

Vijfde Nationale Antistollingsdag, 6 november 2018, Mariënhof, Amersfoort

Na het succes van de eerste vier edities werd op 6 november 2018 de vijfde Nationale Antistollingsdag georganiseerd. Centraal op deze dag stond optimale behandeling van patiënten die in aanmerking komen voor antistollingstherapie, waarbij wetenschappelijke inzichten en ervaringen uit de praktijk gedeeld werden. Bij deze bijeenkomst waren cardiologen, internisten, (kader)huisartsen en andere cardiovasculair geïnteresseerde beroepsbeoefenaren aanwezig, wat een multidisciplinaire discussie mogelijk maakte.

## ONDERWERPEN

### **Wat betekent de komst van NOAC antidota voor de klinische praktijk?**

Prof. dr. Saskia Middeldorp, internist,  
Amsterdam UMC, locatie AMC

### **Bloedingsmanagement: wat zijn de opties?**

Marieke Gimbel, arts-onderzoeker,  
St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

### **Landelijke Transmurale Afspraak Antistolling – wat zijn de hoofdlijnen en belangrijkste wijzigingen?**

Aafke Snoeijen, kaderhuisarts HVZ, Asten

### **Casuïstiek antitrombotische therapie bij atriumfibrilleren en coronairlijden**

Dr. Jur ten Berg, cardioloog,  
St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

### **Dialoog**

#### **Wat kan de huisarts doen?**

Dr. Geert-Jan Geersing, huisarts,  
Universitair Medisch Centrum Utrecht/ Julius Center for  
Health Sciences and Primary Care

#### **Wat zijn de speerpunten in de 2e lijn?**

Dr. Erik Klok, internist,  
Leids Universitair Medisch Centrum

### **De juiste dosis: de rol van onderdosereren en therapietrouw bij atriumfibrilleren**

Prof. dr. Freek Verheugt, cardioloog, Amsterdam



## ANTISTOLLING IN DE PRAKTIJK

### **Wat betekent de komst van NOAC antidota voor de klinische praktijk?**

Prof. dr. Saskia Middeldorp, internist  
[Amsterdam UMC, locatie AMC](#)

Prof. dr. Saskia Middeldorp trapte de Nationale Antistollingsdag af met een presentatie over hoe de antistollingspraktijk verandert nu middelen beschikbaar zijn die het effect van directe orale anticoagulantia (DOAC's) kunnen omkeren. Wanneer patiënten op antistollingsbehandeling zich presenteren met ernstige bloedingen of urgent een operatie moeten ondergaan waarbij hoog bloedingsrisico bestaat, moet het antistollende effect gestopt worden.

Voor de beoordeling van bloedstolling wordt de International Normalized Ratio (INR) gebruikt. Dit is een surrogaat-maat en de vraag is of het een goede voorspeller is voor hoe het met de patiënt gaat. Tegenwoordig gaat de voorkeur uit naar de hemostatische effectiviteit, waarbij 'uitstekend' betekent dat een bloeding binnen een uur (of maximaal vier uur voor 'goede' hemostase) stopt zonder extra interventie. Als iemand zich presenteert met een bloeding, is te verwachten dat die bloeding nog zal toeneemen. Daarom moet een herhaal-CT-scan gedaan worden na 3 en na 24 uur. Intracraniale bloedingen (ICH) worden het meest gevreesd; hierbij geldt op de herhaal-CT-scan  $\leq 20\%$  toename van het hematoomvolume als uitstekende effectieve hemostase (en  $\leq 35\%$  voor goede hemostase). Om te beoordelen of INR een goede maat is voor antistolling, besprak Middeldorp resultaten van een trial waarin vier-factoren-concentraat (4F-PCC; FII, FVII, FIX en FX) werd gegeven voor de omkering van antistolling bij vitamine K-antagonist-gerelateerde bloedingen. Na 4F-PCC daalde INR sneller dan na toediening van plasma, terwijl de hemostatische effectiviteit vergelijkbaar was tussen de twee interventies [1]. Brekelmans *et al.* stellen daarom voor om patiënten in te delen op basis van de ernst van bloedingen (vier klassen), omdat dit gevolgen heeft voor behandeling en voor het klinisch beloop [2].

Idarucizumab is het eerste specifieke antidotum, of 'reversal agent', voor een DOAC dat beschikbaar is. Dit is een gehumaniseerd antilichaam, met een 300x keer sterkere

Vijfde Nationale Antistollingsdag, 6 november 2018, Mariënhof, Amersfoort

binding aan dabigatran, dan dabigatran aan trombine. Het wordt gegeven als een enkele bolus van 2x2.5 gram i.v.. Idarucizumab werd getest in de RE-VERSE AD trial (n=90) en toonde een sterke daling van verdunde trombinetijd (dTT) bij acute bloeding (n=51) of bij patiënten die acuut een operatie moesten ondergaan (n=39) [3,4]. In de laatste groep werd 92% normalisatie van stolling gezien. Dit was een niet-gecontroleerde cohortstudie, en Middeldorp merkte ook op dat er weliswaar een gemiddelde tijd tot stoppen van de bloeding werd gegeven, maar deze kan ook vooral bepaald zijn door het moment van meten. Het blijft een INR-afgeleide studie; de benchmark van de CT-scan is niet toegepast.

Andexanet alfa is een antidotum voor factor Xa (FXa)-remmers, die als bolus, gevolgd door 2 uur infusie, wordt gegeven [5]. Dit antidotum is nog niet beschikbaar in Nederland. In de ANNEXA-4 studie werd gezien dat na stoppen van de infusie, de anti-FXa-activiteit weer wat omhoog gaat [6]. De vraag is of dit gevolgen heeft voor de hemostatische effectiviteit. 89% Reductie in anti-FXa-activiteit werd gezien, en uitstekende of goede hemostatische effectiviteit in 79% van de patiënten.

In gezonde vrijwilligers is omkering van anti-FXa-activiteit gerandomiseerd getest met PCC 50 IU/kg, weer met surrogaat eindpunt. Hoewel Middeldorp 50 IU/kg een hoge dosering vond, duurde het lang voordat endogeen trombinepotentieel (ETP) terug op baseline was [7,8]. Dus, concludeerde zij, als dit gezien wordt in gezonde vrijwilligers, is een dergelijk hoge dosering wel degelijk nodig. In recente trials met reversal agents waarin de hemostatische effectiviteit benoemd werd, waren de trombotische event rate en de sterfte redelijk hoog, en als langer wordt gemonitord, loopt dit op tot 20% [1,3,4,6]. Het kan zijn dat de reversal middelen zelf trombotische complicaties met zich meebrengen.

### **Recente Nederlandse data laten zien dat onterecht gebruik van idarucizumab regelmatig voorkomt**

In de EHRA 2013 Practice Guidelines zijn nog geen adviezen opgenomen over de DOAC antidota [9]. Dus hoe wordt er in de praktijk gehandeld nu idarucizumab beschikbaar is? Lang werd gezegd dat geen antidota nodig waren, op basis van observaties in RE-LY, waarin geen verschil werd gezien in aantal periprocedurele bloedingen bij een urgente ingreep tussen patiënten behandeld met dabigatran en warfarine, ondanks dat voor eerstgenoemde behandeling geen specifiek reversal agent was [10]. Inmiddels wordt in drie klinische scenario's het gebruik van DOAC antidota overwogen: bloedende patiënten, patiënten die urgent chirurgie moeten ondergaan en patiënten behandeld met DOAC die een ischemische beroerte krijgen. Een inventarisatie in Nederlandse centra laat zien dat het merendeel van de mensen die een bloeding kregen, DOAC-behandeling kreeg voor atriumfibrilleren (86%) [11].

In 94 patiënten werd gekeken hoe de bloeding behandeld werd en of effectieve hemostase was bereikt na 24 uur. Middeldorp waarschuwde hier voor confounding by indication: bij patiënten die PCC en/of idarucizumab kregen, is mogelijk alles uit de kast gehaald vanwege de ernst van de situatie. Opvallend is dat de VTE rate na 24 uur laag was. Een Duitse retrospectieve nationale casecollectie beschreef dat 79% van 19 patiënten met ischemische beroerte baat had bij behandeling met idarucizumab + weefselplasminogeenactivator (r-tPA), en 67% van 12 patiënten met intracraniale bloeding een gunstige uitkomst had na behandeling met idarucizumab [12]. Recente Nederlandse data laten tevens zien dat onterecht gebruik van idarucizumab regelmatig voorkomt [13].

Wat is nu te verwachten van andexanet alfa? De volledige resultaten worden begin 2019 verwacht, namelijk fase 4 RCT data in patiënten met intracraniale bloeding, in vergelijking met standaardzorg (voorwaarde FDA) [14]. Belangrijk is dat andexanet alfa niet wordt getest bij chirurgische ingreep.

Middeldorp vatte de situatie samen als 'we moeten deze middelen niet te pas en te onpas uitdelen'. Ook in verband met de kosten van de dure behandeling, moeten de juiste vragen gesteld worden als een patiënt bloedt: welk anticoagulans is gebruikt? Wanneer was de laatste dosering, wat is de halfwaardetijd en wat is de nierfunctie? En wat is de locatie en ernst van de bloeding; kunnen lokale maatregelen getroffen worden; is omkering van antistolling nodig?

Middeldorp denkt dat de beschikbaarheid van een antidotum de keus voor een specifieke DOAC zou kunnen beïnvloeden, met name in patiënten met een hoog bloedingsrisico. Idarucizumab is gemakkelijk toe te dienen en breed verkrijgbaar, terwijl andexanet alfa complexer in het gebruik is. Gebruik van deze middelen is niet geschikt voor alle patiënten en het gebruik moet strikt gereguleerd worden. Tijdens de discussie werd gepreciseerd dat het goed zou zijn als per ziekenhuis iemand overzicht houdt van toepassing van deze behandeling.

### **Bloedingsmanagement: wat zijn de opties?**

Marieke Gimbel, arts-onderzoeker  
*St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein*

Marieke Gimbel behandelde het onderwerp bloedingen onder antitrombotische medicatie en richtte zich op het moment van herstarten van behandeling. Onder antitrombotica vallen anticoagulantia, onderverdeeld in vitamine K antagonisten (VKA) en nieuwe of directe orale anticoagulantia (NOAC, of DOAC in dit document), en antiplaatjetherapie. De indicatie voor antistollingstherapie is vaak beroertepreventie bij atriumfibrilleren (AF). Volgens de huidige ESC richtlijn wordt orale antistollingstherapie om trombo-embolie te voorkomen aanbevolen in alle manne-

## Vijfde Nationale Antistollingsdag, 6 november 2018, Mariënhof, Amersfoort

lijke AF patiënten met een CHA2DS2-VASc-score van  $\geq 2$  en in alle vrouwelijke AF patiënten met een CHA2DS2-VASc-score van  $\geq 3$  [15]. Wanneer orale antistolling wordt geïnitieerd in een patiënt met AF die in aanmerking komt voor een oraal anticoagulans (OAC), gaat de voorkeur uit naar een DOAC ten opzichte van een VKA, vanwege een lager risico op bloedingen. Duale antiplaatjetherapie (DAPT) gedurende 12 maanden wordt aanbevolen bij acuut coronair syndroom (ACS), en gedurende 6 maanden na percutane coronaire interventie (PCI) bij stabiel coronairlijden [16]. Hierbij geldt dat de therapieduur verkort kan worden bij een hoog bloedingsrisico.

Een keerzijde van antitrombotische therapie is dat in  $\sim 3\%$  van de patiënten per jaar een majeure bloeding ontstaat, waarmee de kans op overlijden 7.6 keer hoger is en ook de kans op een myocardiinfarct (MI) of intracranieële bloeding (ICH) toeneemt. Dit komt omdat de risicofactoren voor een bloeding en ischemisch event overlappen. In de praktijk wordt antitrombotische therapie vaak gestaakt na bloedingen. De kans op een event neemt bij onbehandeld AF jaarlijks toe, met bijvoorbeeld 5.9% bij een CHA2DS2-VASc-score van 3 en 9.3% bij een score van 4 [17]. Patiënten die gedotterd worden en stoppen met antitrombotische therapie lopen 35% risico op stenttrombose in de eerste 30 dagen [18]. Dit risico neemt af als patiënten langer DAPT gebruiken; gebruik gedurende ten minste zes maanden is belangrijk om het risico laag te houden. Stenttrombose gaat bij 70% van de mensen gepaard met recidief MI en 10% van de patiënten overlijdt. Patiënten met vaatlijden hebben een hoog ischemisch risico: in 4 jaar follow-up was het risico op recidief CV sterfte, MI of stroke 15-20%, terwijl 83% van de patiënten antitrombotische medicatie kreeg [19]. “We hebben dus te maken met een dilemma; als een patiënt onder antitrombotische behandeling een bloeding oploopt, dan is er nog risico, maar het trombotisch risico is ook hoog”, legde Gimbel uit.

Aan de hand van enkele casus beschouwde Gimbel hoe best te handelen in verschillende klinische scenario's. De ESC DAPT richtlijnen adviseren bij een milde bloeding niet om DAPT te staken [15,16]. Wel kan verkorting van therapieduur of een overstap naar een minder krachtige P2Y12-remmer worden overwogen wanneer de bloeding herhaald optreedt.

De meest voorkomende bloedingen in patiënten met AF onder OAC zijn gastro-intestinale (GI) bloedingen. Een meta-analyse van drie observationele studies (n=1825) naar GI bloedingen onder OAC meldt dat 53% van de patiënten OAC herstартte [20]. Herstarten was geassocieerd met lagere risico's op een trombo-embolisch event en mortaliteit, en hoger risico op een nieuwe GI bloeding. Hierbij moet opgemerkt worden dat vaker voor herstarten wordt gekozen bij minder ernstige bloedingen en in jongere patiënten. Verschillende risico's op GI bloedingen zijn gerapporteerd voor de individuele DOAC's, maar we

mogen de middelen niet onderling vergelijken.

Voortzetten van aspirine na GI bloedingen onder antiplaatjetherapie is wel onderzocht in een geblindeerde gerandomiseerde trial (n=156): patiënten werden nadat de bloeding was gestopt gerandomiseerd naar aspirine of placebo [21]. Aspirine was niet geassocieerd met significant meer GI bloedingen binnen 30 dagen (10.3 vs. 5.4%, P-log-rank test: 0.25) en er was geen verschil in het aantal transfusies. Waarschijnlijk waren de bloedingen niet heel ernstig. Wel werden significant minder sterftegevallen (1.3% vs. 12.9%, P=0.005) gezien met aspirine, in vergelijking met placebo.

Over bloedingen onder DAPT bestaat geen literatuur, maar de ESC DAPT richtlijn zeggen er wel iets over: bij een hoge GI bloeding onder DAPT kan stopzetting van medicatie worden overwogen en verdergaan met enkele antiplaatjetherapie (SAPT), bij voorkeur met een P2Y12-remmer [16,22]. DAPT kan worden herstart zodra dit als veilig wordt ingeschat. Bij ACS <90 dagen of PCI <30 dagen blijft DAPT geïndiceerd. Ascal wordt 3 dagen gestaakt. Bij terugkerende bloedingen kan de duur van DAPT worden verkort, of er kan geswitcht worden naar Ascal plus clopidogrel.

Over GI bloeding op OAC raadt de ESC richtlijn aan OAC te herstarten na 7-15 dagen, en eerder in patiënten met een erg hoog trombotisch risico, zoals diegenen met een mechanische klep, cardiac assist device of een CHA2DS2-VASc-score van  $\geq 4$  [15,16,22]. Daarnaast kan een lage dosis dabigatran of apixaban overwogen worden in patiënten met een DOAC-gerelateerde GI bloeding.

Over intracranieële bloedingen onder OAC zijn alleen observationele studies gepubliceerd. Een meta-analyse van acht studies (n=5306) suggereert dat herstarten van antitrombotische medicatie (35.8% herstартte OAC na gemiddeld 1 maand) in patiënten met een ICH een lager risico op trombo-embolische events geeft (HR: 0.34, 95%CI: 0.25-0.45), maar het had geen effect op het risico op nieuw ICH (HR: 1.01, 95%CI: 0.58-1.77), in vergelijking met niet herstarten van OAC [23]. In alle vier de DOAC trials gaven alle DOAC's en doseringen een lager risico op ICH dan warfarine [24-27].

In een andere meta-analyse over zes observationele studies (n=1916) naar primaire ICH onder SAPT, herstартte 43% SAPT, gemiddeld na 24 dagen [28]. Het herstarten van antiplaatjetherapie had geen effect op recidief ICH of toename in hematoom, maar ischemische complicaties traden significant minder vaak op, in vergelijking met diegenen die antiplaatjetherapie niet herstartten.

De ESC AF richtlijn raadt aan om bij AF patiënten met een ICH op OAC te kijken naar INR: was deze goed of krijgt patiënt een DOAC, dan kan OAC tijdelijk gestopt worden [15]. Zo niet, dan kan de behandeling geoptimaliseerd worden. De locatie van de bloeding is belangrijk bij deze overwegingen.

Gimbel gaf het volgende advies over handelen bij ICH

## Vijfde Nationale Antistollingsdag, 6 november 2018, Mariënhof, Amersfoort

onder antiplaatjetherapie, op basis van een eigen interpretatie van de literatuur: 'Als de bloeding behandelbaar is, kan herstart overwogen worden. Herstart behandeling met aspirine na een maand. Herstart DAPT, bestaande uit aspirine en clopidogrel, na een maand als ACS <90 dagen of PCI >30 dagen. Maar herstart nooit bij corticale bloedingen'.

Gimbel concludeerde dat adviezen gebaseerd zijn op observationele cohortstudies met grote kans op bias: de keuze voor herstarten of niet kan afhankelijk zijn van verschillende typen patiënten. In principe moet antitrombotische therapie herstart worden na een bloeding; het trombotisch risico is groter dan het bloedingsrisico. Als uitzondering geldt dat nooit herstart moet worden bij een corticale hersenbloeding.

### Landelijke Transmurale Afspraak Antistolling – wat zijn de hoofdlijnen en belangrijkste wijzigingen?

Aafke Snoeijen, kaderhuisarts HVZ

*Asten*

Aafke Snoeijen presenteerde de Landelijke Transmurale Afspraak (LTA) voor antistolling die momenteel in ontwikkeling is. Tot op heden bestond een dergelijk document nog niet, maar naar verwachting zal het document in het voorjaar van 2019 verschijnen. De LTA is geen richtlijn op basis van literatuur, maar gaat meer over taakherschikking. Het stimuleert het maken van regionale afspraken. Antistollingstherapie brengt een hoog risico met zich mee. 20% Van de medicatie-gerelateerde ziekenhuisopnames is door antistollingsmedicatie. Het Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid 2017 beval aan dat de reden van voorschrijven, laboratoriumgegevens en reden om therapie met meer dan een stollingsmiddel te initiëren uitgewisseld moet worden, en dat zo nodig beschermende medicatie voorgeschreven moet worden. Snoeijen: "Het is niet alleen belangrijk dat de patiënt de juiste medicatie krijgt voorgeschreven, maar ook moet de behandelduur bekend zijn. Daarom stuur ik zelf naast een normaal recept ook een stoprecept naar de apotheker".

Het doel van de LTA is de samenwerking in de gehele antistollingszorg beter te regelen, met betere organisatie van regievoerders. Het moet een hanteerbaar document worden, dat begeleid zal worden door een educatieplan met interactieve leermodule en een implementatieplan. De LTA zal bestaan uit een inleiding, informatie over voorschrijven en follow-up, verantwoordelijkheden en communicatie naar verschillende zorgaanbieders en patiënten, en beleid bij operaties en complicaties, samengevat in flow charts. Het document komt digitaal beschikbaar, maar 'we zullen niet opnieuw het wiel uitvinden en verwijzen daarom naar bestaande richtlijnen'. Betrokken partijen zijn de NIV, NVVC, NHG, Hartenraad en verschillende be-

roepsoefenaars die meelazen.

Snoeijen sloot af met: "Ik denk dat de LTA in een behoefte gaat voorzien, dat het een handzaam, makkelijk, toegankelijk document gaat zijn voor alle partijen – van arts tot apotheker tot trombosedienst-medewerker en de patiënt - in de dagelijkse praktijk". Er zullen ook voorbeelden van regionale succesformules voor samenwerking worden toegevoegd.

Tijdens de discussie werd benadrukt dat het document digitaal beschikbaar komt, wat het voordeel biedt dat de informatie gemakkelijk bijgewerkt kan worden en hiermee up-to-date blijft. Snoeijen vertelde dat de focus voornamelijk komt te liggen op taakverdelingen, zoals regievoerders, maar ook wie het aanspreekpunt voor patiënten is en welke patiënten in de eerstelijns- versus tweedelijnszorg thuis horen.

### Casuïstiek antitrombotische therapie bij atriumfibrilleren en coronairlijden

Dr. Jur ten Berg, cardioloog

*St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein*

Dr. Jur ten Berg liet een diagram zien waarin alle trials met antistollingsmiddelen stonden gerangschikt op jaar en studieduur, met kleine cirkels voor kleinere studies en grotere cirkels voor grotere studies, om meer overzicht te krijgen. Er zijn tegenwoordig zoveel antistollingsmiddelen, waardoor het lastig is om de juiste therapie en behandelduur toe te wijzen aan patiënten. Omdat hij steeds vaker vragen krijgt van assistenten in het ziekenhuis, maar zelfs ook van cardiologen uit andere ziekenhuizen en van huisartsen over de juiste antistollingstherapie, wilde hij met deze presentatie dan ook wat meer orde scheppen in antistollingstherapie bij AF patiënten met CAD. Hij beschreef niet het hele veld, maar lichtte een enkele veel voorkomende casus uit.

Ten Berg richtte zich op duur van DAPT na ACS en PCI, waar geen consensus over is bereikt. Er zijn argumenten voor kortere therapie, bijvoorbeeld omdat de inzichten over de duur van DAPT niet zijn gebaseerd op de huidige behandeling van patiënten, maar ook dat stents tegenwoordig veiliger zijn, dat we effectievere plaatjesremmers dan clopidogrel hebben en dat patiënten tegenwoordig een hoger bloedingsrisico hebben doordat we steeds ouder worden [29]. Daar kan tegenin gebracht worden dat DAPT langer moet duren, omdat het aantal events een jaar na DAPT hoog blijft: een op de vijf patiënten, zonder events in het eerste jaar post-MI, maakt een MI, stroke of sterfte door binnen drie jaar [30].

Volgens de richtlijn moeten patiënten met stabiele CAD en hoog bloedingsrisico 6 maanden DAPT toegediend



## Vijfde Nationale Antistollingsdag, 6 november 2018, Mariënhof, Amersfoort

krijgen (klasse I A), wat verlengd moet worden met >6 maanden in hoogrisicopatiënten (klasse IIb A) [15,16]. Maar hoe zit het met klinisch bewijs voor deze aanbeveling? Een meta-analyse liet zien dat korte (3-6 maanden) antitrombotische therapie geen effect had op het aantal MI's of majeure bloedingen, in vergelijking met langere therapie (12 maanden), wat suggereert dat een korte therapieduur veilig is [31]. In de DAPT trial met ongeveer 1000 patiënten die gerandomiseerd werden naar clopidogrel/prasugrel en aspirine of placebo en aspirine, werd echter een lager risico op MI – niet gerelateerd aan stenttrombose – gezien met langere therapie van 30 maanden, in vergelijking met een korte therapieduur van een jaar (HR: 0.59, 95%CI: 0.45-0.78, P<0.001) [32].

Dit sloot aan op de PEGASUS-TIMI 54 trial (n=21162) die het risico op MI met additionele trombotische risicofactoren onderzocht, door stabiele diabetespatiënten met een geschiedenis van MI en  $\geq 1$  additionele trombotische risicofactor te randomiseren naar één jaar of 30 maanden ticagrelor (90 of 60 mg bid) of placebo en te volgen voor een mediaan van 33 maanden [33]. In de trial was een langere behandelduur met 60 of 90 mg ticagrelor geassocieerd met een lager risico op MI, stroke en sterfte (respectievelijk HR: 0.84, 95%CI: 0.74-0.95, P=0.004; NNT=79 en HR: 0.85, 95%CI: 0.75-0.96, P=0.008; NNT=84), in vergelijking met placebo. De trial toonde echter ook een hoger risico op bloedingen met 60 mg en 90 mg ticagrelor (respectievelijk 2.3 en 2.6 vs. 1.1%, P<0.001), terwijl geen effect werd gezien op fatale ICH.

### **Data suggereren dat we specifieke groepen patiënten met een hoog risico langer moeten behandelen met DAPT**

“We moeten dus MI maar ook bloedingen voorkomen. Dus: welke patiënten moeten welke behandeling krijgen en voor hoe lang?” Een meta-analyse heeft patiënten met het hoogste trombotische risico maar zonder MI op een rijtje gezet en in deze subgroepen het effect van de verschillende behandelduur onderzocht [34]. In deze analyse resulteerde langere DAPT in minder MACE, maar wel in meer bloedingen. “Deze data suggereren dat we specifieke groepen patiënten met een hoog risico langer moeten behandelen met DAPT”, benadrukte Ten Berg. Dit is ook wat de richtlijn adviseert: in patiënten met ACS wordt 12 maanden DAPT aanbevolen (klasse I A), met verlenging in diegenen met een eerder MI (klasse IIb B) [15,16].

De ESC richtlijn beveelt ook aan om voor patiënten zonder klachten na 12 maanden het residuele risico te schatten. Dit kan met de gevalideerde DAPT en PRECISE-DAPT scores (klasse IIb A) [15,16], die beide digitaal ingevuld kunnen worden ([www.precisedaptscore.com](http://www.precisedaptscore.com) en [www.daptstudy.org](http://www.daptstudy.org)). Bij hoog risico moet worden gecontinueerd met DAPT, terwijl bij laag risico de patiënt kan stoppen met therapie.

In het geval van AF is de situatie mogelijk nog ingewikkelder; is triple therapie dan nog beter dan DAPT? Om deze vraag te beantwoorden liet Ten Berg de multicenter, gerandomiseerde, open-label RE-DUAL PCI trial zien, waarin 2725 patiënten met AF, die PCI ondergingen en een stent kregen, werden gerandomiseerd naar dabigatran (110 of 150 mg bid) en clopidogrel (duale therapie) of warfarine en clopidogrel en aspirine (triple therapie), en werden gevolgd gedurende gemiddeld ~14 maanden [35]. De resultaten lieten een reductie van het aantal ernstige bloedingen zien voor de combinatie van dabigatran en clopidogrel, terwijl het aantal trombotische events niet hoger was, in vergelijking met triple therapie. “Deze duale behandeling lijkt dus veilig”, “oftewel: less is more”, concludeerde Ten Berg. Voor AF-patiënten met NSTEMI adviseert de ESC wel om triple therapie te geven. Alleen bij hoog bloedingsrisico kan duale therapie overwogen worden in deze specifieke patiëntengroep.

Ten Berg benadrukte tijdens de discussie dat stolling slechts een klein deel van ACS weerspiegelt. “We moeten inflammatoire processen en lipiden ook niet vergeten. Er is een tendens bij de overheid om patiënten na een MI terug te verwijzen naar de huisarts, maar het is belangrijk dat we het residuele risico schatten – aan de hand van inflammatoire markers en lipidenwaarden – en patiënten met hoog risico bij ons houden voor follow-up in secundaire preventie.”

### **Kankergerelateerde trombose**

Dr. Nick van Es, internist i.o.

*Amsterdam UMC, locatie. AMC*

Voor de behandeling van veneuze trombo-embolie (VTE) bij kankerpatiënten werd vroeger laag-moleculair-gewichtsheparine (LMWH) gegeven, maar tegenwoordig zijn er nieuwe inzichten over behandeling van VTE bij deze patiëntengroep. Patiënten met kanker hebben een 4-7 keer hoger risico op VTE. Tegenwoordig is ~20% van alle VTE's gerelateerd aan kanker en ~10% van de patiënten met kanker ontwikkelt VTE. Deze hoge incidentie is een gevolg van betere kankerbehandeling, dus betere overleving, en ook de hogere leeftijd van patiënten en trombogene kankerbehandeling spelen mee. Tot 50% van longembolieën in patiënten met kanker wordt per toeval ontdekt op bijvoorbeeld een scan; het risico op VTE is sterk afhankelijk van het type kanker. Zo wordt VTE in 10-20% per jaar gezien in patiënten met pancreaskanker of glioblastoom, en in stadia met afstandsmetastasen, maar ook bij chemotherapie en in diegenen >75 jaar.

Als trombose ontstaat, moet deze behandeld worden met antistollingstherapie. In patiënten met kanker is het extra lastig te laveren tussen risico op een recidief embolie en

## Vijfde Nationale Antistollingsdag, 6 november 2018, Mariënhof, Amersfoort

een extra hoog risico op bloedingen [36]. De aanbevolen behandeling in kankerpatiënten met VTE is LMWH voor minimaal 6 maanden en doorgaan zolang sprake is van actieve kanker of kankerbehandeling. Een Cochrane's 'living' (doorlopend ge-update) systematisch review laat zien dat de recidief VTE rate na 6 maanden follow-up met LMWH lager is dan met VKA (7% vs. 13%, RR: 0.50) [37]. Inmiddels is ook behandeling met DOAC's mogelijk. Het voordeel van een DOAC is dat deze medicatie - in tegenstelling tot LMWH - niet geïnjecteerd hoeft te worden, hoewel de keerzijde daarvan is dat orale inname een probleem kan zijn bij misselijkheid. Ook kunnen DOAC's interactie aangaan met chemotherapeutica, wat niet het geval is bij LMWH. Beide typen medicatie worden renaal geklaard.

In de gerandomiseerde Hokusai VTE-cancer non-inferioriteitstrial werd het effect van 60 mg edoxaban eenmaal daags (mediane behandelduur 211 dagen) op recidief VTE of majeure bloeding vergeleken met 200 IU/kg dalteparine met dosisreductie naar 75% (mediane behandelduur 184 dagen) in 1050 patiënten met kanker en symptomatische of incidente proximale diepe veneuze trombose (DVT) in been en/of longembolie [38]. Belangrijke exclusiecriteria waren antistollingstherapie en actieve bloeding. Na 6 maanden werd geen verschil gezien tussen edoxaban- en dalteparine-behandeling in het gecombineerde primaire eindpunt van recidief VTE of ernstige bloeding (HR; 0.97, 95%CI: 0.70-1.36, P=0.006 voor non-inferioriteit, P=0.87 voor superioriteit). Apart geanalyseerd werd geen verschil gezien voor recidief VTE (7.9% vs. 11.3%, HR: 0.71, 95%CI: 0.48-1.06, P=0.09), maar wel in ernstige bloeding (6.9% vs. 4.0%, HR: 1.77, 95%CI: 1.03-3.04, P-non-inferioriteit=0.04, niet significant superieur). De ernst van de klinische presentatie van majeure bloedingen was vergelijkbaar in de behandelgroepen: gevallen met klinische urgentie kwamen even vaak voor. Wel werden met edoxaban minder DVT's gezien (HR: 0.56, 95%CI: 0.32-0.97). Opvallend was dat de bloedingen gezien met edoxaban zich vaker in de bovenste GI tractus bevonden dan met dalteparine (3.3% vs. 0.6%) en dat dit voornamelijk optrad in patiënten met GI maligniteit (11.5% vs. 3.6%). Uit deze data blijkt dus dat in kankerpatiënten edoxaban niet-inferieur is aan dalteparine met dosisreductie na 1 maand, voor het gecombineerde eindpunt. In patiënten met GI maligniteit moet een afweging worden gemaakt tussen de risico's op recidief VTE en majeure bloedingen in de GI [39].

Een tweede relevante trial is de gerandomiseerde, open-label SELECT-D pilotstudie (n=530) waarin kankerpatiënten met DVT werden gerandomiseerd naar 15 mg rivaroxaban tweemaal daags gedurende 21 dagen gevolgd door 20 mg eenmaal daags, of

200 IU/kg dalteparine eenmaal daags gedurende de eerste 30 dagen gevolgd door 150 IU/kg eenmaal daags. In deze pilotstudie was rivaroxaban geassocieerd met een lager risico op recidief VTE (4% vs. 11%; HR: 0.43, 95%CI: 0.19-0.99), in vergelijking met dalteparine, hoewel het risico op majeure bloedingen niet verschilde tussen beide groepen (HR: 1.83, 95%CI: 0.68-4.96) [40]. De uitkomsten van rivaroxaban wijzen dus in dezelfde richting als die van edoxaban, namelijk minder recidief VTE en mogelijk meer (GI) bloedingen.

Enkele kanttekeningen bij de trial zijn dat de pilotstudie geen formele vergelijking tussen rivaroxaban en dalteparine representeert. Daarbij was het primaire doel om event rates en de haalbaarheid van een groter onderzoek in te schatten. De sample size werd niet gehaald, waardoor er onvoldoende power was. En inclusiecriteria zijn tijdens de studie veranderd, waarbij oesofagustumoren en GE-junction tumoren bij nader inzien werden uitgesloten.

Van Es sloot af met enkele verschillen tussen beschikbare DOAC's [41]. Zo moet rivaroxaban altijd bij de maaltijd worden ingenomen, wat een probleem kan zijn in patiënten met kanker vanwege misselijkheid. Daarnaast is de renale klaring van dabigatran het hoogst met 80%, maar in patiënten met kanker wordt vaak nierinsufficiëntie gezien, waardoor andere DOAC's bij hen de voorkeur krijgen. De metabolisering van apixaban door cytochroom P450 is veel hoger dan die van de andere DOAC's en ze zijn allemaal substraat voor P-gp, wat relevant is omdat veel kankerpatiënten medicatie krijgen die op deze twee factoren aangrijpen. De ESC richtlijn is redelijk stellig over de interactie tussen DOAC's en cytostatica, ook al is er weinig bewijs beschikbaar. De richtlijn voorspelt de interacties op basis van chemische eigenschappen [15,16].

Van Es concludeerde dat de behandeling van VTE in kankerpatiënten complexer is geworden de laatste jaren. Nu kunnen ook DOAC's worden overwogen. Edoxaban is het meest uitgebreid getest in kankerpatiënten. Van zowel apixaban als dabigatran moet nog de veiligheid en effectiviteit worden aangetoond in deze patiëntengroep. Het is belangrijk om door middel van shared decision-making de juiste medicatie voor de juiste patiënt te selecteren. Voorzichtigheid met DOAC's is geboden in patiënten met een GI maligniteit *in situ* en potentiële interacties met chemotherapeutica moeten altijd gecontroleerd worden. Als laatste dient een incidentele VTE hetzelfde behandeld te worden als een symptomatische VTE.

Vijfde Nationale Antistollingsdag, 6 november 2018, Mariënhof, Amersfoort

## Dialogoog - Behandeling VTE in de eerste en tweede lijn: gezamenlijke zorg voor de patiënt

### Wat kan de huisarts doen?

Dr. Geert-Jan Geersing, huisarts  
*Universitair Medisch Centrum Utrecht/ Julius Center for Health Sciences and Primary Care*

Dr. Geert-Jan Geersing wilde het met name over diagnostiek van longembolie en DVT hebben, want daar gaat nog wel eens iets mis. Als voorbeeld gaf hij een voorbeeld van een casus in zijn eigen praktijk, bij wie de diagnose VTE ondanks aanhoudende klachten en meerdere contactmomenten was gemist.

In Nederland zijn per jaar 500.000+ sterftegevallen toe te wijzen aan VTE. De weg naar de diagnose van een VTE is een lange weg, die al vroeg begint bij de huisarts. Bij een verdenking op VTE aan de hand van symptomen, wordt de patiënt doorverwezen voor laboratoriumtesten en beeldvormende onderzoeken, en de laatste stap is pas behandeling met medicatie. In een onderzoek naar door artsen gemelde diagnostische fouten, staat longembolie bovenaan met 4.5% [42]. In 1949 werd al beschreven dat artsen en verpleegkundigen vaak pas aan VTE denken bij zwelling van de benen of plotse dood, maar dan is het eigenlijk al te laat. Janneke Hendriksen schrijft in haar proefschrift ('Diagnostic and prognostic risk stratification of venous thromboembolism in primary care') dat bij een op de vier patiënten met een longembolie sprake is van een diagnostische vertraging van meer dan een week. Diagnostische denkfouten kunnen voorkomen worden door beter over diagnose, etiologie, prognose en therapie na te denken. "Verbeteren de klachten niet? Stop dan met diagnostisch redeneren en start met prognostisch redeneren", benadrukte Geersing. Als het beloop van de eerdere diagnose niet klopt met het geobserveerde beloop, moet je de diagnose heroverwegen. Hij vat het samen als: 'Go DEPTH: Diagnose, Etiologie, Prognose, Therapie'.

In de toekomst zullen we ons meer moeten richten op leeftijd, vooraf kans berekenen en co-morbiditeit. De huidige richtlijn voor antistolling houdt bijvoorbeeld geen rekening met leeftijd in de evaluatie van D-dimeer, waardoor ouderen altijd boven de drempelwaarde uitkomen [15,16]. Wanneer we corrigeren voor leeftijd, zullen waarden van grotere diagnostische waarde zijn. Met de YEARS-aanpak kan longembolie beter worden uitgesloten op basis van leeftijd-gebaseerde D-dimeer-afkapwaarden. Dit verbetert de diagnose en verlaagt het aantal benodigde CT-scans met 14%. Momenteel loopt de PECAN studie die de YEARS-score valideert in de eerstelijnszorg, waarbij een alternatieve diagnose wordt toegekend als longembolie is uitgesloten.

Geersing is van mening dat de diagnostiek van VTE een kerntaak van de huisarts is, maar constateert dat longembolie vaak een diagnostisch dilemma blijkt. In de toekomst zullen we beter gebruik moeten maken van de D-dimeer metingen, gecorrigeerd voor leeftijd aan de hand van het YEARS-algoritme.

### Wat zijn de speerpunten in de 2e lijn?

Dr. Erik Klok, internist  
*Leids Universitair Medisch Centrum*

Dr. Erik Klok merkte op dat de meest recente NHG-richtlijn de huisarts ruimte geeft om patiënten niet meer naar de tweede lijn te sturen. Hij wilde enkele belangrijke aspecten van VTE counseling bespreken, wat verder gaat dan alleen antistolling voorschrijven. Voor de keuze van een antistollingsmiddel bij spontane trombose geldt dat DOAC's veiliger zijn dan VKA, maar directe onderlinge vergelijkingen tussen DOAC's zijn er niet. Bij de keuze voor een DOAC speelt de renale klaring een belangrijke rol. Een arts zal middels shared decision-making met de patiënt een keuze moeten maken.

De behandelduur blijft een punt van discussie en wordt voornamelijk bepaald door de etiologie [43]. De huisartsenrichtlijn is terughoudender ten aanzien van langdurig behandelen. Het is belangrijk dat een internist zich realiseert dat de kans bestaat dat antistolling gestaakt wordt als patiënt wordt terugverwezen naar de huisarts. Bij een recidief VTE treden minder snel nieuwe events op, in vergelijking met een idiopathische VTE. Een maand behandeling is te weinig, omdat de kans op een VTE sterk toeneemt in de tijd [44]. De eerste recidieven treden voornamelijk op in de eerste 6 maanden na het stoppen van de antistollingsmedicatie, ongeacht hoe lang behandeld is (catch-up fenomeen) [45,46]. Het is dan ook de taak van de huisarts om therapietrouw te stimuleren.

Het is een persoonlijke, moeilijke afweging om de risico's op recidief longembolie of bloeding te wegen; er zijn geen objectieve vergelijkingen van impact en prognose. Voor shared decision making is een consultkaart(.nl) ontwikkeld die helpt bij deze afweging.

Het wordt aanbevolen om uitgelokte eerste VTE met 3 maanden antistolling te behandelen. Spontane eerste VTE's moeten tenminste 3 maanden behandeld worden en bij langdurig antistollingsgebruik moet het risico op bloeding afgewogen worden tegen het risico op recidief na het staken van antistollingstherapie. Dit kan worden opgevat als 'continueer, tenzij...'

Bij VTE is screening voor onderliggende aandoeningen belangrijk [47,48]. Te denken valt aan maligniteiten, die met uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek, 'standaard lab' en X-thorax opgespoord kunnen worden (screening met CT/endoscopie/biomarkers blijkt niet nuttig). Ook antifosfolipidensyndroom (APS) is relevant,

## Vijfde Nationale Antistollingsdag, 6 november 2018, Mariënhof, Amersfoort

omdat dit de behandelduur bepaalt. Overigens is er weinig ervaring met DOAC's in APS. Testen op erfelijke trombofilie worden niet veel meer aangevraagd. Hoewel de diagnose voor de patiënt zelf niet veel gevolgen heeft, kan het wel relevante informatie zijn voor familieleden (met name dochters die aan de pil gaan).

Naast de keuze voor een antistollingsmiddel en -duur, betreft VTE counseling ook familieleden, reizen en sporten. Dat verdient waarschijnlijk meer aandacht dan we het nu geven. Bij counseling van de familie is, bij dochters, behandeling met anticonceptie belangrijk, in verband met cumarine-embryopathie en omdat DOAC's de placenta passeren [49]. Wat betreft menstruele bloedingen merkt ~70% van de vrouwen verheviging van de menstruatie na het starten van antistollingstherapie [50]. Het risico op abnormale menstruatie is groter met FXa-remmers dan met VKA. Tijdens antistollingstherapie wordt geen hoger risico op recidief VTE van contraceptiva gezien.

Mocht een patiënt willen reizen, dan kan dat onder antistollingstherapie, met enige terughoudendheid ten aanzien van vliegreizen in de eerste dagen/weken. Na het staken van de antistollingstherapie blijft het absolute risico op een recidief laag, met een iets hoger risico tot 8 weken na de vliegreis. Dehydratie moet vermeden worden en de patiënt moet genoeg lichaamsbeweging krijgen. Steunkousen kunnen asymptomatische trombose voorkomen, maar er is nooit een verschil in symptomatische VTE aangetoond. Het nut van antistolling na staking is echter niet onderzocht, waardoor de dosis en behandelduur onbekend blijven.

Ook bij sportieve patiënten is het belangrijk dat de arts samen met de patiënt de risico's en baten afweegt. Krijgt de patiënt antistollingstherapie, dan is de kans op bloedingen groter met sporten. "Patiënten die graag voetballen, lopen een hoger risico op een ICH met het koppen van een bal", vertelde Klok. Dat raadt hij zijn patiënten dan ook sterk af. Een alternatief kan zijn om antistollingstherapie te gebruiken gedurende een paar weken, afgewisseld met sporten gedurende een paar weken waarin antistollingstherapie gestaakt wordt. Gezamenlijk overleg is belangrijk, met aandacht voor patiëntvoorkeuren.

**Wat betreft CETPH wordt een gemiddelde diagnostische vertraging van >1 jaar gezien, wat vier specialisten en >13 consulten kost en met hogere sterfte is geassocieerd**

In het laatste deel van zijn presentatie besprak Klok drie gevolgen van VTE. De meest prevalentie post-VTE syndromen zijn post-trombotisch syndroom en post-longembolie syndroom [51,52]. Voor beide syndromen ligt het 2-jaars risico op 40-50%, met als oorzaak schade aan venen en kleppen, minder veneuze afvoer, hypertensie en oedeem. Het nut van steunkousen in het voorkomen van post-VTE syndromen blijft onzeker. In de jaren '90 liet een ongeblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) een

duidelijke reductie van 50% op post-trombotisch syndroom zien [53]. Daarentegen gaf de dubbelblinde, placebo-gecontroleerde Sox trial geen enkel positief effect van het dragen van steunkousen, hoewel de therapietrouw erg slecht was in deze trial [54]. In 2016-2018 toonden twee Nederlandse RCT's aan dat ook in het tweede jaar van behandeling nog effect is van de steunkous, maar dit bewijs ontbreekt in patiënten zonder symptomen na enkele maanden [55,56]. Het wordt dan ook aanbevolen om de steunkous voor te schrijven als acute compressie-therapie, maar niet bij alle patiënten. Een kanttekening hierbij is dat de patiënt gemotiveerd moet zijn. Daarnaast lopen patiënten met VTE ook een hoog risico op het ontwikkelen van chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CETPH). Wat betreft CETPH wordt een gemiddelde diagnostische vertraging van >1 jaar gezien, wat vier specialisten en meer dan dertien consulten kost, en met hogere sterfte is geassocieerd [57]. Echocardiografie is in deze patiëntengroep niet nuttig of kosteneffectief [58]. Momenteel lopen er nog studies naar non-invasieve screening. Hoge alertheid is geboden bij patiënten die niet herstellen en bij CT-beelden bij diagnose met chroniciteit [59].

Klok concludeerde: "De zorg voor VTE patiënten gaat verder dan het voorschrijven van antistollingstherapie. Loop elke stap samen met de patiënt door en maak individuele keuzes die aansluiten op de wensen van de patiënt".

### De juiste dosis: de rol van onderdosereren en therapietrouw bij atriumfibrilleren

Prof. dr. Freek Verheugt, cardioloog  
Amsterdam

Prof. dr. Freek Verheugt richtte zich op twee veelvoorkomende problemen bij antistollingstherapie in AF: onderdosering van medicatie en therapietrouw. Er zijn weinig dose-findingstudies van DOAC's bij AF uitgevoerd. Toch is het bij DOAC's belangrijk om de juiste dosering aan te houden, omdat deze medicatie maar een smalle therapeutische breedte heeft; een afwijking in de dosering van DOAC's kan al snel tot bloedingen of ischemische events leiden. Met onderdosering refereert Verheugt aan de dosis van een DOAC die bij bepaalde typen patiënten wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij verminderde nierfunctie, maar ook kan dit optreden door medicatie-interacties (als een middel interfereert met afbraak van de DOAC), of als gevolg van lichaamsgewicht.



## Vijfde Nationale Antistollingsdag, 6 november 2018, Mariënhof, Amersfoort

De dosisreductiecriteria in de stroke preventie in AF-trials geven richting ten aanzien van wanneer dosisreductie van DOAC's moet worden overwogen:

- **Dabigatran:** geen dosisreductie, maar beschikbaar en getest in twee doseringen: 110 en 150 mg. Gecontraïndiceerd bij CrCl <30 ml/min
- **Rivaroxaban:** bij een CrCl van 15-50 ml/min
- **Apixaban:** als voldaan wordt aan twee van drie criteria: leeftijd >80 jaar, gewicht <60 kg of sCR >133 µmol/L (of 1.5 mg/dL)
- **Edoxaban:** CrCl 15-50 ml/min of toediening van PgP-remmers of gewicht <60 kg.

### ***Vaak waren de patiënten met onderdosering ouderen en werd de dosering bij diagnose voorgeschreven door cardiologen. Het gevolg van onderdosering was meer algemene sterfte***

In de klinische praktijk blijken patiënten vaker lage doseringen te krijgen dan in de klinische trials: rivaroxaban (15 mg eenmaal daags: 24.5% vs. 20.7%), apixaban (2.5 mg tweemaal daags: 35.5% vs. 4.7%) en dabigatran (110 mg tweemaal daags: 53.7% vs. 49.7% [EU label: 28.6%]) [24,60-63]. Bovendien blijkt uit de ORBIT AF-2 trial dat 9.4% van de patiënten een te lage dosering van DOAC krijgt voorgeschreven in vergelijking met de aanbevolen dosering, wat voornamelijk resulteerde in meer ziekenhuisopnames (49% vs. 43%) en sterftegevallen (6.3% vs. 3.0%) [64]. Een Deense studie (n=55664) liet zien dat onderdosering van rivaroxaban een hoger risico geeft op bloedingen (5.8% vs. 5.4%) en apixaban een hoger risico op ischemische stroke/systemische embolie (4.7% vs. 3.7%), in vergelijking met warfarine [65].

Het nadeel van deze gegevens is dat ze in observationele setting zijn verzameld, waar bias kan optreden omdat doseringen met name worden aangepast in kwetsbare patiënten. Propensity score matching op de waarschijnlijkheid dat een patiënt een bepaald middel krijgt, kan een iets betrouwbaarder beeld geven op basis van registry-data. Verheugt noemde het de 'minst beroerde matching'. In Amerikaanse data is dit toegepast, wat liet zien dat zowel 2.5 mg tweemaal daags (n=31827) als 5 mg tweemaal daags (n=6600) apixaban in vergelijking met VKA een lager risico op stroke/SE en ernstige bloeding gaf, in de populatie waarin het werd voorgeschreven. De groepen die de verschillende doseringen apixaban kregen, verschilden inderdaad in leeftijd en klinische eigenschappen [66]. Uit de wereldwijd uitgevoerde GARFIELD-AF registry over voorschrijfgedrag bij 10417 patiënten bleek dat in 21.1% niet de aanbevolen dosering rivaroxaban werd voorgeschreven; voor dabigatran was dit 15.7% en voor apixaban 28.5% [67]. Vaak waren de patiënten met onderdosering ouderen (>75 jaar: 57.6%) en werd de dosering bij diagnose voorgeschreven door cardiologen (77.0%). Onderdosering uitte zich met name in meer algemene sterfte (HR: 1.51, 95%CI: 1.16-1.96).

In het tweede deel van zijn presentatie richtte Verheugt zich op therapietrouw, gebaseerd op een grote cohortstudie met dabigatran in patiënten met AF gedurende het eerste jaar na diagnose. In de studie was non-adherentie voornamelijk zichtbaar in patiënten ≤54 jaar, bij een dosering van 150 mg ten opzichte van 110 mg en bij patiënten met een CHA2DS2VASc score van 0 [68]. In een Canadese studie naar adherentie bij behandeling met dabigatran (n=15857) en rivaroxaban (n=10119) was respectievelijk 36.4% en 31.9% niet therapietrouw [69]. Een belangrijke factor geassocieerd met therapietrouw is geslacht, waarbij vrouwen vaker therapietrouw zijn. Jonge mensen zijn doorgaans minder adherent, en bij polyfarmacie wordt betere therapietrouw gezien. Het blijkt niet uit te maken of iemand in het ziekenhuis heeft gelegen.

Een klinisch gevolg van non-adherentie bleek voornamelijk het optreden van meer cerebrovasculaire events bij dabigatran (HR: 3.75, 95%CI: 2.59-5.43) en rivaroxaban (HR: 6.25, 95%CI: 3.37-11.58), in vergelijking met trouwe inname van de medicatie. Deze slechte adherentie van DOAC's bleek even slecht als adherentie van VKA en soms werd overgestapt op een andere OAC, zoals werd aangetoond in een Deense studie (n=46675) [70].

Verheugt concludeerde dat onderdosering van DOAC's in AF helaas vaak voorkomt, voornamelijk met apixaban en mogelijk ook met edoxaban in kwetsbare patiënten, waarmee het risico op stroke hoger wordt. De halfwaardetijd van DOAC's is korter dan van VKA, waardoor eigenlijk 100% adherentie nodig is voor bescherming tegen beroertes. Artsen moeten zich echt houden aan de optimale dosering: een foutje maken heeft klinische consequenties. Een tweede probleem is non-adherentie van patiënten, waarbij meer strokes worden gezien. Volgens Verheugt is het de taak van de huisarts om patiënten voor te lichten hoe de medicatie werkt en waarom de medicatie belangrijk is. Op die manier kunnen patiënten worden gestimuleerd, waardoor de therapietrouw stijgt en het risico op een stroke afneemt.

## Vijfde Nationale Antistollingsdag, 6 november 2018, Mariënhof, Amersfoort

### Referenties

1. Sarode *et al.* *Circulation* 2013; 10:128(11):1234-43
2. Brekelmans *et al.* *Res Pract Thromb Haemost.* 2017; 13;2(1):77-84
3. Pollack *et al.* *N Engl J Med.* 2015; 373(6):511-20
4. Pollack *et al.* *N Engl J Med.* 2017; 377(5):431-441
5. Siegal *et al.* *N Engl J Med.* 2015; 373(25):2413-24
6. Connolly *et al.* *N Engl J Med.* 2016; 375(12):1131-41
7. Eerenberg *et al.* *Circulation.* 2011; 124(14):1573-9
8. Cheung *et al.* *J Thromb Haemost.* 2015; 13(10):1799-805
9. Heidbuchel *et al.* *Europace.* 2013; 15(5):625-51
10. Healey *et al.* *Circulation.* 2012; 126(3):343-8
11. Bavalia *et al.* Ongepubliceerde data.
12. Kermer *et al.* *Int J Stroke.* 2017; 12(4):383-391
13. Van de Wall *et al.* *Europace.* 2018; doi:10.1093/europace/euy220
14. Andexa FDA approval Letter May 3, 2018
15. Kirchhof *et al.* *Eur Heart J.* 2016; 37(38):2893-2962
16. Valgimigli *et al.* *Eur Heart J.* 2018; 39(3):213-260
17. Olesen *et al.* *BMJ* 2011; 342:d124
18. Zwart *et al.* *J Interv Cardiol* 2017; 30:421-26
19. Bhatt *et al.* *JAMA* 2010; 304:1350-7
20. Chai-Adisaksopha *et al.* *Thromb Haemost.* 2015; 114(4):819-25
21. Sung *et al.* *Ann Intern Med.* 2010; 152(1):1-9
22. Gralnek *et al.* *Endoscopy.* 2015; 47(10):a1-46
23. Murthy *et al.* *Stroke.* 2017; 48(6):1594-1600
24. Connolly *et al.* *N Engl J Med.* 2009; 361(12):1139-51
25. Giugliano *et al.* *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2093-104
26. Granger *et al.* *N Engl J Med.* 2011; 365(11):981-92
27. Patel *et al.* *N Engl J Med.* 2011; 365(10):883-91
28. Ding *et al.* *J Neurol Sci.* 2018; 384:133-138
29. James *et al.* *EuroIntervention.* 2009; 5(4):501-4
30. Jernberg *et al.* *Eur Heart J.* 2015; 36(19):1163-70
31. Montalescot *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:832-47
32. Mauri *et al.* *Am Heart J* 2010; 160:1035-1041.e1
33. Bonaca *et al.* *Am Heart J.* 2014; 167(4):437-444.e5
34. Udell *et al.* *Eur Heart J.* 2016; 37(4):390-9
35. Cannon *et al.* *Clin Cardiol* 2016; doi:10.1002/clc.22572
36. Prandoni *et al.* *Blood.* 2002; 100(10):3484-8
37. Kahale *et al.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 6:CD006468
38. Raskob *et al.* *N Engl J Med.* 2018; 379(1):95-96
39. Kraaijpoel *et al.* *Thromb Haemost.* 2018; 118(8):1439-1449
40. Young *et al.* *J Clin Oncol.* 2018; 36(20):2017-2023
41. Steffel *et al.* *Eur Heart J* 2018; 39(16):1330-1393
42. Schiff *et al.* *Arch Intern Med* 2009; 169(20):1881-7
43. Prandoni *et al.* *Haematologica.* 2007; 92(2):199-205
44. Boutitie *et al.* *BMJ.* 2011; 342:d3036
45. Agnelli *et al.* *N Engl J Med.* 2001; 345(3):165-9
46. Couturaud *et al.* *JAMA.* 2015; 314(18):1976
47. Van Es *et al.* *Ann Intern Med.* 2017; 167(6):410-417
48. Bertoletti *et al.* *Blood Rev.* 2018; 32(4):272-279
49. Martinello *et al.* *Blood.* 2016; 127(11):1417-25
50. Klok *et al.* *Thromb Res.* 2017; 153:101-107
51. Kahn *et al.* *Blood.* 2009; 114(21):4624-31
52. End-Verhaar *et al.* *Eur Respir J.* 2017; 49(2). pii: 1601792
53. Brandjes *et al.* *Lancet.* 1997; 349(9054):759-62
54. Kahn *et al.* *Lancet.* 2014; 383(9920):880-8
55. Mol *et al.* *BMJ.* 2016; 353:i2691
56. Ten Cate-Hoek *et al.* *Lancet Haematol.* 2018; 5(1):e25-e33
57. Ende-Verhaar *et al.* *Thromb Res.* 2017; 151:1-7
58. Ende-Verhaar *et al.* *J Thromb Haemost.* 2018; 16(11):2168-2174
59. Klok *et al.* *Eur Respir J.* 2018; pii: 1801687
60. Fox *et al.* *Eur Heart J* 2011; 32:2387-2394
61. Granger *et al.* *N Engl J Med* 2011; 365-981-992
62. IMS MIDAS. Q4 2015
63. Lip *et al.* *Thromb Haemost* 2014; 111:933-994
64. Steinberg *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:2597-2604
65. Nielsen *et al.* *BMJ* 2017; 356. doi:10.1136/bmj.j510
66. Li *et al.* *PlosOne* 2018; 13(1):e0191722
67. Camm *et al.* GARFIELD-AF Registry Symposium ESC 2018
68. Gorst-Rasmussen *et al.* *J Thromb Hemost* 2015; 13:495-504
69. Jackevicius *et al.* *Heart* 2017; 103:1331-1338
70. Sorensen *et al.* *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3:151-156



**MEDCON**  
INTERNATIONAL

### © 2018 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Het educatieve programma is ontwikkeld onder auspiciën van de Programmacommissie van de 5e Nationale Antistollingsdag. De Nationale Antistollingsdag is georganiseerd door MEDCON International namens CVGK en werd gesponsord door Bayer B.V., Boehringer Ingelheim B.V., Daiichi-Sankyo Nederland B.V. en BMS-Pfizer.

Meningen in dit verslag komen volledig voor rekening van de sprekers en zijn niet noodzakelijk die van de uitgever.

Voor meer informatie, video's met de sprekers en presentaties, bezoek CVGK.nl