

Zesde Nationale Antistollingsdag, 5 november 2019, Mariënhof, Amersfoort

Tijdens de Zesde Nationale Antistollingsdag werd vanuit veel verschillende invalshoeken de antistollingszorg besproken. Het programma bood presentaties over antistollingszorg in zowel de eerste als tweede lijn. Door middel van casusbesprekingen, vragen en discussies vond er veel interactie plaats tussen de aanwezigen. Zowel de sprekers als het publiek droegen daardoor actief bij aan de multidisciplinaire uitwisseling van wetenschappelijke inzichten, praktische ervaringen, aanbevelingen en visies betreffende antistollingszorg.

## ONDERWERPEN

### Hormonen en trombose - casuïstiek en adviezen

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

### Integrale behandeling van atriumfibrilleren inclusief antistolling in de eerste lijn

Carline van den Dries, arts i.o. tot huisarts-onderzoeker,  
UMC Utrecht/Julius Centrum

### Optimale antitrombotische behandeling na acuut coronair syndroom: de (gecompliceerde) nabije toekomst

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

### Uitbreiding indicaties NOACs – de stand van zaken

Prof. dr. Freek Verheugt, cardioloog, Amsterdam

### Perifeer arterieel vaatlijden: afspraken tussen eerste en tweede lijn

Dr. Ellen Rouwet, vaatchirurg Erasmus MC, Rotterdam

### Starten, onderbreken, switchen en stoppen antistolling – wanneer en hoe?

Dr. Michiel Coppens, internist, Amsterdam UMC, locatie AMC

### Antistollingszorg in beweging

Dr. Sjef van de Leur, laboratoriumarts,  
Laboratoriumgeneeskunde en Trombose Expertise  
Centrum/Regionaal Antistollingscentrum Midden Oost

### Stolling in het ziekenhuis: S-team

Dr. Sanne van Wissen, internist, OLVG, Amsterdam



## ANTISTOLLING IN DE PRAKTIJK

### Hormonen en trombose - casuïstiek en adviezen

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

Prof. dr. Saskia Middeldorp opende de antistollingsdag met een interactieve presentatie over het gebruik van hormonale anticonceptie bij patiënten met veneuze trombo-embolie (VTE). VTE is een ernstige ziekte waarbij 25-50% van de patiënten met diepe veneuze trombose (DVT) te maken krijgt met levenslang posttrombotisch syndroom. Langetermijnproblemen bij pulmonaire embolie zijn ook ernstig en de letaliteit hierbij is 5%.

***Orale anticonceptie is een uitlokkende factor voor VTE. Stoppen van de pil geeft halvering van het risico op recidief in vrouwen met pilgerelateerde VTE dan in vrouwen zonder pilgerelateerde VTE.***

Aan de hand van een eerste casus besprak Middeldorp of de pil een uitlokkende factor kan zijn voor VTE en wat dit betekent voor gebruik van anticonceptie en antistolling. Huidig gebruik van orale anticonceptie is geassocieerd met een 3 tot 7 keer verhoogd risico op veneuze trombose [1-4]. Tweede generatiepillen (levonorgestrel en noeshisteron) zijn het veiligst. Het verhoogde risico bij huidig pilgebruik blijft bestaan in de tijd. Een meta-analyse toonde aan dat orale anticonceptie een uitlokkende factor is voor VTE [5]. Stoppen van de pil geeft halvering van het risico op recidief in vrouwen met pilgerelateerde VTE dan in vrouwen zonder pilgerelateerde VTE [6,7].

Vrouwen die antistolling nemen, kunnen daarnaast veilig hormonale anticonceptie gebruiken, bleek uit de Einstein studie [8]. Middeldorp adviseert om tijdens de antistollingsbehandeling door te gaan met de pil en de patiënt uit te leggen dat zij anders te maken kan krijgen met hevige onttrekkingsbloedingen. Ook is het goed om alvast alternatieve anticonceptie te bespreken, voorafgaand aan het stoppen van anticoagulantia. Haar advies is om antistolling te stoppen na 3 maanden, tenzij er dwingende redenen zijn om door te gaan, zoals

Zesde Nationale Antistollingsdag, 5 november 2019, Mariënhof, Amersfoort

recidief VTE, geen alternatieve anticonceptie gewenst of mogelijk, of een sterke voorkeur van de patiënt. Veilige alternatieven voor orale anticonceptie zijn de pillen met alleen progestageen en intra-uterine device (IUD) met levonorgestrel. Middeldorp wees nadrukkelijk op de speciale hormonen-module in de richtlijn antitrombotisch beleid in de richtlijnen database ([www.richtlijnen database.nl](http://www.richtlijnen database.nl)).

De volgende casus betrof gebruik van directe orale anticoagulantia (DOACs of NOACs) in relatie tot langdurige en hevige menstruaties. Middeldorp adviseert om zeer uitgebreid door te vragen over de kenmerken van de menstruatieklasten. Haar ervaring leert dat vrouwen dit pas benoemen als de klachten zeer ernstig zijn. Verschillende studies hebben laten zien dat orale factor Xa-remmers een verhoogd risico geven op hypermenorroe (klinisch relevante niet-majeure bloedingen), dit wordt niet gezien met de directe trombineremmer dabigatran [9-12]. Niet alle onderzoeken wijzen echter in dezelfde richting, en het biologische mechanisme van vaginale bloedingen op DOACs is onbekend. Dit wordt momenteel verder onderzocht. Vooralsnog is Middeldorps advies om deze patiënt door te verwijzen naar de gynaecoloog, om de aanwezigheid van een myoom te onderzoeken.

De MEDEA (Heavy menstrual bleeding in premenopausal women treated with direct oral anticoagulants) studie onderzoekt hevig menstrueel bloedverlies in premenopauzale vrouwen op een factor Xa-remmer. Vrouwen worden gerandomiseerd naar een van drie behandelopties (switchen naar dabigatran, doorgaan met factor Xa-remmer of doorgaan met factor Xa-remmer plus tranexaminezuur). Het is nog mogelijk om aan dit onderzoek deel te nemen (neem contact op met Eva Hamulyák, e.n.hamulyak@amsterdamumc.nl).

De laatste casus betrof een 16-jarig meisje met een vader die een longembolie en trombose heeft gehad. De vraag is of zij aan de pil mag. Op basis van haar leeftijd en het hebben van een eerstegraadsfamilielid met een VTE geschiedenis is haar risico op VTE 2x zo hoog, wat neerkomt op een kans van 2 op 10.000. Starten met de pil vergroot dit risico tot 24 op 10.000. Bij oudere vrouwen is dit verschil in risico groter [1-4, 13, 14]. Vrouwen met (een familie)geschiedenis met trombofilie hebben een verhoogd risico op een eerste VTE, waarbij de risicotoename afhangt van het type trombofilie. Afhankelijk hiervan kan orale anticonceptie worden afgeraden, maar dit betreft maar weinig vrouwen. Het is raadzaam tijd te nemen om de situatie te bespreken en andere opties voor anticonceptie te overwegen (de man kan ook iets doen).

## Integrale behandeling van atriumfibrilleren inclusief antistolling in de eerste lijn

Carline van den Dries, arts i.o. tot huisarts-onderzoeker  
*UMC Utrecht/Julius Centrum*

Atriumfibrilleren (AF) wordt in toenemende mate gezien als een systemische aandoening die gekenmerkt wordt door meerdere comorbiditeiten, zoals hypertensie, hartfalen, diabetes en leefstijlfactoren. Deze zienswijze leidt tot een verandering in de AF zorg waarbij ook comorbiditeiten worden behandeld. Dit roept de vraag op waar dit soort integrale zorg het best geleverd kan worden.

In een studie in Maastricht is integrale zorg op de AF polikliniek, met gestructureerde follow-up door een AF-verpleegkundige, vergeleken met usual care door de cardioloog. Integrale zorg leidde tot 35% reductie van CV sterfte en ziekenhuisopnames [15]. Een vergelijkbare strategie werd getest in meerdere centra in de RACE-4 studie. Daling van het eindpunt werd niet gezien, behalve in centra waar de methode al jaren gebruikt werd [16]. Hoe dan ook, Van den Dries constateerde dat veel AF-patiënten niet meer bij de cardioloog of op de AF-polikliniek komen. In het licht van de opkomende epidemie van AF, is dan de vraag of integrale zorg in de huisartsenpraktijk non-inferieur is aan reguliere zorg door de cardioloog. Dit is onderzocht in de ALL-IN studie.

De ALL-IN studie was een cluster-gerandomiseerde, pragmatische, non-inferioriteit trial. Voor de studie werden 26 huisartspraktijken gerandomiseerd, waarbij 15 praktijken de integrale zorginterventiegroep vormden en 11 praktijken de reguliere zorggroep. De integrale zorginterventie bestond uit 3 aspecten. Ten eerste: kwartaalcontroles, waarbij de patiënt drie keer door de praktijkondersteuner en één keer per jaar door de huisarts werd gezien. De kwartaalcontroles waren vergelijkbaar met CVRM controles, met leefstijladvies en patiënteducatie, met specifieke aandacht voor tekenen van hartfalen en indicaties voor bloedonderzoek of ECG. Ten tweede werd de antistollingszorg in de huisartsenpraktijk uitgevoerd. INR-controles vonden plaats in de huisartsenpraktijk bij patiënten op vitamine K-antagonisten (VKA). Bij patiënten op een DOAC werden nierfunctiecontroles uitgevoerd tijdens de kwartaalcontroles en werd het belang van therapietrouw benadrukt. Het derde onderdeel betrof een nauwe samenwerking en overleg tussen de huisarts of praktijkondersteuner en de cardioloog en trombosedienst. Patiënten met cardiale comorbiditeit bleven ook onder controle van een cardioloog. De trombosediensten bleven nauw betrokken en stelden de doseer kalender op. De controlegroep die reguliere zorg ontving, zag uiteraard ook nog andere zorgverleners, waaronder cardiologen,

Zesde Nationale Antistollingsdag, 5 november 2019, Mariënhof, Amersfoort

de trombosedienst voor INR controles bij patiënten op VKA en de huisarts bij klachten. In deze groep was het daarom lastiger te bepalen wie de hoofdbehandelaar was. De follow-up was twee jaar en de primaire uitkomst was mortaliteit. Secundaire uitkomsten waren CV mortaliteit, ziekenhuisopnames, ischemische beroertes, cardiale events en ernstige bloedingen.

De baseline karakteristieken laten zien dat de mediane leeftijd 77 jaar was. Opvallend was dat maar maar een klein deel van de patiënten een DOAC gebruikte (15,9% in de interventiegroep vs. 74,0% die VKA gebruikten, in de controlegroep was dit respectievelijk 11,2% en 80,1%). De ALL-IN resultaten laten zien dat de integrale zorggroep een 45% reductie in algemene mortaliteit had in vergelijking met de reguliere zorggroep (RR: 0,55, 95%CI: 0,37-0,82). De reductie in niet-CV mortaliteit was nog meer uitgesproken, namelijk 53% in de integrale zorggroep vergeleken met de reguliere zorggroep (RR: 0,47, 95%CI: 0,27 – 0,82). Andere secundaire eindpunten verschilden niet significant tussen de groepen. Een andere opvallende uitkomst was de incidentie van 30 ziekenhuisopnames per 100 patiëntjaren follow-up, wat aangeeft dat deze oudere patiënten met AF meer klachten hebben dan AF alleen.

Door de complexe interventie is het moeilijk te ontdekken welke factoren verantwoordelijk zijn voor de uitkomsten, maar Van den Dries ziet de brede aanpak als belangrijk pluspunt van de studie. Bij contactmomenten kwam bijvoorbeeld namelijk ook niet-CV comorbiditeit ter sprake en de korte lijnen tussen zorgverleners maakten snel reageren mogelijk. De frequente follow-up kan ook hebben bijgedragen aan het vroegtijdig signaleren van uitkomsten. Andere pluspunten van de studie waren volgens Van den Dries de generaliseerbare resultaten en de hoge compliantie. Huisartspraktijken maakten de 2 jaar vol, wat suggereert dat zij de interventie waardeerden.

Als limitaties noemde ze de mogelijke selectiebias veroorzaakt doordat in de interventiepraktijken pas na randomisatie gevraagd werd welke patiënten aan de studie wilden deelnemen. Informed consent voor randomisatie was echter ongewenst omdat dan ook de controlegroep geïnformeerd moest worden, wat had kunnen leiden tot contaminatie. Correctie voor baselineverschillen gaf slechts een minimaal effect op de hazard ratio's, dus lijkt de impact van eventuele selectiebias mee te vallen. Van den Dries concludeerde dat integrale AF zorg veilig in de eerste lijn georganiseerd kan worden.

## Optimale antitrombotische behandeling na acuut coronair syndroom: de (gecompliceerde) nabije toekomst

Dr. Jur ten Berg, cardioloog

*St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein*

Dr. Jur ten Berg beoogde inzicht te geven hoe hij behandel-keuzes maakt in patiënten met acuut coronair syndroom (ACS), namelijk welke duale antiplaatjetherapie (DAPT, aspirine plus P2Y12-remmer) en welke therapieduur.

Na doormaken van een myocardinfarct (MI) is behandeling met DAPT belangrijk voor de preventie van stenttrombose en van spontaan MI. Het merendeel van voorkomen MI's bij langere vs. kortere DAPT blijkt niet stent-gerelateerd [17]. DAPT geeft echter ook een verhoogd risico op bloedingen [18], welke op hun beurt geassocieerd zijn met verhoogde mortaliteit [19].

De ESC richtlijn voor management van ACS adviseert DAPT gedurende 12 maanden, tenzij er contra-indicaties zijn zoals verhoogd risico op bloedingen [20]. Het idee van DAPT werd voor het eerst getest in de CURE studie uit 2001 (clopidogrel plus aspirine), toen patiënten vaker conservatief behandeld werden dan met percutane coronaire interventie (PCI) [21]. Inmiddels zijn ook prasugrel en ticagrelor beschikbaar. Deze P2Y12-remmers zijn potenter en stabiel in het remmen van P2Y12 en ze zijn superieur bevonden in grote uitkomstentrials in vergelijking met clopidogrel (TRITON en PLATO) [22,23]. Recent werden de data van de ISAR-REACT 5 studie gepubliceerd, waarin ticagrelor direct werd vergeleken met prasugrel in patiënten met ACS. De resultaten lieten zien dat prasugrel een lager risico gaf op het primaire eindpunt (samenstelling van sterfte, MI en beroerte) in vergelijking met ticagrelor. Het risico op bloedingen was vergelijkbaar met beide middelen [24].

### **De keuze voor een P2Y12-remmer en de duur van DAPT dient op het individu afgestemd te worden op basis van ischemisch en bloedingsrisico.**

Ten Berg benadrukte de noodzaak om de keuze voor een P2Y12-remmer op het individu af te stemmen, gebaseerd op ischemisch risico en bloedingsrisico. De ESC richtlijn [20] stelt dat niet iedereen de meer potente P2Y12-remmers moet krijgen, maar vaak wordt het wel zo gelezen en ook wordt vaak zo gehandeld. Als we behandeling moeten individualiseren, hoe is dan te achterhalen welke patiënten een hoger trombotisch risico of bloedingsrisico hebben?

Zesde Nationale Antistollingsdag, 5 november 2019, Mariënhof, Amersfoort

De POPular AGE trial vergeleek het effect van clopidogrel met ticagrelor of prasugrel in oudere patiënten ( $\geq 70$  jaar) met non-ST-elevatie ACS. Het risico op PLATO majeure en mineure bloedingen bleek lager met clopidogrel in vergelijking met ticagrelor of prasugrel (HR:0,74, 95% CI: 0,56-0,97,  $P=0,03$ ). Er was geen verschil in risico op ischemische uitkomsten (sterfte, MI of beroerte) tussen de behandelgroepen [25]. Ten Berg concludeerde daarom dat ouderen met een hoog risico op bloedingen clopidogrel-gebaseerde DAPT zouden moeten ontvangen. Bij de gemiddelde patiënt adviseerde Ten Berg om primair te kijken naar bloedingsrisico (i.p.v. naar het tromboseringsrisico). Het beslisschema in de '2017 ESC focused update on DAPT in CAD', kan helpen bij keuzes voor een specifieke patiënt [26].

Naast de keuze voor een P2Y12-remmer moet ook de duur van de DAPT geïndividualiseerd worden op basis van ischemisch en bloedingsrisico. Hiervoor bestaan twee scoresystemen. De PRECISE-DAPTScore (<http://www.precisedaptscore.com>) wordt gebruikt ten tijde van plaatsing van de stent en geeft advies over korte (3-6 maanden) vs. standaard/lange DAPT (12-24 maanden). De DAPT score is van toepassing na 12 maanden DAPT zonder events en adviseert over standaard (12 maanden) vs. lange DAPT (30 maanden) [26].

Tegenwoordig bestaat een nieuwe methode om bloedingsrisico te reduceren, namelijk genetisch testen voor een polymorfisme in CYP2C19. Hier bestaan nu point-of-care testen voor, die binnen een uur uitslag geven. Als een patiënt dit polymorfisme heeft reageert de patiënt niet goed op clopidogrel. De POPular Genetics studie evalueerde het effect van testen op het polymorfisme in STEMI patiënten die primaire PCI ondergingen, in de verwachting dat behandeling laten afhangen van de testuitslag bloedingscomplicaties kan voorkomen [27]. Van de geteste patiënten was 35% drager van een polymorfisme in CYP2C19, deze patiënten ontvingen ticagrelor of prasugrel voor 12 maanden. 65% Was geen drager en ontving clopidogrel voor 12 maanden. De controlegroep ontving de standaardbehandeling zonder genetische test (12 maanden ticagrelor of prasugrel). In de genetische testgroep was de incidentie van bloedingen lager in vergelijking met de controlegroep (HR:0,78, 95% CI 0,61-0,98,  $P=0,04$ ) en er was geen toename van trombotische events. Ten Berg wees op de relatief lage kosten van de genetische test, namelijk 150 dollar per patiënt. Omdat het benutten van genetische inzichten om medicatie te individualiseren resulteerde in minder bloedingen, voorspelde hij dat deze tests vaker gebruikt zullen gaan worden.

Nog een manier om bloedingsrisico te verminderen is de behandelduur te verkorten. Ten Berg besprak daarom kort de resultaten van de TWILIGHT (Ticagrelor With Aspirin or

Alone in High-Risk Patients After Coronary Intervention) studie [28]. In deze studie werd het bloedings- en tromboseringsrisico onderzocht van behandeling met ofwel ticagrelor plus aspirine of alleen ticagrelor in hoog-risicopatiënten die eerst 3 maanden DAPT hebben gehad. De resultaten toonden aan dat ticagrelor monotherapie een reductie gaf in de incidentie van bloedingen (HR:0,56, 95% CI: 0,45-0,68) in vergelijking met ticagrelor met aspirine. Het risico op sterfte, MI of beroerte was gelijk tussen de twee behandelgroepen. Ook hiervan verwacht Ten Berg dat we dit regime vaker zullen gaan gebruiken, met name bij patiënten met hoog bloedingsrisico.

## Uitbreiding indicaties NOACs – de stand van zaken

Prof. dr. Freek Verheugt, cardioloog  
*Amsterdam*

Prof. dr. Freek Verheugt opende zijn presentatie door de aandacht te richten op nieuw geregistreerde indicaties voor NOACs: in aanvulling op AF, VTE en orthopedische ingrepen, mag rivaroxaban nu ook gegeven worden bij vasculaire aandoeningen zoals na ACS en bij chronisch coronairlijden (CHZ) en perifeer arterieel vaatlijden (PAV).

Een complicatie van vaatziekten is plaqueruptuur. Hierbij vindt niet alleen plaatjesactivatie plaats, maar wordt ook weefselfactor van de stollingscascade geactiveerd [29]. Naast plaatjesaccumulatie dragen dus ook weefselfactorophoping en daaropvolgende fibrinevorming bij aan arteriële trombose [30]. Lange tijd werd niet veel gedaan met de rol van activatie van het stollingssysteem in ideeën over behandeling van vasculaire ziekte.

Verheugt leidde het publiek vervolgens door de geschiedenis van het gebruik van anticoagulantia en plaatjesremmers bij hart- en vaatziekten. 70 Jaar geleden werd in de eerste gerandomiseerde studie naar warfarine aangetoond dat dit het risico verlaagde op sterfte en trombo-embolische complicaties na MI [31]. Vanaf toen was de standaard dat na MI levenslang warfarine werd gegeven.

Vervolgens kwam aspirine in beeld. In de ASPECT-2 studie werden patiënten na MI gerandomiseerd naar aspirine, acenocoumarol of een combinatie van beide middelen [32]. De resultaten toonden verminderd risico op sterfte, recidief MI of beroerte met acenocoumarol in vergelijking met aspirine of combinatietherapie, en zelfs minder sterfte bij acenocoumarol monotherapie.

De ESTEEM trial was de eerste studie met een NOAC. NOAC (ximelagatran) plus aspirine gaf na ACS een reductie in sterfte, MI of beroerte vergeleken met alleen

## Zesde Nationale Antistollingsdag, 5 november 2019, Mariënhof, Amersfoort

aspirine [33]. De ATLAS 2 ACS studie onderzocht het effect van rivaroxaban (5 mg of 2,5 mg) bovenop DAPT (aspirine + clopidogrel) op het risico op CV sterfte, MI of beroerte. Met name de lage dosering verlaagde dit eindpunt in vergelijking met alleen DAPT. Dit voordeel kwam wel met de prijs van meer bloedingen, maar ook hier presteerde de lage dosering beter. Er zat een ongeveer 10-voudig verschil tussen het number needed to treat (NNT=63) om sterfte te voorkomen, en het number needed to harm (NNH=575) om een intracranieële bloeding te voorkomen, dus dit was acceptabel [34]. De APPRAISE-2 en de ATLAS-2 studies wezen ook in de richting van reductie van stenttromboses, bij vergelijking van NOAC met placebo post-ACS. Bij stenttrombose denken we doorgaans aan plaatjesactivatie, merkte Verheugt op, en hij concludeerde dat NOACs blijkaar ook effect hebben op stenttrombose na ACS [35]. Dus, het is wel degelijk van belang om de stollingscascade in ogenschouw te nemen na ACS.

In de COMPASS studie werden patiënten met een stabiel coronairlijden (CAD) zonder indicatie voor DAPT en patiënten met PAV gerandomiseerd naar rivaroxaban (5 mg), rivaroxaban (2,5 mg) plus aspirine (100 mg), of alleen aspirine (100 mg) [36]. Het primaire samengestelde effectiviteitseindpunt was CV sterfte, MI of beroerte. De resultaten lieten een risicoreductie zien op het primaire eindpunt (HR:0,76, 95%CI: 0,66-0,86, P<0,0001) bij behandeling met rivaroxaban plus aspirine in vergelijking met alleen aspirine. Risico op beroerte (HR: 0,58, 95%CI 0,44-0,76, P<0,0001) en CV sterfte (HR: 0,78, 95%CI: 0,64-0,96, P=0,02) was lager bij behandeling met rivaroxaban plus aspirine in vergelijking met alleen aspirine. Behandeling met rivaroxaban plus aspirine gaf een reductie in algemene mortaliteit ten opzichte van alleen aspirine (HR:0,82, 95% CI: 0,71-0,96, P=0,01). COMPASS werd voortijdig gestopt vanwege de hoge sterftereductie in de rivaroxaban plus aspirine arm. Ook in deze studie werd een verhoogd risico op majeure bloedingen gevonden bij behandeling met rivaroxaban plus aspirine in vergelijking met alleen aspirine (HR: 1,70, 95% CI: 1,40-2,05, P<0,0001). Verheugt merkte hierbij op dat voor elk leven dat gered wordt weliswaar twee bloedingen optraden, maar deze waren over het algemeen te managen. Er waren niet meer intracranieële bloedingen en analyse van het netto klinisch voordeel pakte gunstig uit. De COMPASS-CAD was een coronaire sub-studie alleen in stabiele CAD patiënten uit de COMPASS populatie. Ook in deze groep werd een risicoreductie waargenomen in zowel het samengestelde eindpunt van CV sterfte, MI of beroerte uitkomst als totale sterfte bij een lage dosis rivaroxaban plus aspirine in vergelijking met alleen aspirine [37].

Deze studies hebben geleid tot de nieuwe indicatie voor gebruik van een NOAC bovenop DAPT bij gestabiliseerde

ACS. Deze benadering wordt echter weinig toegepast, aangezien triple antitrombotische therapie niet aantrekkelijk wordt bevonden. Een nieuwe en wel veelbelovende indicatie van NOAC is bij de secundaire preventie van patiënten met coronairlijden en PAV die tot nu toe alleen aspirine gebruiken.

### Perifeer arterieel vaatlijden: afspraken tussen eerste en tweede lijn

Dr. Ellen Rouwet, vaatchirurg  
*Erasmus MC, Rotterdam*

Dr. Ellen Rouwet, eerder vaatchirurg, heeft inmiddels de overstap gemaakt van de tweede naar de eerste lijn, en is nu werkzaam op de afdeling maatschappelijke gezondheidszorg. Dat geeft haar een goed perspectief om te praten over hoe PAV het beste behandeld kan worden, en de verdeling van taken tussen de eerste en tweede lijn.

PAV kan gezien worden als vaataandoeningen van de aorta tot de voet. PAV is onder te verdelen in asymptomatisch (50%, geen pijn, wel functionele beperking) en claudicatio intermittens (45%, pijn in de kuit, bil, heup of bovenbeen bij lopen), welke geen haast behoeft en in de eerste lijn behandeld kan worden. Verder is er kritische ischemie (5%, rustpijn of nachtpijn in de voet, weefselverlies, ulcus of gangreen). Hierbij is haast met doorverwijzing geboden. Met een prevalentie van 118 miljoen wereldwijd en een incidentie van 11 miljoen [38] komt PAV veel voor, maar het krijgt weinig aandacht. De prevalentie van PAV neemt bovendien toe, met name in lage- en middeninkomenslanden in samenhang met een westerse leefstijl. In Nederland komen er per jaar zo'n 20.000 nieuwe claudicanten bij en zijn de zorgkosten voor PAV €500 miljoen per jaar [39].

De primaire diagnostiek is het bepalen van de enkel-arm index: als de ratio tussen de bloeddrukken <0,90 is, is sprake van PAV. De huisarts kan de bepaling bij een vaatlab laten uitvoeren; dit is betrouwbaarder dan het af en toe zelf doen. De Nederlandse richtlijn uit 2016 adviseert alleen beeldvorming (CTA of MRA) van de vaten te doen als een interventie wordt overwogen [40].

Behandeling van beenklachten is gericht op het verbeteren van de loopafstand en de kwaliteit van leven, behoud van het been, pijnbestrijding en wondgenezing. Behandelopties zijn gesuperviseerde looptherapie (GLT), endovasculaire of operatieve revascularisatie en wondzorg/pijnstilling.

Zesde Nationale Antistollingsdag, 5 november 2019, Mariënhof, Amersfoort

**Voor 80% van de claudicatio patiënten volstaat looptherapie en de gemiddelde toename van de loopafstand is 150%.**

Bij de behandeling van claudicatio geeft GLT o.l.v. een fysiotherapeut net zoveel verbetering in loopafstand als endovasculaire revascularisatie [41]. Rouwet wees op de zorgzoeker van het landelijk netwerk looptherapie (<https://claudicationet.nl/nl/zorgzoeker>). Voor 80% van de patiënten volstaat looptherapie en de gemiddelde toename van de loopafstand is 150%. GLT als primaire behandeling leidt tot minder invasieve revascularisaties [42]. Interventie kan overwogen worden indien GLT onvoldoende effect geeft na 3-6 maanden. Bij een endovasculaire behandeling is het aan te bevelen om looptherapie te continueren. Rouwet vat het samen als "Als je begint met lopen, dan hebben patiënten langer geen dotter nodig. Begin je met dotteren, dan blijf je dotteren."

Endovasculaire revascularisatie heeft als voordeel dat het snel resultaat geeft met een hoog procedureel succes, maar het is een dure interventie. In een vergelijking tussen GLT en endovasculaire revascularisatie werd op middellange termijn geen verschil gezien in maximale loopafstand [41,43]. Na 1 jaar leek de combinatie van invasieve plus looptherapie een betere loopafstand te geven dan looptherapie, maar na vijf jaar was dit verschil verdwenen [44]. In het licht van de 20.000 nieuwe claudicanten per jaar is het belangrijk te beseffen dat GLT kosteneffectief [42] en goedkoper is dan invasieve interventies.

Bij kritieke ischemie is in principe altijd revascularisatie noodzakelijk (endovasculair, operatief of een combinatie) en daarom dient de patiënt gelijk te worden doorverwezen naar de vaatchirurg. De huisarts kan snel goede pijnbestrijding voorschrijven. Een terughoudend beleid is volgens de richtlijn aan de orde bij hulpbehoevende patiënten (non-ambulant, dement), bij hart- en nierfalen en fontaine 4 ischemie, of bij kwetsbare ouderen.

De prognose voor claudicatio (20% dood <5 jaar, 20% niet fataal CV event <5 jaar) en kritische ischemie (50% dood <5 jaar, 25% amputatie <1 jaar) is slecht [45]. Beide scenario's gaan gepaard met pijn, beperkte mobiliteit en matige tot slechte kwaliteit van leven. Opmerkelijk is dat het aantal sterfgevallen als gevolg van CAD of stroke in de afgelopen decennia zijn gedaald, maar sterftes door PAV zijn in die periode toegenomen [46]. Rouwet benadrukte dat dit niet wil zeggen dat het vaatlijden erger is geworden; wel dat we er te weinig aan doen.

Risicofactoren voor PAV zijn hogere leeftijd, roken (65% van de PAV patiënten), hypertensie (75%), diabetes (25%),

dyslipidemie (60%) en andere CV aandoeningen [47,48]. 61,5% Van de patiënten met PAV heeft ook vaatlijden in een ander vaatbed [49]. Dit verslechtert de prognose omdat dit een hogere kans geeft op majeure CV events [50].

CVRM bij PAV is gericht op zowel reductie van MACE als van major adverse limb events (MALE). Vier benaderingen zijn belangrijk, namelijk: stoppen met roken, behandeling met statine, ACE-remmer en antitrombotische therapie [51]. Inzetten van de vier therapieën verlaagt de kans op MACE (HR:0,64, 95%CI 0,45-0,89, P=0,09) en op MALE (HR:0,55, 95% CI 0,37-0,83, P=0,005) in vergelijking met wanneer er minder dan vier therapieën gevolgd worden [52]. Therapiemanagement is daarom zeer belangrijk voor de prognose van de patiënt en voor het behoud van het been.

Volgens de Nederlandse richtlijn krijgen alle PAV patiënten trombozytenaggregatieremmers (TAR), tenzij de patiënt al anticoagulantia krijgt voor een andere indicatie. Clopidogrel is hierbij de eerste keus met als alternatief aspirine plus dipyridamol.

Rouwet constateert dat er ruimte voor verbetering is in de CVRM bij PAV. Te weinig patiënten krijgen goede adviezen over leefstijlaanpassingen, voordat wordt overgegaan op dure medicatie. Dit ondanks dat zeer grote winst te halen is op het gebied van risicomangement. Stoppen met roken verdient hierbij speciale aandacht aangezien dit is geassocieerd met verlaagde mortaliteit en verbeterende amputatie-vrije overleving in PAV patiënten [53].

## Starten, onderbreken, switchen en stoppen antistolling – wanneer en hoe?

Dr. Michiel Coppens, internist  
*Amsterdam UMC, locatie AMC*

Dr. Michiel Coppens gaf tijdens zijn presentatie praktische adviezen voor het starten, onderbreken, switchen en stoppen van antistolling. Hierbij ging hij ook dieper in op de redenen waarom bepaalde adviezen zijn opgenomen in de richtlijnen.

Met de kanttekening dat richtlijnen soms nogal generiek verwoord zijn en adviezen voor specifieke klinische situaties ontbreken, beloofde Coppens nu vooral een praktische insteek.

Voor het **starten** met VKA verwijst Coppens naar het document "De kunst van het doseren" van de federatie van Nederlandse trombosediensten ([www.fnt.nl](http://www.fnt.nl)). Na het starten met VKA, dient 5 dagen gewacht te worden met het meten van de INR. De vitamine K afhankelijk

## Zesde Nationale Antistollingsdag, 5 november 2019, Mariënhof, Amersfoort

factoren II, VII, IX en X hebben halfwaardetijden van respectievelijk 60, 6, 24 en 48 uur. In de eerste 5 dagen is de INR dus een afspiegeling van een laag factor VII. Lage factor II en X zijn nodig voor een antitrombotisch effect. In de eerste dagen lijkt de patiënt ontstold op basis van de INR, maar de patiënt is dit nog niet. Bovendien wordt het antitrombotische systeem eerder geremd dan het prothrombotische systeem, het effect van VKA is dus initieel procoagulant.

Bij AF komt doorgaans geen acute trombo-embolie voor. Daarentegen is veneuze trombose doorgaans wel acuut. Bij veneuze trombose is dus LMWH nodig vanwege de verlate aanvang van het antistollingseffect en het initieel procoagulante effect van VKA in de eerste dagen. Deze dubbeltherapie (LMWH plus VKA) dient zo kort mogelijk gegeven te worden. LMWH dient echter pas gestaakt te worden na het tweemaal meten van een normale INR. De start- en vervolgdoseringen zijn duidelijk aangegeven in de tabellen in de richtlijn.

Voor informatie over het **onderbreken** van antistollingsmedicatie zijn goede online bronnen aanwezig, namelijk de richtlijndatabase en de LTA Antistollingszorg. Er bestaan verschillen in terminologie: de richtlijn AT Beleid (in de richtlijndatabase) spreekt over klinisch niet significant, laag of hoog bloedingsrisico. Omdat de eerste categorie in de praktijk niet zo eenduidig is, onderscheidt de LTA daarom laag, intermediair en hoog bloedingsrisico. Internationaal worden weer andere categorieën gebruikt.

Adviezen over onderbreking van DOACs voor een ingreep zijn tot op heden gebaseerd op pathofysiologie (halfwaardetijd). De PAUSE (Perioperative Anticoagulation Use for Surgery Evaluation) studie levert wel iets meer inzicht dan deze gezond-verstand-benadering [54]. De resultaten suggereren dat het veilig is om bij een hoog bloedingsrisico 2 dagen voor de operatieve ingreep te stoppen met de DOAC. Bij een laag bloedingsrisico is dit 1 dag. Dit is één etmaal langer dan geadviseerd wordt in de Nederlandse richtlijn. Aangezien de resultaten van de PAUSE studie lieten zien dat er bijna geen arteriële trombo-embolie optrad tijdens het pauzeren, en omdat 20% van de patiënten nog meetbare DOAC spiegels heeft, neigt Coppens zelf naar het PAUSE regime i.p.v. het Nederlandse antitrombotisch beleid. Bij een klinisch niet significant bloedingsrisico is de aanbeveling DOAC te continueren, Coppens wijst er wel op dat het aan te raden is om de kinetiek van de DOAC in ogenschouw te nemen; DOAC-spiegels variëren meer dan VKAs. Veel ingrepen zullen rondom de piekconcentratie gepland zijn: dit kan beter vermeden worden.

Voor het **overstappen** van een VKA naar apixaban adviseert het Farmacotherapeutisch Kompas de DOAC

te starten bij een  $INR < 2,0$ . Coppens merkte op dat het logistiek uitdagend kan zijn om elke dag INR te meten. Coppens presenteerde daarom een pragmatisch alternatief beleid zonder lab. Hij benadrukte dat dit een aanbeveling is, maar dat artsen zelf moeten beoordelen of ze dit overnemen. Bij het staken van acenocoumarol kan ofwel na 3 dagen gestart worden met een DOAC (dan is patiënt 1 dag mogelijk niet beschermd) of 5 mg vitamine K p.o. gegeven worden en dan na 24 uur gestart worden met DOAC. Bij het staken van fenprocoumon stelt Coppens voor om 5 mg vitamine K om de dag voor te schrijven gedurende 6 dagen (3 giften) en DOAC te starten na 24 uur. Bij het overstappen van apixaban naar een VKA geeft het Farmacotherapeutisch Kompas de aanbeveling om de behandeling met VKA te starten naast apixaban gedurende minstens 2 dagen en de INR te bepalen net vóór een geplande dosis apixaban. Beide middelen dienen naast elkaar gebruikt te worden totdat de  $INR \geq 2,0$  is. Het is belangrijk te beseffen dat dabigatran, rivaroxaban en edoxaban de INR ook verlengen. De gemeten INR is dus een weergave van het effect van de VKA plus het effect van de DOAC. Hierdoor ontstaat het risico dat de DOAC te snel gestaakt wordt. Het advies is daarom om de INR te meten ten tijde van de dalspiegel van de DOAC.

Bij AF is het advies om in principe niet te stoppen met antistolling aangezien het risico oploopt met de leeftijd (zie CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score). Bij DVT of longembolie wordt alleen gestopt met antistolling als deze uitgelokt werd door een passagère risicofactor. Er lijkt dus een verschuiving gaande te zijn richting steeds langer antistolling te gebruiken. De belangrijkste reden om te stoppen is wanneer het bloedingsrisico te hoog wordt, zoals na een levensbedreigende bloeding. Het bloedingsrisico loopt op met oplopende leeftijd, frailty en valneiging, al merkte Coppens op dat de laatste twee niet specifiek gedefinieerd zijn. Er is relatief weinig bekend over of het hervatten van antistolling aan te bevelen is na een intracerebrale bloeding. Observatiele studies (risico op confounding-by-indication) lieten zien dat bij slechts 25-30% van de patiënten antistolling hervat wordt [55], maar mogelijk betreft dit een specifieke patiëntensubgroep. Coppens vat de inzichten over stoppen met antistolling als volgt samen: liever niet, en soms wel. Maar wanneer 'soms' is, blijft nog onduidelijk.

### Antistollingszorg in beweging

Dr. Sjef van de Leur, laboratoriumarts

*Laboratoriumgeneeskunde en Trombose Expertise Centrum/Regionaal Antistollingscentrum Midden Oost*

Dr. Sjef van de Leur besprak de toekomst van de VKA-zorg in Nederland. Door de sterke afname in VKA gebruik

## Zesde Nationale Antistollingsdag, 5 november 2019, Mariënhof, Amersfoort

moet de organisatie van VKA zorg herzien worden. Van de Leur ging in op de verschillende opties voor antistollingszorg in de toekomst.

De eerste trombosedienst werd in 1947 opgericht in Utrecht. In 1971 werd de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) opgericht als branchevereniging van Nederlandse trombosediensten. Intussen heeft de FNT 45 leden die verschillend georganiseerd zijn; verbonden aan een eerstelijnslaboratorium, aan een ziekenhuis, of zelfstandig.

**Door de toenemende vraag naar ketenzorg en een sterke afname van VKA-gebruik zal de VKA-zorg in de nabije toekomst anders georganiseerd moeten worden.**

De VKA-zorg is in Nederland zeer goed georganiseerd, zo goed zelfs dat dit tot een remmende voorsprong geleid heeft. Tot nog toe was het werk van de trombosedienst beperkt tot poliklinische VKA-zorg. Inmiddels is er een toenemende vraag naar ketenzorg en een sterke afname van VKA-gebruik. Daarom zal de VKA-zorg in de nabije toekomst anders georganiseerd moeten worden. FNT heeft ervoor gekozen geen rol te spelen bij overige antistollingsmedicatie. Dit roept de vraag op wat er nu moet gebeuren: wiens zorg moet de VKA-zorg zijn?

Van de Leur ziet vier opties voor herziene organisatie van VKA-zorg. De eerste is dat trombosediensten op gaan in grotere regio's. De tweede optie is zelfregie, waarbij de patiënt zelf de INR meet. De apparatuur is hiervoor beschikbaar. De derde optie is integrale zorg in de eerste lijn met ondersteuning van een trombosedienst. Van de Leur verwees hierbij naar de ALL-IN studie die eerder op de dag gepresenteerd werd door Carline van den Dries. De laatste optie is om de VKA-zorg onder te brengen in de thuiszorg. De verpleegkundige van de thuiszorg zou in dit geval de patiënt prikken en de dosering aanpassen; een persoonsgerichte benadering met zorg op maat.

Van de Leur liet zien dat de meeste VKA-patiënten in de leeftijdscategorie van 80-89 jaar vallen. VKA-zorg is dus in veel gevallen ouderenzorg. De aanwas van jongere patiënten is klein, hoewel ook voor DOACs geldt dat dit grotendeels ouderen betreft.

Denkend aan de toekomst, merkte Van de Leur op dat we niet alleen moeten denken in termen van eerste- en tweedelijnszorg, maar vooral ook over eenvoudige en complexe zorg. Eenvoudige zorg kan in groot volume geboden worden; er moet bedacht worden waar dit georganiseerd kan worden. Waarschijnlijk is scholing aan de patiënt, de eerste lijn én de thuiszorg hiervoor van belang. Voor het kleine deel complexe zorg zijn waarschijnlijk medisch specialisten nodig; wellicht in academische of de grotere perifere ziekenhuizen. Naast

complexiteit in de zorg is er ook complexiteit in de keten. Veel verschillende disciplines spelen een rol in de huidige VKA-zorg, hierbij zijn de verantwoordelijkheden niet altijd duidelijk. Informatie-uitwisseling en communicatie tussen de verschillende VKA zorggevers is belangrijk, maar een eenduidige monitoring en registratie ontbreekt. Hij vindt dat de verschillende disciplines elkaar meer zouden moeten vinden voor samenwerking.

Van de Leur ziet de toekomst van de antistollingszorg als volgt: als ketenzorg met zorg voor alle antistollingsmedicaties. Hij denkt dat er niet zo zeer verbinding moet zijn tussen de eerste en tweede lijn, maar eerder tussen eenvoudige en complexe zorg. De vraag is alleen wie de regie gaat voeren. Van de Leur adviseert om één expertisecentrum per regio aan te wijzen. Voorschrijvers moeten zich verenigen en gebruik maken van de expertise en de trombosedienst laten aansluiten bij overleg. Beide partijen hebben elkaar nodig.

### Stolling in het ziekenhuis: S-team

Dr. Sanne van Wissen, internist  
[OLVG, Amsterdam](#)

Dr. Sanne van Wissen besprak de motivatie voor het oprichten van een multidisciplinair stollingsteam (S-team) in het OLVG en hij gaf toelichting over de samenstelling, belangrijkste taken en werkwijze van het team. Ook besprak hij de huidige resultaten en aandachtspunten van het S-team.

Van Wissen presenteerde het concept van stewardship, een multidisciplinaire teambenadering met voor een gezamenlijk doel. In dit geval het verbeteren van antitrombotische zorg, dus voorkomen van trombose en bloedingen, zowel tijdens als na ziekenhuisopname. Het zogenoemde S-team is in het OLVG in deze gedachte opgericht. De aanleiding was een audit in 2018, waaruit lessen geleerd zijn over hoe antistollingszorg beter kan. Het OLVG S-team bestaat uit een medisch specialist, apotheker, verpleegkundig specialist, farmaceutisch consulent en een AIOS. Het team komt 3x per week 30 minuten samen voor een MDO, die is voorbereid door een verpleegkundig specialist en een farmaceutisch consulent. Dagelijks worden de VTE/ bloedingscomplicaties gemonitord. Ook monitoren ze de gebruikte tromboseprofylaxe in de kliniek. Als het S-team ongepaste behandeling observeert, wordt dit gecorrigeerd en teruggekoppeld aan de behandelaar. Het team geeft advies aan de behandelaar, maar maakt niet het beleid.

De eerste taak van het S-team is het voorkomen van VTE, door dagelijkse monitoring van de profylaxe. Zo worden



## Zesde Nationale Antistollingsdag, 5 november 2019, Mariënhof, Amersfoort

bijvoorbeeld patiënten opgespoord die langer dan 72 uur zijn opgenomen en die geen tromboseprofylaxe ontvangen hoewel ze dit wel zouden moeten krijgen. De verpleegkundig specialist bepaalt de PADUA score en controleert contra-indicaties. De patiënt wordt besproken in het MDO en met de arts. Vervolgens wordt de reden geregistreerd waarom geen tromboseprofylaxe gegeven werd. Door het werk van het S-team vindt momenteel een correctie in tromboseprofylaxe plaats bij ongeveer 1 patiënt per dag.

De tweede taak van het S-team is het voorkomen van bloedingscomplicaties ten gevolge van dubbel of triple voorgeschreven antistolling. In de database worden klinische patiënten opgezocht die een VKA of DOAC gebruiken én TAR of DAPT. De farmaceutisch consulent bepaalt de indicatie en checkt of de indicatie klopt o.b.v. het protocol. De casussen worden besproken in het MDO en met de arts en redenen voor onterechte combinaties worden geregistreerd. Inmiddels zijn er meer dan 1000 patiënten gescreend en bij 50% was correctie nodig. Een algemene les is dat vaak geen stopdatum wordt gemeld op het recept en in de communicatie tussen artsen. Bovendien kan klinisch gestarte medicatie gevolgen hebben voor middelen die de patiënt voor opname nam.

De derde taak van het S-team is een goede overdracht naar de eerste lijn. Hierbij zoekt de farmaceutisch consulent de klinische patiënten die nieuw gestart zijn met een DOAC of VKA op in de database. De indicatie wordt geregistreerd en de gebruiksduur (inclusief stopdatum) vermeld. De patiënt wordt geïnformeerd in een ontslaggesprek en wordt overgedragen naar de eerste lijn.

Van Wissen benoemde dat het beleid erg bewerkelijk is; zo wordt de PADUA score bij LMWH profylaxe handmatig bepaald. De educatie van A(N)IOS behoeft blijvende aandacht. Ook moet verder nagedacht worden over het uitwerken van het beleid bij patiënten met antistolling voor (electieve) ingrepen; is de informatie aan de patiënt toereikend, en wie stelt het peri-operatief antitrombotisch beleid vast?

Voor het functioneren van het S-team is in het OLVG 1,8 fte ondersteuning nodig. Van Wissen merkte op dat het waarschijnlijk niet de oplossing zal zijn voor elk ziekenhuis, maar het biedt wel degelijk een startpunt om de stollingszorg in de tweede lijn te verbeteren. Zij proberen een soort expertisecentrum te creëren, die de brug naar de eerste lijn kan verstevigen.

## Zesde Nationale Antistollingsdag, 5 november 2019, Mariënhof, Amersfoort

### Referenties

1. Lidegaard Ø *et al.*, *BMJ*. 2009; 339:b2890.
2. Lidegaard Ø *et al.*, 2001, *BMJ*. 2011; 343:d6423.
3. Van Hylckama Vlieg A *et al.*, *BMJ*. 2009; 339:b2921.
4. Van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S, *J Thromb Haemost*. 2011; 9(2):257-66.
5. Middeldorp S, Iorio A, *BMJ*. 2017; 357:j2073.
6. Douketis J *et al.*, *BMJ*. 2011; 342:d813.
7. Kiconco S *et al.*, *Br J Haematol*. 2017; 177(1):127-135.
8. Martinelli I *et al.*, *Blood*. 2016; 127(11): 1417-1425.
9. Brekelmans MP *et al.*, *Thromb Haemost*. 2017; 117(4):809-815.
10. Myers B, Webster A, *Br J Haematol*. 2017; 176(5):833-835.
11. Scheres LJJ *et al.*, *BJOG*. 2018; 125(12): 1581-1589.
12. Huisman MV *et al.*, *J Thromb Haemost*. 2018; 16(9):1775-1778.
13. Naess J *et al.*, *J Thromb Haemost*. 2007; 5(4):692-9.
14. Bezemer ID *et al.*, *Arch Intern Med*. 2009; 169(6):610-5.
15. Hendriks *et al.*, *Eur Heart J*. 2012; 33(21):2692-9.
16. Wijtvliet *et al.*, *Eur Heart J*. 2019. ehz666.
17. Mauri L *et al.*, *Am Heart J*. 2010; 160(6):1035-41, 1041.e1.
18. Peters RJ *et al.*, *Circulation*. 2003; 108(14):1682-7.
19. Verheugt FW *et al.*, *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4(2):191-7.
20. Roffi M *et al.*, *Eur Heart J*. 2016; 37(3):267-315.
21. Yusuf S *et al.*, *N Engl J Med*. 2001; 345(7):494-502.
22. Wiviott SD *et al.*, *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015.
23. Wallentin L *et al.*, *N Engl J Med*. 2009; 361(11):1045-57.
24. Schüpke S *et al.*, *N Engl J Med*. 2019; 381(16):1524-1534.
25. Gimbel ME *et al.*, Presented at European Society of Cardiology 2019 Congress, Paris, France. August 31, 2019.
26. Valgimigli M *et al.*, *Eur Heart J*. 2018; 39(3):187-188.
27. Claassens DMF *et al.*, *N Engl J Med*. 2019; 381(17):1621-1631.
28. Mehran R *et al.*, Presented at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics meeting (TCT 2019), San Francisco, CA, September 26, 2019.
29. Welsh RC *et al.*, *Am Heart J*. 2016; 181:92-100.
30. Falati S *et al.*, *Nat Med*. 2002; 8(10):1175-81.
31. Wright IS, *Ann Intern Med*. 1949; 30:80-91.
32. Van Es RF *et al.*, *Lancet*. 2002; 360(9327):109-13.
33. Wallentin L *et al.*, *Lancet*. 2003; 362(9386):789-97.
34. Mega JL *et al.*, *N Engl J Med* 2012; 366:9-19.
35. Verheugt FWA. *Eur Heart J* 2013; 34:1618-1620.
36. Eikelboom JW *et al.*, *N Engl J Med*. 2017; 377(14):1319-1330.
37. Connolly SJ *et al.*, *Lancet*. 2018; 391(10117):205-218.
38. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators, *Lancet* 2018; 392: 1859-922.
39. Zinnige Zorg verbeteringsignalement, Perifeer arterieel vaatlijden, Rapport, Zorginstituut Nederland 16 aug 2016, <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2016/08/16/zinnige-zorg-verbeteringsignalement-perifeer-arterieel-vaatljden---claudicatio-intermittens>
40. Multidisciplinaire richtlijn Perifeer Arterieel Vaatljden 2016, [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/perifeer\\_arterieel\\_vaatljden\\_pav](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/perifeer_arterieel_vaatljden_pav)
41. Fakhry F *et al.*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 3, CD010512.
42. Hageman D *et al.*, *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017; 54(1):51-57.
43. Pandey A *et al.*, *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(7):712-724.
44. Fakhry F *et al.*, *JAMA*. 2015; 314(18):1936-44.
45. Hirsch AT *et al.*, *Circulation*. 2006; 113:e463-e654.
46. Roth GA *et al.*, *JAMA*. 2017; 317(19):1976-1992.
47. Song P *et al.*, *The Lancet Global Health*. 2019; 7 (8), e1020 - e1030.
48. Pande RL *et al.*, *Circulation*. 2011; 124(1):17-23.
49. Bhatt DL *et al.*, *JAMA*. 2006; 295(2):180-9.
50. Gutierrez JA *et al.*, *JAMA Netw Open*. 2018; 1(7):e185239.
51. Gerhard-Herman MD *et al.*, *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (11) e71-e126.
52. Olin JW *et al.*, *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(11):1338-57.
53. Armstrong EJ *et al.*, *J Vasc Surg*. 2014; 60(6):1565-71.
54. Douketis JD *et al.*, *JAMA Intern Med*. 2019; 179(11):1469-1478.
55. Witt DM, *Am Soc Hematol Educ Program*, 2016: 620-624.



**MEDCON**  
INTERNATIONAL

### © 2019 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 6<sup>e</sup> Nationale Antistollingsdag. De Nationale Antistollingsdag is georganiseerd door MEDCON International namens CVGK en werd gesponsord door Bayer B.V., BMS-Pfizer, Boehringer Ingelheim B.V., Daiichi-Sankyo Nederland B.V. en Portola Nederland B.V.

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