 % / jr VKA 1.4% / jr

Anticoagulantia in Nederland



442.800 patiënten behandeld met VKA¹

- Atriumfibrilleren
 - DVT/longembolie
- } **81%**

Potentiële DOAC patiënten

DOAC gebruik anno 2015



Zorginstituut Nederland

GIPdatabank

Home Databank Actueel Beleidsmaatregelen Toelichting

Aantal gebruikers 2011-2015 voor ATC-subgroep B01A : Antithrombotica Raming voor de totale Zvw-populatie

Marktaandeel 2015

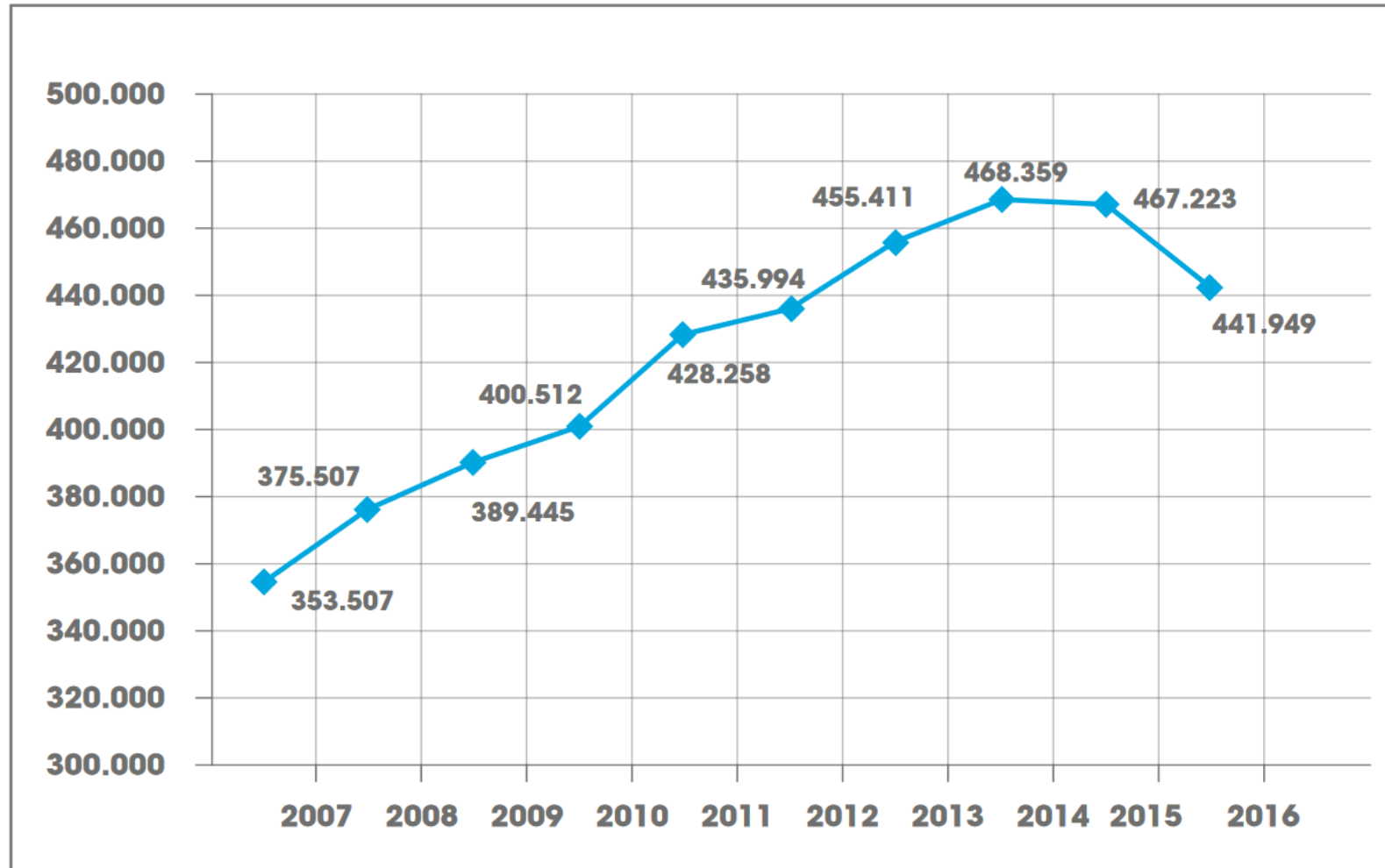
	2011	2012	2013	2014	2015	
B01AA Vitamine k-antagonisten	385.470	406.100	418.720	424.110	420.870	84%
B01AE Directe trombineremmers	2.066	4.678	13.055	18.896	27.305	5%
B01AF Directe remmers van factor xa	7.035	9.852	13.426	25.218	50.060	
B01AF01 Rivaroxaban (<i>Xarelto</i> ®)	7.035	9.850	12.720	20.618	34.938	7%
B01AF02 Apixaban (<i>Eliquis</i> ®)	.	3	730	4.765	15.632	3%
B01AF03 Directe remmers van factor xa (<i>Lixiana</i> ®)	54	<1%

DOAC groei



Totaal aandeel DOACs nog klein, maar wel elk jaar forse groei

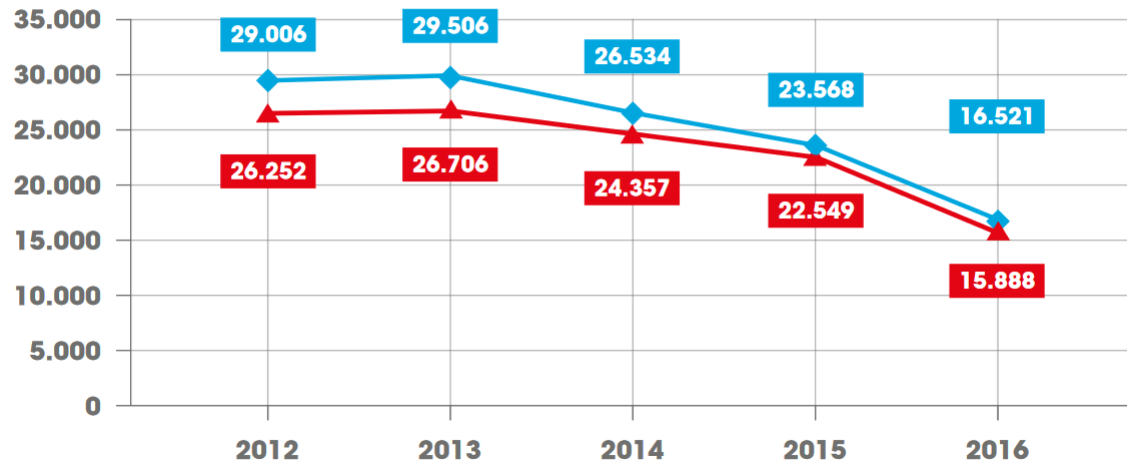
Afname VKA gebruik voor het eerst!



↓ 6%

Minder nieuwe gebruikers

Atriumfibrilleren



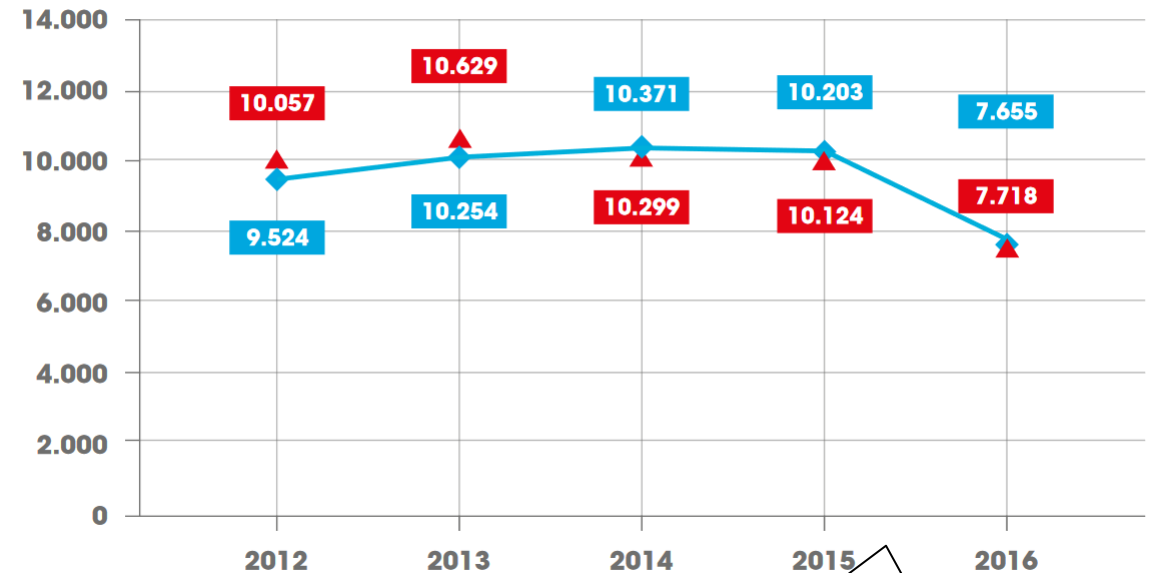
Vergoeding DOAC voor AF

↓ 42%

—◆— man

—▲— vrouw

Veneuze trombo-embolie



Richtlijn Anti-trombotisch beleid

↓ 24%



*We staan nog maar
aan het begin...*

Wanneer geen DOAC?

- Mechanische hartklep
 - eGFR < 15 ml/min
 - eGFR < 30 ml/min
 - Zwangerschap
 - DVT/longembolie bij maligniteit
 - BMI > 40 kg/m² of > 120 kg
 - Sommige systemische co-medicatie, m.n. anti-schimmelmiddelen (itraconazol, voriconazol, ketoconazol) en HIV-protease remmers (bv. ritonavir)
- VKA (bioklep geen contraïndicatie)
 - Contraïndicatie alle DOAC's
 - Contraïndicatie dabigatran; voorkeur VKA boven factor Xa remmers
 - LMWH
 - Voorkeur LMWH
 - VKA
 - Contraïndicatie DOAC (check kompas!!)



Antidotum voor antistollingsmiddelen

Vitamine K antagonisten

- Vitamine K
 - Werkt relatief langzaam (6-24 u) voordat INR gezakt is; i.v. of oraal
- Vier factoren concentraat (infuus)
 - Werkt vrijwel direct → **Voor levensbedreigende bloedingen**

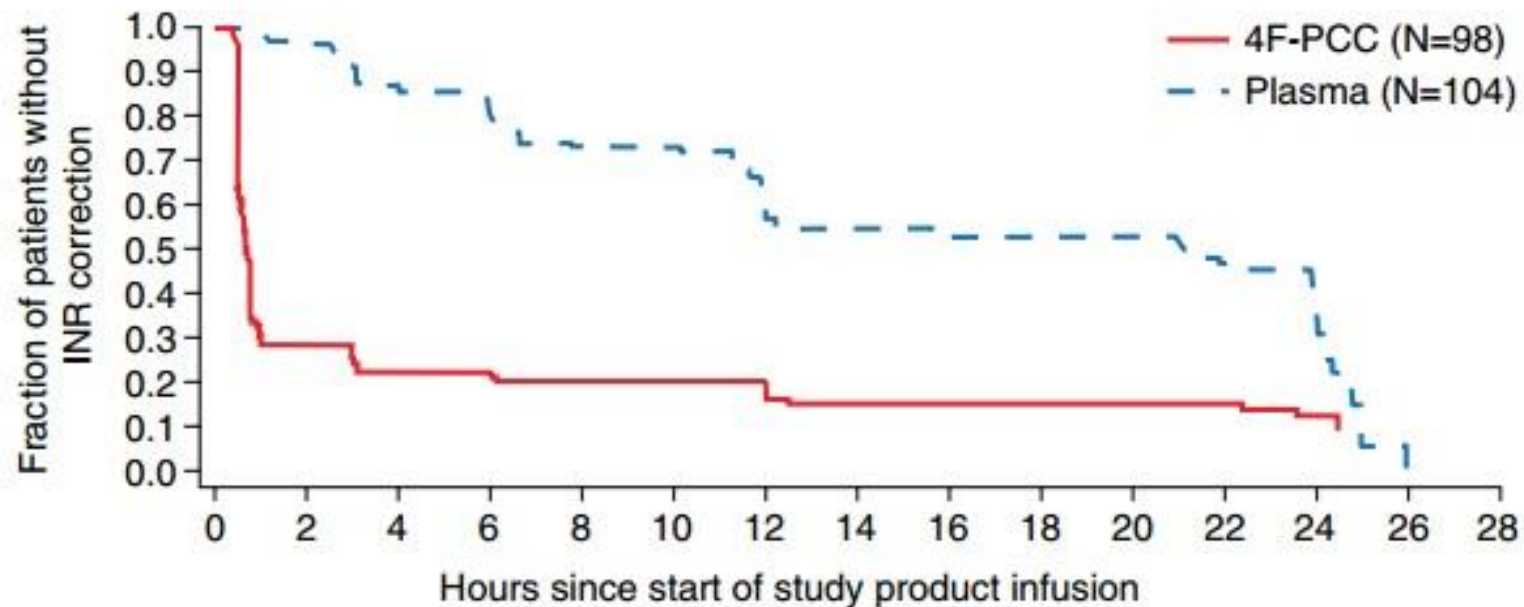
DOAC's

- Dabigatran etexilaat → Idarucizumab
- Apixaban, edoxaban, rivaroxaban → In ontwikkeling

Werkt een antidotum wel?

Circulation R. Sarode, 2013;128:1234-1243

Reversal with 4 factor PCC vs. plasma



Hemostatic Efficacy (Intention-to-Treat Efficacy Population)

	No. (%) of Patients [95% CI]		Difference 4F-PCC Minus Plasma, % (95% CI)
	4F-PCC (n=98)	Plasma (n=104)	
Primary Rating			
Effective hemostasis	71 (72.4) [63.6 to 81.3]	68 (65.4) [56.2 to 74.5]	7.1‡ (-5.8 to 19.9)

Conclusie antidota

Het is absoluut wenselijk om vrijwel direct de bloedstolling te normaliseren bij een levensbedreigende bloeding

MAAR het blijft onzeker of de we de prognose van de bloeding verbeteren

Is de aanwezigheid van een antidotum belangrijk in de keuze voor een middel?

- *In principe niet; geen invloed op mortaliteit van patiënten met bloeding*
- *Voor patiënten soms wel een belangrijk emotioneel argument (shared decision making)*

Organisatie van antistollingszorg in Amsterdam

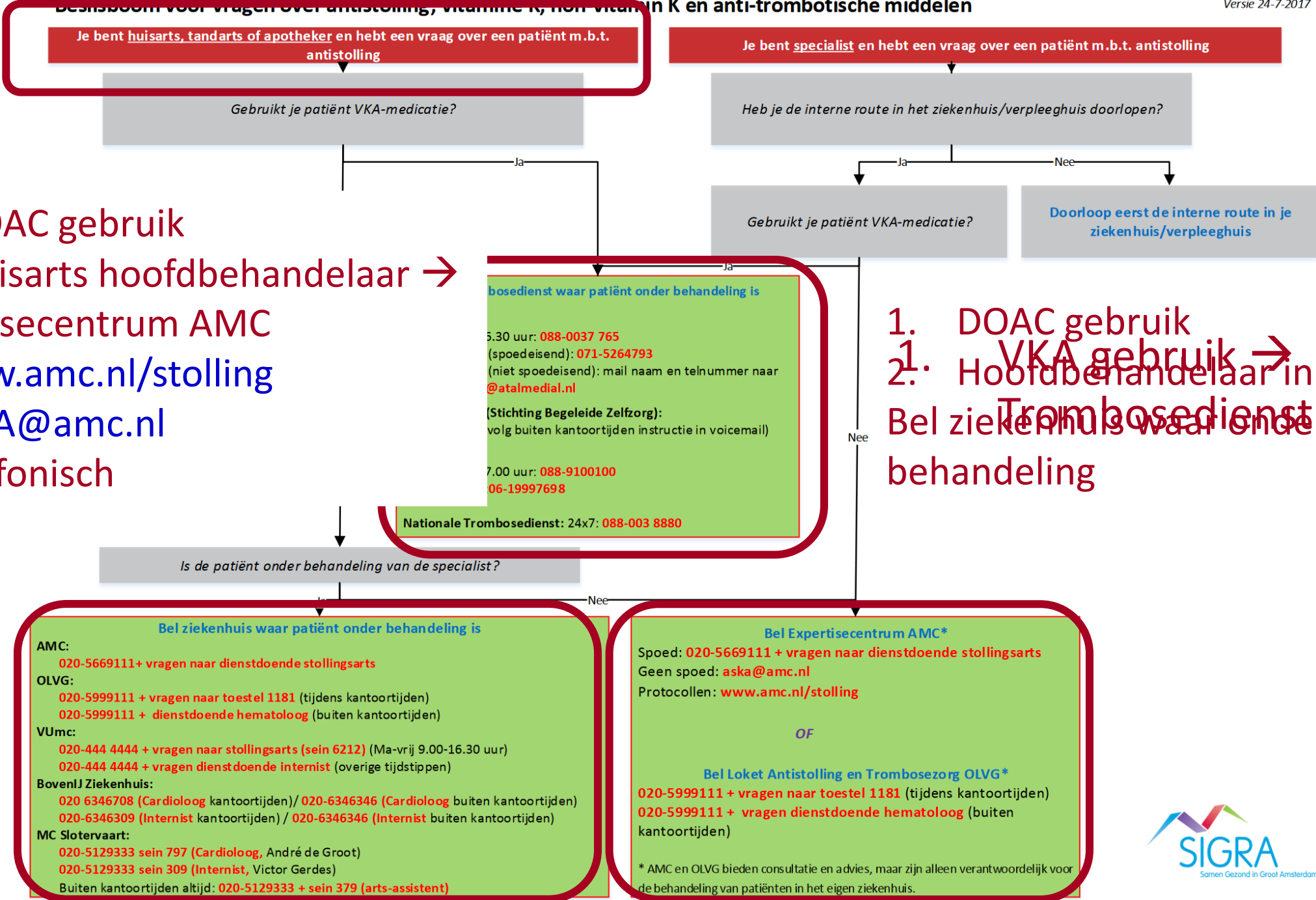
Het perspectief

- 2006 HARM rapport: 20% van ziekenhuisopnames veroorzaakt door medicatiegebruik
 - 50% hiervan door antistollingsmedicatie
- 2010 IGZ rapport n.a.v. HARM: “Keten trombosezorg niet sluitend”
 - Schakels in trombosezorgketen functioneren veelal als losse eenheden. Het ontbreekt aan samenwerking en er is onduidelijkheid over de rollen van de verschillende ketenpartners
- 2012: Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling (LSKA)
 - Uitgebreide set afspraken over wie welke verantwoordelijkheid heeft
- 2016: Amsterdamse Standaard Ketenzorg Antistolling (ASKA)
 - Vertaling van LSKA naar lokale set van werkafspraken met betrokkenheid van alle zorgpartners: huisarts, tandartsen, apotheken (FBA), trombosediensten en ziekenhuizen

ASKA

- Gecoördineerd door SIGRA
- Bestaat uit
 - Regiotafel Antistolling: periodiek overleg (i.p. 2x / jaar) met alle regionale ketenpartners
 - Digitale expertisecentrum: Wie moet ik bellen met vragen over mijn patiënt? (*zie volgende dia*)
 - ASKA: de daadwerkelijke set aan werkafspraken over communicatie tussen ketenpartners

<https://www.sigra.nl/regiotafel-antistolling>



1. DOAC gebruik
 2. Huisarts hoofdbehandelaar →
- Expertisecentrum AMC
- www.amc.nl/stolling
 - ASKA@amc.nl
 - Telefonisch

1. DOAC gebruik
 2. Huisarts hoofdbehandelaar in 2e lijn →
- Bel ziekenhuis waar onder behandeling

Bel ziekenhuis waar patiënt onder behandeling is

AMC:
020-5669111 + vragen naar dienstdoende stollingsarts

OLVG:
020-5999111 + vragen naar toestel 1181 (tijdens kantoortijden)
020-5999111 + dienstdoende hematoloog (buiten kantoortijden)

VUmc:
020-444 4444 + vragen naar stollingsarts (sein 6212) (Ma-vrij 9.00-16.30 uur)
020-444 4444 + vragen dienstdoende internist (overige tijdstippen)

BovenIJ Ziekenhuis:
020 6346708 (Cardioloog kantoortijden) / 020-6346346 (Cardioloog buiten kantoortijden)
020-6346309 (Internist kantoortijden) / 020-6346346 (Internist buiten kantoortijden)

MC Slotervaart:
020-5129333 sein 797 (Cardioloog, André de Groot)
020-5129333 sein 309 (Internist, Victor Gerdes)

Buiten kantoortijden altijd: 020-5129333 + sein 379 (arts-assistent)

Bel Expertisecentrum AMC*

Spoed: 020-5669111 + vragen naar dienstdoende stollingsarts
Geen spoed: aska@amc.nl
Protocollen: www.amc.nl/stolling

OF

Bel Loket Antistolling en Trombosezorg OLVG*
020-5999111 + vragen naar toestel 1181 (tijdens kantoortijden)
020-5999111 + vragen dienstdoende hematoloog (buiten kantoortijden)

* AMC en OLVG bieden consultatie en advies, maar zijn alleen verantwoordelijk voor de behandeling van patiënten in het eigen ziekenhuis.



De huisarts

- Huisarts mag recepten uit de 2e lijn voortzetten
- Huisarts mag ook zelfstandig DOAC initiëren
- Eens per jaar: artsverklaring
- Indien voorgeschreven vanuit tweede lijn:
 - Tweede lijn ook aanspreekpunt voor indicatie stelling, receptuur, artsverklaring (ook al kloppen patiënten hiervoor regelmatig wel aan bij de huisarts)
- Bij ontslag uit tweede lijn:
 - I.p. actief verantwoordelijkheid overdragen aan huisarts (bv. via brief) (wel conform ASKA afspraken, onzeker hoe goed dit nageleefd wordt)

Doseringen AF vs VTE

LET OP: soms net even anders!

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Atriumfibrilleren				

Pas op met doseren uit het hoofd
Raadpleeg

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>



volgende episode"

* Criteria voor dosisreductie verschillen per DOAC en indicatie (VTE, AF)

Tijdelijke onderbreking voor ingrepen

- Beleid antistolling primair verantwoordelijkheid van verrichter van ingreep
- Indien huisarts verrichter: 3 opties
 1. Raadpleeg 2e lijn voor overleg → flowschema Digitaal Expertisecentrum
 2. Raadpleeg de nationale, multidisciplinaire richtlijn op <https://richtlijndatabase.nl/>
 3. Indien het met #1 en #2 niet lukt: overleg Expertisecentrum AMC. Lokale AMC protocollen beschikbaar via www.amc.nl/stolling of ASKA@amc.nl

[← Terug naar zoekresultaten](#)[Antitrombotisch beleid](#) › Perioperatief beleid bij antistolling

Perioperatief beleid

Algemeen

Verantwoording

ANTITROMBOTISCH BELEID

-

Perioperatief beleid bij antistolling 

- › Peri-operatief beleid VKA
- › Peri-operatief beleid DOACs
- › Peri-operatief beleid TARs

Patiënten die, in het kader behandeling of preventie van arteriële of veneuze trombo-embolie worden behandeld met enige vorm van antistolling en een ingreep dienen te ondergaan, lopen risico's op bloedingen. Bij het tijdelijk staken van de verschillende wijze van antistolling bestaat er risico op trombo-embolische complicaties. De bloedingsrisico's zijn gerelateerd aan de aard van de ingreep enerzijds en de wijze van antistolling anderzijds (vitamine K-antagonisten [VKA], directe orale anticoagulantia [DOACs] of trombocytenuitremmers (TAR) of een combinatie van deze

https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/perioperatief_beleid_bij_antistolling.html

De apotheker

Signalerende/controlerende functie

- Dosiscontrole op basis van indicatie/nierfunctie/gewicht/leeftijd
- Problemen comedicaatie signaleren (interacties, onterecht dubbel/tripel antistolling)

Voorlichting (therapietrouw ↑)

- gebruiksadvies diverse DOAC's (tijdstip, invloed voedsel etc.)
- bijwerkingen (deelname LIM: Lareb Intensive Monitoring)

De trombosedienst

- We staan pas aan het begin
 - Maar de markt is al aan het veranderen
- Het eindpunt is dramatisch anders dan de huidige setting
- Hoe spelen Trombosediensten daarop in?

Take home messages

- DOAC zijn de nieuwe norm
 - Hersenbloedingen (en gebruiksgemak)
- Gemakkelijker voor patiënt, moeilijker voor dokter
- Ken de hulplijnen in je regio
 - Regionaal expertisecentrum: www.amc.nl/stolling
 - Nationale richtlijnen *online*
 - Apotheek

Casuïstiek