



Comité voor de evaluatie van  
de medische praktijk  
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 30 november 2017

# Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie)



**Juryrapport**  
Korte tekst

## Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Vicevoorzitter:* G. HANS

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

## Organisatiecomité

*Voorzitter:* G. HANS

*Secretaris:* H. BEYERS (RIZIV)

*Deskundige:* C. VRINTS

*Vertegenwoordiger bibliografiegroep:* B. COUNESON, G. GOESAERT, T. CHRISTIAENS

*Voorzitter van de jury:* I. LEUNCKENS

*Leden CEG:* P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

*RIZIV:* P. CHEVALIER

## Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl + Leescomité (T. CHRISTIAENS (BCFI- Heymans Instituut Gent), A. CRISMER (ULg), J. DOUXFILS (FNDP Namur), B. VAES (KUL))

(sprekers tijdens de consensusvergadering: T. CHRISTIAENS, B. COUNESON, J. DOUXFILS, N. MORTIER)

## Deskundigen (sprekers)

H. HEIDBUCHEL, C. HERMANS, S. RYDANT, T. VANASSCHE, H. VAN BRABANDT, M. VAN DE CASTEELE, J.-C. WAUTRECHT

## Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

# Consensusvergadering

30 november 2017

**Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie)**

**Juryrapport**  
Korte tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het [juryrapport \(lange versie\)](#) kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): Thema's - Zorgkwaliteit – Geneesmiddelen - [Consensusvergaderingen](#)). Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)).

## Samenstelling van de jury

### Vertegenwoordigers van de artsen

Stéphanie Bauduin (huisarts)  
Wim Janssens (specialist)  
Sarah Lessire (specialist)  
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter  
Bram Spinnewijn (huisarts)  
Marc Vincent (specialist) Vicevoorzitter

### Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Steven Brabant  
Caroline Lebbe

### Vertegenwoordigers van de apothekers

Nathalie Duquet  
Lorenz Van der Linden

### Vertegenwoordigers van de paramedici

Irina Dumitrescu  
Ayhan Findik

### Vertegenwoordigers van het publiek

Willy Devriesere

### Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

# Inhoudstafel

<b>LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN .....</b>	<b>1</b>
<b>INLEIDING.....</b>	<b>2</b>
<i>i.1. Methodologie van de consensusvergadering .....</i>	<i>4</i>
<i>i.2. GRADE.....</i>	<i>5</i>
<i>i.3. Overzicht van de specialiteiten .....</i>	<i>5</i>
<b>BESLUITEN .....</b>	<b>6</b>
1. <i>Hoe moet de therapietrouw/adherentie voor een behandeling met orale anticoagulantia worden gevolgd en hoe kan die worden verbeterd? (juryvraag 1).....</i>	<i>6</i>
1.1. <i>Voor de patiënt .....</i>	<i>6</i>
1.2. <i>Voor de hulpverlener .....</i>	<i>7</i>
1.3. <i>Voor de wetenschap.....</i>	<i>8</i>
1.4. <i>Voor het beleid.....</i>	<i>9</i>
2. <i>In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke gevalideerde keuze geniet dan de voorkeur: een VKA of een DOAC (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw / doelmatigheid)? (juryvraag 2).....</i>	<i>10</i>
3. <i>In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van VKA op een DOAC (of omgekeerd)? (juryvraag 3).....</i>	<i>11</i>
4. <i>In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, indien er voor een DOAC wordt geopteerd, welke zijn de argumenten om het ene DOAC boven het andere te verkiezen? (juryvraag 4) ...</i>	<i>13</i>
5. <i>In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien? (juryvraag 5) .....</i>	<i>14</i>
6. <i>In geval van veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie), welke behandeling met anticoagulantia moet bij voorkeur worden opgestart (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw)? (juryvraag 6) + In geval van longembolie, welke behandeling met anticoagulantia geniet de voorkeur (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw)? (juryvraag 8) .....</i>	<i>18</i>
7. <i>In geval van .....</i>	<i>19</i>
- <i>veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie) .....</i>	<i>19</i>
- <i>longembolie.....</i>	<i>19</i>
<i>met indicatie voor een behandeling met anticoagulantia, hoelang moet die behandeling duren (op basis van welke criteria)? (juryvragen 7 en 9).....</i>	<i>19</i>
8. <i>In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van VKA op een DOAC (of omgekeerd)? (juryvraag 10).....</i>	<i>21</i>
9. <i>In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien? (juryvraag 11) .....</i>	<i>22</i>
<b>ALGEMEEN BESLUIT.....</b>	<b>23</b>

# Lijst van gebruikte afkortingen

ABC	Ascertaining Barriers to Compliance
AF	Atrial fibrillation (=VKF) / Atrium Fibrilleren
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CrCl	Creatinine clearance
CVA	Cerebrovasculair accident (cerebrovasculair accident)
DOAC	Directe orale anticoagulantia (alias NOAC's voor Nieuwe Orale Anticoagulantia)
DVT	Diepe veneuze trombose (deep vein thrombosis)
EBM	Evidence Based Medicine
GFD	Gedeeld Farmaceutische Dossier
GGG	Gesprek Goed Geneesmiddelengebruik
IMV	Individuele Medicatie Voorbereiding
INR	International Normalized Ratio
LE	Longembool
LMWH	Laag molecuair gewicht heparine (Low molecular weight heparin)
MFO	Medisch Farmaceutisch Overleg
mg	Milligram ( $10^{-3}$ g)
mL	Milliliter ( $10^{-3}$ L)
MPR	Medicatiebezitratio (Medication possession ratio)
NOAC	Nieuwe Orale Anticoagulantia (alias DOAC voor Directe orale anticoagulantia)
NVVKF	Niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (=NVAf: Niet-valvulair atriumfibrilleren)
OAC	Orale anticoagulantia
PDC	Percentage of days covered
POC-controle	Controle op de plaats van verzorging (Point-of-care)
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SmPC: Summary of product characteristics)
SmPC	Summary of product characteristics
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TTR	Tijd binnen de therapeutische marge (Time in therapeutic range)
UFH	Niet-gefractioneerde heparine (Unfractionated heparin)
VKA	Vitamine K-antagonisten
VKF	Voorkamerfibrillatie
VTE	Veneuze trombo-embolie
WZC	Woonzorgcentra

# Inleiding

Op donderdag 30 november 2017 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie).

Deze consensusvergadering is de achtendertigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen.

Vorige consensusvergaderingen handelden over de anticoagulantia versus therapeutische alternatieven: de vergadering van 5 november 2002 betrof “Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen”, die van 10 mei 2012 “De doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg” waarin onder andere de preventieve aspecten van het CVA in geval van voorkamerfibrillatie (VKF) (zowel in het kader van primaire als secundaire preventie) werden besproken en ten slotte was er de vergadering van 21 november 2013 met als onderwerp “Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën”.

Aangezien er momenteel een nieuwe farmaceutische klasse binnen de anticoagulantia beschikbaar is gekomen, die overigens steeds meer wordt gebruikt - namelijk de directe orale anticoagulantia (DOAC alias NOAC voor Nieuwe Orale Anticoagulantia), hetzij trombine-inhibitoren (dabigatran), hetzij specifieke factor Xa-inhibitoren (apixaban, edoxaban en rivaroxaban) - heeft het CEG het opportuun geacht om de gegevens van de voorgaande consensusgegevens bij te werken.

Tijdens deze consensusvergadering zullen wij ons beperken tot de twee hoofdindicaties van de DOAC, namelijk trombo-embolische preventie in geval van (niet-valvulaire) voorkamerfibrillatie en de behandeling en secundaire preventie in geval van veneuze trombo-embolie. Op basis van literatuuronderzoek (met inbegrip van de huidige Richtlijnen) en van de commentaren van deskundige zorgverleners zullen we de plaats bespreken van die recentelijk beschikbaar gestelde behandelingen ten aanzien van de anticoagulantia vitamine K-antagonisten (VKA). We zullen de verschillende aspecten bespreken die de keuze bepalen tussen de twee geneesmiddelenklassen en indien mogelijk, binnen de klasse de keuze tussen de verschillende DOAC: werkzaamheid, veiligheid, toezicht, therapietrouw, doelmatigheid (in geval van VKF). Het rationeler gebruik van die geneesmiddelen zal worden geëvalueerd met bijzondere aandacht voor specifieke situaties (of doelgroepen): ouderen (bejaarden), in geval van nierinsufficiëntie, in geval van kanker, in geval van aanwezigheid van een coronaire endoprothese, bij gelijktijdig gebruik met een bloedplaatjesaggregatieremmer. De aanbevolen duur van de behandeling zal worden besproken, alsook of het al dan niet noodzakelijk is om voor deze geneesmiddelen een tijdelijke stopzetting te voorzien, met of zonder substitutie, in bepaalde klinische omstandigheden (bijvoorbeeld in geval van heilkundige ingrepen).

Het potentieel belang van de overschakeling van het ene type orale anticoagulans naar het andere zal eveneens aan bod komen tijdens de consensusvergadering.

Tijdens de vergadering zal de cruciale kwestie van de therapietrouw in geval van een behandeling met anticoagulantia en de evaluatie hiervan besproken worden: INR (en TTR) voor de VKA, hoe staat het met de DOAC? Hoe kan die therapietrouw geoptimaliseerd worden?

Kunnen er op basis van alle voormelde elementen aanbevelingen voor de clinicus worden geformuleerd opdat deze een rationele voorkeurskeuze kan maken tussen de verschillende geneesmiddelen, hierbij rekening houdende met specifieke patiëntenkenmerken?

Net als de vorige consensusvergaderingen die het RIZIV en het CEG hebben georganiseerd, spitst ook deze consensusvergadering zich voornamelijk toe op de eerstelijnsgezondheidszorg, maar ook, gelet op het onderwerp, op cardiologen, internisten en gerieters en dit alles om de samenwerking tussen alle voorschrijvers van de orale anticoagulantia voor de vermelde indicaties te verbeteren. De diagnostische evaluaties of de follow-up van de behandelingen die uitsluitend in het ziekenhuis moeten worden uitgevoerd, zullen niet worden besproken.

De sprekers zullen tijdens hun uiteenzettingen dus sommige aspecten niet bespreken. Die beperking is niet hun beslissing, maar die van het organisatiecomité en houdt verband met de haalbaarheid voor de literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten zodat de recentste publicaties niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De [volledige \(lange\) tekst van de besluiten](http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx), het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (<http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>).

Die volledige tekst bevat eveneens alle referenties naar literatuur en/of deskundigen.

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)).



# i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie<sup>1</sup>) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensusvergaderingen-methodologie.pdf>

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM). (literatuurstudie: [volledige \(Engelse\) versie](#), [samenvatting](#))
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifiek onderwerp, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 30 november 2017. Een [synthesetekst](#) hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

## i.2. GRADE

### Niveaus van bewijskracht

#### A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

#### B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

#### C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

### Graad van aanbeveling

#### Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

#### Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

## i.3. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).



# Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 30 november 2017 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

## 1. Hoe moet de therapietrouw/adherentie voor een behandeling met orale anticoagulantia worden gevolgd en hoe kan die worden verbeterd? (juryvraag 1)

Ofschoon er door de bibliografiegroep en de deskundigen geen specifiek antwoord gegeven werd op deze vraag, heeft de jury de volgende conclusie genomen. Voor de duidelijkheid heeft de jury zijn antwoord opgesplitst naargelang voor wie de aanbeveling geldt.

### 1.1. Voor de patiënt

Wanneer de patiënt betrokken wordt bij de keuze van de behandeling (shared-decision), kan dit leiden tot een betere therapietrouw. Daarmee bedoelt de jury:

#### 1. Voorlichting en betrokkenheid van patiënt versterken

De arts moet de voor- en nadelen van (g)een behandeling goed uitleggen aan de patiënt en zijn omgeving. De voorschrijver moet ook zijn keuze (VKA of DOAC) toelichten aan de patiënt, met alle praktische implicaties die er zijn en de mogelijke alternatieven. Daarna kan de patiënt mee beslissen om een therapie wel of niet op te starten. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

De patiënt moet meer, beter en geregeld geïnformeerd worden over zijn medicatie: kennis over het geneesmiddel, het belang van het geneesmiddel, de aandoening zelf, de interacties met geneesmiddelen, met voedsel en (voedings)supplementen, hoe te gebruiken en wat te doen in geval van ziekte, operatie, een val of ongeval, het verschijnen van neveneffecten, sporten, het vergeten van een inname, ...

De voor- en nadelen moeten in elk contact besproken worden en herbekeken worden of de “net-benefit” nog opgaat. Afhankelijk hiervan kan telkens overwogen worden om de therapie verder te zetten, te onderbreken of te stoppen. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury adviseert om de patiënten meer te betrekken bij de evaluatie van de instrumenten (met een App of op een andere manier) die voorhanden zijn om de therapietrouw te verbeteren. *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

#### 2. Inspraak

Eveneens is het, als zorgverlener, van belang om de voorkeur en perceptie van de patiënt (“patient preference”) te begrijpen, omdat deze verschillend kan zijn van die van de voorschrijver en een impact kan hebben op de therapietrouw. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*



Daarnaast is er bij verschillende chronische aandoeningen vastgesteld dat eenvoudigere doseerregimes leiden tot betere therapietrouw.

Indien er wordt gekozen voor een DOAC, waarbij er gelijkaardige klinische karakteristieken zijn, speelt het gebruiksgemak een rol voor patiënten waarbij verschillende praktische aspecten van de verschillende DOAC in acht moeten genomen worden:

- Eén- of tweemaal daags
- Met of zonder voedsel innemen (rivaroxaban met maaltijd)
- Pletbaarheid van de tablet/gelule (dabigatran als enige niet pletten)

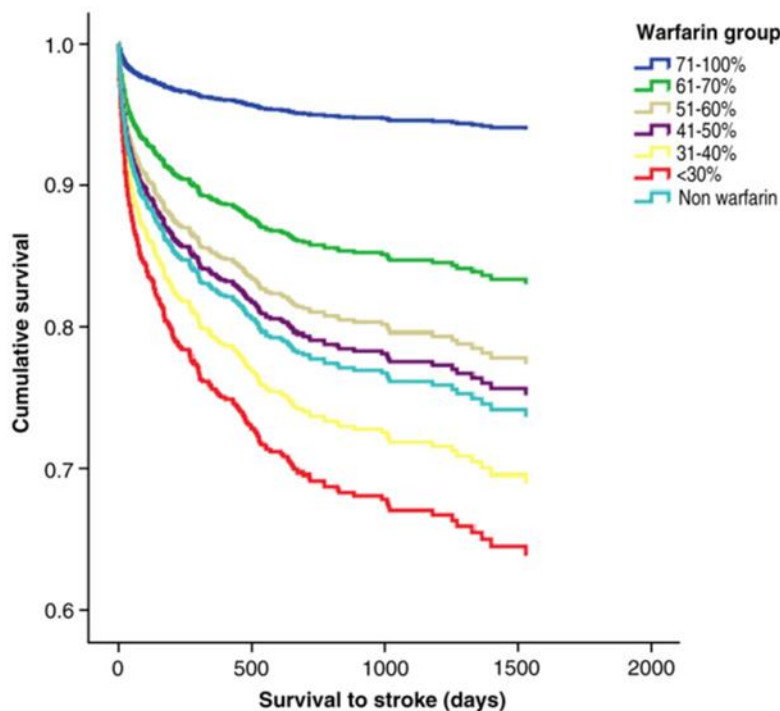
Inspraak van de patiënt hierin kan de therapietrouw verhogen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

**3. Een vaste huisarts en een vaste apotheker (huisapotheker)** zijn een voorwaarde bij deze behandeling. Elke zorgverlener heeft hierbij zijn eigen competenties en tools, die complementair zijn. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

## 1.2. Voor de hulpverlener

Patiënten onder DOAC moeten, ondanks de afwezigheid van een geclaimde monitoring, regelmatig en nauwgezet worden opgevolgd, in het bijzonder met betrekking tot de nierfunctie en de therapietrouw. Gezien de korte werkingsduur van DOAC is een strikte naleving van de voorschriften nog belangrijker dan bij VKA.

- Therapietrouw bij chronische aandoeningen wordt steeds meer erkend als een essentieel onderdeel van een therapie. Slechte therapietrouw kan zelfs de outcome voor de patiënt verslechteren t.o.v. 'niets doen'. Bovendien resulteert verminderde therapietrouw in minder goede outcome voor de behandelde populatie, wat leidt tot meer uitgaven voor de gezondheidszorg. Daarom moet in elk contact met de patiënt, door elke hulpverlener, therapietrouw nagevraagd worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



**Fig. 1.** Cox proportional hazards model for survival to post atrial-fibrillation stroke for patients at moderate or high risk of stroke  $CHADS_2 \geq 2$  by level of warfarin control.



- De voor- en nadelen moeten in elk contact besproken worden en herbekeken worden of de “net-benefit” nog opgaat. Afhankelijk hiervan kan telkens overwogen worden om de therapie verder te zetten, te onderbreken of te stoppen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- In geval van een therapeutisch falen, moet men de therapietrouw van de patiënt nagaan, alvorens de behandeling te wijzigen of te verhogen. Het is belangrijk om ook na te kijken of er geen sprake is van interacties met andere geneesmiddelen en/of voedingsmiddelen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Patiënt moet meer, beter en geregeld geïnformeerd worden over zijn medicatie: kennis over het geneesmiddel, het belang van het geneesmiddel, de aandoening zelf, de interacties met geneesmiddelen, met voedsel en (voedings)supplementen, hoe te gebruiken en wat te doen in geval van ziekte, operatie, een val of ongeval, het verschijnen van neveneffecten, sporten, ... Eén mogelijkheid om de patiënt beter te informeren over zijn medicatie is het voeren van een counseling gesprek in de apotheek (zoals begeleidingsgesprek Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG) voor astma). Het is belangrijk dat alle zorgverleners de(zelfde) informatie herhalen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Met het Gedeeld Farmaceutisch Dossier (GFD) kan de apotheker een algemeen overzicht krijgen van de geneesmiddelen die aan de patiënten werden afgeleverd, zelfs van de geneesmiddelen die niet in zijn officina werden afgeleverd. Dankzij het GFD kan de apotheker eventuele problemen met geneesmiddelen opsporen (interacties, dubbele medicatie) en de therapietrouw van de patiënt beoordelen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Betere multidisciplinaire samenwerking en gegevensdeling. Therapieontrouw is een probleem waarbij alle zorgverstrekkers samen aan een oplossing moeten meehelpen. Een nauwere samenwerking tussen de zorgverstrekkers kan een positief effect hebben op het veilig en rationeel gebruik van deze geneesmiddelen, met een betere therapie tot gevolg. Het is belangrijk om initiatieven op te zetten of bestaande initiatieven aan te wenden om de communicatie en informatie-uitwisseling tussen de verschillende zorgverstrekkers te verbeteren. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- Medisch-farmaceutisch overleg moet worden gestimuleerd. Afspraken over opstart van nieuwe medicatie, follow-up van therapietrouw en feedback naar de voorschrijver moeten gemaakt worden tussen huisarts, specialist en apotheker via een medisch farmaceutisch overleg (MFO). (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- De patiënt, mantelzorger, thuisverpleegkundige, huisarts en apotheker moeten worden geïnformeerd over de veranderingen in therapie om de patiënt goed te kunnen begeleiden in dit proces en de therapietrouw op te volgen en feedback te geven. Iedere hulpverlener moet aandacht geven aan de meerdere medicatieschema's die vaak in rondgang zijn, zodat patiënt/mantelzorger weet wat de patiënt werkelijk moet doen. Er wordt gestreefd naar een uniform medicatieschema dat gevalideerd is door de huisarts en dat elektronisch gedeeld wordt.
- Naast een medicatieschema kan ook de individuele medicatie voorbereiding (IMV) een rol spelen bij patiënten die geregeld hun medicatie vergeten innemen. Bij IMV wordt de medicatie klaargezet voor een periode van een week per inname-moment. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- Er is op dit ogenblik te weinig aandacht voor een strikte opvolging van de therapie bij DOAC. De jury denkt aan de korte halfwaardetijd van de medicatie (wat de nood aan zeer therapietrouwe inname sterk verhoogt), interacties van medicatie, de mogelijkheid van verminderde nierfunctie. Een beter opvolging specifiek hiervan is noodzakelijk. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

### 1.3. Voor de wetenschap

- Het gebrek aan het gebruik van uniforme definities vormt een grote hinderpaal voor de wetenschappelijke literatuur rond therapietrouw, maar ook voor het opvolgen en verbeteren van therapietrouw. De taxonomie die werd ontwikkeld door het ABC-project (Ascertaining



Barriers to Compliance) op initiatief van de Europese Commissie zou daarvoor kunnen worden gebruikt. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

- Zorgverstrekkers moeten over meetinstrumenten beschikken die de therapieontrouw kunnen opsporen en kwantificeren op een objectieve en doeltreffende manier. Noch de richtlijnen, noch de literatuurstudie laten toe om zich uit te spreken over de aan te bevelen methode(n) om de therapietrouw op te volgen en te meten. Het ideaal is een combinatie van verschillende methoden om een overzicht te krijgen van de therapietrouw van de patiënt. Meer onderzoek is aanbevolen. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*
- De jury is van mening dat DOAC ook in een transmurale zorgpad moeten opgenomen worden (voor regelmatige controle (o.a. nierfunctie)). Een duidelijk protocol moet uitgewerkt worden om de therapietrouw hiervan te verhogen. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*
- Ook al wordt gesteld dat er geen metingen moeten gebeuren bij DOAC, suggereert de jury dat mogelijks in de toekomst, in specifieke gevallen, het meten van de “bloedspiegel” een hulpmiddel kan zijn om de therapietrouw en de efficaciteit van het geneesmiddel te verhogen omdat het therapeutisch venster (waarbij de voordelen groter zijn dan de nadelen) kleiner is dan voorgesteld. Verder onderzoek is noodzakelijk om het eventueel verbeteren van therapietrouw hierdoor aan te tonen. *(Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

## 1.4. Voor het beleid

- Er zijn meerdere manieren om de therapietrouw te bevorderen. Om dat mogelijk te maken, moet het beleid deze systemen beter faciliteren. De jury denkt daarbij aan de terugbetaling van de Point of Care (POC) en de kwaliteitscontrole hierop, honorering voor verbeteren van therapietrouw in de apotheek (zoals begeleidingsgesprek Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG) voor astma), betere vergoeding voor implementatie van therapietrouw door de thuisverpleegkundige. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*
- Er is behoefte aan duidelijke protocollen (bijvoorbeeld een zorgtraject) om de therapietrouw te verbeteren, aangepast aan de gebruiken (wat er al is in de zorgregio), de noden (wat er nog niet is in de zorgregio) en mogelijkheden (wat kan er in de zorgregio) binnen de lokale gestructureerde samenwerking tussen alle zorgverleners van de eerste en tweede lijn. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*
- De jury adviseert om de samenwerking tussen de zorgverstrekkers te versterken en om een gecentraliseerd patiëntendossier in te voeren, dat alle relevante informatie bevat en kan worden gedeeld tussen de verschillende zorgverleners. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*
- Het zou wenselijk zijn dat het Gedeeld Farmaceutisch Dossier (GFD) beschikbaar zou zijn voor alle artsen die een therapeutische relatie hebben met de betrokken patiënt. Zo is het ook wenselijk dat de indicatiestelling van een medicatie en de posologie door de arts wordt meegedeeld aan de apotheker. De uitwisseling van deze gegevens moet automatisch gebeuren. De jury meent dat de huidige elektronische hulpmiddelen maximaal moeten worden gebruikt en ingezet (eHealth, Vidis, Sumehr, Vitalink, Gedeeld Farmaceutisch Dossier, ...). *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*
- De jury is van mening dat er middelen moeten worden geïnvesteerd voor de ontwikkeling en implementatie van instrumenten waarmee de problemen kunnen worden gevonden die afbreuk kunnen doen aan de werkzaamheid van de behandelingen (bijv. standaardprogramma voor de detectie van interacties, programma voor de analyse van de afgiftegegevens om scores voor therapietrouw te berekenen zoals PDC of MPR) en waarmee de therapietrouw kan worden gestimuleerd. *(Expert opinion, sterke aanbeveling)*



## 2. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke gevalideerde keuze geniet dan de voorkeur: een VKA of een DOAC (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw / doelmatigheid)? (juryvraag 2)

De jury dringt aan op bepaalde aanbevelingen uit de richtlijnen:

- VKA worden aanbevolen en DOAC zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorkamerfibrillatie die een mechanische hartklep hebben. (*GRADE A, sterke aanbeveling*)
- VKA zijn aanbevolen bij patiënten met een niet-valvulaire fibrillatie en een  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  die een terminale nierinsufficiëntie vertonen. Die vereisen niettemin een nauwgezette behandeling en opvolging om de baten en risico's van de anticoagulatie op lange termijn te evalueren. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)
- Met betrekking tot DOAC in het kader van terminale nierinsufficiëntie zijn er nog onvoldoende studies om DOAC te evalueren (momenteel apixaban en rivaroxaban in verlaagde dosis) bij dialysepatiënten. Dabigatran is gecontra-indiceerd. (*GRADE C*)

Alvorens een uitspraak te doen over een voordeel van een behandeling, wil de jury er nogmaals op wijzen dat er maar een beperkte gezondheidswinst te maken is in functie van de keuze van het medicament.

Veel belangrijker is een zeer doordachte keuze te maken om al dan niet een behandeling te starten en deze al dan niet op een ander ogenblik terug te stoppen. Immers gaat het hier over preventie. Sommigen zullen dus enkel nadelen ondervinden (o.a. hersenbloedingen) door de behandeling, terwijl anderen van het voordeel van de behandeling (o.a. het voorkomen van trombotische herseninfarcten) zullen genieten. Daarom moeten op populatieniveau de voordelen een grote meerwaarde vermoeden (Net benefit) om de schade op individuele basis te kunnen verantwoorden. (*Sterke aanbeveling*)

Vervolgens is de jury van mening dat het verhogen van de therapietrouw een belangrijkere impact zal hebben op de gezondheidswinst dan de absolute voordelen van het ene of het andere product. (*Sterke aanbeveling*)

De jury formuleert een lichte voorkeur voor het gebruik van DOAC voor de behandeling van NVVKF (*zwakke aanbeveling*). Hun werkzaamheid voor wat betreft de preventie van CVA's is niet inferieur aan die van VKA, maar vertoont toch wel een voordeel op het vlak van vermindering van majeure bloeding, vooral intracranieële bloedingen. Met de verhoging van het risico op maagbloeding moet rekening worden gehouden bij de keuze van een DOAC. Een nauwgezette opvolging is noodzakelijk voor alle orale anticoagulantia, ook voor die welke geen standaard therapeutische monitoring vereisen. Hun doelmatigheid moet opnieuw worden geëvalueerd op lange termijn, vooral voor populaties die zijn in de RCT's uitgesloten werden.



### 3. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van VKA op een DOAC (of omgekeerd)? (juryvraag 3)

De jury stelt vast dat de evidentie beperkt is. Er is geen systematische reden om een VKA-behandelde patiënt over te schakelen naar DOAC. (*Sterke aanbeveling*) Elke verandering van medicatieschema houdt risico's in en moet met de nodige omzichtigheid gebeuren en in overleg tussen huisarts en specialist. De bibliografiegroep verwijst voor de specifieke aanpak bij elke switch naar de SKP van/naar de betrokken DOAC.

#### Van VKA naar DOAC:

Een verminderde TTR kan een reden zijn om van VKA naar DOAC over te schakelen. In geval van een onverklaarbare slechte TTR moet eerst een evaluatie van de patiënt plaatsvinden om na te gaan wat factoren zouden kunnen zijn die een tijdelijke ontregeling zouden kunnen veroorzaken hebben (*expert opinion, sterke aanbeveling*). Een verminderde TTR kan gedefinieerd worden zoals in de NICE 2014 richtlijn: 2 x INR >5 of 1 x INR >8 afgelopen 6 maanden OF 2 x INR <1,5 OF TTR <65%.

Ongeacht de specifieke anticoagulatietherapie is en blijft het van belang dat de patiënt goed gevolgd moet kunnen worden (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

De jury stelt dat een overschakeling enkel overwogen mag worden indien de ontoereikende TTR niet te wijten is aan slechte therapietrouw (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

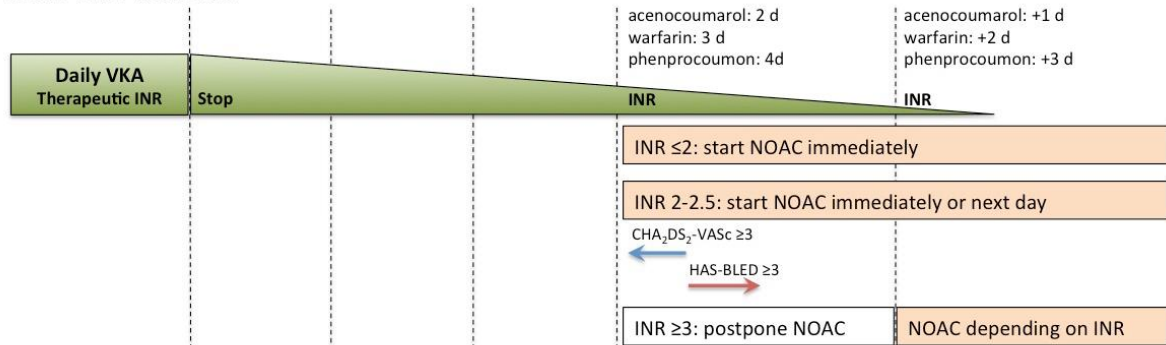
Voorkeur of praktische omstandigheden van de patiënt kunnen een rol spelen in de beslissing tot switch (*expert opinion, zwakke aanbeveling*).

De wetenschappelijke bijsluiter van de betrokken DOAC moet worden geraadpleegd om correct van VKA naar DOAC over te schakelen (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

Uit pragmatische overwegingen stelt de jury voor om de praktische aanbevelingen van "EHRA practical guide" te gebruiken (*expert opinion, zwakke aanbeveling*).

From VKA to NOAC:  
Goal to unify divergent SmPC: rivaroxaban: INR ≤3  
edoxaban: INR ≤2,5  
apixaban & dabigatran: INR ≤2

#### From VKA to NOAC







De jury stelt vast dat de huidige terugbetalingscriteria voor DOAC ter preventie van CVA in het kader van VKF (december 2017) beperkend zijn t.o.v. de huidige richtlijnen, die gebaseerd zijn op de RCT's. In de RCTs werd het opstarten van anticoagulatie bij VKF gekoppeld aan een zeker risico op CVA (geschat met de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC-score). Verder wordt door een deskundige aangehaald dat VTE-patiënten onder VKA-therapie (gedurende >12 maanden) niet overgeschakeld kunnen worden naar een DOAC, tevens vanwege de beperkingen opgelegd door de terugbetalingscriteria.

#### Van DOAC naar VKA:

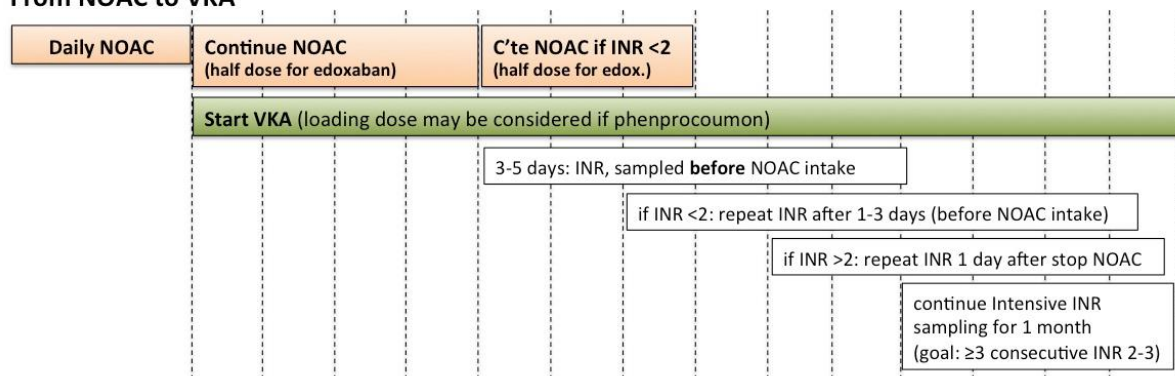
In tegenstelling tot de situatie die optreedt bij een switch van een VKA naar een DOAC, houdt de periode van een switch van een DOAC naar een VKA een beduidend **hoger risico in**. In verschillende RCT's met DOAC in de VKF-setting werden op het einde van de studie patiënten op open-label warfarine gezet. In die periode kon in sommige studies een verhoogde incidentie van trombotische events worden vastgesteld. De patiënt moet gepast worden opgevolgd in deze transitieperiode (*GRADE C, sterke aanbeveling*).

In geval van reumatisch kleplijden en/of matige tot ernstige mitralisklepstenose (zeldzaam in België), of nieuwe mechanische kunstkleppen is er een absolute contra-indicatie voor DOAC en moet er een VKA gegeven worden (*GRADE B, sterke aanbeveling*).

In geval van een nierfunctievermindering (bepaald met CrCl, volgens de Cockcroft-Gault-formule) onder de ondergrens zoals vermeld in de resp. SKP van de DOAC, moet de DOAC gestopt worden en kan er een VKA gegeven worden (*expert opinion, sterke aanbeveling*). De jury stelt vast dat de evidentie bij deze patiënten ook sterk beperkt is voor VKA. Dialyse valt buiten het bestek van deze consensus.

Het gebruik van specifieke geneesmiddelen kan omwille van mogelijke interacties leiden tot een switch van DOAC naar VKA. Hiervoor verwijst de jury naar de resp. bijsluiters van de DOAC (*sterke aanbeveling*). Voor meer achtergrond en details over hoe om te gaan met geneesmiddeleninteracties verwijst de jury naar de praktische gids, zoals uitgewerkt door Heidbuchel et al, gesteund door de EHRA, (Heidbuchel 2015b) (*expert opinion, zwakke aanbeveling*).

#### From NOAC to VKA





## 4. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, indien er voor een DOAC wordt geopteerd, welke zijn de argumenten om het ene DOAC boven het andere te verkiezen? (juryvraag 4)

Op basis van de huidige literatuur concludeert de jury dat er geen wetenschappelijke argumenten zijn op basis waarvan het gebruik van een DOAC in het bijzonder kan worden gestimuleerd.

Op basis van de meningen van deskundigen en analyses van subgroepen van de RCT's herinnert de jury er evenwel aan dat de keuze van een DOAC bepaald moet worden op basis van de klinische eigenschappen van de patiënt, evenals zijn leefgewoonten (optimalisering van DOAC met de beste therapietrouw).

Op basis van de RCT's kunnen enkele klinische eigenschappen de keuze bepalen:

- Bij patiënten met een hoog risico op maagdarmbloedingen meent de jury dat apixaban interessant zou kunnen zijn wegens het lagere risico op maagdarmbloedingen in vergelijking met VKA en andere DOAC. (*GRADE B, zwakke aanbeveling*)
- Bij patiënten met een gematigde nierinsufficiëntie (met aangepaste dosering) blijven de resultaten in termen van non-inferioriteit of voordelen behouden voor alle DOAC. Apixaban biedt echter een bijkomend voordeel doordat het majeure bloedingen vermindert bij patiënten met een gematigde nierinsufficiëntie (CrCl tussen 30 en 50 mL/minuut). Voor patiënten met een gematigde nierinsufficiëntie met CrCl in de buurt van 30 mL/minuut raadt de jury aan om DOAC te kiezen die de minste eliminatie via de nieren vertoont (apixaban, ...). (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)
- Bij patiënten ouder dan 80 jaar raadt de jury het gebruik van dabigatran in een dosis van 150 mg af, wegens een toename van het risico op majeure bloedingen. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- Momenteel zijn er onvoldoende bewijzen om een toename van myocardinfarct bij het gebruik van dabigatran te bevestigen of te ontcrachten. De jury raadt aan voorzichtig te zijn met het voorschrijven van dabigatran bij patiënten met een coronair risico. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- De keuze van DOAC moet worden gestuurd met het oog op een minimale interactie van geneesmiddelen met de rest van de behandeling van de patiënt. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Indien een DOAC evenwel sterk aanbevolen is op basis van relevante klinische eigenschappen en zelfs als er mogelijke interacties met geneesmiddelen aanwezig zijn, kan een standaardplasmadosering van DOAC, georganiseerd door een team dat gespecialiseerd is in orale anticoagulantia, worden voorgesteld om het risico op over- of onderdosering van DOAC te vermijden. (*Sterke aanbeveling*)

Klinische situatie van de patiënt met NVVKF die op de lijst staat voor een transplantatie:

- De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige en beveelt momenteel dabigatran aan voor deze patiënten, wegens de beschikbaarheid van het specifieke antidotum idarucizumab, waardoor in geval van nood een peri-operatieve behandeling van de geanticoaguleerde patiënt onder dabigatran mogelijk is. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



## 5. In geval van VKF met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien? (juryvraag 5)

De jury beslist, conform de huidige richtlijnen, een gemeenschappelijk antwoord te formuleren voor VKF en VTE. Hij merkt op dat de bibliografiegroep geen evidentie kon vinden specifiek voor VTE.

In concreto kunnen de **twee volgende stappen** onderscheiden worden.

### 1. Al dan niet stoppen in functie van bloedingsrisico van de interventie (zie tabel onder voor risico's in functie van de interventie)

De jury verwijst maximaal naar de tabel zoals gedefinieerd door Spyropoulos et al. Hij erkent de beperkte evidentie en stelt dat dit louter een praktische aanbeveling is voor de zorgverstrekker. Deze tabellen zijn onderhevig aan verandering en er kan een aanzienlijke divergentie optreden tussen de verschillende lokale richtlijnen. De jury volgt de recente richtlijnen en stelt dat peroperatief onderbreken van een anticoagulans moet gebeuren in functie van het bloedingsrisico van de geplande interventie. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

**Table 2** Suggested risk stratification for procedural bleeding risk

High bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $\geq 2\%$ )	Low bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $< 2\%$ )	Minimal bleeding risk procedures
Major surgery with extensive tissue injury	Arthroscopy	Minor dermatologic procedures (excision of basal and squamous cell skin cancers, actinic keratoses, and premalignant or cancerous skin nevi)
Cancer surgery	Cutaneous/lymph node biopsies	Cataract procedures
Major orthopedic surgery	Shoulder/foot/hand surgery	Minor dental procedures (dental extractions, restorations, prosthetics, endodontics), dental cleanings, fillings
Reconstructive plastic surgery	Coronary angiography	Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation*
Urologic or gastrointestinal surgery	Gastrointestinal endoscopy $\pm$ biopsy	–
Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation	Colonoscopy $\pm$ biopsy	–
Nephrectomy, kidney biopsy	Abdominal hysterectomy	–
Colonic polyp resection	Laparoscopic cholecystectomy	–
Bowel resection	Abdominal hernia repair	–
Percutaneous endoscopic gastrotomy placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography	Hemorrhoidal surgery	–
Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen)	Bronchoscopy $\pm$ biopsy	–
Cardiac, intracranial or spinal surgery	Epidural injections with INR of $< 1.2$	–
Any major operation (procedure duration of $> 45$ min)	–	–

INR, International Normalized Ratio.

\*Associated with pocket hematoma, but randomized controlled trial (Level I) evidence reveals that procedures can be performed without oral anticoagulant interruption.



Indien er effectief gestopt wordt (wegens verhoogd bleedingsrisico), moet er nog gedefinieerd worden hoe lang effectief preoperatief de laatste dosis ingenomen mag worden van het anticoagulans. Dit verschilt per molecule, hetzij VKA hetzij DOAC. In diverse publicaties waarnaar verwezen werd door de deskundige wordt vermeld rekening te houden met de halfwaardetijd van de betrokken VKA. ACCP bijv. stelt dat het beter is om tijdig (5 dagen) te stoppen dan niet te stoppen; dit werd ook gevolgd in de BRIDGE AF-studie (waar warfarine werd gebruikt). Gezien de resp. langere en kortere halfwaardetijd kan er verder gesteld worden dat fenprocoumon langer (7-10 dagen) en acenocoumarol korter (3-5 dagen) gestopt kan worden preoperatief. Voor de DOAC moet er rekening gehouden worden met de actuele nierfunctie – Cockcroft-Gault (CrCl, in mL/minuut) (zie tabel onder). (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

**Table 6** Suggested periprocedural direct oral anticoagulant therapy interruptions (adapted from [4])

Drug	Renal function	Low bleeding risk surgery	High bleeding risk surgery*	Resumption of therapy	
				Low bleeding risk surgery	High bleeding risk surgery
Dabigatran	CrCl > 50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 3 days before procedure	Last dose: 4–5 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Rivaroxaban	CrCl > 50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 15–29.9 mL min <sup>-1</sup> ‡	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Apixaban	CrCl > 50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 15–29.9 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Edoxaban	CrCl > 50 mL min <sup>-1</sup>	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†

CrCl, creatinine clearance. \*Includes any procedure/surgery requiring neuraxial anesthesia. †For patients at high risk for thromboembolism and with a high bleeding risk after surgery, consider administering a reduced dose of dabigatran (75 mg twice daily), rivaroxaban (10 mg once daily) or apixaban (2.5 mg twice daily) on the evening after surgery and on the following day (first postoperative day) after surgery. ‡Value for patients receiving rivaroxaban 15 mg once daily.

## 2. Al dan niet bridgen in functie van trombotisch risico van de individuele patiënt (zie tabel onder).

In de meeste richtlijnen worden er **3 groepen** gedefinieerd die in de klinische praktijk een overgrote meerderheid vormen van de patiënten die geanticoaguleerd worden (zie tabel). In deze setting wordt frequent voortgegaan op de initiële definities gegenereerd door de groep rond Douketis et al (en zoals gepubliceerd onder de koepel van de ACCP in de Chest 2012). De jury stelt voor deze definities te blijven hanteren (*expert opinion, sterke aanbeveling*).

**Table 1** Suggested patient-related risk stratification for perioperative thromboembolism from American College of Chest Physicians antithrombotic guidelines [3]

Risk category	Mechanical heart valve	Atrial fibrillation	Venous thromboembolism
High (> 10% per year risk of ATE or > 10% per month risk of VTE)	Any mechanical mitral valve Caged ball or tilting disk valve in mitral/aortic position Recent (< 6 months) stroke or TIA	CHADS <sub>2</sub> score of 5 or 6 Recent (< 3 months) stroke or TIA Rheumatic valvular heart disease	Recent (< 3 months) VTE Severe thrombophilia Deficiency of protein C, protein S, or antithrombin Antiphospholipid antibodies Multiple thrombophilias
Intermediate (4–10% per year risk of ATE or 4–10% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve with major risk factors for stroke	CHADS <sub>2</sub> score of 3 or 4	VTE within the past 3–12 months Recurrent VTE Non-severe thrombophilia Active cancer
Low (< 4% per year risk of ATE or < 2% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve without major risk factors for stroke	CHADS <sub>2</sub> score of 0–2 (and no prior stroke or TIA)	VTE more than 12 months ago

ATE, arterial thromboembolism; TIA, transient ischemic attack; VTE, venous thromboembolism.

De jury merkt op dat er geen expliciete evidentie is voor het gebruik van de verschillende LMWH moleculen of doseringen (profylactisch, intermediair of therapeutisch).

Voor **DOAC** moet in de regel nooit bridging voorzien worden en dit kan verklaard worden door het vergelijkbaar farmacokinetisch profiel van deze moleculen ten opzichte van de LMWH (cfr statement van de deskundige) (*expert opinion, sterke aanbeveling*). Dit gegeven is meerdere keren aan bod gekomen en ligt in de lijn van hetgeen wordt aangehaald in de verschillende richtlijnen.

In concreto zijn de bridging richtlijnen bijgevolg gelimiteerd tot de **VKA**. Kort samengevat is er enkel sprake van perioperatief LMWH bridgen bij patiënten onder VKA met een hoog trombotisch risico die een ingreep ondergaan waarbij de therapie gestopt moet worden (matig tot hoog bleedingsrisico) (*expert opinion, sterke aanbeveling*). Deze hoog risico personen kunnen als volgt gedefinieerd worden: mechanische kunstklep, recente VTE <3 maanden, hoge CHADS<sub>2</sub> >4 of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc >4). Indien interventie gepland binnen 3 maanden na VTE, moet er beslist worden of de ingreep niet uitgesteld kan worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury bevestigt dat er op dag van de consensus vooral informatie aangereikt werd over preoperatief LMWH bridgen. De jury wijst er op dat er aan peri en post bridgen weinig aandacht is besteed.

Daarenboven wijst de jury naar **specifieke patiëntengroepen** (bijv. coronaire arteriële stents) waarbij de DOAC tijdelijk peroperatief kortdurend gestopt wordt en er een ander trombotisch risico bestaat op een in-stent trombose. Het is niet duidelijk of in die gevallen bridging met aspirine moet gebeuren.

De jury ondersteunt het pragmatische overzicht dat Spyropoulos et al hebben uitgewerkt in hun 2016 review.

**Table 3** Suggested overall periprocedural anticoagulant and bridging management for patients receiving chronic oral anticoagulants (including vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants [DOACs]) based on thromboembolic and procedural bleeding risk

	High bleeding risk procedures	Low bleeding risk procedures	Minimal bleeding risk procedures
High thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy with LMWH bridging suggested on the basis of clinician judgement and the most current evidence*†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy with LMWH bridging suggested on the basis of based on clinician judgement and the most current evidence*	Do not interrupt anticoagulant therapy‡
Intermediate thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: consider interrupting warfarin therapy without LMWH bridging on the basis of clinician judgement and the most current evidence*†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: consider interrupting warfarin therapy without LMWH bridging on the basis of clinician judgement and the most current evidence*	Do not interrupt anticoagulant therapy‡
Low thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy; bridging with LMWH not necessary†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy; bridging with LMWH not necessary	Do not interrupt anticoagulant therapy‡

LMWH, low molecular weight heparin. \*Atrial fibrillation: bridging not recommended on the basis of Level 1 evidence, but evidence in a few high-risk CHADS<sub>2</sub> patients (scores of 5 and 6). Mechanical heart valve and venous thromboembolism (VTE): retrospective studies suggest that bridging increases bleeding risk without reducing thrombosis. †May administer prophylactic-dose LMWH for VTE prevention in patients undergoing high bleeding risk procedures or major surgeries that confer a high risk of VTE. ‡May consider interrupting DOAC therapy on the day of the procedure.

**DOAC**

	Hoog bloedingsrisico	Laag bloedingsrisico	Ambulante ingrepen met beperkt bloedingsrisico
Hoog trombotisch risico (*)	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC doorgeven of tijdig stoppen zonder overbruggen(**)
Intermediair trombotisch risico	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC doorgeven of tijdig stoppen zonder overbruggen(**)
Laag trombotisch risico	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC: stop; niet overbruggen	DOAC doorgeven of tijdig stoppen zonder overbruggen(**)

Opmerkingen van de jury:

(\*) Deze aanbevelingen gelden voor een stopzetting van maximum 72 uur (patiënt met CrCl  $\geq$  50 mL/minuut). (Spyropoulos 2016, Heidbuchel 2016)

De jury raadt aan voorzichtig te zijn, want er werden andere aanbevelingen gepubliceerd met stopzettingen van langer dan 72 uur (patiënt met CrCl  $\geq$  50 mL/minuut). Bij deze langere stopzettingen kan een tijdelijke overstap op heparine worden voorgesteld voor patiënten afhankelijk van hun risico op trombo-embolie.

(\*\*) Er wordt gesuggereerd om veelal de therapie tijdelijk te onderbreken bij de meeste interventies, zodat deze op zijn minst zal plaatsvinden op de geschatte dalconcentratie van de desbetreffende DOAC. Zo wordt het bloedingsrisico verminderd.

**VKA**

	Hoog bloedingsrisico	Laag bloedingsrisico	Ambulante ingrepen met beperkt bloedingsrisico
Hoog trombotisch risico	VKA: stoppen; overbruggen	VKA: stoppen; overbruggen	VKA niet stoppen
Intermediair trombotisch risico	VKA: stoppen; niet overbruggen	VKA: stoppen; niet overbruggen	VKA niet stoppen
Laag trombotisch risico	VKA: stoppen; niet overbruggen	VKA: stoppen; niet overbruggen	VKA niet stoppen



## 6. In geval van veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie), welke behandeling met anticoagulantia moet bij voorkeur worden opgestart (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw)? (juryvraag 6) + In geval van longembolie, welke behandeling met anticoagulantia geniet de voorkeur (werkzaamheid / veiligheid / toezicht / therapietrouw)? (juryvraag 8)

Voorafgaande opmerking en beslissing van de jury: Gezien noch uit de literatuurstudie, noch uit de teksten van de deskundigen een verschillende aanpak voor de twee pathologieën af te leiden valt, heeft de jury beslist één antwoord op te maken als antwoord op beide vragen.

Bij een diep-veneuze trombose, zoals in geval van een longembolie bij een niet-kankerpatiënt die geen ernstige nierinsufficiëntie vertoont, stelt de jury voor om met een DOAC te starten, gezien de non-inferioriteit op het vlak van werkzaamheid, het (beperkte) voordeel op het vlak van bloedingen en het gebruikscomfort voor de patiënt. Deze keuze moet evenwel worden bekeken in een context van veilig gebruik van de middelen, gezien de veel hogere prijs van DOAC voor de patiënt en de gezondheidszorg. (*GRADE B, zwakke aanbeveling*)

Het alternatief bestaat uit een anticoagulatie met LMWH/UFH en VKA met stopzetting van de LMWH/UFH wanneer de INR zich tussen 2 en 3 bevindt.

In geval van diep-veneuze trombose, net zoals bij een longembolie, kunnen DOAC worden gebruikt vanaf de diagnose, zonder eerst LMWH/UFH te gebruiken. In geval van ernstige longembolie, aangezien de werkzaamheid van de anticoagulatie met DOAC in de eerste dagen van de behandeling op weinig bewijzen berust, adviseert de jury echter te beginnen met een behandeling met een LMWH/UFH. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Indien wordt gestart met een eerste periode van behandeling met LMWH/UFH, vindt het overstappen op een DOAC plaats zonder overlappingsperiode.

In geval van diep-veneuze trombose, net zoals bij longembolie, bij een patiënt met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl <30 mL/minuut) beveelt de jury de keuze van een anticoagulatie met LMWH/UFH en vervolgens VKA aan. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)

Bij kankerpatiënten blijft LMWH momenteel de eerste keuze. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)



## 7. In geval van

- **veneuze trombo-embolie (met of zonder longembolie)**

- **longembolie**

**met indicatie voor een behandeling met anticoagulantia, hoelang moet die behandeling duren (op basis van welke criteria)? (juryvragen 7 en 9)**

Voorafgaande opmerking en beslissing van de jury: Gezien noch uit de literatuurstudie, noch uit de teksten van de deskundigen een verschillende aanpak voor de twee pathologieën af te leiden valt, heeft de jury beslist één antwoord op te maken als antwoord op beide vragen.

De studies includeren ofwel patiënten met acute DVT (zonder LE), patiënten met acute LE (met of zonder DVT) of patiënten met acute VTE (DVT en/of LE). DVT en LE zijn manifestaties van eenzelfde ziekteproces. Zoals in de voorafgaandelijk opmerking gemeld, worden om deze redenen vragen 7 en 9 samen behandeld.

Uit de studies en meta-analyses kan worden geconcludeerd dat de kans op recidief kleiner is bij langdurige behandeling maar dat daarbij de kans op klinisch relevante, niet majeure bloedingen verhoogt. De bescherming voor een recidief duurt maar zolang de behandeling duurt. Een langdurige behandeling onder VKA verhoogt de kans op majeure bloedingen. Er is geen verschil in mortaliteit. (GRADE B)

De jury sluit zich aan bij de aanbevelingen van de richtlijnen ACCP 2016 en ESC 2014 VTE en stelt volgende behandelingsduren voor:

- 3 maand in geval van **proximale DVT, LE of geïsoleerde distale DVT met een voorbijgaande risicofactor of chirurgie** (GRADE B, sterke aanbeveling)
- 3 tot 6 maand bij een **niet-uitgelokte DVT of longembool** (GRADE C, sterke aanbeveling)
- langdurige behandeling bij een **recidief niet-uitgelokte proximale DVT of DVT in combinatie met een ernstige trombofilie** (GRADE B, sterke aanbeveling)
- in geval van **kanker** sluit de jury zich aan bij de conclusie van de consensusvergadering van 21 november 2013 “Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën”, die als volgt luidt: “De situatie is verschillend in geval van evolutieve of in behandeling zijnde kanker. In dat geval zijn de aanbevelingen de volgende: LMWH gedurende 3 tot 6 maanden, daarna VKA indien de patiënt niet in remissie is. Het is waarschijnlijk dat de DOAC de VKA zouden kunnen vervangen in deze fase. Het zou interessant zijn de analyses te kennen van de subgroepen van de overeenstemmende studies. (Expert opinion)”

De jury oordeelt dat de behandelingsduur minstens 3 maand moet bedragen.





Welke beslissing er ook genomen wordt, elke behandeling met anticoagulantia op lange termijn moet – in overleg met de specialist – regelmatig worden herbekeken om de risico-baten-balans van de behandeling te herevalueren (risico op bloeding versus trombo-embolisch risico).

*(Expert opinion, sterke aanbeveling)*

Tot slot wil de jury erop wijzen dat in de RCT met DOAC voornamelijk patiënten met proximale DVT geïnccludeerd werden, waardoor het gebruik van DOAC bij distale DVT niet gevalideerd is.



## 8. In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, welke zijn de argumenten voor een overschakeling van VKA op een DOAC (of omgekeerd)? (juryvraag 10)

De jury stelt vast dat de evidentie beperkt is. Er is geen systematische reden om een VKA-behandelde patiënt over te schakelen naar DOAC. (*Sterke aanbeveling*) Elke verandering van medicatieschema houdt risico's in en moet met de nodige omzichtigheid gebeuren en in overleg tussen huisarts en specialist. De bibliografiegroep verwijst voor de specifieke aanpak bij elke switch naar de SKP van/naar de betrokken DOAC.

Alle studies die zijn uitgevoerd over het overstappen van VKA op DOAC en omgekeerd, zijn uitgevoerd in het domein van de VKF, zowel over de redenen van het overstappen als over het risico en de manier waarop dit gebeurde. Met de huidige kennis die we hebben over VTE verwijst de jury naar de aanbevelingen die werden gedaan op het gebied van VKF.

Zie [3](#) voor het antwoord op deze vraag.



## 9. In geval van VTE met indicatie voor de inname van een anticoagulans, in welke omstandigheden moet een behandeling met anticoagulantia worden opgeschort, en zo ja, moet er in een (tijdelijke) substitutie worden voorzien? (juryvraag 11)

De jury beslist, conform de huidige richtlijnen, een gemeenschappelijk antwoord te formuleren voor VKF en VTE. Hij merkt op dat de bibliografiegroep geen evidentie kon vinden specifiek voor VTE.

Het is evenwel nuttig erop te wijzen dat in geval van VTE, het risico op recidief van DVT en/of LE zeer hoog (>50% recidieven de eerste 12 weken na index VTE) is in de loop van de eerste drie maanden na het voorval. Bijgevolg is een electieve chirurgie a priori gecontra-indiceerd.

Zie [5.](#) voor het antwoord op deze vraag.



# Algemeen besluit

- De jury stelt vast
  - dat de DOAC in absolute cijfers **een (beperkt) klinisch voordeel** bieden ten opzichte van VKA. Dit effect werd aangetoond in RCTs, zonder systematische nood aan plasma monitoring. Tot dusver lijkt dit effect bevestigd te worden in de huidige observationele registraties.
  - dat er meer evidentie nodig is in bepaalde afgelijnde, specifieke settings, zeker bij ouderen met frailty (WZC, geriatrische profielen), in de peri-procedurele setting, in erg gespecialiseerde domeinen (bijv. TAVI ‘Transcatheter Aortic Valve Implantation’), enz.
  - dat het grote voordeel het gebruiksgemak is en
  - dat de firma’s stellen dat bloedcontroles, in tegenstelling dan voor VKA, niet nodig zijn om de behandeling met DOAC op te volgen. Niettemin adviseert de jury een regelmatige opvolging bij de voorschrijvende arts (elke 3 maanden), om bepaalde klinische eigenschappen op te volgen die de halfwaardetijd van DOAC kunnen verlengen (nierfunctie, leverfunctie, ...). Het is ook belangrijk dat artsen en apothekers de mogelijke interacties met andere geneesmiddelen bewaken die het risico op bloedingen of trombose bij de patiënt kunnen verhogen. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
- De jury stelt bovendien vast
  - dat de **maatschappelijke kost voor DOAC veel groter** is dan voor VKA.
  - dat er aan de jury vragen gesteld worden naar de doelmatigheid van deze producten en dat er geen gegevens bekend zijn over de terugbetaling door de farmaceutische industrie aan het RIZIV in het kader van gesloten overeenkomsten. De jury heeft het moeilijk met deze ‘beperkte’ transparantie, waardoor een objectief oordeel over doelmatigheid niet mogelijk is.
- De jury wil dan ook artsen aanzetten rekening te houden met deze ‘beperkte winst’ met daartegenover een uitgesproken maatschappelijke kost, waardoor de bestede sommen niet meer kunnen gebruikt worden voor andere noodzakelijke voorzieningen.
- De jury is ervan overtuigd dat een **goede therapietrouw** uitermate belangrijk is.
  - Zeker bij DOAC die een korter half-leven hebben dan VKA, moet deze therapietrouw actief en maximaal gestimuleerd te worden.
  - Therapieontrouw is een probleem waarbij alle zorgverstrekkers samen aan een oplossing moeten meehelpen. Een nauwere samenwerking tussen de zorgverstrekkers kan een positief effect hebben op het veilig en rationeel gebruik van deze geneesmiddelen, met een betere therapie tot gevolg.
  - Het is ook belangrijk om de patiënt correct te informeren en rekening te houden met zijn/haar capaciteiten en voorkeuren om hem/haar meer te betrekken bij zijn/haar behandeling en zo de therapietrouw te bevorderen.



- De jury stelt voor dat er nationale registers worden aangelegd om het percentage therapietrouw en de persistentie van de anticoagulantia te detecteren. Onderzoeken waarom de behandeling werd stopgezet of waarom werd overgeschakeld naar een andere anticoagulans maken het mogelijk om de zwakke punten van de therapietrouw beter aan te pakken en overeenkomstig te handelen. *(Sterke aanbeveling)*
- De jury stelt vast dat er in België geen klinieken voor anticoagulatie bestaan. De ontwikkeling van dergelijke klinieken zou een voordeel kunnen bieden op het vlak van monitoring, opvolging en begeleiding van patiënten onder anticoagulantia op lange termijn, in het bijzonder voor subgroepen van patiënten met een hoger risico op bloeding of trombose, of die uitgesloten zijn van RCT. *(Sterke aanbeveling)*