



# *Richtlijn Antitrombotisch beleid* *Knelpunten opgelost?!*

Michiel Coppens

Internist-vasculaire geneeskunde/hemofilie

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam



# Richtlijndatabase

Richtlijnen & Modules

Nieuws

Instructies

Mijn database

## Vervanging CBO consensus 2009

- Multidisciplinair, 2013-2016
- Huisartsen: wel input, geen stemrecht
- Indien COI: geen stemrecht
- *Geen revisie*
  - VTE diagnostiek
  - Arteriële preventie

### Startpagina

Preventie VTE

Hormonale anticonceptie en VTE

Hormonale suppletie therapie en VTE

Preventie VTE in de verloskunde

Preventie trombose neonaten & kinderen tot 18

Therapie VTE

Kleppen en antistolling

Antistolling overige hartklepafwijkingen

Perioperatief beleid bij antistolling

Strategie bloeding/ingreep bij antistolling

Laboratoriumtesten bij antistollingsmiddelen

zoek

### Modules

#### □ Therapie VTE

- **Initiële behandeling Veneuze Trombo-Embolie**
- Katheter geleide trombolysen DVT van het been
- Katheter geleide trombolysen DVT van de arm
- Thuisbehandeling longembolie
- Thuisbehandeling bij diepe veneuze trombose
- Continueren antistolling na VTE
- Behandeling oppervlakkige tromboflebitis
- Behandeling diepe kuit(spier) venetrombose
- Behandeling katheter gerelateerde trombose
- Behandeling toevallig gevonden DVT/longembolie

## Beleid voor de initiële behandeling van veneuze trombo-embolie

Uitgangsvraag en  
aanbeveling

Onderbouwing

Overwegingen

Verantwoording

### Uitgangsvraag

Wat is het beste beleid voor de initiële behandeling van veneuze trombo-embolie?

### Aanbeveling

Behandel patiënten met objectief aangetoonde VTE met anticoagulantia.

Overweeg patiënten met een hoge klinische verdenking op VTE in afwachting van bevestiging van de diagnose testen, te behandelen.

Behandel diepe veneuze trombose, van het been of de arm, of longembolie initieel bij voorkeur met een DOAC voorafgaande behandeling met LMWH, op basis van samenvatting producteigenschappen (bijsluiter).

Behandel patiënten met een diepe veneuze trombose of longembolie met een onderliggende maligniteit met LMWH.

Behandel diepe veneuze trombose en longembolie met LMWH gevolgd door vitamine K antagonisten (therapeutische dosering 2,0 tot 3,0) indien geen DOAC kan worden voorgeschreven.

## Beleid voor de initiële behandeling van veneuze trombo-embolie

Behandel diepe veneuze trombose, van het been of de arm, of longembolie initieel bij voorkeur met een DOAC met of zonder voorafgaande behandeling met LMWH, op basis van samenvatting producteigenschappen (bijsluiter).

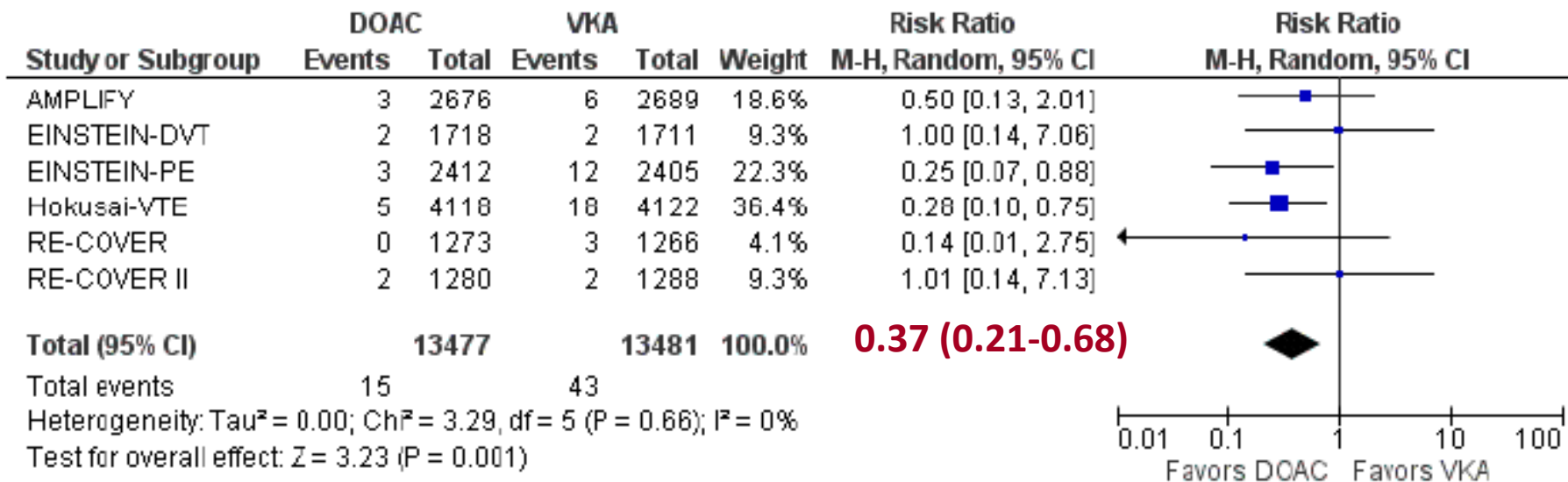
Behandel patiënten met een diep veneuze trombose of longembolie met een onderliggende maligniteit met LMWH.

Gebruik geen DOAC bij VTE patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min). Bij matige nierinsufficiëntie (eGFR 30 tot 49 ml/min) moet dosis aanpassing worden toegepast (dabigatran, edoxaban) of voorzichtigheid worden betracht (rivaroxaban/apixaban).

Gebruik bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min) bij voorkeur intraveneus ongefractioneerde heparine in plaats van LMWH. Streef hierbij naar een therapeutische APTT range.



# Intracraniële bloedingen het belangrijkste



## Mortaliteit bloeding<sup>2</sup>

Intracranieel 30-50%

Extracranieel 5-10%



Afname fatale bloedingen

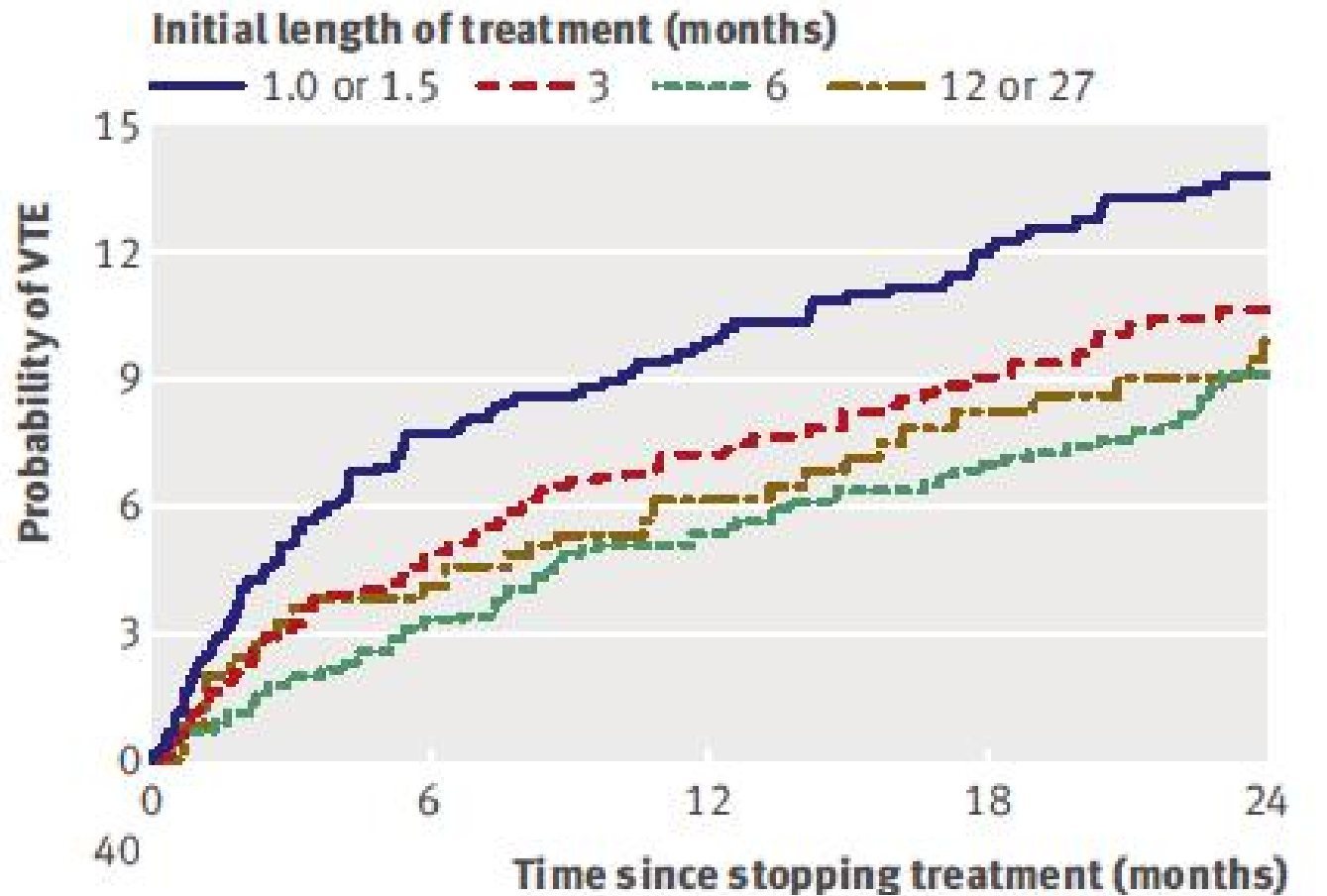
1: Van Es, Blood 2014: 1968; 2: Fang, Am J Med 2007

## Continueren van de antistollingsbehandeling na een acute VTE

Behandel patiënten met een eerste episode van **idiopathische** VTE gedurende tenminste drie maanden met antistollingstherapie. Maak na drie maanden behandeling een individuele afweging tussen bloedingsrisico (waarbij gebruik kan worden gemaakt van tabel 1 onder het kopje "overwegingen") en het verlagen van het recidief tromboserisico van een verlengde behandeling en herhaal jaarlijks deze afweging. Hierbij dient de patient nadrukkelijk betrokken te worden.

Baseer de behandelduur van een idiopathische VTE niet op risicoscores, D-dimeer of resttrombus.

# 3 maanden vs. langdurig (6 maanden bestaat niet meer!!)



Boutitie. BMJ 2011

- De keuze gaat tussen:
  - Limited duration (“3 mnd is genoeg”)
  - Onbepaalde duur / langdurig

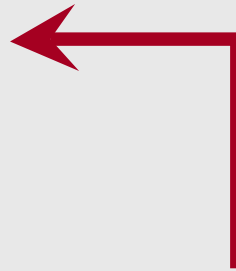


# Afwegingen bij idiopathische VTE

Tabel 1 Risico factor voor bloeding<sup>a</sup>

Leeftijd >65 jaar  
 Leeftijd >75 jaar  
 Eerdere bloeding  
 Maligniteit  
 Gemetastaseerde maligniteit  
 Nierinsufficiëntie  
 Lever insufficiëntie  
 Trombocytopenie  
 Eerdere beroerte  
 Diabetes  
 Anemie  
 Plaatjes remmende therapie  
 Slecht ingestelde INR  
 Co-morbiditeit en verminderd functioneren  
 Recente operatie  
 Overmatig alcohol gebruik

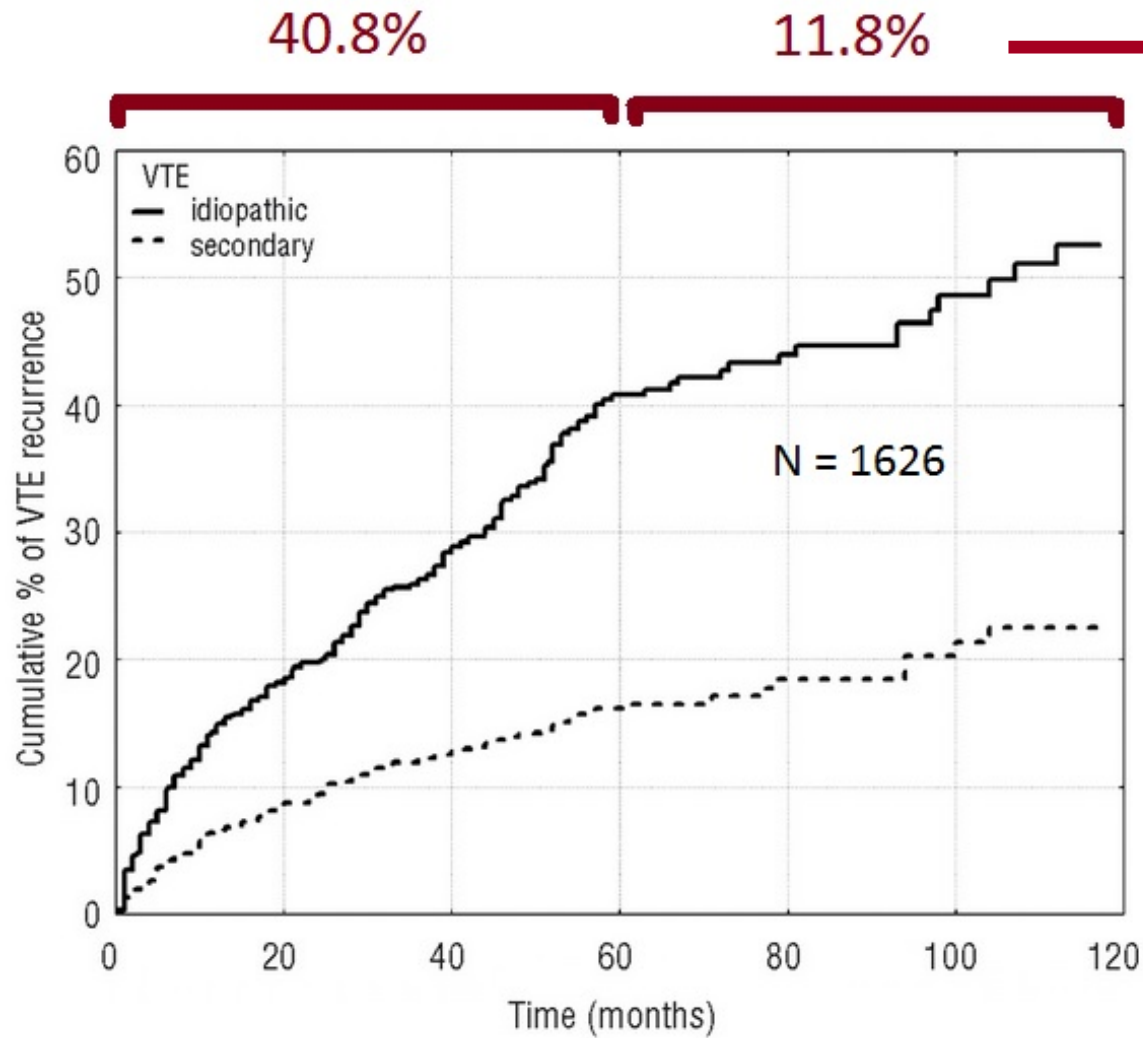
	Langdurige behandeling
aken	'Garantie' op geen recidief
	Verhoogd bloedingsrisico <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3% per jaar</li> <li>• Neemt toe met leeftijd</li> <li>• Extra risicofactoren voor bloeding</li> </ul>
	Wel chronische medicatie



# Afwegingen bij idiopathische VTE

Beperkte behandelduur	Langdurig
Recidief risico 30%, 5 jaar na staken <ul style="list-style-type: none"><li>• 10% 1<sup>e</sup> jaar</li><li>• Daarna 5% per jaar</li></ul>	5 jr na staken en geen recidief (70% !!!!):  Hoe hoog is het risico? 5% per jaar?
Geen extra bloedingsrisico	Verm. <ul style="list-style-type: none"><li>• 2-3% per jaar</li><li>• Neemt toe met leeftijd</li><li>• Extra risicofactoren voor bloeding</li></ul>
Geen chronische medicatie	Wel chronische medicatie

# Langste follow-up in VTE studies



2.4% / jaar

# Behandelduur idiopathische VTE

- Verschuiving naar vaker langdurig behandelen
- Veel meer 'onderhandelingsruimte' voor arts
- Expliciet de bedoeling om de patiënt hierin mee te laten kiezen

# Patiënten *kunnen* kiezen

**Table 2: Treatment preferences.**

Treatment threshold <sup>§</sup>	N (%)
Always cessation of treatment <sup>†</sup>	30 (25)
Stop at 5% risk of VTE	25 (21)
Stop at 10% risk of VTE	27 (23)
Stop at 15% risk of VTE	9 (8)
Always continue treatment <sup>†</sup>	27 (23)
Total	118 (100)

<sup>§</sup>Treatment threshold: the smallest risk of recurrent venous thromboembolism a patient is willing to accept during cessation of treatment  
<sup>†</sup> Regardless of the probability presented

Locadia, Thromb Haemost 2004

# Trombose of longembolie: mogelijkheden voor behandeling om een nieuwe trombose of longembolie te voorkomen



Veel gestelde vragen ↓	Stoppen met uw medicijnen	VKA gebruiken VKA staat voor Vitamine K Antagonisten, zoals Acenocoumarol en Fenprocoumon.	DOAC gebruiken DOAC (of NOAC) staat voor Directwerkende Orale Anti Coagulantia, zoals Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban en Apixaban.	
Wat houdt deze behandeling in?	U stopt met de medicijnen die ervoor zorgen dat uw bloed minder goed stolt.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- U neemt een keer per dag een of meer tabletten.</li> <li>- U laat u minimaal een keer per maand het bloed controleren bij de trombosedienst. Of u moet de waarde van uw stolling zelf controleren.</li> <li>- U kunt ook wisselen naar NOAC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- U neemt een of twee keer per dag een tablet.</li> <li>- U hoeft niet voor controle naar de trombosedienst. U let zelf goed op dat u uw tabletten op tijd neemt.</li> <li>- U kunt ook wisselen naar VKA.</li> </ul>	
Wat is de kans dat ik met deze behandeling opnieuw een trombose of longembolie krijg?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vijf tot tien van de 100 mensen (5-10%) krijgen opnieuw een longembolie binnen vijf jaar.</li> <li>- Binnen vijf jaar stopt 30 van de 100 mensen met de behandeling.</li> <li>- Is de oorzaak van de longembolie bekend, kan de kans op een nieuwe longembolie lager zijn.</li> </ul>	<h1 style="color: red;">Concept</h1> <h2 style="color: red;">(www.consultkaart.nl)</h2>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bij gebruik van DOAC ontstaat er bij een van de 100 mensen (3%) een nieuwe longembolie.</li> </ul>
Wat zijn de risico's en bijwerkingen van deze behandeling?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- U heeft een grotere kans dat u opnieuw een trombose of longembolie krijgt.</li> <li>- De kans op bloedingen is niet verhoogd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Per jaar ontstaat er bij een tot twee van de 100 mensen (1 tot 2%) een ernstige bloeding. Bijvoorbeeld een maag-/darmbloeding of een hersenbloeding.</li> <li>- Dit komt waarschijnlijk vaker voor bij mensen die VKA gebruiken dan bij mensen die DOAC gebruiken.</li> <li>- Door VKA kunt u last krijgen van bijwerkingen. Kijk hiervoor in de bijsluiter of vraag het uw arts.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Per jaar ontstaat er bij een van de 100 mensen (1%) een ernstige bloeding. Bijvoorbeeld een maag-/darmbloeding of een hersenbloeding.</li> <li>- Door DOAC kunt u last krijgen van bijwerkingen. Kijk hiervoor in de bijsluiter of vraag het uw arts.</li> </ul>	
Stel, ik krijg een bloeding. Kan het bloeden dan gestopt worden?	U gebruikt geen medicijnen die ervoor zorgen dat uw bloed minder goed stolt. Uw lichaam zorgt er waarschijnlijk zelf voor dat het bloeden weer stopt.	Ja, er bestaan medicijnen die ervoor zorgen dat het bloeden stopt.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gebruikt u Dabigatran? Dan bestaat er een medicijn dat ervoor zorgt dat het bloeden stopt.</li> <li>- Gebruikt u een andere DOAC? Dan bestaat er ook een medicijn. Maar hoe goed dit medicijn werkt, weten wij niet.</li> </ul>	
Kan ik dit medicijn tegelijk gebruiken met andere medicijnen?	Niet van toepassing.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Door sommige medicijnen kan het effect van VKA veranderen.</li> <li>- Bespreek altijd met uw arts of de trombosedienst welke medicijnen u gebruikt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Door sommige medicijnen kan het effect van DOAC veranderen.</li> <li>- Bespreek altijd met uw arts welke medicijnen u gebruikt.</li> </ul>	
Wat is het effect van...	Niet van toepassing.	Deze middelen worden al sinds lange tijd gebruikt door...	Dit weten wij niet. DOAC worden in Nederland nog niet lang...	

## Perioperatief beleid bij een behandeling met vitamine K antagonisten

Onderbreek de VKA behandeling niet bij patiënten met een vooraf geschat klinisch niet significant risico op bloedingen (zie **tabel 3 Perioperatief bloedingsrisico**).

Bepaal het tromboembolierisicovoorafgaand aan een operatie of interventie: laag of hoog risico (zie **tabel 1 Trombo-embolie risico** en **2 Risico Veneuze trombo-embolie**)

Geef patiënten met een vooraf geschat laag risico op trombo-embolie geen overbruggingsbehandeling.

Geef patiënten met een vooraf geschat hoog risico op trombo-embolie overbruggingsbehandeling met therapeutische dosering LMWH

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

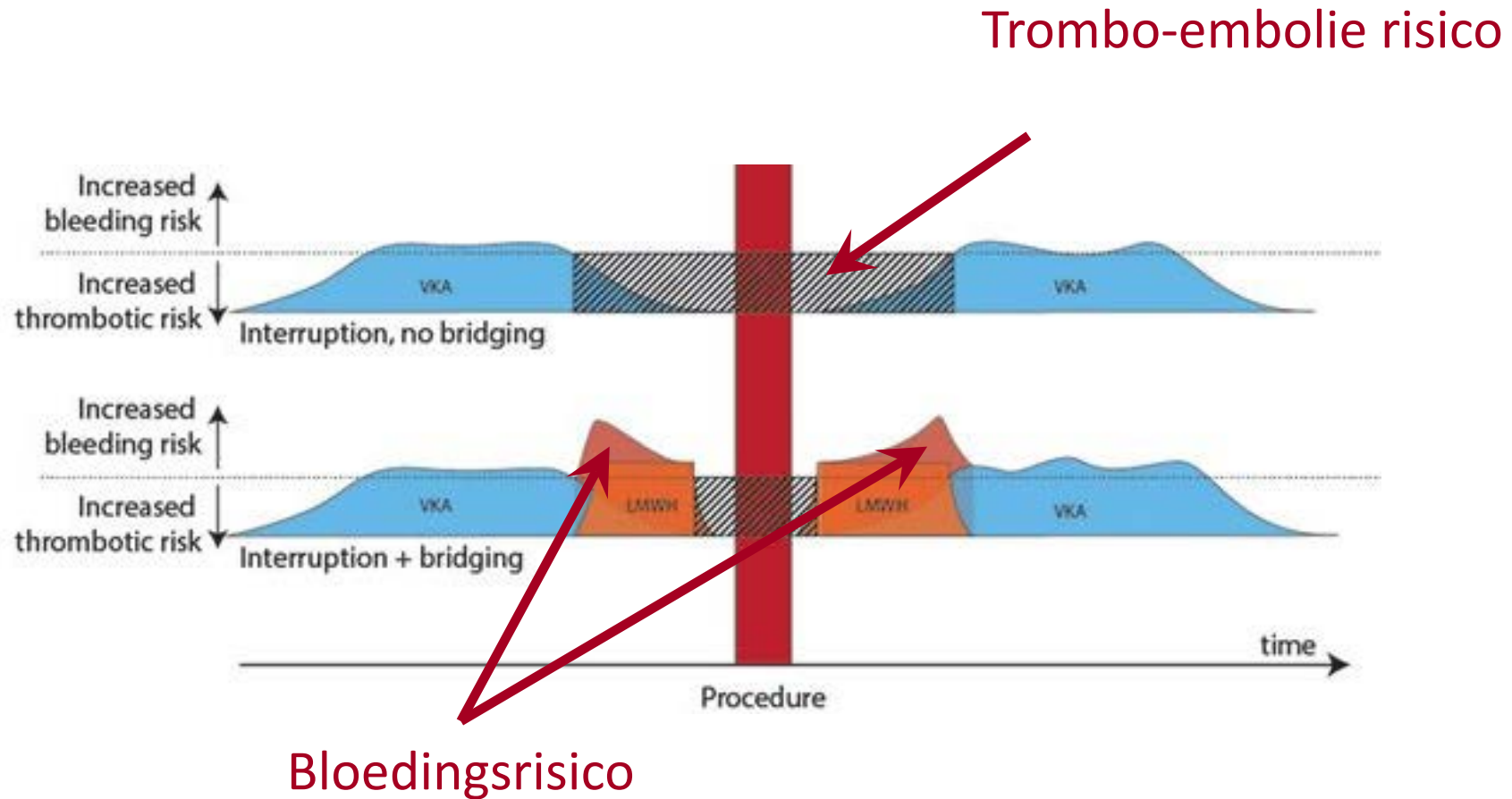
Perioperative Bridging Anticoagulation  
in Patients with Atrial Fibrillation

# Klinisch niet significant bleedingsrisico

- Kiesextracties tot 3 elementen
  - ACTA richtlijn: wel TXA mondspoeling
- Pacemaker-/ICD implantaties
- Endoscopieën
  - Diagnostische endoscopieën, incl biopsie
  - ERCP zonder papillotomie
  - Stenting zonder dilatatie



# Rationale en risico's LMWH bridging



# Hoe was het vóór de BRIDGE trial

Study or Subgroup	Bridging		No bridging		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Daniels et al., 2009	36	342	18	213	9.8%	1.27 [0.70, 2.31]
Dotan et al., 2002	2	20	1	20	3.7%	2.11 [0.18, 25.35]
Ercan et al., 2010	11	44	21	1421	9.0%	22.22 [9.92, 49.81]
Garcia et al., 2008	14	108	9	1185	8.8%	19.46 [8.21, 46.14]
Ghanbari et al., 2010	6	29	3	74	6.5%	6.17 [1.43, 26.68]
Jaffer et al., 2010	24	229	7	263	8.8%	4.28 [1.81, 10.14]
Marquie et al., 2006	21	114	2	114	6.4%	12.65 [2.89, 55.34]
McBane et al., 2010	34	514	5	261	8.4%	3.63 [1.40, 9.39]
Robinson et al., 2009	20	113	3	35	7.2%	2.29 [0.64, 8.24]
Tischenko et al., 2009	9	38	5	117	7.6%	6.95 [2.16, 22.33]
Tompkins et al., 2010	23	155	15	513	9.5%	5.78 [2.94, 11.40]
Varkarakis et al., 2005	2	25	7	762	5.9%	9.38 [1.85, 47.64]
Wysocki et al., 2008	15	204	6	182	8.4%	2.33 [0.88, 6.13]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1935</b>		<b>5160</b>	<b>100.0%</b>	<b>5.40 [3.00, 9.74]</b>

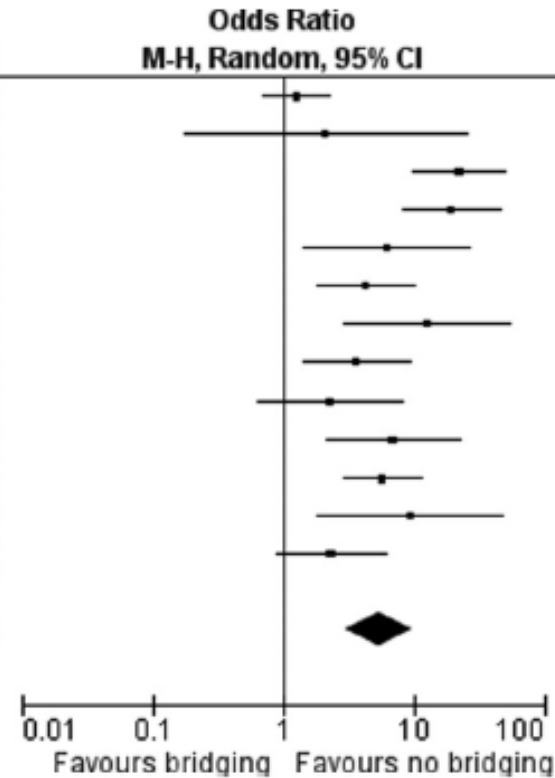
Total events

217

102

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.83$ ;  $\chi^2 = 52.47$ ,  $df = 12$  ( $P < 0.00001$ );  $I^2 = 77\%$

Test for overall effect:  $Z = 5.61$  ( $P < 0.00001$ )



- Geen beschermend effect LMWH
- Absolute incidenties <1%

## Pooled incidence rates

Bridged 13.1% (95%CI 0.0-45.2%)

Non-bridged 3.4% (95%CI 1.8-5.8%)

# BRIDGE trial

**Table 3. Study Outcomes.**

Outcome	No Bridging (N=918) <i>number of patients (percent)</i>	Bridging (N= 895) <i>number of patients (percent)</i>	P Value
<b>Primary</b>			
Arterial thromboembolism	4 (0.4)	3 (0.3)	0.01*, 0.73†
Stroke	2 (0.2)	3 (0.3)	
Transient ischemic attack	2 (0.2)	0	
Systemic embolism	0	0	
Major bleeding	12 (1.3)	29 (3.2)	0.005†
<b>Secondary</b>			
Death	5 (0.5)	4 (0.4)	0.88†
Myocardial infarction	7 (0.8)	14 (1.6)	0.10†
Deep-vein thrombosis	0	1 (0.1)	0.25†
Pulmonary embolism	0	1 (0.1)	0.25†
Minor bleeding	110 (12.0)	187 (20.9)	<0.001†

\* P value for noninferiority.

† P value for superiority.

# Voor welke AF patiënt geldt het niet?

- CHADS<sub>2</sub> scores 5-6 → 6%
  - > 10% per jaar CVA incidentie
- Equivalent: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 8-9
- Man/vrouw, 76 jr, HT, CVA, DM2
  - CHADS<sub>2</sub> = 5
  - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 6 (man) of 7 (vrouw)

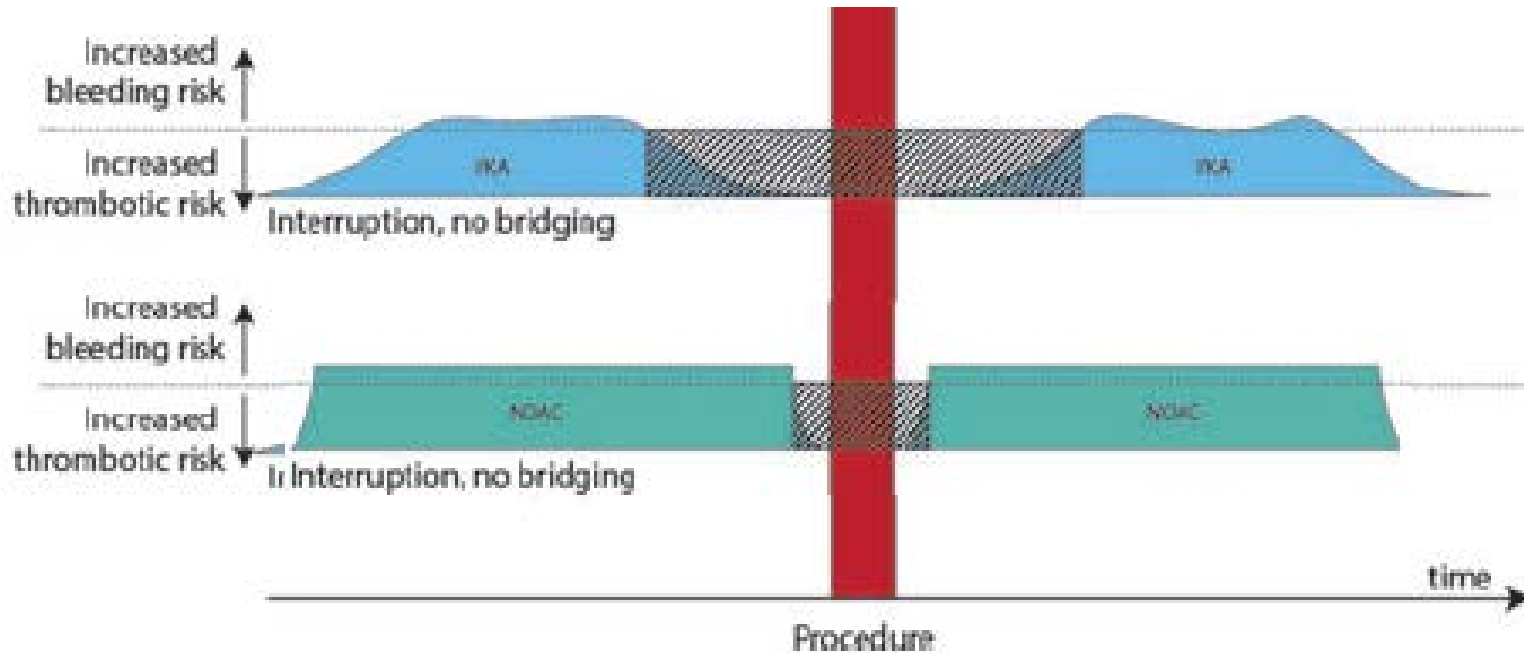
# Hoog/laag risico

Risico	Jaarlijks risico	Klinische status
Hoog	>10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geïsoleerd atriumfibrilleren, zonder klepgebrek, CHA2DS2-VASC: 8-9 (zie voor CHA2DS2-VASc score: <a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/21/2719.full.pdf">http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/21/2719.full.pdf</a>)</li> <li>- geïsoleerd atriumfibrilleren met reumatische hartziekte</li> <li>- atriumfibrilleren met MHV of recent (&lt;6 maanden) herseninfarct/TIA ongeacht de CHA2DS2-VASC-score</li> <li>- MHV in mitraalpositie</li> <li>- hartkleprothese recent geplaatst (&lt;3 maanden)</li> <li>- hartkleprothese met extra risicofactor</li> <li>- MHV oud model: caged ball, tilting disc (Starr-Edwards, Björk Shiley)</li> <li>- intracardiale trombus</li> </ul>
Laag	<10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geïsoleerd atriumfibrilleren, CHA2DS2-VASC: 0-7</li> <li>- MHV in aortapositie zonder extra risicofactoren*</li> <li>- Recidiverend TIA/herseninfarct zonder cardiale emboliebron</li> <li>- eenmalig TIA/herseninfarct</li> </ul>
<b>1 maand Risico</b>		
Hoog (>10%)		<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 3 maanden na eerste VTE</li> <li>&lt; 3 maanden na recidiverende idiopathische VTE</li> </ul>
Laag (<10%)		<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 maand na eerste VTE</li> <li>≥ 3 maanden na recidiverende idiopathische VTE</li> </ul>

Hoog:  
Bridge met LMWH

Laag:  
Bridge niet

# Bridging bij DOACs niet rationeel



Tijdstip laatste inname o.b.v.  
1) bloedingsrisico ingreep & 2) nierfunctie

# Gemiste kansen

## ASA peri-operatief toch doorzetten...

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery

P.J. Devereaux, M. Mrkobra, D.I. Sessler, K. Leslie, P. Alonso-Coello, A. Kurz, J.C. Villar, A. Sigamani, B.M. Biccand, C.S. Meyhoff, J.L. Parlow, G. Guyatt, A. Robinson, A.X. Garg, R.N. Rodseth, F. Botto, G. Lurati Buse, D. Xavier, M.T.V. Chan, M. Tiboni, D. Cook, P.A. Kumar, P. Forget, G. Malaga, E. Fleischmann, M. Amir, J. Eikelboom, R. Mizera, D. Torres, C.Y. Wang, T. VanHelder, P. Paniagua, O. Berwanger, S. Srinathan, M. Graham, L. Pasin, Y. Le Manach, P. Gao, J. Pogue, R. Whitlock, A. Lamy, C. Kearon, C. Baigent, C. Chow, S. Pettit, S. Chrolavicius, and S. Yusuf, for the POISE-2 Investigators\*

- N = 10,010
- 2 strata
  - Geen ASA N = 5628
  - Wel ASA N = 4382
- Interventie: ASA or placebo
  - Staken ASA 7 dgn voor ingreep
- Exclusie: recent PCI
- Resultaat
  - 23% meer ernstige bloedingen bij ASA
  - Geen bescherming tegen peri-OK MI!!

# Overige nieuwtjes

- Couperen DOACs
  - Idarucizumab voor dabigatran
  - Xa remmers: PCC (Cofact, Beriplex, Octaplex) 25-50 IE/kg
- Tromboseprofylaxe bij medical patients
  - Voortaan risicostratificatie m.b.v. Padua score
- Thuisbehandeling DVT en longembolie
- ‘Women’s issues’ bij VTE
- Antistolling bij hartkleppen



# Wel 'hot' maar niet in de richtlijn

- Diagnostiek longembolie
  - Leeftijd afhankelijke D-dimeren (ADJUST)
  - YEARS algoritme
- Steunkousen bij DVT
- Trombolyse bij longembolie

# Richtlijnen anno 2016

- Van CBO tot antitrombotisch beleid: 7 jaar
- CBO al jaren ernstig verouderd
- Antitrombotisch beleid over 2 jaar ook!
  - Antidota factor Xa remmers: andexanet alfa en ciraparantag
  - Lagere dosis secundaire preventie VTE: EINSTEIN Choice trial
  - DOAC vs LMWH bij kankerpatiënten: HOKUSAI cancer
  
- Het moet anders!