



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering - 10 mei 2012



**Doelmatige
medicamenteuze
aanpak bij preventie
en bij behandeling
van cerebrovasculaire
pathologieën in de
eerstelijnsgezond-
heidszorg**

Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

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

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSSEN, J. GERARD, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: A. PEETERS, V. THIJS

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: D. AVONTS, D. BOUDRY, G. GOESAERT

Leden CEG: F. NIESTEN, G. VERPOOTEN

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: G. GOESAERT, G. VANHOOREN, H. DECAT, G. VANDERMEIREN, D. AVONTS)

Deskundigen (sprekers)

J. DE KEYSER, A. KASTRUP, M. O'DONNELL, J. MICHELS, G. LAEKEMAN, L. SCANU

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Consensusvergadering

10 mei 2012

Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg

Juryrapport Volledige (lange) 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 eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Sofie De Blauwe (specialist)
Dirk Devroey (huisarts)
Francis Heller (specialist) Vice-voorzitter
Wim Janssens (specialist)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Sofie Merckx (huisarts)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Ann Ceuppens
Chris Van haecht

Vertegenwoordigers apothekers

Anneleen Janssen
Sandrine Peeters

Vertegenwoordigers paramedici

Guy Aerts
Luc Vereeck

Vertegenwoordigers publiek

Micky Fierens
Patricia Jonnaert

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Lijst van gebruikte afkortingen

ACEI	Angiotensin-converting-enzyme inhibitor
AF	Atrial fibrillation (=VKF)
AMI	Acuut myocardinfarct
APR	All Patients Refined
AR	Absolute risk
ARB	Angiotensine receptor blokkers
ARI	Absolute risk increase
ARR	Absolute risk reduction (absolute risico reductie)
ASA	Acetylsalicylzuur
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMT	Beste medische therapie (Best Medical Treatment)
CAS	Carotis angioplastie(k) en stenting (carotid angioplasty and stenting of carotid artery stenting)
CEA	Carotis endarterectomie (carotid endarterectomy)
CHD	Coronary heart disease
CHF	Congestive heart failure
CI	Confidence Interval
CO	Crossover RCT
CVA	Cerebrovasculair accident
CVD	Cardiovascular disease
DBD	Diastolische bloeddruk
DDD	Defined Daily Dose
DRG	Diagnosis Related Groups
DVT	Diep-veneuze trombose
EBM	Evidence Based Medicine
EMD	Elektronisch Medisch Dossier
FAST	Face – Arm – Speech - Time
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard ratio
ICH	Intracerebrale hemorragie
INR	International Normalized Ratio
IS	Ischaemic stroke
ITT	Intention-to-treat analysis
LE	Longembool
mg	Milligram
MI	Myocardinfarct (myocardial infarction)
mmHg	Millimeter Kwikdruk
N	Number of patients
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NR	Not reported
NS	Not statistically significant
NT	No statistical test
OAC	Orale anticoagulantia
OR	Odds ratio
OTT	Onset to start of treatment
RCT	Randomized Controlled Trial

RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
RR	Relative risk
RRR	Relative risk reduction
rt-PA	Recombinant tissue plasminogen activator
SA	Subgroupanalysis
SBD	Systolische bloeddruk
SE	Standard error
SS	Statistically significant
SR	Systematic review
TIA	Transient ischemic attack
TTR	Time in therapeutic range
VKA	Vitamine K-antagonist
VKF	Voorkamerfibrillatie (=AF)
VTE	Veneuze trombo-embolie

Inleiding

Op donderdag 10 mei 2012 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over de doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Deze consensusvergadering is de zevenentwintigste 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 experts in het domein.

De 21e consensusvergadering betref "Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen". Wij hebben er gesproken over de beste medicamenteuze middelen voor het voorkomen van cardiovasculaire voorvallen in de cardiovasculaire preventie (primair, secundair, tertiair) door het belang (efficiëntie, veiligheid) van die geneesmiddelen tegenover elkaar, maar ook ten aanzien van andere behandelingen, af te wegen. Aangezien het thema zeer uitgebreid was, konden wij heel wat specifiekere domeinen niet aansnijden. Een van die domeinen is het cerebrovasculair accident (CVA). In Schotland bedraagt de gerapporteerde incidentie van het cerebrovasculair accident 2,8/1.000 personen; in 80 % van de gevallen gaat het om ouderen van minstens 65 jaar. In Nederland bedraagt de gecumuleerde incidentie van CVA's en Transient Ischemic Attacks (TIA's) 4 op 1.000 mannen per jaar en 3 op 1.000 vrouwen per jaar (waarvan ongeveer 60 % CVA's).

In 2008 werden in België ongeveer 3.000 ziekenhuisverblijven gemotiveerd door een intracraniale bloeding (gemiddelde leeftijd 72 jaar), ongeveer 15.000 door een CVA met infarct (gemiddelde leeftijd 75 jaar), ongeveer 7.500 door een TIA (gemiddelde leeftijd 74 jaar). De ergste vormen worden op een hogere gemiddelde leeftijd vastgesteld (78-81 jaar).

Wegens tijdsgebrek zal ook tijdens deze consensusvergadering niet het hele thema van de cerebrovasculaire accidenten en hun preventie aan bod kunnen komen.

De modaliteiten inzake organisatie en aanpak in geval van CVA of TIA zullen door de deskundigen worden gepreciseerd.

De primaire cardiovasculaire preventie die bij eerdere consensusvergaderingen werd aangesneden, zal niet opnieuw worden besproken.

De preventie na een eerste CVA of TIA zal echter wel worden aangesneden.

De preventieve aspecten van een CVA in geval van Voorkamerfibrillatie (VKF) zullen worden behandeld, zowel in de primaire als in de secundaire preventie; de behandeling van VKF met antiaritmica zal niet worden aangesneden.

De medicamenteuze behandeling die moet worden opgestart in geval van een symptomatische of niet-symptomatische carotisstenose zal worden voorgesteld.

Bij het literatuuronderzoek en de deskundigen die dat onderzoek becommentariëren door ook meer duidelijkheid te verschaffen over de dagelijkse praktijk, gaat het om geneesmiddelen die momenteel in België beschikbaar zijn of bijna beschikbaar zijn (nieuwe orale anticoagulantia, die geen vitamine K-antagonisten zijn).

Zoals steeds richten de consensusvergaderingen zich op de eerstelijnsgezondheidszorg; de specifieke ziekenhuisbehandelingen zullen niet worden aangesneden.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹).

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 EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 10 mei 2012. 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 consensus tekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ 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

2. GRADE:

- **Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies**
- **Graden van aanbeveling**

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

Graad van aanbeveling

1. Sterke aanbeveling

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

2. Zwakke aanbeveling

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

3. Overzicht van de vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

1. Spoedgeval: acuut CVA of TIA

- 1.1. Welke zijn nuttige interventies en welke zijn schadelijk in de aanvangsfase van een TIA/CVA?
- 1.2. Een arts oproepen of een ziekenwagen?
- 1.3. Wat doe je beter niet voor ziekenhuisopname?

2. Voorkamerfibrillatie (VKF) en trombo-embolische preventie (geen antiaritmische behandeling)

- 2.1. Welke risico-evaluatiescore(s) is (zijn) nuttig?
- 2.2. Wat is de (vergelijkende) doeltreffendheid en veiligheid van de bloedplaatjesaggregatieremmers?
- 2.3. Wat is de (vergelijkende) doeltreffendheid en veiligheid van anti-vitamine K behandelingen?
- 2.4. Wat is de (vergelijkende) doeltreffendheid en veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia?
- 2.5. Welke preventieve therapeutische strategie wordt best aanbevolen?
- 2.6. Zijn de gevalideerde interventies dezelfde na een ischemische CVA/TIA?
- 2.7. Zijn de gevalideerde interventies dezelfde na een hemorragische CVA?

3. Carotisstenose

Bij gedocumenteerde carotisstenose

3.1. Asymptotisch (geen CVA, noch TIA)

- Welke zijn de argumenten om te kiezen voor een louter medicamenteuze behandeling of eerder een chirurgische (+ medicamenteuze) behandeling?
- Bestaan er in die indicatie bijzondere aandachtspunten voor de medicamenteuze behandeling versus de klassieke primaire cardiovasculaire preventie?

3.2. Symptomatisch (na een CVA of TIA)

- Welke zijn de argumenten om te kiezen voor een louter medicamenteuze behandeling of eerder een chirurgische (+ medicamenteuze) behandeling?
- Bestaan er in die indicatie bijzondere aandachtspunten voor de medicamenteuze behandeling versus de klassieke secundaire (post CVA) preventie, zoals beschreven in punt 4?

4. Na een CVA of TIA

4.1. Bloedplaatjesaggregatieremmers (buiten VKF)

- Welke zijn doeltreffende behandelingen met aggregatieremmers na een CVA of TIA en zijn ze veilig?
- Welke zijn aan te bevelen of te vermijden combinaties van aggregatieremmers onderling of met andere geneesmiddelen (in het bijzonder anticoagulantia)?
- Wat is hun vergelijkbare doeltreffendheid en veiligheid?

4.2. Anticoagulantia (buiten VKF)

- Wat is de doeltreffendheid en de veiligheid van de anti-vitamine K in de onderhoudsbehandeling na een CVA/TIA?
- Wat is de doeltreffendheid en de veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia in de onderhoudsbehandeling na een CVA/TIA?

4.3. Andere behandelingen

- Welke andere geneesmiddelen dan de bloedplaatjesaggregatieremmers en anticoagulantia zijn doeltreffend na een CVA/TIA (statines, antihypertensiva)? Wat is hun veiligheid?

4. Definities²

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

Offsettijd

De periode tijdens dewelke het effect van de behandeling voortduurt na het stopzetten ervan.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Hierbij wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij perfecte gezondheid gelijkgesteld aan 1 en komt de dood overeen met waarde 0. De voor kwaliteit van leven gecorrigeerde jaren (Quality Adjusted Life Years, QALY) is dan de kwaliteit van leven in een bepaalde toestand vermenigvuldigd met de tijd doorgebracht in deze toestand.

Werkzaamheid

Het begrip "**werkzaamheid**" ("**efficacy**") verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip "**doeltreffendheid**" of "**effectiviteit**" ("**effectiveness**") verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De "doeltreffendheid" of "effectiviteit" van een interventie is over het algemeen lager dan de "werkzaamheid" omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

² Bronnen:

- van Driel M., Chevalier P. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2008
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de “**efficiëntie**” of “**doelmatigheid**” van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

Plasma-eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$)

De halfwaardetijd is een van de farmacokinetische parameters waarmee wordt rekening gehouden bij het berekenen van de ‘steady state’ (= evenwichtsconcentraties). Het is de tijdsduur waarin de helft van een in het lichaam opgenomen geneesmiddel afgebroken en/of geëlimineerd is uit het plasma.

Preventie - Primaire preventie - Secundaire preventie - Risicoreductie

Preventie

Het vermijden/voorkomen van een event.

De begrippen „primaire preventie” en „secundaire preventie” zijn soms een bron van discussie.

Primaire preventie

Het vermijden van een event dat zich nog niet heeft voorgedaan.

Secundaire preventie

Het vermijden van een nieuw event, nadat een eerste event zich al heeft voorgedaan.

Risicoreductie

De term „preventie” geeft soms de idee dat de aandoening in kwestie (in dit geval bijvoorbeeld CVA) volledig vermeden zou kunnen worden. Dit is natuurlijk niet het geval. Eigenlijk wordt bedoeld dat men met de voorgestelde interventie het risico op een event probeert te verminderen. Om dit duidelijk te verwoorden heeft de bibliografiegroep ervoor gekozen om in de literatuurstudie te spreken over „risicoreductie”.

5. Voorafgaande opmerkingen van de jury

De jury wil doen opmerken dat

- prevalentie- en incidentiecijfers over CVA, TIA, VKF, carotisstenose, ... ontbreken in de literatuurstudie, hoewel ze bestaan.
- gegevens over bijwerkingen van medicatie vrij beperkt zijn in de literatuurstudie.
- 'Quality of live', levenskwaliteit, toch een belangrijk gegeven na een CVA door zijn sequelen, nergens in acht genomen werd.

6. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

Aflijning van het onderwerp

De literatuurgroep heeft zich beperkt tot de producten bepaald door het organiserend comité. Het literatuuronderzoek werd afgelijnd naar de volgende groepen geneesmiddelen:

- Anti-aggregantia, bloeddruk- en lipidenverlagende middelen met een in België geregistreerde indicatie
- Vitamine K-antagonisten
- De nieuwere orale anticoagulantia apixaban, dabigatran en rivaroxaban

De literatuurgroep heeft in samenspraak met het RIZIV, het literatuuronderzoek afgelijnd tot volgende onderwerpen. Dit werd gedaan om overlap met de Consensusvergadering van 2009 “Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen” te vermijden.

- Cardiovasculaire risicoreductie bij patiënten zonder VKF, met voorgeschiedenis van CVA/TIA
- Cardiovasculaire risicoreductie bij patiënten met niet-valvulaire VKF met of zonder voorgeschiedenis van CVA/TIA

Waar studies bij patiënten met voorgeschiedenis van CVA/TIA ontbreken, verwijzen we naar de conclusies van Clinical Evidence, zie bijlage 1 van de literatuurstudie.

De globale aanpak van cardiovasculaire risicofactoren, al dan niet medicamenteus, zoals rookstop, behandeling van obesitas, stimuleren van gezonde voeding en fysieke activiteit vallen buiten het bestek van dit literatuuronderzoek. Dit mag geenszins betekenen dat deze niet belangrijk zouden zijn. Integendeel, deze maatregelen zijn essentieel in de preventie en behandeling van cardiovasculair lijden. Hierbij verwijzen we naar een recent rapport van de Wereldgezondheidsorganisatie (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control 2011).

Ook acute interventies zoals trombolysen vallen buiten het bestek van dit literatuuronderzoek.

De aanpak van de ritmestoornissen bij de patiënt met VKF valt eveneens buiten het bestek van dit literatuuronderzoek.

Definities

De term „preventie” geeft soms de idee dat de aandoening in kwestie (in dit geval bijvoorbeeld CVA) volledig vermeden zou kunnen worden. Dit is natuurlijk niet het geval. Eigenlijk wordt bedoeld dat men met de voorgestelde interventie het risico op een event probeert te verminderen. Om dit duidelijk te verwoorden hebben we ervoor gekozen om in dit document te spreken over „risicoreductie”.

De begrippen „primaire preventie” en „secundaire preventie” zijn soms een bron van discussie. Met primaire preventie wordt bedoeld: “het vermijden van een event dat zich nog niet heeft voorgedaan”.

Secundaire preventie is dan „het vermijden van een nieuw event, nadat een eerste event zich reeds heeft voorgedaan”. Wanneer spreekt men echter van een echt event? Wanneer men op beeldvorming ischemische hersenletsels ziet, zonder dat er ooit klinische tekens werden vastgesteld, moet men dan spreken van secundaire preventie? In studies worden vaak ook verschillende inclusiecriteria voor „doorgemaakt CVA” gehanteerd. In sommige studies is dit puur op basis van klinisch beeld, doorgaans dient dit klinisch beeld bevestigd te worden door beeldvorming. Er zijn geen studies die enkel op basis van „ischemische letsels” patiënten includeren.

Wat betreft de aard van het event zijn eveneens verschillende interpretaties mogelijk. Men kan aan secundaire preventie doen na een CVA of na een ander vasculair event buiten de hersenen (cardiaal of perifeer vaatlijden). Deze literatuurstudie heeft evenwel als onderwerp „CVA”, dus daarop zal de focus liggen.

Voor de duidelijkheid zullen we de termen „primair“ en „secundair“ eerder vermijden. In de bespreking van de verschillende studies zal steeds worden weergegeven welk event werd doorgemaakt en welk event geprobeerd wordt te vermijden.

Kenmerken van de studies

Het merendeel van de studies opgenomen in het literatuuronderzoek had een behandelingsduur van meerdere jaren. We hanteerden een minimum behandelingsduur van 6 maanden.

In veel van de studies worden patiënten met ernstige comorbiditeit of verhoogd bloedingsrisico geëxcludeerd en de geïncludeerde patiënten worden zeer strikt gevolgd. Wat superieur blijkt in deze ideale studie-omstandigheden zal steeds moeten getoetst worden aan de realiteit van de patiënt waarmee de arts geconfronteerd wordt.

Eindpunten in de klinische studies zijn vaak samengestelde eindpunten van verschillende vasculaire aandoeningen of mortaliteit; duidelijke „harde“ eindpunten die een beeld geven van de impact van het product op de geselecteerde populatie. Deze samengestelde eindpunten kunnen sterk verschillen van studie tot studie. Sterk afwezig in de studies zijn de „functionele eindpunten“ die een beeld kunnen geven van de impact van het doorgemaakte CVA op het dagelijks leven van de patiënt. Gezien restletsels van CVA op functioneel vlak een brede waaier vormen van zeer goed functioneren tot volledig zorgbehoevend, wordt het ontbreken van gegevens hierover in studies toch als een gemis ervaren.

De oudere studies rapporteren vaak heel beperkte uitkomsten en geven weinig informatie over ongewenste effecten.

Specifiek voor de nieuwere anticoagulantia verschillen de studies wat betreft gerapporteerde eindpunten, bv. definities van bloedingen, gecombineerde eindpunten. Ook de onderzoekspopulaties verschillen: CHADS₂ score, TTR (time in therapeutic range, periode gedurende dewelke patiënten een therapeutische INR hadden met warfarine). Deze verschillen uit zich in verschillende event rates in de groepen behandeld met warfarine zoals 1,69 in de RE-LY studie in vergelijking met 2,4 in de ROCKET studie. Mede hierdoor is het niet mogelijk om de verschillende nieuwere anticoagulantia onderling met elkaar te vergelijken.

De studies met de nieuwere anticoagulantia zijn alle zgn. non-inferiority trials. In een “non-inferiority trial” wil men niet aantonen dat het nieuwe medicament “even werkzaam” is als de controlebehandeling, maar dat het *niet minder werkzaam* is (Van Driel 2005). Een behandeling X is niet inferieur aan een behandeling Y als het verschil tussen deze twee behandelingen binnen een vastgelegde klinische marge valt. Deze marge voor non-inferioriteit (ΔC) is het resultaat van een afspraak onder experts en is gebaseerd op literatuuronderzoek, bij voorkeur op – indien beschikbaar - een meta-analyse (Chevalier 2009). Met deze complexe methodologie is vaak ook de ervaren lezer nog weinig vertrouwd. Dit maakt het bijgevolg moeilijk de studieresultaten kritisch te beoordelen.

De studies over heelkundige interventie vergeleken heelkunde met optimale medicamenteuze behandeling en werden uitgevoerd in de jaren 90. Ondertussen is de medicamenteuze behandeling geëvolueerd (o.a. meer veralgemeend gebruik van statines) waardoor het voordeel van een heelkundige interventie vermoedelijk lager zal zijn.

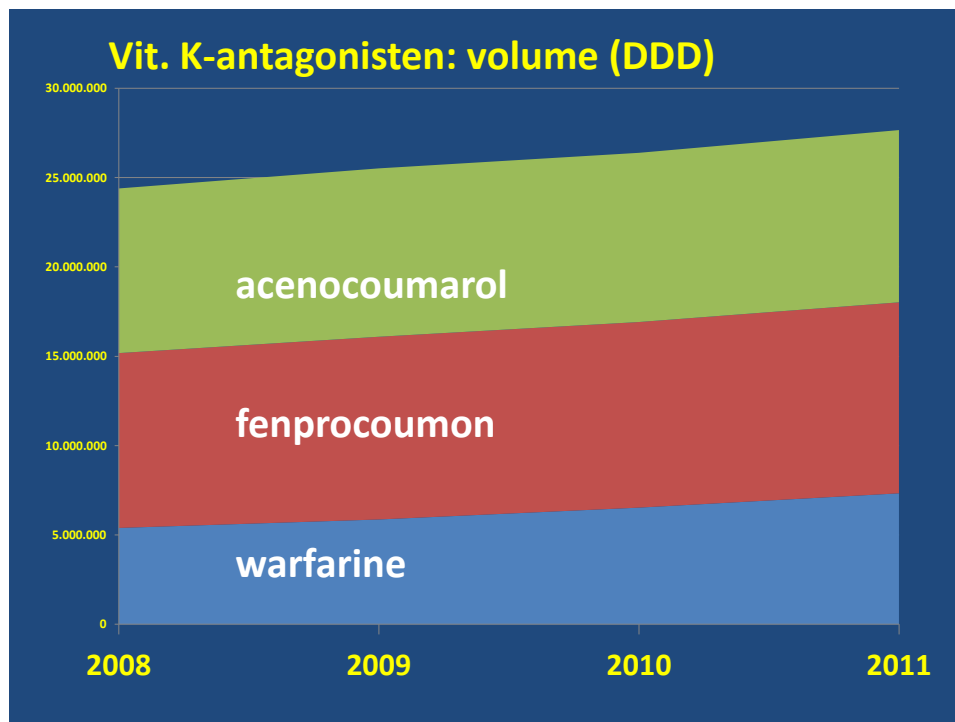
De meeste studies zijn gesponsord door de firma die een van de onderzochte geneesmiddelen produceert.

Vooraf van de nieuwe generatie anticoagulantia is nog niet geweten wat het effect en de veiligheid van jarenlange behandeling zullen zijn; dit is nochtans niet onbelangrijk voor geneesmiddelen die jarenlang ingenomen worden, vaak door oudere gepolymediceerde patiënten. We moeten rekening houden met het feit dat bepaalde ongewenste effecten nog niet bekend zijn en farmacovigilantie is dus sterk aan te bevelen.

7. Afgeleverde geneesmiddelen³

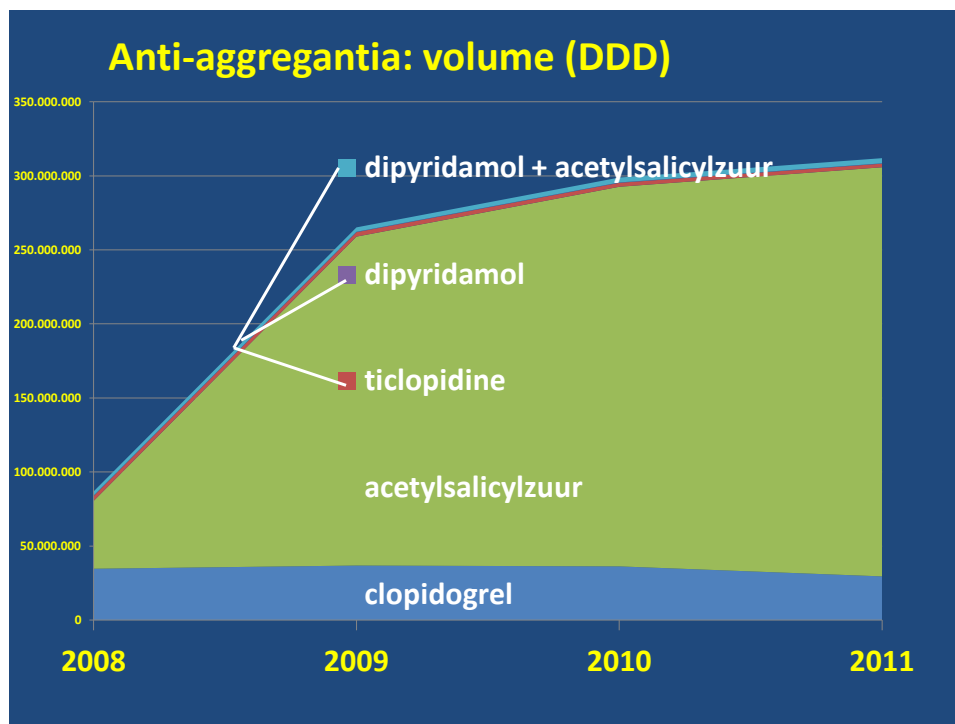
In dit overzicht behandelen we cijfergegevens over het gebruik van anti-aggregantia en de vitamine K-antagonisten, zoals ze terugbetaald werden in de publieke apotheken. De indicaties van gebruik en terugbetaling zijn ruimer dan deze van preventie en behandeling van cerebrovasculaire aandoeningen. We bespreken dus de farmaceutische uitgaven van deze medicamenten tot en met het jaar 2011 ongeacht de indicatie.

Het gebruik van (laag-gewichts) heparines wordt hier buiten beschouwing gelaten:



Uit bovenstaande tabel met de volumes van vitamine K-antagonisten blijkt er een constante toename.

³ 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>).



Uit bovenstaande grafiek met de volumes van de anti-aggregantia observeren we twee tendensen.

1° De start van terugbetaling van antiplaquettaire acetylsalicylzuur in 2008 leidde, zoals verwacht, tot belangrijke gebruiksvolumes. Acetylsalicylzuur is in volumetermen het belangrijkste anti-aggregans.

2° Wat het volume van clopidogrel betreft, dit plafonneerde in 2010. Wat gebeurde er in 2010? Op 1.11.2009 verloor Plavix® de terugbetaling van de secundaire preventie van cerebrovasculair incident, myocardinfarct (MI) en perifere arteriële insufficiëntie bij patiënten die onder inname van acetylsalicylzuur en ondanks deze inname toch een vasculair insult ontwikkelden (er kwamen wel indicaties bij.). Vanaf 1.5.2010 werd bovendien Effient® (prasugrel) terugbetaald voor cardiale indicaties, wat een verklaring is voor de daling van het gebruik van clopidogrel in bovenstaande tabel.

We merken op dat er naast vergoedbaar gebruik van clopidogrel (binnen de ziekteverzekering), er ook niet-vergoedbaar gebruik is in de publieke apotheken. Voor de lijst van niet-vergoedbare verpakkingen van clopidogrel, verwijzen we naar het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie.

In de volgende tabel verdelen we de DDD van de klassen der vitamine K-antagonisten en van de anti-aggregantia volgens de leeftijd van de behandelde patiënten.

Klassen der vitamine K-antagonisten en anti-aggregantia	Leeftijdscategorie en % der DDD	2008	2009	2010	2011
	< 60 jaar	17	18	19	18
	60-69 jaar	23	25	25	26
	70-79 jaar	34	32	31	30
	> 80 jaar	26	25	25	26
	alle leeftijden	100	100	100	100

De procentuele verhouding van de verschillende leeftijden vertoont geen grote wijzigingen over de jaren, en dit ondanks de constante toename van gebruik en ondanks de introductie van vergoedbaar acetylsalicylzuur.

De verdeling van de aantallen patiënten, ongeacht hun leeftijd, over de verschillende moleculen wordt gegeven in de volgende tabel. Noteer dat de som van patiënten onderaan deze tabel niet de optelsom is van de verschillende moleculen. Immers, éénzelfde patiënt kan meer dan één molecule nodig gehad hebben binnen eenzelfde kalenderjaar.

vitamine K-antagonisten + anti-aggregantia: aantal patiënten			
	<u>2008</u>	<u>2009</u>	<u>2010</u>
Warfarine	36.118	39.100	43.492
Fenprocoumon	57.223	59.121	60.870
Acenocoumarol	77.455	78.817	80.884
Clopidogrel	127.184	129.929	123.146
Ticlopidine	14.662	13.151	11.121
Acetylsalicylzuur	315.232	649.540	743.420
Dipyridamol	1.525	1.379	1.195
Dipyridamol + acetylsalicylzuur	11.317	11.977	13.223
	<u>576.993</u>	<u>878.486</u>	<u>966.004</u>

Patiënten 2010
circa 180.000 met vitamine K-antagonist
79% zonder anti-aggregans
21% met anti-aggregans ergens in 2010
circa 125.000 met clopidogrel
52% zonder acetylsalicylzuur
43% met acetylsalicylzuur ergens in 2010
5%
circa 740.000 met acetylsalicylzuur
88% zonder clopidogrel en zonder vitamine K-antagonist
22%

Farmaceutische uitgaven voor vitamine K-antagonisten en anti-aggregantia zijn weergegeven in de volgende tabel. Voor 2011 geldt een extrapolatie van de eerste 8 maanden van 2011 naar de volle 12 maanden.

Klassen der vitamine K antagonisten + anti-aggregantia ATC code	Molecule en EURO per jaar	2008	2009	2010	2011
B01AA03	warfarine	723.254	774.393	1.890.935	2.503.691
B01AA04	fenprocoumon	710.407	741.939	1.878.725	2.353.526
B01AA07	acenocoumarol	1.101.093	1.125.557	2.392.394	2.881.787
B01AC04	clopidogrel	52.058.905	55.636.495	31.812.560	19.472.935
B01AC05	ticlopidine	2.833.756	2.516.395	2.078.441	1.794.105
B01AC06	acetylsalicylzuur	1.374.119	6.182.661	10.398.036	12.319.090
B01AC07	dipyridamol	94.761	83.968	89.539	88.682
B01AC30	dipyridamol + acetylsalicylzuur	1.305.590	1.367.803	1.574.631	1.678.703
Totaal EURO		60.201.885	68.429.211	52.115.261	43.092.519

De kosten in deze beide klassen van medicamenten zijn dalend. Deze daling vond plaats ondanks de belangrijke toename van het gebruik van vergoedbaar acetylsalicylzuur. De kost van acetylsalicylzuur (\approx 12 miljoen EURO) is zelfs hoger geworden dan de kost van alle vitamine K-antagonisten (\approx 8 miljoen EURO). De verklaring van de daling ligt bij de RIZIV-uitgaven voor clopidogrel: plafonnering van het volume trad op (zie ook tabel met DDD) maar vooral de prijsdalingen en de introductie van generieken van clopidogrel zijn de verklaring. Ter illustratie, in 2001 werd 28 x 75 mg Plavix® vergoed à 59,47 EURO publieksprijs en heden bedraagt dit 27,37 EURO.

Epidemiologie/ prevalentie

Hospitalisatiegegevens

Daar waar in de vorige sectie het jaar 2010 het laatste jaar was met volledige farmaceutische data, geldt voor hospitalisaties het jaar 2008 als laatste volledig jaar. We zullen ons dan ook beperken tot enkele belangrijke cijfers.

Uit de talrijke herwerkte versies van DRG (Diagnosis Related Groups) nemen we uit Versie 20.0 de All Patients Refined DRG die betrekking hebben op hospitalisaties voor cerebrovasculaire aandoeningen. Concreet gaat het om de DRG n° 024 extracraniële vasculaire interventie, n° 044 intracraniële hemorragie, n° 045 CVA en precerebrale occlusie met infarct, n° 046 niet-specifiek CVA en precerebrale occlusie zonder infarct alsook n° 047 transient ischemisch accident.

De kost per opname in elke tabel weergegeven, betreft steeds de globale kost, dus ligdagkost, honoraria, geneesmiddelen en andere kosten gefactureerd aan de ziekteverzekering. P25 = 25^{ste} percentiel; P75 = 75^{ste} percentiel.

APR-DRG 024 extracraniële vasculaire interventie				
Graad van ernst	Aantal opnames	Gemiddeld aantal ligdagen per opname	P25 – P75 van de leeftijd van de patiënt	P25 – P75 van kost per opname (EURO)
mineur	1.154	4	63 - 78	2.846 – 3.737
matig	2.319	6	65 - 78	3.078 – 4.510
majeur	634	19	68 - 80	4.282 – 12.120
extreem	112	49	72 - 81	10.715 – 31.052
totaal	4.219	8	65 - 78	3.068 – 5.067

De totale kost van ziekenhuisopnames voor deze indicatie bedroeg 23.211.888 EURO op jaarbasis.

APR-DRG 044 intracraniële hemorragie				
Graad van ernst	Aantal opnames	Gemiddeld aantal ligdagen per opname	P25 – P75 van de leeftijd van de patiënt	P25 – P75 van kost per opname (EURO)
mineur	362	7	61 - 83	1.001 – 4.488
matig	987	14	67 - 83	1.841 – 7.924
majeur	1.216	15	62 - 83	1.520 – 8.973
extreem	514	34	68 - 84	5.686 – 20.411
totaal	3.079	17	64 - 83	1.751 – 9.590

De totale kost van ziekenhuisopnames voor deze indicatie bedroeg 23.661.420 EURO op jaarbasis.

APR-DRG 045 CVA en precerebrale occlusie met infarct				
Graad van ernst	Aantal opnames	Gemiddeld aantal ligdagen per opname	P25 – P75 van de leeftijd van de patiënt	P25 – P75 van kost per opname (EURO)
mineur	830	7	59 - 79	2.013 – 3.906
matig	7.798	14	65 - 82	3.017 – 6.552
majeur	3.976	23	73 - 86	4.071 – 11.742
extreem	2.142	36	74 - 86	7.040 – 19.550
totaal	14.746	19	68 - 84	3.271 – 9.581

De totale kost van ziekenhuisopnames voor deze indicatie bedroeg 121.147.106 EURO op jaarbasis.

APR-DRG 046 niet-specifiek CVA en precerebrale occlusie zonder infarct				
Graad van ernst	Aantal opnames	Gemiddeld aantal ligdagen per opname	P25 – P75 van de leeftijd van de patiënt	P25 – P75 van kost per opname (EURO)
mineur	238	4	62 – 80	1.316 – 3.031
matig	948	8	66 - 82	1.886 – 4.758
majeur	358	16	73 - 86	3.077 – 8.868
extreem	87	29	77 - 86	5.269 – 15.545
totaal	1.631	10	68 - 83	1.918 – 5.441

De totale kost van ziekenhuisopnames voor deze indicatie bedroeg 7.759.603 EURO op jaarbasis.

APR-DRG 047 transient ischemisch accident				
Graad van ernst	Aantal opnames	Gemiddeld aantal ligdagen per opname	P25 – P75 van de leeftijd van de patiënt	P25 – P75 van kost per opname (EURO)
mineur	1.526	4	58 - 81	1.380 – 2.911
matig	4.601	8	67 – 83	2.089 – 4.290
majeur	1.187	15	76 – 86	3.461 – 7.942
extreem	112	29	78 – 88	6.316 – 16.301
totaal	7.426	8	67 - 84	2.000- 4.555

De totale kost van ziekenhuisopnames voor deze indicatie bedroeg 29.300.763 EURO op jaarbasis.

Vooreerst dient een nuancering te gebeuren wat betreft het gemaakte onderscheid tussen hemorragische en ischemische CVA's. De hoofdindicatie van opname speelt hier mee. Aldus bekomt men het resultaat dat er 5 x meer opnames zijn voor een herseninfarct dan voor intracraniale hemorragie (14.476 versus 3.079 opnames). Herseninfarct heeft de grootste hospitalisatiekost van alle besproken indicaties. De kost van TIA's is globaal minder door 1° een lagere frequentie (namelijk ≈ de helft van het aantal opnames voor herseninfarct) en 2° door de lagere eenheidskost.

Qua leeftijd zijn de ziekenhuispatiënten met herseninfarct en dezen met TIA vergelijkbaar.

8. Lijst van richtlijnen (gebruikt door de bibliografiegroep)⁴

Atrial Fibrillation

European Society of Cardiology	Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal (2010) 31, 2369-2429. Doi:10.1093/eurheart/ehq278
European Stroke Organization	Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, update january 2009, eso-stroke.org Guideline covers ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA).
Canadian Cardiovascular Society	Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Prevention of Stroke and Systemic Thromboembolism in Atrial Fibrillation and Flutter. Canadian Journal of Cardiology 27 (2011) 74-90.
American College of Cardiology /American Heart Association	ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation Circulation 2006, 114:e257-e354 most recent update: 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline) : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011, 123:104-123
American College of Chest Physicians	Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition) Chest 2012;141;531S-575S

Secondary Prevention of Stroke

SIGN	Management of patients with stroke of TIA: Assesment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2008. 103 p. (SIGN publication; no. 108)
CBO	Richtlijn Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte. 2008 Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research	Development group of the stroke prevention Guideline. Iberoamerican Cochrane Centre, coordinator. Clinical Practice Guideline for Primary and Secondary Prevention of Stroke. Madrid: Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health and Consumer Affairs; Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research; 2008. Clinical Practice Guideline: AATRM Number 2006/15. Edition: 1/March/2009
American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke	Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke 2006, 37:577-617 doi: 10.1161/01.STR.0000199147.30016.74
National Stroke Foundation Australia	National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010. Melbourne Australia. www.strokefoundation.com.au
European Stroke Organization	Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, update january 2009, eso-stroke.org Guideline covers ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA)

⁴ Overzicht van de niveaus van bewijskracht en de graden van aanbeveling die in deze aanbevelingen worden gebruikt: zie literatuurstudie

Carotid artery stenosis

European Society of Cardiology	Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. 2011 European Heart Journal (2011) 32, 2851–2906, doi:10.1093/eurheartj/ehr211
CBO	Richtlijn Diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte. 2008 Nederlandse Vereniging voor Neurologie
American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke	Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke 2006, 37:577-617 doi: 10.1161/01.STR.0000199147.30016.74
European Stroke Organization	Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, update january 2009, eso-stroke.org

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 10 mei 2012 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Spoedgeval: acuut CVA of TIA

1.1. Welke zijn nuttige interventies en welke zijn schadelijk in de aanvangsfase van een TIA/CVA?

1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Geen opgezochte gegevens.

1.1.2. Wat zegt de deskundige?

Bij een acuut CVA zorgt men dat de luchtwegen vrij zijn en blijven (bijvoorbeeld bij verminderd bewustzijn).

Bij een potentiële slikdisfunctie mag de patiënt niets via de mond toegediend krijgen wegens gevaar op aspiratie.

Men moet er zich van vergewissen dat de uitvalsverschijnselen niet het gevolg zijn van een hypoglykemie (bijvoorbeeld bij een behandelde diabetespatiënt). Dit moet snel worden gecorrigeerd.

Er dienen in de acute fase geen medicijnen te worden toegediend, ook geen injecties.

Men geeft geen bloeddrukverlagende middelen, ook al is de bloeddruk hoog.

Men geeft nooit aggregatieremmers of medicijnen die de stolling verminderen, omdat men niet weet of men te maken heeft met een ischemie of een bloeding. Daar is eerst beeldvorming voor nodig.

Bij een TIA (dit betekent dat de symptomen verdwenen zijn) zal men ook geen aggregatieremmers toedienen omdat in zeldzame gevallen een kleine intracerebrale bloeding het beeld van een TIA kan nabootsen.

Men moet ook acuut geen andere medicatie, zoals bloeddrukverlagende middelen, toedienen. De patiënt moet semi-urgent naar een stroke unit of TIA-kliniek worden gebracht om de oorzaak op te sporen en de juiste secundaire profylaxe in te stellen, of een heelkundige interventie voor te stellen. (Merwick 2011)

1.1.3. Wat besluit de jury?

De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige en stelt dat (sterke aanbevelingen):

Nuttige interventies zijn:

- 112 bellen. Gezien het onderscheid CVA (hemorragisch/trombose)/TIA klinisch onmogelijk is in de beginfase meent de jury dat de symptomatologie steeds als urgent moet beschouwd worden.
- Luchtwegen vrijhouden.
- Transport naar stroke unit.
- Achtergrondinformatie doorgeven aan ziekenhuis.

Schadelijke interventies kunnen zijn:

- iets per os toedienen.
- iets inspuiten.
- Medicijnen toedienen
 - zowel bloeddrukverlagende middelen
 - als anti-aggregantia of bloedverduunners.

1.2. Een arts oproepen of een ziekenwagen?

1.2.1 Wat zegt de literatuurstudie?

Geen gegevens.

1.2.2. Wat zegt de deskundige?

Bij de behandeling van het acuut CVA is vooral snelheid van belang.

De enige geregistreerde medicatie voor behandeling is het trombolyticum alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) dat binnen de 4,5 uur moet worden toegediend.

Binnen dit tijdsvenster toegediend, verbetert deze behandeling significant de functionele uitkomst na 3 maanden.

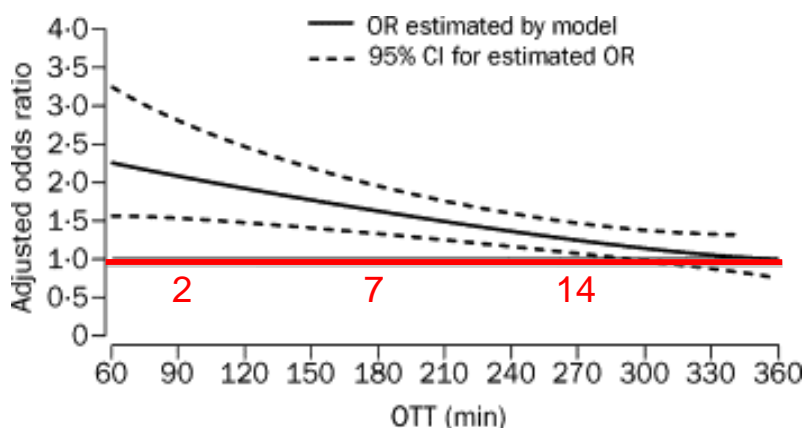
Echter hoe sneller de stof wordt toegediend, hoe groter de effectiviteit en hoe minder de kans op intracerebrale bloedingen.

In de meta-analyse van de grote studies was de odds ratio voor een gunstige afloop met rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator), vergeleken met placebo,

- 2,55 (95% BI 1,44 tot 4,52) wanneer toegediend binnen de 90 minuten,
- 1,64 (1,12 - 2,4) voor 91 tot 180 minuten,
- 1,34 (1,06 tot 1,68) voor de 181-270 minuten en
- 1,22 (0,92-1,61) voor 271 tot 360 minuten. (McArthur 2011)



Zenuwcellen verloren **per min** : 2 miljoen
per uur : 120 miljoen
per CVA : 1.2 miljard



OTT: onset to start of treatment

Bij een acuut herseninfarct moet de patiënt zo snel mogelijk naar een ziekenhuis met een beroerteteam en een stroke-unit die op permanente basis in staat is om zo snel mogelijk na aankomst de behandeling met alteplase te kunnen toedienen.

Naast deze systemische toediening van alteplase bestaat in enkele centra ook de mogelijkheid van endovasculaire behandelingen.

Het beste wat de huisarts kan doen is er voor zorgen dat de patiënt zo snel mogelijk in een hiervoor voorzien ziekenhuis terechtkomt zodat de patiënt optimaal kan worden behandeld.

Aan de hand van een korte anamnese (o.m. de FAST) kan men inschatten of men te maken heeft met een CVA (<http://www.nhs.uk/actfast/Pages/stroke.aspx>).

De huisarts moet dus niet eerst naar de patiënt toegaan maar onmiddellijk de alarmcentrale verwittigen en aangeven dat het vermoedelijk om een CVA gaat. De huisarts kan ondertussen contact opnemen met het beroerteteam van het ziekenhuis, zodat het team paraat staat om trombolyse zo snel mogelijk bij aankomst uit te voeren.

1.2.3. Wat besluit de jury?

De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige en stelt dat: (sterke aanbeveling)

- snelheid is belangrijk, zo vlug mogelijk 112 bellen;
- de behandeling met alteplase in een hiertoe uitgerust ziekenhuis, zo snel mogelijk (trombolyse binnen de 4,5 uur) moet gebeuren; voor endovasculaire behandeling is het tijdsvenster breder, bij voorkeur binnen de 6 uur.
- de huisarts niet vooreerst naar de patiënt moet gaan maar op grond van een korte anamnese (zoals FAST dat staat voor Face Arms Speech Time) onmiddellijk de nodige stappen moet ondernemen zodat trombolyse na correcte diagnostiek door het beroerteteam van het ziekenhuis bij zijn aankomst wordt uitgevoerd.
- de huisarts kan ondertussen contact opnemen met het beroerteteam van het ziekenhuis, zodat het team paraat staat om trombolyse zo snel mogelijk bij aankomst uit te voeren.

DE SYMPTOMEN VAN EEN BEROERTE TIJDIG HERKENNEN, IS EEN LEVEN REDDEN.

→ Doe de test op www.HerkenEenBeroerte.be

BELGIAN STROKE COUNCIL
to improve care for stroke patients in Belgium

FAST-test

			
Kijk of de mond scheef staat.	Kijk of een arm (of been) minder goed beweegt.	Luister of de persoon onduidelijk spreekt.	
Face	Arm	Speech	Time

1.3. Wat doe je beter niet voor ziekenhuisopname?

1.3.1 Wat zegt de literatuurstudie?

Geen opgezochte gegevens.

1.3.2. Wat zegt de deskundige?

Naar de patiënt toegaan zonder de alarmcentrale te hebben gewaarschuwd en wat geschreven staat onder 1.1.

1.3.3. Wat besluit de jury?

De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige (zie 1.1).

2. Voorkamerfibrillatie (VKF) en trombo-embolische preventie (geen antiaritmische behandeling)

2.1. Welke risico-evaluatiescore(s) is (zijn) nuttig?

2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.1.1.1. Richtlijnen

European Society of Cardiology (2010)

CHA₂DS₂-VASc score, HAS-BLED-score

European Stroke Organization (2008, update 2009)

Al of niet risicofactoren (leeftijd >65, leeftijd >75, hypertensie, linkerventrikeldisfunctie, diabetes mellitus)

Canadian Cardiovascular Society (2010, gepubliceerd in 2011)

CHADS₂-score, HAS-BLED-score

American College of Cardiology /American Heart Association (2006, update 2011)

Geen risicofactoren, één matige risicofactor (leeftijd ≥75, hypertensie, hartfalen, linkerventrikeldisfunctie, diabetes mellitus), meerdere matige of minstens één ernstige risicofactor (CVA, TIA, embolus, mitraalstenose, kunstmatige hartklep)

American College of Chest Physicians (2012)

CHADS₂-score

2.1.1.2. Studies

Het literatuuronderzoek bevat geen studies specifiek over de risico-evaluatiescores. De validatiestudies van de gebruikte scores werden niet opgezocht.

In de studies met de nieuwe orale anticoagulantia (OAC) wordt gebruik gemaakt van de CHADS₂.

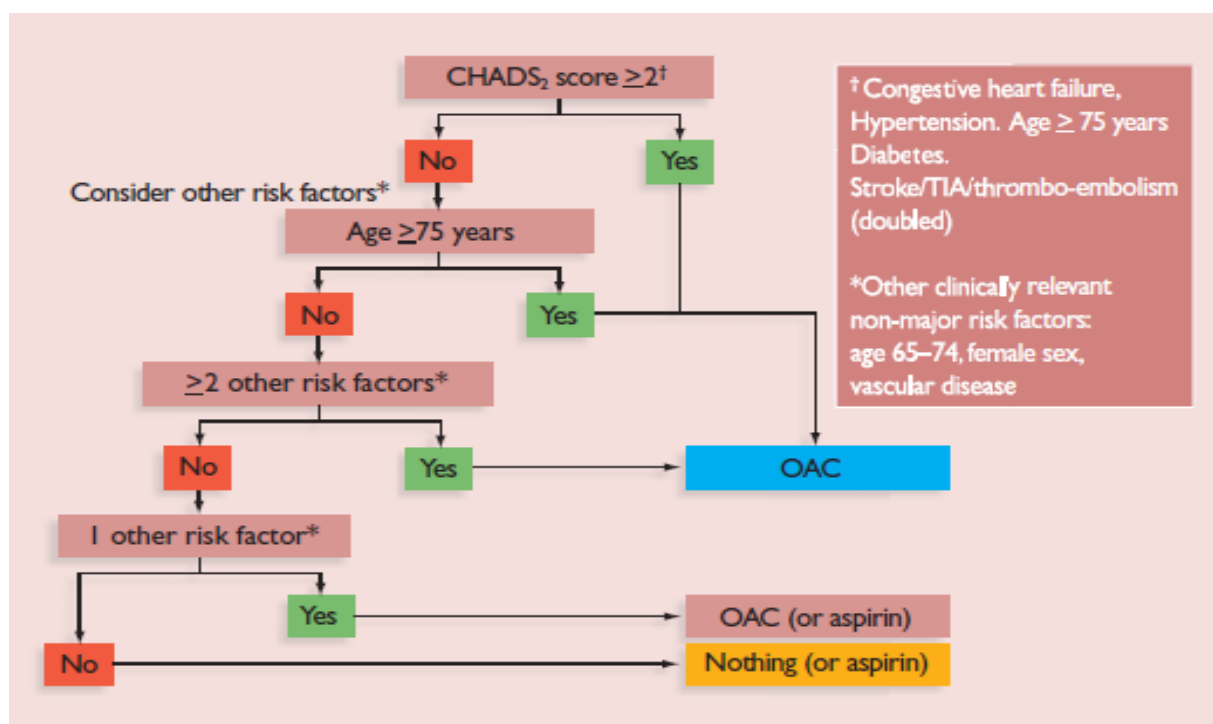
2.1.2. Wat zegt de deskundige?

Voor het optimaal voorschrijven van orale anticoagulantia bij patiënten met VKF moeten klinici de concurrerende risico's inschatten van ischemische CVA en ernstige bloedingen, vooral intracerebrale hemorrhagie (ICH). Het inschatten van deze concurrerende risico's gebeurt in de dagelijkse klinische praktijk meestal door middel van CHADS₂ of CHA₂DS₂VASc voor het inschatten van het toekomstige risico van CVA en systemische embolie, en door middel van HAS-BLED voor ernstige bloedingen. Hoewel andere regels voor klinische voorspellingen werden gepubliceerd, zijn dit de twee belangrijkste die het best weerspiegeld worden in de klinische richtlijnen. Deze scores hebben echter drie belangrijke beperkingen. Ter eerste is de voorspellende waarde voor de CHADS₂ maar matig en daarom werd de CHA₂DS₂VASc ontwikkeld. Ten tweede houden de huidige klinische voorspellingsregels voor het inschatten van het bloedingsrisico eerder rekening met het risico van een

ernstige bloeding dan van een specifieke ICH, ondanks het feit dat een ICH de meest gevreesde complicatie van antistollingstherapie is, en die de meeste klinisch relevante schade veroorzaakt wanneer men de risico's en de voordelen van behandeling tegen elkaar afweegt. Daarom bepalen de huidige benaderingen geen concurrerend absoluut risico van ICH. Ten derde, de belangrijkste risicofactoren voor herseninfarct zijn ook risicofactoren voor een ernstige bloeding (waaronder ICH). Sommige van deze 'gedeelde' risicofactoren (bijv. leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus en nierinsufficiëntie) zijn ook opgenomen in de klinische voorspellingsregels voor zowel herseninfarct (bijv. CHADS₂ of CHA₂DS₂VASc) en ernstige bloeding (bijv. HAS-BLED).

Ondanks deze beperkingen zijn deze scores toch erg nuttig in de klinische praktijk, vooral in de huisartsgeneeskunde waar artsen geconfronteerd worden met een grote verscheidenheid aan klinische aandoeningen. Opgemerkt moet worden dat het relatieve risico (voor werkzaamheid en veiligheid) van een behandeling met antitrombotische geneesmiddelen niet beïnvloed wordt door 'risicocategorie', en derhalve geeft een score op deze voorspellingsregels alleen een indicatie van absolute risicoreductie (d.w.z. een kwantitatieve beoordeling eerder dan een kwalitatieve beoordeling van werkzaamheid).

De European Society of Cardiology beseft dat de meeste klinici gebruik maken van de CHADS₂ en bezigt een gebruiksvriendelijke benadering, gebaseerd op de CHA₂DS₂VASc (zie afbeelding). Ze biedt een eenvoudige stapsgewijze aanpak van de besluitvorming voor een behandeling met antitrombotica.



2.1.3. Wat besluit de jury?

Al meer dan 10 jaar wordt gebruik gemaakt van de CHADS₂-score om het risico op CVA bij VKF in te schatten (Gage 2001). Er worden punten toegekend voor volgende risicofactoren:

hartfalen	1 punt
arteriële hypertensie	1 punt
leeftijd ≥ 75	1 punt
diabetes mellitus	1 punt
CVA of TIA	2 punten

Gebaseerd op grootschalig epidemiologisch onderzoek stemt deze score overeen met een bepaald risico op CVA:

Table 7 CHADS₂ score and stroke rate

CHADS ₂ score	Patients (n=1733)	Adjusted stroke rate (%/year) ^a (95% confidence interval)
0	120	1.9 (1.2–3.0)
1	463	2.8 (2.0–3.8)
2	523	4.0 (3.1–5.1)
3	337	5.9 (4.6–7.3)
4	220	8.5 (6.3–11.1)
5	65	12.5 (8.2–17.5)
6	5	18.2 (10.5–27.4)

^aThe adjusted stroke rate was derived from the multivariable analysis assuming no aspirin usage; these stroke rates are based on data from a cohort of hospitalized AF patients, published in 2001, with low numbers in those with a CHADS₂ score of 5 and 6 to allow an accurate judgement of the risk in these patients. Given that stroke rates are declining overall, actual stroke rates in contemporary non-hospitalized cohorts may also vary from these estimates. Adapted from Gage BF et al.⁵⁰

AF = atrial fibrillation; CHADS₂ = cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled).

In 2010 werd de CHADS₂-score aangepast tot de CHA₂DS₂VASc-score door inclusie van enkele bijkomende risicofactoren (vrouwelijk geslacht, leeftijd van 65 tot 74, een extra punt voor leeftijd boven de 75, alle mogelijke cardiovasculaire aandoeningen). Een nieuwe tabel met het overeenkomstige risico op CVA werd gepubliceerd (Lip 2010).

Table 8 CHA₂DS₂VASc score and stroke rate

(a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF	
'Major' risk factors	'Clinically relevant non-major' risk factors
Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age ≥75 years	Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF ≤40%) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65–74 years Vascular disease ^a
(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA ₂ DS ₂ -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)	
Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease ^a	1
Age 65–74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9

(c) Adjusted stroke rate according to CHA ₂ DS ₂ -VASc score		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

See text for definitions.

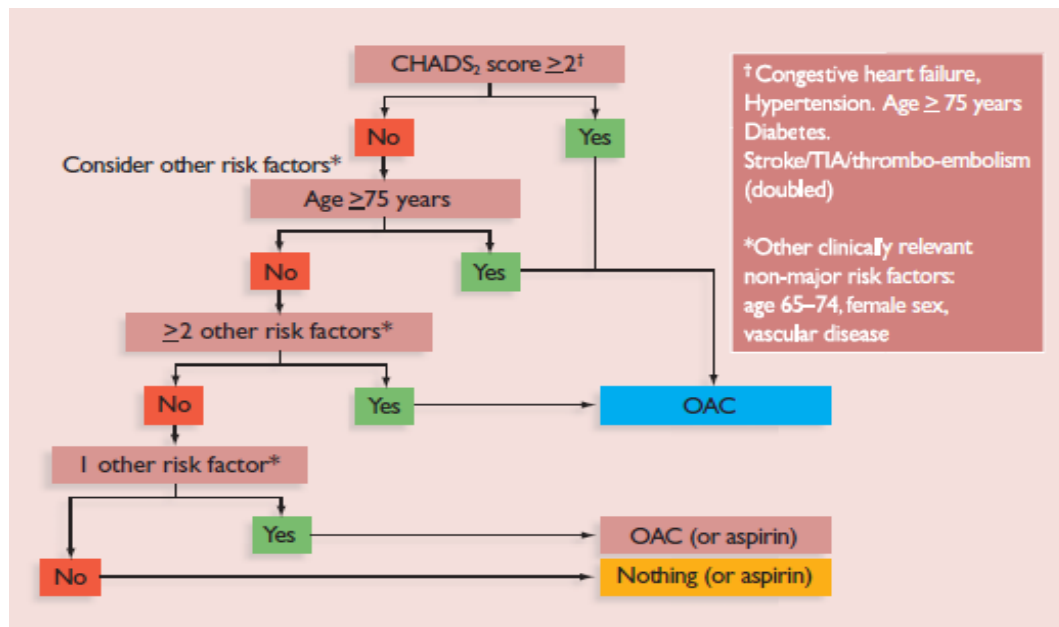
^aPrior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque. Actual rates of stroke in contemporary cohorts may vary from these estimates.

^bBased on Lip et al.⁵³

AF = atrial fibrillation; EF = ejection fraction (as documented by echocardiography, radionuclide ventriculography, cardiac catheterization, cardiac magnetic resonance imaging, etc.); LV = left ventricular; TIA = transient ischaemic attack.

De score op de CHADS₂ en de CHA₂DS₂-VASc wordt gebruikt in de richtlijnen om te beslissen of een bepaalde behandeling aangewezen is. In de CHA₂DS₂-VASc wordt bij mineure risicofactoren (geslacht, leeftijd 65-74) een punt toegewezen, waardoor sneller de drempel om een therapie met orale anticoagulantia (OAC) aan te bevelen wordt overschreden.

De nieuwe ESC-richtlijn promoot het gebruik van de CHA₂DS₂-VASc. De CHADS₂ is echter eenvoudiger en nog steeds algemeen vertrouwd. Daarom stelde de ESC ook een schema voor dat vertrekt van de CHADS₂ en dat in een stroomdiagram wordt aangevuld met elementen uit de CHA₂DS₂-VASc.



Welk schema men ook gebruikt, men dient zich er bewust van te zijn dat een bepaalde score overeenkomt met een bepaald risico op CVA overeenkomstig epidemiologisch onderzoek.

De HAS-BLED-score is een instrument om het individuele risico op bloeding bij patiënten met VKF in te schatten in het kader van de antitrombotische therapie.

Table 10 Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

^a'Hypertension' is defined as systolic blood pressure >160 mmHg. 'Abnormal kidney function' is defined as the presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine $\geq 200 \mu\text{mol/L}$. 'Abnormal liver function' is defined as chronic hepatic disease (e.g. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (e.g. bilirubin >2 x upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase >3 x upper limit normal, etc.). 'Bleeding' refers to previous bleeding history and/or predisposition to bleeding, e.g. bleeding diathesis, anaemia, etc. 'Labile INRs' refers to unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (e.g. <60%). Drugs/alcohol use refers to concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or alcohol abuse, etc. INR = international normalized ratio. Adapted from Pisters et al.⁶⁰

Ook hier komt een score overeen met een bepaald risico op bloedingen overeenkomstig epidemiologisch onderzoek (Pisters 2010).

Table 5—The Risk of Major Bleeding Within 1 Year in Patients With Atrial Fibrillation Enrolled in the Euro Heart Survey

Risk Factors/Score	Derivation Cohort ^a			HAS-BLED		
	No.	No. of Bleeds	Bleeds Per 100 Patient-Years	No.	No. of Bleeds	Bleeds Per 100 Patient-Years
0	1,517	9	0.59	798	9	1.13
1	1,589	24	1.51	1,286	13	1.02
2	219	7	3.20	744	14	1.88
3	41	8	19.51	187	7	3.74
4	14	3	21.43	46	4	8.70
5	1	0	...	8	1	12.50
6	2	0	0.0
7	0
8	0
9	0
Any score	3,381	51	1.51	3,071	48	1.56
P value for trend	<0.001			0.007		

Overeenkomstig de ESC-richtlijn betekent een score ≥ 3 een hoog risico op bloedingen onder antistollingstherapie waarbij extra voorzichtigheid en meer frequente controles worden aangeraden.

Bij gelijklopende scores (CHADS₂ en HAS-BLED) sluit de jury zich aan bij het advies van de deskundige om alsnog te opteren voor antitrombotische therapie (zwakke aanbeveling).

De jury besluit dat de drie besproken risico-evaluatiescores nuttig kunnen zijn als hulpmiddelen om de risico's op CVA en bloeding bij een patiënt met niet-reumatische VKF in te schatten en een beslissing te nemen over de behandeling, steeds rekening houdend met de specifieke situatie van elke patiënt (zwakke aanbeveling).

De jury betreft dat er (nog) geen score bestaat waarin de risico's op CVA en de risico's op bloeding geïntegreerd worden.

2.2. Wat is de (vergelijkende) doeltreffendheid en veiligheid van de bloedplaatjesaggregatieremmers?

2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.2.1.1. Richtlijnen

Behandeling met antitrombotica voor de preventie van CVA hangt af van de risicostratificatie.

Voor patiënten zonder risicofactoren is een behandeling met ofwel acetylsalicylzuur, ofwel geen behandeling met antitrombotica geschikt, waarbij in sommige richtlijnen er de voorkeur wordt aan gegeven om niet met antitrombotische geneesmiddelen te behandelen.

Patiënten met 1 minder belangrijke risicofactor (hartfalen of matige tot ernstige linkerventrikelsystolische disfunctie, hypertensie, diabetes mellitus, vrouwelijk geslacht, leeftijd 65-74, vaatlijden) moeten ofwel acetylsalicylzuur krijgen (75-325 mg) of orale anticoagulantia (OAC), waarbij de meeste richtlijnen de voorkeur geven aan OAC.

2.2.1.2. Studies

2.2.1.2.1. Bij hoog risico op CVA/TIA

Acetylsalicylzuur + clopidogrel versus acetylsalicylzuur (Active A-study 2009)

De associatie van clopidogrel en acetylsalicylzuur vergeleken met acetylsalicylzuur alleen werd onderzocht bij patiënten met VKF die ongeschikt waren voor behandeling met vitamine K-antagonisten. Ongeveer 2/3 van de onderzoekspopulatie had een verhoogd risico van CVA. De associatie bleek werkzaamere dan acetylsalicylzuur in monotherapie voor de preventie van majeure vasculaire events, vnl. CVA. Op mortaliteit en acuut myocardinfarct (AMI) werd geen effect gevonden. De NNT voor het primaire samengesteld eindpunt bedroeg 125.

(GRADE B)

In de groep behandeld met de associatie traden significant meer majeure bloedingen op (NNH=143).

2.2.1.2.2. Bij laag risico op CVA/TIA

Anti-aggregantia versus placebo of geen behandeling (Petersen 1989, Posada 1999, SPAF I 1991, Sato 2006)

Bij chronische VKF patiënten met een laag tot matig risico op CVA of TIA en zonder voorgeschiedenis van CVA of TIA reduceert acetylsalicylzuur niet significant het risico op beroertes. De onderzochte doseringen van acetylsalicylzuur gaan van 75 mg tot 325 mg per dag. Het risico op het optreden van een hartinfarct is eveneens niet statistisch significant verschillend bij patiënten die acetylsalicylzuur kregen toegediend ten opzichte van patiënten die geen behandeling ondergingen. Enkel op het samengestelde eindpunt beroertes en/of hartinfarct en/of dood door vasculair lijden is acetylsalicylzuur randsignificant voordeliger dan geen behandeling voor VKF-patiënten met een laag risico.

(GRADE A)

Wat ongewenste effecten betreft, werd in een studie gemeld dat er meer gastro-intestinale last optrad bij gebruik van acetylsalicylzuur doch dit was niet significant.

Er moet worden opgemerkt dat in de studie uit 2006 gemiddeld 45% VKF-patiënten werden geïncludeerd met een hoog risico op CVA of TIA.

2.2.1.3. Clinical Evidence (Clinical Evidence. Stroke: secondary prevention)

2.2.1.3.1. Bij hoog risico op CVA/TIA

Acetylsalicylzuur (ASA) in aangepaste dosis versus placebo:

We vonden één systematische review die het effect onderzocht van acetylsalicylzuur in verschillende groepen personen, waaronder personen met VKF met een hoog risico van CVA (Aguilar 2005a). Deze al oudere gegevens hebben echter ook betrekking op groepen met een hoog, matig en laag risico. De review (onderzoeksdatum 2004; 3 RCT's; 1965 personen zonder doorgemaakte CVA of TIA) vergeleek acetylsalicylzuur (75–325 mg/dag of eenmaal 125 mg elke 2 dagen) met placebo of controle. Hieruit bleek dat, bij een gemiddelde follow-upperiode van 1,3 jaar, acetylsalicylzuur het risico verminderde van CVA, herseninfarct, alle invaliderende of fatale CVA's, en mortaliteit ongeacht de oorzaak (all-cause-mortality), hoewel de verschillen niet significant waren (alle CVA's: odds ratio (OR) 0,70, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,47 tot 1,07; herseninfarct: OR 0,70, 95% BI 0,46 tot 1,07; invaliderend of fataal CVA: OR 0,86, 95% BI 0,50 tot 1,49; mortaliteit ongeacht de oorzaak: OR 0,75, 95% BI 0,54 tot 1,04). Volgens de review verminderde acetylsalicylzuur significant de combinatie van CVA, MI, of vasculaire sterfte (OR 0,71, 95% BI 0,51 tot 0,97). De review ontdekte geen significante toename in intracraniale bloedingen of grote extracraniale bloedingen tussen acetylsalicylzuur en placebo of controle, maar de aantallen waren gering met brede betrouwbaarheidsintervallen.

2.2.1.3.2. Bij laag risico op CVA/TIA

Behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers versus placebo of geen behandeling:

We vonden twee systematische reviews die betrekking hadden op personen met VKF met een laag risico van CVA (Aguilar 2005a en Hart 1999) en een latere RCT (Sato 2006). De gegevens uit de eerste review hebben echter ook grotendeels betrekking op hoog-, middel- en laagrisicogroepen.

De eerste review (onderzoeksdatum 2004; 3 RCT's; 1.965 mensen zonder eerder CVA of TIA) vergeleek acetylsalicylzuur (75–325 mg/dag of eenmaal 125 mg elke 2 dagen) versus placebo of controle (Aguilar 2005a). Hieruit bleek dat, bij een gemiddelde follow-upperiode van 1,3 jaar, acetylsalicylzuur het risico verminderde van alle CVA's, herseninfarct, alle invaliderende of fatale CVA's, en mortaliteit ongeacht de oorzaak (all-cause-mortality), hoewel de verschillen niet significant waren (alle CVA's: OR 0,70, 95% BI 0,47 tot 1,07; herseninfarct: OR 0,70, 95% BI 0,46 tot 1,07; invaliderende of fatale CVA's: OR 0,86, 95% BI 0,50 tot 1,49; mortaliteit ongeacht de oorzaak: OR 0,75, 95% BI 0,54 tot 1,04). Acetylsalicylzuur verminderde significant de combinatie van CVA, MI of vasculaire sterfte (OR 0,71, 95% BI 0,51 tot 0,97). Uit de review bleek geen significante toename in intracraniale bloedingen of grote extracraniale bloedingen tussen acetylsalicylzuur en placebo of controle, maar de aantallen waren gering met brede betrouwbaarheidsintervallen.

De tweede systematische review (onderzoeksdatum 1999; 16 RCT's; 9.874 personen) omvatte drie primaire preventie RCT's (Hart 1999). Het gemiddelde percentage CVA bij mensen die placebo kregen, bedroeg 5,2% per jaar. Uit de review bleek dat de behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers het risico van CVA significant verminderde in vergelijking met placebo na een gemiddelde follow-upperiode van 1,2 tot 2,3 jaar (6 RCT's; RR 0,78, 95% BI 0,62 tot 0,98). De latere RCT (871 personen; laagrisicogroep voor VKF in Japan) vergeleek acetylsalicylzuur (150–200 mg/dag) versus geen behandeling (Sato 2006). De primaire eindpunten waren cardiovasculair overlijden, symptomatisch herseninfarct of TIA. Het onderzoek werd vroegtijdig stopgezet aangezien er 27 primaire eindpunt events waren met acetylsalicylzuur (3,1% per jaar, 95% BI 2,1% per jaar tot 4,6% per jaar) vergeleken met 23 primaire eindpunt events bij de groep zonder behandeling (2,4% per jaar, 95% BI 1,5% per jaar tot 3,5% per jaar) wat lijkt te wijzen op een kleine kans dat acetylsalicylzuur superieur is voor het primaire eindpunt.

2.2.2. Wat zegt de deskundige?

Behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers werd minder nauwgezet geëvalueerd bij VKF dan orale antistollingstherapie.

Uit de meta-analyse van de onderzoeken met bloedplaatjesaggregatieremmers uit 2002 bleek een relatieve odds reductie met 24% van grote vasculaire events, gebaseerd op 4 onderzoeken met 2.770 patiënten, wat consistent was met het effect van de behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers in andere hoogrisicogroepen.

In 2007 meldde Hart et al (Hart 2007) een meta-analyse van 8 onderzoeken (4.876 deelnemers) waarin primaire en secundaire preventiepopulaties waren opgenomen, en rapporteerde een verzamelstaat van 22% relatieve risicoreductie bij CVA (95% BI 6-35%).

Dit bewijs, samen met het bewijs van de effectiviteit van acetylsalicylzuur (als bloedplaatjesaggregatieremmer in monotherapie) bij andere hoogrisicopopulaties met vasculair lijden, staft een relatieve risicoreductie van 22-24% van CVA's.

De beste veiligheidsinschatting is afkomstig van een meta-analyse van primaire preventiepopulaties van acetylsalicylzuur die een verhoogd risico van hersenbloeding (RR 1,36; 95% BI 1,01-1,82) en van ernstige bloeding (RR 1,66; 95% BI 1,41-1,95) rapporteert, hoewel in de meta-analyse van primaire preventiepopulaties met VKF geen significante toename werd gemeld (de steekproefgrootte was kleiner).

Een combinatiebehandeling van bloedplaatjesaggregatieremmers met acetylsalicylzuur en clopidogrel werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, ACTIVE-W (vergeleken met warfarine [INR 2-3]) en ACTIVE-A (vergeleken met acetylsalicylzuur in monotherapie). ACTIVE-W werd vroegtijdig beëindigd omwille van de superioriteit van warfarine over de combinatiebehandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers – zie vraag/antwoord 2.3.2. (bovendien werd in de subgroepanalyse voornamelijk superioriteit vastgesteld bij patiënten die warfarine namen vóór de randomisatie). In ACTIVE-A (n=7.554 patiënten met VKF), was de combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel superieur aan acetylsalicylzuur in monotherapie, verminderde het risico van CVA van 3,3% per jaar tot 2,4% per jaar (RR 0,72; 0,52-0,83) met een verhoogd risico van ernstige bloedingen (2,0% versus 1,3% per jaar; RR 1,57; 95% BI 1,29-1,92).

2.2.3. Wat besluit de jury?

Acetylsalicylzuur (75-325 mg/dag of 125 mg/2 dagen) reduceert significant de combinatie van de cardiovasculaire eindpunten (CVA + myocardinfarct (MI) + overlijden door vasculair lijden) bij alle patiënten met VKF.

Acetylsalicylzuur kan worden overwogen ter preventie van CVA bij VKF-patiënten met CHADS₂=0 en CHA₂DS₂VASc=0 (GRADE A, zwakke aanbeveling).

Acetylsalicylzuur wordt aanbevolen ter preventie van CVA bij VKF-patiënten met CHADS₂=1 en CHA₂DS₂VASc=1 als orale anticoagulantia niet gebruikt kunnen worden, bijv. omwille van een contra-indicatie, problemen van therapietrouw, comorbiditeit, polymedicatie (GRADE A, sterke aanbeveling).

De combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel is iets doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen, maar geeft een verhoogd risico op bloedingen (GRADE B), waardoor deze combinatie niet wordt aanbevolen.

Over thiënoprydines en dipyridamol bestaan geen studies in deze indicatie.

De veiligheid (ongewenste effecten) van bloedplaatjesaggregatieremmers werd in de literatuurstudie niet expliciet besproken. De klassieke ongewenste effecten van acetylsalicylzuur zijn: gastro-intestinale letsels, overgevoeligheidsreacties, bloedingen, oorsuizen, acute overdosis (bron: BCFI).

2.3. Wat is de (vergelijkende) doeltreffendheid en veiligheid van anti-vitamine K behandelingen?

2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.3.1.1. Richtlijnen

De richtlijnen bevatten geen gegevens betreffende de (vergelijkende) doeltreffendheid en veiligheid van anti-vitamine K behandelingen.

2.3.1.2. Studies

2.3.1.2.1. Hoog risico

Warfarine in aangepaste dosis versus lage dosis warfarine + acetylsalicylzuur (SPAF 3 1996)

Bij patiënten met VKF en verhoogd risico van CVA werd warfarine in aangepaste dosis (INR 2-3) vergeleken met laaggedoseerd warfarine (INR 1,5-2) plus acetylsalicylzuur 325 mg/dag. Behandeling met de associatie bleek gepaard te gaan met een hogere incidentie van ischemisch CVA en systeemembolen. De gegevens over mortaliteit en fataal CVA werden niet statistisch getoetst. (GRADE C)

Er was geen significant verschil tussen de associatie en warfarine met INR 2-3 wat betreft de incidentie van majeure bloedingen. Andere veiligheidsuitkomsten werden niet statistisch getoetst.

Warfarine in aangepaste dosis versus low-intensity of minidosis warfarine (Perret-Guillaume 2004, meta-analyse)

Het gebruik van warfarine in een lage dosis leidt tot meer trombo-embolieën (CVA, hartinfarct en systemische embolen) dan het aanpassen van de dosis warfarine op basis van de INR-bepaling. Voor de preventie van het optreden van CVA bij patiënten met niet-reumatische VKF wordt aanbevolen om de INR tussen 2 en 3 te houden.

Voor het verminderen van het risico op beroertes was er geen significant verschil tussen beide doses. (GRADE C)

Het bloedingsrisico werd niet significant verminderd door het toedienen van een lage dosis in vergelijking met een aangepaste dosis warfarine.

Er dient opgemerkt te worden dat deze meta-analyse, studies combineerde die klinisch heterogeen en bovendien niet geblindeerd waren. Enkele opgenomen studies bezaten niet voldoende "power" om een significant verschil tussen de therapiegroepen vast te stellen. In sommige gevallen werd naast warfarine ook preventief acetylsalicylzuur toegediend, waardoor moeilijk vast te stellen is welk effect elke afzonderlijke behandeling had op het uiteindelijke resultaat.

Warfarine in aangepaste dosis lower target INR (1,5-2,0) versus standard target INR (2-3) bij hoogbejaarde patiënten (30% high risk en 70% moderate risk) (Pengo 2010, RCT)

Deze studie suggereert dat een lagere target INR (1,5-2,0) bij hoogbejaarde patiënten geen significant verschil geeft in het samengesteld eindpunt 'trombo-embolen en majeure bloedingen' versus de gebruikelijke target INR (2-3).

Deze studie had echter onvoldoende "power" om een echt verschil in dit eindpunt en zeker de individuele eindpunten te kunnen aantonen. We kunnen op basis van deze studie dus geen definitieve conclusies trekken.

(GRADE B)

Zo is er een lager absoluut aantal majeure bloedingen met de lagere target INR, maar deze is dus niet statistisch significant. Verder onderzoek is nodig of deze interessante piste (iets lagere target) bij een

kwetsbare populatie kan leiden tot minder majeure bloedingen zonder verhoging van het tromboserisico.

Warfarine in aangepaste dosis versus anti-aggregantia/associaties (ACTIVE W 2006, RCT)

Orale anticoagulantia (streefwaarde INR 2-3) werden vergeleken met de associatie van clopidogrel 75 mg/dag en acetylsalicylzuur 75-100 mg/dag bij patiënten met VKF en verhoogd risico van CVA (CHADS-score gemiddeld 2). Orale anticoagulantia bleken superieur aan anti-aggregantia voor het voorkomen van cardiovasculaire events, waaronder ook ischemisch en hemorragisch CVA. De mortaliteit en incidentie van AMI werden niet significant beïnvloed.

(GRADE B)

Bij patiënten behandeld met anti-aggregantia werd een hogere totale incidentie van bloeding vastgesteld. Het aantal ernstige en intracranieële bloedingen was niet significant verschillend tussen beide groepen.

2.3.1.2.2. Laag tot matig risico

Orale anticoagulantia versus placebo (Aguilar 2007, meta-analyse)

Bij chronische VKF patiënten met een laag tot matig risico op CVA of TIA zonder voorgeschiedenis van CVA of TIA reduceren anticoagulantia significant het risico op beroertes (OR 0,39, 95% BI 0,26-0,59). De dosis orale anticoagulantia wordt individueel aangepast tot de INR zich tussen de 2 en 3 bevindt. De mortaliteit ten gevolge van alle mogelijke oorzaken daalt tevens significant bij gebruik van orale anticoagulantia.

(GRADE B)

Er zijn meer intracranieële of majeure bloedingen bij behandeling met orale anticoagulantia ten opzichte van placebo, maar het verschil is niet significant.

Warfarine in aangepaste dosis versus acetylsalicylzuur (Owen 2010, meta-analyse)

Bij patiënten met chronische VKF zonder voorgeschiedenis van CVA of TIA reduceert warfarine significant het risico op beroerte in vergelijking met acetylsalicylzuur in een lage dosis (minder dan 300 mg per dag). Die statistische significantie verdwijnt wanneer de dosis acetylsalicylzuur verhoogd wordt tot meer dan 300 mg per dag.

(GRADE C)

In bovenstaande meta-analyse uit 2010 worden de ongewenste effecten van orale anticoagulantia en acetylsalicylzuur niet besproken.

Lage dosis warfarine + acetylsalicylzuur versus geen anticoagulantia (Edvardsson 2003, RCT)

De associatie van laaggedoseerd warfarine plus acetylsalicylzuur 75 mg/dag werd vergeleken met controle bij personen met VKF en laag tot matig risico van CVA ($\leq 4\%$ /jaar). Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen beide groepen voor incidentie van CVA of TIA. Evenmin werd de mortaliteit significant beïnvloed.

(GRADE B)

Bij patiënten behandeld met de associatie van warfarine plus acetylsalicylzuur traden significant vaker bloedingen op. De auteurs van deze studie berekenden dat met actieve behandeling 18 CVA's konden voorkomen worden, maar dit ten koste van 15 bloedingen die behandeling behoeften.

2.3.1.3 Clinical evidence

2.3.1.3.1. Hoog risico

Cardiovasculaire events

Warfarine in aangepaste dosis vergeleken met placebo:

Warfarine in aangepaste dosis is veel doeltreffender bij het reduceren van CVA bij personen met VKF en met een hoog risico van CVA (Moderate quality of evidence).

Warfarine in aangepaste dosis vergeleken met laaggedoseerd warfarine + acetylsalicylzuur:

Warfarine in aangepaste dosis lijkt doeltreffender bij het reduceren van vasculaire sterfte, invaliderende CVA en ischemisch CVA bij personen met minstens één trombotische risicofactor (CHF (congestive heart failure) of procentuele verkorting van 25% of minder van de interne diameter van de linker ventrikel, doorgemaakte trombo-embolie, systolische bloeddruk hoger dan 60 mmHg bij opnemen in het onderzoek, of van het vrouwelijke geslacht en ouder dan 75 jaar) na 1,1 jaar (Moderate quality of evidence).

Warfarine in aangepaste dosis vergeleken met lage intensiteit of minidosis warfarine:

We weten niet of warfarine in aangepaste dosis doeltreffender is bij het reduceren van het risico van ischemisch CVA (Low quality of evidence).

Warfarine in aangepaste dosis vergeleken met acetylsalicylzuur:

Warfarine in aangepaste dosis kan doeltreffender zijn bij het reduceren van CVA bij personen met een hoog risico van CVA (Low quality of evidence).

Warfarine in aangepaste dosis vergeleken met andere behandelingen/combinaties van bloedplaatjesaggregatieremmers:

Warfarine in aangepaste dosis is doeltreffender bij het reduceren van de samengestelde eindpunten van eerste optreden van CVA, systemische embolie niet van het centrale zenuwstelsel, MI of vasculaire sterfte bij personen met VKF met een of meer risicofactoren voor CVA (High quality of evidence).

Voordelen

Warfarine in aangepaste dosis versus placebo:

We vonden drie systematische reviews die het effect onderzochten van warfarine bij verschillende groepen personen met VKF met een hoog risico van CVA (zie opmerking hieronder). (Hart 1999, Segal 2006, Lip 2006) De eerste systematische review (onderzoeksdatum 1999; 6 RCT's; 2.900 hoogrisicopersonen; 80% zonder doorgemaakte CVA of TIA, 45% met hypertensie) vergeleek warfarine in aangepaste dosis versus placebo of controle. (Hart 1999) In één RCT (439 personen) die in de review was opgenomen, konden de personen in de controlegroep zelf beslissen om acetylsalicylzuur te nemen. De streefwaarde voor de INR varieerde tussen de RCT's (2,0–2,6 in primaire preventie RCT's). Uit de review bleek dat warfarine in aangepaste dosis het risico van CVA significant verminderde vergeleken met placebo of controle (ARR 4,0%, 95% BI 2,3% tot 5,7%; NNT 25, 95% BI 18 tot 43). Voor personen zonder doorgemaakte CVA of TIA (5 RCT's; 2.462 personen) werd het relatieve risico van CVA verminderd met 59% (ARR 2,7% per jaar). De tweede systematische review (onderzoeksdatum 1999; 14 RCT's) identificeerde dezelfde onderzoeken van warfarine vergeleken met placebo en vond vergelijkbare resultaten, (Segal 2006) net zoals de derde systematische review (onderzoeksdatum 2005; 13 RCT's). (Lip 2006)

Warfarine in aangepaste dosis versus laaggedoseerde warfarine + acetylsalicylzuur:

We vonden één RCT (1.044 personen met minstens één trombotische risicofactor [CHF of procentuele verkorting van 25% of minder van de interne diameter van de linker ventrikel, doorgemaakte trombo-embolie, systolische bloeddruk hoger dan 60 mmHg bij inschrijving in de studie, of van het vrouwelijke geslacht en ouder dan 75 jaar]) die laag intensiteit warfarine plus acetylsalicylzuur vergeleek met warfarine in aangepaste dosis. (SPAF 3 1996) De RCT werd stopgezet na een gemiddelde follow-up van 1,1 jaar toen bij een tussentijdse analyse bleek dat het percentage ischemische CVA en systemische embolie significant hoger was bij personen die de combinatiebehandeling kregen vergeleken met warfarine in aangepaste dosis (7,9% per jaar met vaste dosis laag intensiteit warfarine plus acetylsalicylzuur versus 1,9% met warfarine in aangepaste

dosis; AR met warfarine in aangepaste dosis was 6,0% per jaar, 95% BI 3,4% per jaar tot 8,6% per jaar; $P < 0,0001$). Uit de RCT bleek dat de jaarlijkse percentages van invaliderende CVA en vasculair overlijden significant hoger waren met vaste dosis laag intensiteit warfarine plus acetylsalicylzuur vergeleken met warfarine in aangepaste dosis (invaliderende CVA, $P = 0,0007$; vasculaire sterfte, $P = 0,002$). (SPAF 3 1996)

Warfarine in aangepaste dosis versus laag intensiteit of minidosis warfarine:

We vonden twee systematische reviews. (Perret-Guillaume 2004, Lip 2006) De eerste review (onderzoeksdatum 2005; 13 RCT's; 14.423 personen) vergeleek warfarine in aangepaste dosis met laag intensiteit, minidosis/laaggedoseerd warfarine (met of zonder laaggedoseerd acetylsalicylzuur). Hieruit bleek dat warfarine in aangepaste dosis het risico van ischemische CVA reduceerde in vergelijking met warfarine in lagere dosis, hoewel het verschil niet significant was (RR 0,46, 95% BI 0,20 tot 1,07; zie opmerking hieronder). (Perret-Guillaume 2004) De tweede review (onderzoeksdatum 2005; 4 RCT's) vergeleek warfarine in aangepaste dosis met warfarine in lagere dosis bij hoogrisicopersonen. Hieruit bleek dat warfarine in aangepaste dosis het risico van ischemische CVA of systemische embolie significant reduceerde vergeleken met warfarine in lagere dosis (4 RCT's; RR 0,36, 95% BI 0,23 tot 0,58). Er werd echter geen significant verschil vastgesteld wat betreft de mortaliteit met verschillende dosissen (4 RCT's; RR 1,11, 95% BI 0,81 tot 1,52). (Lip 2006)

Warfarine in aangepaste dosis versus acetylsalicylzuur:

We vonden twee systematische reviews die warfarine vergeleken met verschillende regimes met bloedplaatjesaggregatieremmers bij personen met hoog risico van CVA, (Hart 1999, Lip 2006) en één later rapport van een meta-analyse van individuele patiëntgegevens. (Van Walraven 2002) De eerste systematische review (onderzoeksdatum 1999; 4 primaire preventie RCT's; 7.037 personen) vergeleek warfarine in aangepaste dosis versus acetylsalicylzuur bij hoogrisicopersonen (45% leed aan hypertensie). (Hart 1999) De INR streefwaarde varieerde tussen de RCT's (2,0–4,5 in primaire preventie RCT's). Warfarine in aangepaste dosis reduceerde het totale risico van CVA vergeleken met acetylsalicylzuur (RR 0,64, 95% BI 0,48 tot 0,86). Het effect varieert sterk tussen de vier RCT's die geen van allen geblindeerd waren.

De tweede systematische review (onderzoeksdatum 2005; 13 RCT's, waaronder de 4 RCT's die in de eerste review geïdentificeerd waren; 14.423 personen) vergeleek eveneens warfarine in aangepaste dosis met acetylsalicylzuur bij hoogrisicopersonen. (Lip 2006) Hieruit bleek eveneens dat warfarine in aangepaste dosis het risico van ischemische CVA of systemische embolie significant verminderde vergeleken met acetylsalicylzuur (RR 0,59, 95% BI 0,40 tot 0,86). We vonden eveneens een rapport dat een meta-analyse maakte van individuele patiëntgegevens (5 RCT's van primaire en secundaire preventie; 2.633 personen met hoog risico van ischemische CVA; 76% zonder doorgemaakte CVA of TIA). (Van Walraven 2002) In dit rapport werden volledige dosissen orale anticoagulantia (voornamelijk coumarinederivaten) vergeleken met acetylsalicylzuur 75 mg tot 325 mg, en hieruit bleek dat door anticoagulatie aanzienlijk minder CVA's optraden vergeleken met acetylsalicylzuur bij personen met een hoog risico van ischemische CVA (ARR 3,3% per jaar).

Warfarine in aangepaste dosis versus andere behandelingen/combinaties van bloedplaatjesaggregatieremmers:

Een RCT (6.706 personen met VKF plus 1 of meer risicofactoren voor CVA; 1.020 personen [15%] met doorgemaakte CVA/TIA) beoordeelde of clopidogrel (75 mg/dag) plus acetylsalicylzuur (75–100 mg/dag) non-inferieur was aan orale antistollingstherapie met aangepaste dosissen (INR streefwaarde 2–3; de vitamine K-antagonist in gebruik in hun land) voor de preventie van vasculaire events. (Active W-study 2006) Het primaire samengestelde eindpunt was het eerste optreden van CVA, systemische embolie niet van het centrale zenuwstelsel, MI of vasculaire sterfte. De RCT werd vroegtijdig stopgezet omwille van duidelijk bewijs van de superioriteit van orale antistollingstherapie vergeleken met clopidogrel plus acetylsalicylzuur voor het primaire eindpunt (risico: 5,60% per jaar met clopidogrel plus acetylsalicylzuur versus 3,93% per jaar met orale antistollingstherapie; RR 1,44, 95% BI 1,18 tot 1,76; $P = 0,0003$). (Active W-study 2006) Er werden echter geen aparte resultaten gerapporteerd voor de subgroep personen zonder doorgemaakte CVA of TIA.

Nadelen

Warfarine in aangepaste dosis versus placebo:

De eerste systematische review beoordeelde het risico op bloeding bij personen met en zonder doorgemaakte CVA of TIA (zie nadelen van anticoagulatie en bloedplaatjesaggregatieremmers, p.34 en onder punt 2.6.1.3. op p. 53 van dit verslag). (Hart 1999)

De tweede systematische review (Saxena 2006a) toonde een verhoging van extracraniale bloedingen aan in de behandelde groep maar had geen power genoeg om intracraniale bloedingen te detecteren. Uit de derde systematische review bleek dat warfarine geassocieerd werd met significant meer ernstige bloeding dan placebo of acetylsalicylzuur (warfarine versus placebo: RR 0,45, 95% BI 0,25 tot 0,82; warfarine versus acetylsalicylzuur: RR 0,58, 95% BI 0,35 tot 0,97; absolute cijfers niet gerapporteerd). (Lip 2006)

Warfarine in aangepaste dosis versus laaggedoseerde warfarine + acetylsalicylzuur:

Uit de RCT kwamen vergelijkbare percentages naar voren op het vlak van bloedingen voor beide groepen (ernstige bloeding: 2,1% per jaar met warfarine in aangepaste dosis versus 2,4% per jaar met laaggedoseerde laag intensiteit warfarine plus acetylsalicylzuur; het percentage personen met kleine bloedingen die leiden tot stopzetting van de behandeling: 0,7% per jaar met warfarine in aangepaste dosis versus 1,2% per jaar met laag intensiteit warfarine in vaste dosis plus acetylsalicylzuur; statistische analyse tussen groepen niet gerapporteerd). (SPAF 3 1996)

Warfarine in aangepaste dosis versus laag intensiteit of minidosis warfarine:

Uit een systematische review bleek dat warfarine in aangepaste dosis het risico op eender welke trombose aanzienlijk reduceerde vergeleken met laag intensiteit warfarine bij follow-up (RR 0,50, 95% BI 0,25 tot 0,97). Hieruit bleek geen significant verschil tussen behandelingen voor het risico van ernstige bloeding (RR 1,23, 95% BI 0,67 tot 2,27). (Perret-Guillaume 2004)

Warfarine in aangepaste dosis versus andere behandelingen/combinaties met bloedplaatjesaggregatieremmers:

Uit de RCT bleek geen significant verschil tussen antistollingsbehandeling vergeleken met clopidogrel plus acetylsalicylzuur wat betreft percentages ernstige of fatale bloeding (93/3335 [3%] met clopidogrel plus acetylsalicylzuur versus 101/3371 [3%] met orale antistollingstherapie; RR 1,10, 95% BI 0,83 tot 1,45; P = 0,53). (Active W-study 2006)

2.3.1.3.2 Laag tot matig risico

Cardiovasculaire events

Antistollingsmiddelen vergeleken met placebo:

Mogelijk zijn antistollingsmiddelen zoals warfarine niet doeltreffender bij het reduceren van CVA's bij personen jonger dan 65 jaar met VKF maar zonder doorgemaakte CVA of TIA (Low quality of evidence).

Minidosis warfarine + acetylsalicylzuur versus geen anticoagulatie:

Mogelijk is minidosis warfarine plus acetylsalicylzuur niet doeltreffender bij het verminderen van CVA's of CVA en TIA bij personen met persistente of permanente VKF die een laag tot matig risico van CVA hebben (Moderate quality of evidence).

Voordelen

Antistollingsmiddelen versus placebo:

We vonden één systematische review (Aguilar 2005a) en één overzicht (Atrial Fibrillation Investigators 1994), die warfarine vergeleken met placebo bij personen met VKF en een verscheidenheid aan risico's van CVA. De reviews omvatten dezelfde vijf RCT's. De eerste systematische review (onderzoeksdatum 1999; 5 RCT's; 2.313 mensen zonder doorgemaakte CVA of TIA; gemiddelde leeftijd 69 jaar; 20% ouder dan 75 jaar, 45% met hypertensie, 15% met diabetes, en 15% met een voorgeschiedenis van MI) gaf geen aparte analyse van personen met een laag risico van CVA. (Aguilar 2005a) De overzicht (2.461 personen; 15% minstens 65 jaar oud) analyseerde een subgroep van personen jonger dan 65 jaar met VKF (maar geen voorgeschiedenis van hypertensie, CVA, TIA, of diabetes). Hieruit bleek dat het jaarlijks percentage CVA hetzelfde was met warfarine of placebo

(subgroepanalyse bij 17% van de personen die warfarine kregen en 15% die placebo kregen; jaarlijks percentage CVA voor beide groepen 1%, 95% BI 0,3% tot 3,0%). (Atrial Fibrillation Investigators 1994)

Minidosis warfarine + acetylsalicylzuur versus geen anticoagulatie:

We vonden één RCT (668 personen met persistente of permanente VKF; laag tot matig risico, gedefinieerd als risico van CVA 4% of minder) die warfarine 1,25 mg plus acetylsalicylzuur 75 mg dagelijks vergeleek met geen anticoagulantie. (Edvardsson 2003) Hieruit bleek dat warfarine plus acetylsalicylzuur CVA en CVA of TIA reduceerde na ongeveer 33 maanden vergeleken met geen anticoagulantie, maar de reductie was niet significant (CVA: 32/334 [10%] met warfarine plus acetylsalicylzuur versus 41/334 [12%] zonder behandeling; P = 0,28; CVA of TIA: 11,7% met warfarine plus acetylsalicylzuur versus 16,5% geen anticoagulantie; P = 0,09). (Edvardsson 2003)

Nadelen

Anticoagulatie versus placebo:

Zie nadelen van antistollingstherapie bij personen met VKF met doorgemaakte CVA of TIA:

Het grootste risico geassocieerd met antistollingsmiddelen en bloedplaatjesaggregatiemiddelen was bloeding. De eerste systematische review beoordeelde het risico van bloeding bij personen met VKF met of zonder doorgemaakte CVA of TIA. (Hart 1999) Hieruit bleek dat het absolute risico van intracranieële bloeding steeg van 0,1% per jaar met controle tot 0,3% per jaar met warfarine, maar het verschil was niet significant. (Hart 1999) De absolute risico's waren drie keer hoger bij personen die al eerder bloedingen hadden. Zowel bloeding als hemorragische CVA kwamen meer voor bij personen die ouder dan 75 jaar waren. Het risico van overlijden na een ernstige bloeding bedroeg 13% tot 33%, en het risico van latere morbiditeit bij personen die een ernstige bloeding overleefden was 15%. Het risico van bloeding was geassocieerd met een INR hoger dan 3, schommelende INR's, en ongecontroleerde hypertensie. In een overzicht waarin oudere personen werden beoordeeld met variabele risicofactoren voor CVA, was het absolute risico voor een ernstige bloeding 1,0% voor placebo, 1,0% voor acetylsalicylzuur, en 1,3% voor warfarine. (Atrial Fibrillation Investigators 1994)

In een andere systematische review (onderzoeksdatum niet vermeld; 2 RCT's) traden ernstige extracranieële bloedingen frequenter op met antistollingsbehandeling dan met placebo (ARI 4,9%, 95% BI 1,6% tot 8,2%; RR 6,2, 95% BI 1,4 tot 27,1; NNH 20, 95% BI 12 tot 63). (Saxena 2006a) De studies hadden onvoldoende "power" om het percentage intracranieële bloeding op te sporen (er traden er geen op). In een derde systematische review (onderzoeksdatum niet vermeld) waarin antistollingsmiddelen werd vergeleken met een behandeling met bloedplaatjesaggregatiemiddelen, traden ernstige extracranieële bloedingen frequenter op met antistollingsmiddelen (Absolute risk increase (ARI) 4,9%, 95% BI 1,6% tot 8,2%; RR 6,4, 95% BI 1,5 tot 28,1; NNH 20, 95% BI 12 tot 63). (Saxena 2006b) De studies hadden onvoldoende "power" om het percentage intracranieële bloeding op te sporen (in 1 RCT trad bij geen enkele van de personen die antistollingsmiddelen namen en bij 1 persoon die acetylsalicylzuur nam een intracranieële bloeding op). In de systematische review van orale antistollingsmiddelen versus placebo bij laagrisicopersonen, was het aantal intracranieële bloedingen laag, met een niet-significante toename in de behandelingsgroep (5 in de behandelingsgroep versus 2 in de controlegroep). (Aguilar 2005b)

Uit een systematische review (onderzoeksdatum 1999) bleek op geen enkele manier dat door warfarine het risico van ernstige bloeding significant toenam in vergelijking met placebo bij personen zonder doorgemaakte TIA of CVA (5 RCT's; 2.415 personen: ARI voor ernstige bloeding warfarine versus placebo +0,8%, 95% BI -1,3% tot +2,9%). (Segal 2006) Als personen met een doorgemaakte CVA of TIA in de studie werden opgenomen, traden met warfarine echter significant meer ernstige bloedingen op (6 RCT's: ARI voor warfarine versus placebo 1,3%, 95% BI 0,4% tot 2,2%; NNH 77, 95% BI 45 tot 250). Uit de systematische review bleek geen verschil in ernstige bloedingen tussen warfarine en acetylsalicylzuur, warfarine en eender welke bloedplaatjesaggregatiemiddel, warfarine en laaggedoseerde warfarine plus acetylsalicylzuur, en heparine met laag molecuulair gewicht en placebo. Het is echter mogelijk dat de review onvoldoende "power" had om een klinisch belangrijk verschil op te sporen. (Segal 2006) Uit één RCT (115 personen) bleek dat met conventioneel intensiteit warfarine het aantal ernstige bloedingscomplicaties significant toenam vergeleken met laag intensiteit warfarine na ongeveer 1 jaar (6/55 [11%] met conventioneel intensiteit warfarine versus 0/60 [0%] met laag intensiteit warfarine; P = 0,01). (Yamaguchi 2000)

Minidosis warfarine + acetylsalicylzuur versus geen anticoagulantia

Uit één RCT (688 personen) bleek dat met laaggedoseerd warfarine plus acetylsalicylzuur het aantal bloedingscomplicaties significant toenam na een gemiddelde follow-up van 33 maanden vergeleken met geen behandeling (19/334 [6%] met warfarine plus acetylsalicylzuur versus 4/334 [1%] met geen behandeling; P = 0,003). (Edvardsson 2003) Er waren geen overlijdens door bloedingscomplicaties.

2.3.2. Wat zegt de deskundige?

Antwoord op vraag uit publiek: Vermoedelijk geen verschil tussen de verschillende vitamine K-antagonisten, zowel betreffende doeltreffendheid als veiligheid, zolang de INR dezelfde is.

Bewijs uit RCT's:

Warfarine, een vitamine K-antagonist (VKA) reduceert het risico van CVA bij patiënten met VKF met ongeveer twee derde vergeleken met **placebo** (door 'intention-to-treat'). Tussen *primaire preventiestudies* rapporteerde een Cochrane review (n= 2.313) (Aguilar 2005b) van vijf studies een statistisch significante daling voor alle CVA (OR 0,39; 95% BI 0,26-0,59) en ischemische CVA (OR 0,34; 95% BI 0,23-0,52) en overlijden (OR 0,69; 95% BI 0,50-0,94).

Warfarine versus acetylsalicylzuur:

Acht gerandomiseerde onderzoeken, waaraan 9.598 patiënten deelnamen, onderzochten warfarine in aangepaste dosis versus acetylsalicylzuur (in doseringen van 75 tot 325 mg/dag) bij patiënten met VKF patiënten zonder doorgemaakte CVA of TIA. De gemiddelde totale follow-up was 1,9 jaar/deelnemer. Orale antistollingsmiddelen werden geassocieerd met een lager risico van alle soorten CVA (OR 0,68, 95% BI 0,54 tot 0,85), ischemische CVA (OR 0,53, 95% BI 0,41 tot 0,68) en systemische embolie (OR 0,48, 95% BI 0,25 tot 0,90). Invaliderende of fatale CVA's (OR 0,71, 95% BI 0,59 tot 1,04) en myocardinfarct (OR 0,69, 95% BI 0,47 tot 1,01) werden in aanzienlijke mate maar niet significant gereduceerd met orale anticoagulantia. Vasculaire sterfte (OR 0,93, 95% BI 0,75 tot 1,15) en overlijden ongeacht de oorzaak (OR 0,99, 95% BI 0,83 tot 1,18) waren vergelijkbaar met deze behandelingen. Intracranieële bloedingen (OR 1,98, 95% BI 1,20 tot 3,28) namen toe bij een behandeling met orale antistollingsmiddelen. Bovendien zijn deze ramingen over het algemeen consistent met de indirecte vergelijkingen van beide regimes versus controle.

Warfarine versus acetylsalicylzuur + clopidogrel:

Een andere studie (ACTIVE W) vergeleek 6.706 patiënten die in aanmerking kwamen voor orale anticoagulantia met ofwel een combinatie van clopidogrel (75 mg/dag) plus acetylsalicylzuur (75 tot 100 mg/dag), ofwel warfarine in aangepaste dosis. Er moet worden opgemerkt dat de meeste proefpersonen (77%) orale anticoagulantia namen vóór de studie. De studie werd voortijdig stopgezet toen een tussentijdse analyse uitwees dat clopidogrel plus acetylsalicylzuur geassocieerd werd met hogere percentages van events (RR van 1,44 [1,18 –1,76]). Hoewel de percentages voor ernstige bloedingen vergelijkbaar waren voor de twee groepen, was het percentage ICH iets hoger in de warfarinegroep. Hogere percentages stopzetting van warfarine en een slechte INR-controle werden opgemerkt bij patiënten die vóór de studie geen orale anticoagulantia namen, factoren die er misschien toe hebben bijgedragen tot de observatie dat warfarine minder gunstig leek in deze subgroep (RR 1,27 [0,85–1,89]).

2.3.3. Wat besluit de jury?

De verschillende in België beschikbare anti-vitamine K behandelingen (acenocoumarol=Sintrom®, fenprocoumon=Marcoumar®, warfarine=Marevan®) werden in studies onderling niet vergeleken. Het verschil tussen de producten zit in de halfwaardetijd.

Vitamine K-antagonist	T1/2	Einde werking
Warfarine	Gemiddeld 40 u	3 tot 5 dagen
Acenocoumarol	8 tot 11 u	2 dagen
Fenprocoumon	140-160 u volgens Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium, 4 tot 7 dagen volgens wetenschappelijke bijsluiter	7 tot 14 dagen

Alle beschikbare studies gebruikten warfarine.

Wel werd er onderzoek gedaan naar behandeling met verschillende dosissen en doel-INR: adjusted dose warfarine (INR 2-3) versus low-intensity of mini-dosis warfarine (doel-INR wisselend; 1,1-1,6, 1,2-1,5 of 1,5-2,0 of vaste dosis van 1,25 mg/dag). Soms werd deze lagere dosis ook gecombineerd met een wisselende dosis acetylsalicylzuur (75, 300 of 325 mg).

Bij patiënten zonder voorgeschiedenis van CVA, met VKF en hoog risico op CVA:

Ten opzichte van placebo reduceren vitamine K-antagonisten significant het risico op beroerte (Hart 1999; Segal 2006; Lip 2006), maar er zijn significant meer majeure bloedingen. (Lip 2006). (GRADE A)

Anticoagulantia in standaarddosis werden vergeleken met anticoagulantia in lage dosis (doel-INR 1,2-1,5) in combinatie met 325 mg acetylsalicylzuur per dag. In de combinatiegroep zag men meer CVA's en systeemembolen, en er was geen verschil in majeure bloedingen (SPAF 3 1996). (GRADE C)

Bij lage dosis warfarine (1,25 mg/d of INR 1,2-1,5) alleen, zijn er meer trombo-embolieën (CVA, hartinfarct en systemische embolen) en is er geen significant verschil in bloedingsrisico (Perret-Guillaume 2004). Er is geen verschil betreffende voorkomen van beroertes. De gebruikte studies zijn echter klinisch heterogeen (met soms concomitant gebruik van acetylsalicylzuur) en "underpowered". Drie ervan werden bovendien vroegtijdig gestopt. (GRADE C)

Enkel bij één kleine, "underpowerde" studie met patiënten ouder dan 75 jaar, werd er geen significant verschil gezien bij het voorkomen van trombo-embolen en majeure bloedingen in de lagergedoseerde groep (doel-INR 1,5-2,0) (Pengo 2010) (GRADE B).

Bij vergelijking tussen anti-vitamine K behandelingen en plaatjesremmers (Active W 2006), zag men dat de orale anticoagulantia superieur waren voor het voorkomen van cardiovasculaire events, waaronder ook ischemisch en hemorragisch CVA, en dat er bovendien meer (totale) bloedingen waren. Er was geen verschil tussen ernstige en intracranieële bloedingen in beide groepen (GRADE B).

Bij patiënten met VKF en laag tot matig risico op CVA:

De review van Aguilar 2005b toonde t.o.v. placebo een significante reductie in beroertes, met een significant gedaalde mortaliteit. De majeure en intracranieële bloedingen nemen niet significant toe. (GRADE B) Bij een subgroepanalyse van deze studie, in de groep van laag risico, was het verschil in jaarlijkse beroerte-rate echter niet verschillend. (Atrial Fibrillation Investigators 1994) (GRADE C).

In vergelijking met acetylsalicylzuur in lage dosis (< 300 mg/dag) reduceert warfarine significant het risico op beroerte. Er is geen significant verschil wanneer de dosis acetylsalicylzuur verhoogd wordt tot meer dan 300 mg per dag (Owen 2010) (GRADE C).

Er werd geen verschil gezien in incidentie van CVA of TIA indien conventionele dosis warfarine werd vergeleken met een lage dosis plus acetylsalicylzuur, maar wel meer bloedingen in de combinatiegroep (Edvardsson 2003) (GRADE B).

De jury **besluit** dat in de hoog risico groep het gebruik van vitamine K-antagonisten het risico op ischemische beroerte verlaagt, met een verhoogd risico op bloedingen, dat weliswaar niet opweegt tegen de voordelen. In de groep met laag tot matig risico is de evidentie zwakker, maar het risico op bloedingen lijkt ook lager te zijn.

De jury raadt het gebruik van lagergedoseerde anti-vitamine K behandelingen, al dan niet in combinatie met acetylsalicylzuur, in deze indicatie niet aan, noch in de groep van laag tot matig, noch in die met hoog risico. (sterke aanbeveling).

In de hoog risico groep is de combinatie acetylsalicylzuur + clopidogrel minder effectief en minder veilig dan warfarine. In de groep met laag tot matig risico is er volgens de evidentie geen significant verschil tussen acetylsalicylzuur > 300 mg/dag en warfarine betreffende de preventie van beroerte.

Vitamine K-antagonisten worden aangeraden bij patiënten met een CHADS₂-score ≥ 2 , tenzij er contra-indicaties, problemen van therapietrouw, comorbiditeit, polymedicatie zijn of er een sterk verhoogd risico is op bloeding. (GRADE A) (sterke aanbeveling).

Vitamine K-antagonisten kunnen overwogen worden bij patiënten met een CHADS₂-score = 1, tenzij er contra-indicaties, problemen van therapietrouw, comorbiditeit, polymedicatie zijn of er een sterk verhoogd risico is op bloeding (GRADE B) (sterke aanbeveling).

2.4. Wat is de (vergelijkende) doeltreffendheid en veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia?

2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.4.1.1. Richtlijnen

European Society of Cardiology (2010)

Antitrombotisch management

“Dabigatran kan beschouwd worden als een alternatief voor VKA-therapie in aangepaste dosis.”

Canadian Cardiovascular Society (2011)

Antitrombotisch management

“Wanneer orale anticoagulantia-therapie geïndiceerd is, moeten de meeste patiënten bij voorkeur dabigatran krijgen i.p.v. warfarine. Over het algemeen is de dosis DABIGATRAN 150mg oraal tweemaal per dag te verkiezen boven een dosis van 110mg oraal tweemaal per dag.”(Voorwaardelijke aanbeveling, High quality of evidence).

American College of Chest Physicians (2012)

Antitrombotisch management

“Wanneer we orale anticoagulatie aanbevelen of voorstellen, dan gaat het hier eerder om dabigatran 150 mg tweemaal per dag dan om vit K-antagonist therapie in aangepaste dosis” (Grade 2B)

2.4.1.2. Studies

2.4.1.2.1. Doeltreffendheid van de nieuwe orale antistollingsmiddelen bij VKF zonder voorgeschiedenis van CVA/TIA

Apixaban

In een studie van zwakke methodologische kwaliteit (AVERROES; Connolly 2011), bij patiënten met minstens 1 risicofactor (CHADS₂ gemiddelde: 2) die niet in aanmerking kwamen voor een behandeling met vitamine K-antagonisten, bleek apixaban (2,5 mg/dag) superieur aan acetylsalicylzuur (81-324 mg/dag) bij het significant reduceren van de incidentie van ischemische CVA (-1,9%) en fatale of invaliderende CVA (-1,3%). Er was geen significant verschil wat betreft totale mortaliteit en myocardinfarct, hemorragische CVA en bloedingen.

In een studie van goede kwaliteit (ARISTOTLE; Granger 2011), bij patiënten met een CHADS₂-score ≥1 (gemiddeld 2,1), bleek apixaban (2,5 mg/dag) superieur aan warfarine (INR 2-3) voor het significant verminderen van de gecombineerde incidentie van ischemische CVA en systemische embolie (-0,33%), ischemische CVA (-0,32%) en totale mortaliteit (-0,42%). Het optreden van myocardinfarct werd niet significant beïnvloed. Daarentegen werd een significante daling vastgesteld van hemorragische CVA (-0,2%) en van bloedingen (-7,7%) maar zonder reductie van gastro-intestinale bloedingen.

Dabigatran

In een studie van gemiddelde kwaliteit (RE-LY; Connolly 2009), bij patiënten met een CHADS₂-score ≥ 1 (gemiddeld: 2,1) was dabigatran (2 x 110 mg/dag) niet inferieur aan warfarine (INR 2-3) voor de gecombineerde incidentie van ischemische CVA en systemische embolie, totale mortaliteit en myocardinfarct. Daarentegen vermindert het geneesmiddel significant de incidentie van hemorragisch CVA (-0,26%), intracranieële bloedingen (-0,51%) en bloedingen met risico van mortaliteit (-0,58%), kleine en grotere bloedingen (-3,53%) maar niet van gastro-intestinale bloedingen. Dyspepsie kwam significant meer voor met dabigatran dan met warfarine (+ 6%).

In een studie van matige kwaliteit (RE-LY; Connolly 2009), bij patiënten met CHADS₂-score ≥ 1 (gemiddeld: 2,1) bleek dabigatran (2 x 150 mg/dag) superieur aan warfarine (INR 2-3) voor de gecombineerde incidentie van CVA en systemische embolie (-0,58%), ischemische CVA (-0,28%) en totale mortaliteit (-0,49%). Het geneesmiddel vermindert significant de incidentie van hemorragische CVA (-0,28%), intracranieële bloeding (-0,44%) en bloedingen met risico van mortaliteit (-0,35%). Daarentegen stijgt de incidentie van bloedingen van het spijsverteringsstelsel significant (+0,49%). Daarnaast stijgt de incidentie van myocardinfarct significant (+0,21%) door het geneesmiddel. Dyspepsie komt significant veel vaker voor met dabigatran als met warfarine (+ 5%).

In een studie van hoge kwaliteit (RE-LY; Connolly 2009), bij patiënten met een CHADS₂-score gelijk aan of hoger dan 1 (gemiddeld: 2,1) bleek dabigatran (2 x 150 mg/dag) superieur aan dabigatran (2 x 110 mg/dag) voor de gecombineerde incidentie van CVA en systemische embolie (-0,42%) en ischemische CVA (-0,42%). Nochtans is de incidentie van hemorragische CVA, totale mortaliteit en myocardinfarct niet verschillend. Bovendien verhoogt dabigatran (2 x 150 mg/dag) de incidentie van ernstige en minder ernstige bloedingen (+1,8%) en van gastro-intestinale bloedingen (+0,39%).

Rivaroxaban

In een studie van matige kwaliteit (ROCKET AF; Patel 2011), bij patiënten met een CHADS₂-score ≥ 2 (gemiddeld: 3,5), bleek rivaroxaban (15-20 mg/dag) niet superieur aan warfarine (INR 2-3) voor de gecombineerde incidentie van CVA en systemische embolie, totale mortaliteit en myocardinfarct. Daarentegen vermindert het significant de incidentie van hemorragische CVA (-0,18%), intracranieële bloedingen (-0,2%) en fatale bloedingen (-0,3%) maar verhoogt significant de incidentie van gastro-intestinale bloedingen (+1%).

2.4.1.2.2. Veiligheid van de nieuwe orale antistollingsmiddelen bij VKF zonder voorgeschiedenis van CVA/TIA

Vitamine K-antagonisten zijn de referentie-antistollingsmiddelen, maar ze hebben veel ongewenste bijwerkingen. Bloeding is de voornaamste complicatie met een incidentie van 2% per jaar voor ernstige bloeding. De andere complicaties zijn allergische reacties (erg zelden), uricosurie (enkele gevallen gemeld) en huidnecrose (uitzonderlijk, maar wel ernstig). Tevens moeten we ook een vaatverwijdend effect onthouden, evenals leverproblemen, en, bij zwangere vrouwen, teratogene effecten, een risico op miskraam en perinatale bloeding. (Meyler's Side effects of Drugs 2006). Aanpassing van de dosis noodzaakt een regelmatige biologische follow-up (INR) want heel wat factoren kunnen het antistollingseffect wijzigen.

De nieuwe orale antistollingsmiddelen omvatten apixaban, dabigatran en rivaroxaban. Een van de voordelen van deze geneesmiddelen is dat men het antistollingseffect niet moet controleren. Er is echter geen enkel antidotum beschikbaar om een excessief antistollend effect tegen te gaan.

Apixaban verhoogt het risico van bloeding, anemie en ecchymose (1-10% van de ongewenste effecten). Het risico van gastro-intestinale bloedingen is minder frequent (1-0,1%). In de ARISTOTLE-studie was het percentage bloedingen 18% per jaar. Dit risico stijgt nog bij het gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur. Apixaban wordt afgeraden bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 15 mL/minuut) en bij dialyse-patiënten. Het is gecontra-indiceerd in geval van ernstige leverproblemen. Het geneesmiddel wordt afgeraden onder de 18 jaar en tijdens zwangerschap en borstvoeding. Het kan nog worden gebruikt na de leeftijd van 65 jaar. In geval van een lichaamsgewicht onder 50 kg of boven 120 kg is de blootstelling respectievelijk 30% superieur en 30% inferieur. (European Medicines Agency 2012, Granger 2011)

Dabigatran verhoogt het risico van bloeding hetgeen optrad bij ongeveer 14% van de patiënten met ernstige bloedingen in minder dan 2% van de gevallen, epistaxis (neusbloeding) en bloeding van het spijsverteringsstelsel in 1 tot 10% van de gevallen. Buikpijn, diarree en misselijkheid komen vaak voor en meer dan met warfarine. Geen enkele leverafwijking werd beschreven maar nauwlettend toezicht is geboden (FDA). Vergeleken met de andere antitrombotica werd een toegenomen risico van myocardinfarct opgemerkt in een recente meta-analyse (Uchino 2012). Gevallen van hypersensibiliteit, angio-oedeem en anafylactische reacties werden vastgesteld bij minder dan 0,1% van de patiënten. (RE-LY; Connolly 2009). Het geneesmiddel is gecontra-indiceerd in geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 mL/minuut) en de nierfunctie moet worden gemeten vóór de behandeling en gecontroleerd tijdens de behandeling. Het is niet aanbevolen om het product te gebruiken tijdens zwangerschap en borstvoeding en voor personen jonger dan 18 jaar. Het antistollingseffect kan in de courante praktijk niet worden beoordeeld en er is geen antidotum. (BCFI FOLIA 2011, Chevalier 2012, European Medicines Agency 2012, US FDA 2012, Uchino 2012, Rédaction Prescrire 2012, RE-LY; Connolly 2009).

Rivaroxaban kan klinisch ernstige bloedingen veroorzaken bij ongeveer 15% van de patiënten (ROCKET AF; Patel 2011) onder de vorm van neusbloedingen, bloedingen van het spijsverteringsstelsel en de urinewegen en hematomen. De leverfunctie moet worden gecontroleerd aangezien een toename van de leverenzymen mogelijk is. Misselijkheid, koorts en oedemen worden vastgesteld bij 1 tot 10% van de patiënten. Minder frequent kunnen duizeligheid, hypotensie, transitproblemen, zwakte, pijn in de ledematen en een toename van de alveesklierenzymen voorkomen. In uitzonderlijke gevallen werden bewustzijnsverlies, dermatitis en eczeem vastgesteld. Het geneesmiddel is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding, bij actieve bloedingen of in geval van een verhoogd risico van bloeding en in geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 mL/minuut). Een aanpassing van de dosering wordt aangeraden wanneer de creatinineklaring < 50 mL/minuut is. Er bestaat geen antidotum. (BCFI FOLIA 2011, European Medicines Agency 2012, ROCKET AF; Patel 2011)

2.4.2. Wat zegt de deskundige?

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe anticoagulantia?

Bewijs uit RCT's: drie nieuwe anticoagulantia werden geëvalueerd in grootschalige fase 3 gerandomiseerde gecontroleerde studies bij patiënten met VKF. Hieronder vindt u een overzicht van de bevindingen:

	RE-LY			AVERROES			ARISTOTLE			ROCKET AF		
	Dabigatran 150mg BD %/yr (n)	Warfarin INR 2-3 %/yr (n)	RR (95% CI) P-value	Apixaban 5mg BD %/yr (n)	Aspirin 81-324mg OD %/yr (n)	HR (95% CI) P-value	Apixaban 5mg BD %/yr (n)	Warfarin INR 2-3 %/yr (n)	HR (95% CI) P-value	Rivaroxaban 20mg OD %/yr (n)	Warfarin INR 2-3 %/yr (n)	HR (95% CI) P-value
CVA of systemische embolie	1.11 (134)	1.71 (202)	0.65 (0.52-0.81) P=<0.001	1.6 (51)	3.7 (113)	0.45 (0.32-0.62) P<0.001	1.27 (212)	1.60 (265)	0.79 (0.66-0.95) p<0.001 NI P=0.01	2.1 (269)	2.4 (306)	0.88 (0.75-1.03) P<0.001 NI P=0.12
Ernstige bloeding	3.32 (399)	3.57 (421)	0.93 (0.81-1.07) P=0.32	1.4 (44)	1.2 (39)	1.13 (0.74-1.75) P=0.57	2.13 (327)	3.09 (462)	0.69 (0.60-0.80) P<0.001	3.6 (395)	3.4 (386)	1.04 (0.90-1.20) P=0.58
ICH	0.30 (36)	0.74 (87)	0.40 (0.27-0.60) P<0.001	0.4 (13)	0.4 (11)	0.85 (0.38-1.90) P=0.69	0.24 (40)	0.47 (78)	0.51 (0.35-0.75) P<0.001	0.5 (55)	0.7 (84)	0.67 (0.47-0.93) P=0.02

De beslissing om een behandeling met anticoagulantia, bloedplaatjesaggregatieremmers of om geen antitrombotische therapie voor te schrijven, is gebaseerd op een beoordeling van de concurrerende risico's van ischemische CVA en systemische embolie versus het risico van ernstige bloeding (vooral intracerebrale bloeding die de meest gevreesde en ernstige hemorragische complicatie is). Bij personen die kandidaat zijn voor een behandeling met orale anticoagulantia is de belangrijkste overweging de keuze van het middel. Voor de drie nieuwe producten die geëvalueerd werden in fase 3-studies werd aangetoond dat ze non-inferieur waren t.o.v. warfarine voor de preventie van alle soorten CVA en dat ze allen geassocieerd worden met een lager risico van ICH (vergeleken met warfarine). Daarnaast was dabigatran (hogere dosis) superieur aan warfarine (INR 2-3) voor de preventie van alle soorten CVA en ischemische CVA (intention-to-treat) en apixaban is superieur aan warfarine voor de preventie van alle CVA (intention-to-treat) terwijl rivaroxaban superieur was aan warfarine voor de preventie van alle CVA in een on-treatment analyse. Daarom, op basis van exclusieve aandacht voor de werkzaamheid en veiligheid op het vlak van CVA, vormen de nieuwe anticoagulantia een vooruitgang voor de preventie van CVA bij patiënten met VKF. De belangrijkste beperking is echter de kostprijs, en het probleem van de marge van superieure werkzaamheid de kosten van de geneesmiddelen rechtvaardigt (andere problemen zijn o.m. de kosten van warfarine management en de kosten van suboptimaal warfarine management). De ACCP-richtlijn 'suggereert' het gebruik van dabigatran (150 mg tweemaal per dag) eerder dan dat ze het 'aanbevelen', wat het enige nieuwe antistollingsmiddel was dat op het moment van de richtlijn was goedgekeurd voor deze indicatie. Dabigatran werd geassocieerd met een niet significante toename van myocardinfarct in RELY, hoewel het absolute risico laag was. De veiligheid op lange termijn en het optimaal management van ernstige bloeding bij patiënten die nieuwe anticoagulantia krijgen moeten nog worden bepaald.

De belangrijkste nood heeft betrekking op patiënten die niet geschikt zijn of die niet bereid zijn om warfarine te gebruiken en dan vooral personen met een onregelmatige antistollingscontrole. Onregelmatige antistollingscontrole verhoogt het risico van ischemische CVA en ernstige bloeding. Daarom zijn de populaties met VKF voor wie warfarine onveilig of ongeschikt is, en die een verhoogd risico van ischemisch CVA hebben, de populaties die prioritair moeten worden behandeld met de nieuwe anticoagulantia. Voor patiënten met een stabiele antistollingscontrole met warfarine (waarvoor een minder frequente INR-controle noodzakelijk is) is het daarentegen onzeker of het overschakelen op een nieuw antistollingsmiddel geïndiceerd is (en dit is dus een populatie die minder prioritair is wat het gebruik van de nieuwe antistollingsmiddelen betreft). In deze laatste populatie worden de optimale voordelen van warfarine ervaren. In de routine klinische praktijk kan de kwaliteit van antistollingscontrole voor warfarine inferieur zijn aan die gerapporteerd in de fase 3-studies van de nieuwe antistollingsmiddelen. In dergelijke omstandigheden kunnen de voordelen van de nieuwe antistollingsmiddelen groter zijn. In België zal daarom altijd de kwaliteit van de warfarinecontrole in de algemene praktijk in overweging worden genomen.

Over het algemeen is de preventieve strategie voor primaire en secundaire preventie hetzelfde. Bij alle patiënten met een recente TIA of CVA zal het risico van een nieuw CVA voldoende hoog zijn om een behandeling met orale anticoagulantia te rechtvaardigen, tenzij er een dwingende contra-indicatie bestaat (bijv. intracerebrale bloeding). Uit de enige grote studie in een secundaire preventiepopulatie (EAFT 1993) blijkt dat de relatieve risicoreductie door warfarine in een secundaire preventiepopulatie consistent is met de werkzaamheid ervan in een primaire preventiepopulatie (waar de meeste studies werden uitgevoerd). Aangezien patiënten met een recent ischemisch CVA en TIA echter een hoog absoluut risico lopen van een nieuw CVA, is de absolute risicoreductie groter. Dit werd ook gemeld voor de nieuwe anticoagulantia (apixaban; Diener 2012), waar het relatieve risico van apixaban t.a.v. acetylsalicylzuur consistent is voor primaire en secundaire preventie, maar de absolute risicoreductie is groter in de secundaire preventiepopulatie.

De optimale timing voor het introduceren van orale anticoagulantia is onzeker (voor zowel warfarine, als voor nieuwe anticoagulantia) en hangt meestal af van de grootte van het infarct en het vermogen om terug orale middelen in te nemen.

2.4.3. Wat besluit de jury?

Patiënten met VKF en met risico van CVA en systemische embolie ($CHA_2DS_2VASc \geq 1$) zijn kandidaten voor orale behandeling met antistollingsmiddelen behoudens contra-indicaties.

Aangetoond werd dat de drie nieuwe middelen (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) non-inferieur waren aan warfarine voor de preventie van alle CVA en dat ze allemaal geassocieerd worden met een lager risico van ICH (vergeleken met warfarine). Daarnaast was dabigatran (hogere dosis) superieur aan warfarine (INR 2-3) voor de preventie van alle CVA en ischemisch CVA (intention-to-treat) en apixaban is superieur aan warfarine voor de preventie van alle CVA (intention-to-treat) terwijl rivaroxaban superieur was aan warfarine voor de preventie van alle CVA's in een on-treatment analyse. Net zoals warfarine zijn de nieuwe anticoagulantia actief in primaire en in secundaire preventie en vooral in geval van recent CVA waar er een hoog risico van recidief bestaat.

Op basis van de huidige studies, wat betreft werkzaamheid en veiligheid en gemak van toediening, betekenen de nieuwe orale antistollingsmiddelen een vooruitgang in termen van preventie van CVA en perifere embolie bij patiënten die lijden aan VKF. Nochtans, indien patiënten met VKF goed stabiel zijn met warfarine, is er op dit moment geen enkele indicatie om over te schakelen op een nieuw oraal antistollingsmiddel (sterke aanbeveling). Als het onmogelijk blijkt te zijn om de INR onder controle te houden bij een patiënt, dan zijn de nieuwe orale antistollingsmiddelen een alternatief voor warfarine (sterke aanbeveling).

De problemen met betrekking tot de nieuwe orale antistollingsmiddelen zijn de bloedingen en de gastro-intestinale last (vooral met dabigatran). Met moet rekening houden met de mogelijke toename van de incidentie van myocardinfarct en acuut coronair syndroom met dabigatran. Ook moet rekening worden gehouden met de invloed van de nierfunctie op de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen, de mogelijke medicamenteuze interacties (hoewel veel zwakker dan met warfarine), de onmogelijkheid om de mate van antistolling te controleren en het ontbreken van een antidotum.

Tenslotte moet bij de keuze van deze geneesmiddelen rekening worden gehouden met de verhouding kosten/effectiviteit.

2.5. Welke preventieve therapeutische strategie wordt best aanbevolen?

2.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.5.1.1. Richtlijnen

European Society of Cardiology

CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2: orale anticoagulantia (INR 2-3) of dabigatran of clopidogrel + acetylsalicylzuur
CHA₂DS₂-VASc score = 1: orale anticoagulantia (voorkeur) of acetylsalicylzuur (75-325 mg) of dabigatran of clopidogrel + acetylsalicylzuur
CHA₂DS₂-VASc score = 0: niets (voorkeur) of acetylsalicylzuur (75-325 mg)
NB: geen graad van aanbeveling voor dabigatran en clopidogrel + acetylsalicylzuur

European Stroke Organization

Patiënten > 75 of met risicofactoren (hypertensie, diabetes, kunstmatige hartkleppen, linkerventrikeldisfunctie: orale anticoagulantia (INR 2-3) (voorkeur) anders acetylsalicylzuur.
Patiënten 65-75 zonder risicofactoren: acetylsalicylzuur of orale anticoagulantia (INR 2-3)
Patiënten < 65 zonder risicofactoren: acetylsalicylzuur

Canadian Cardiovascular Society

CHADS₂ = 2: orale anticoagulantia of dabigatran (voorkeur maar onder voorwaarden)
CHADS₂ = 1: orale anticoagulantia of dabigatran, zo niet acetylsalicylzuur.
CHADS₂ = 0: acetylsalicylzuur (75-325 mg) of niets (jonge patiënt zonder risicofactoren).

American College of Cardiology Foundation/American Heart Association

Patiënten < 60 zonder hart-longaandoeningen: niets.

Patiënten zonder risicofactoren: acetylsalicylzuur (81-325 mg).

Patiënten met 1 matige risicofactor: acetylsalicylzuur of warfarine (INR 2-3).

Patiënten met 1 verhoogde risicofactor of > 1 risicofactor: warfarine (INR 2-3).

American College of Chest Physicians

CHADS₂ = 2: dabigatran eerder dan warfarine (eerder dan niets of acetylsalicylzuur of clopidogrel + acetylsalicylzuur).

CHADS₂ = 1: dabigatran eerder dan warfarine (eerder dan niets of acetylsalicylzuur of clopidogrel + acetylsalicylzuur).

CHADS₂ = 0: niets (voorkeur) of acetylsalicylzuur (eerder dan orale anticoagulantia of clopidogrel + acetylsalicylzuur).

BESLUITEN

Patiënten met 1 belangrijke risicofactor (doorgemaakte CVA of TIA, hartklepaandoening, leeftijd ≥75) of 2 minder belangrijke risicofactoren (diabetes, hypertensie, vrouwelijk, hartfalen,...) moeten orale vitamine K-antagonisten krijgen (INR 2-3, (geen hartklepaandoening)).

Patiënten met 1 minder belangrijke risicofactor moeten ofwel orale vitamine K-antagonisten of acetylsalicylzuur (75-325 mg) krijgen, met een voorkeur in de meeste richtlijnen voor vitamine K-antagonisten.

Patiënten zonder risicofactoren komen in aanmerking voor ofwel acetylsalicylzuur ofwel geen antitrombotische behandeling, met een voorkeur in sommige richtlijnen voor geen antitrombotische behandeling.

Dabigatran (2 x 150 mg) wordt beschouwd als een alternatief in de Europese richtlijn en krijgt de voorkeur in de Amerikaanse en Canadese richtlijn.

2.5.1.2. Studies

2.5.1.2.1. Na CVA/TIA d.w.z. CHADS₂(-VASc) ≥ 2

Orale anticoagulantia versus anti-aggregantia (EAFT 1993, Morocutti 1997)

Orale anticoagulantia zijn statistisch significant beter dan anti-aggregantia in het voorkomen van ernstige vasculaire aandoeningen zoals dood door vaatstoornissen, nieuwe beroerte, hartinfarct of systemische embolen bij patiënten met VKF die al een CVA of TIA doormaakten. Orale anticoagulantia verminderen significant het risico op recidief CVA's ten opzichte van anti-aggregantia. (GRADE B)

Er bestaat significant minder kans op ernstige extracraniële bloedingen onder behandeling van anti-aggregantia in vergelijking met orale anticoagulantia. Voor het aantal intracraniële bloedingen is het verschil tussen beide behandelingsgroepen niet statistisch significant.

Opmerking van de jury: er bestaat blijkbaar geen enkele studie met bloedplaatjesaggregatieremmers na CVA/TIA bij patiënten met VKF.

2.5.1.2.2. Zonder CVA/TIA

2.5.1.2.2.1. Patiënten met hoog risico

Warfarine (INR 2-3) versus clopidogrel 75 mg/dag + acetylsalicylzuur 75-100 mg/dag (ACTIVE-W 2006)

Orale anticoagulantia (streefwaarde INR 2-3) werden vergeleken met de associatie van clopidogrel 75 mg/dag en acetylsalicylzuur 75-100 mg/dag bij patiënten met VKF en verhoogd risico van CVA (CHADS score gemiddeld 2). Orale anticoagulantia bleken superieur aan anti-aggregantia voor het voorkomen van cardiovasculaire events, waaronder ook ischemisch en hemorragisch CVA. De mortaliteit en de incidentie van AMI werden niet significant beïnvloed.
(GRADE B)

Bij patiënten behandeld met anti-aggregantia werd een hogere totale incidentie van bloeding vastgesteld. Het aantal ernstige en intracranieële bloedingen was niet significant verschillend tussen beide groepen.

Apixaban 2 x 5 mg/dag versus acetylsalicylzuur (81-324 mg/dag) (Connolly 2011, AVERROES)

Deze studie van lage kwaliteit toont dat bij patiënten met VKF die niet in aanmerking kwamen voor een behandeling met vitamine K-antagonisten, apixaban werkzamer is dan acetylsalicylzuur. Apixaban is werkzamer op het gecombineerd eindpunt CVA en systemisch embolus (HR 0,45), op het eindpunt ischemisch CVA (HR 0,37) en op het eindpunt invaliderend of fataal CVA (HR 0,43). Op het eindpunt hemorragisch CVA en mortaliteit is er geen statistisch significant verschil. Op het vlak van veiligheid (bloedingen) zijn er geen verschillen aangetoond.
(GRADE C)

Ongewenste effecten: er wordt geen statistische toets gerapporteerd.

Apixaban 2 x 5 mg/dag versus warfarine (INR 2-3) (Granger 2011, ARISTOTLE)

Deze studie van goede kwaliteit toont een voordeel aan van apixaban 2 keer 5 mg vergeleken met warfarine (INR 2-3) op het vlak van werkzaamheid en veiligheid. Op het gecombineerd primair eindpunt CVA (ischemisch of hemorragisch) en systemisch embolus is apixaban werkzamer dan warfarine met een hazard ratio van 0,79. Het aantal ischemische CVA's, hemorragische CVA's en overlijdens is statistisch significant lager in de apixabangroep. Er is geen verschil in aantal myocardinfarcten. Op het vlak van veiligheid scoort apixaban ook beter: minder totale, intracranieële en majeure bloedingen. Geen verschil in aantal gastro-intestinale bloedingen. De onderzochte populatie bestond voor 34% uit patiënten met een CHADS₂-score van 1. Perorale anticoagulantia zijn voornamelijk geïndiceerd vanaf een CHADS₂-score van 2.
(GRADE B)

Ongewenste effecten: er wordt geen statistische toets gerapporteerd.

Dabigatran 2 x 110 mg/dag versus warfarine (INR 2-3) (Connolly 2009)

Deze studie van matige kwaliteit toont aan dat dabigatran 2 x 110 mg/dag niet inferieur is aan warfarine op het gecombineerd eindpunt CVA (ischemisch en hemorragisch) en systemisch embolus. Op het eindpunt hemorragische CVA's is dabigatran 2 x 110 mg superieur aan warfarine (RR 0,31). Op de eindpunten ischemische CVA's en mortaliteit is aangetoond dat dabigatran 2 x 110 mg niet inferieur is aan warfarine.
Dabigatran 2 x 110 mg leidt niet tot meer myocardinfarcten.

Op het vlak van bloedingen zijn er met dabigatran 2 x 110 mg significant minder intracranieële (RR 0,31) en levensbedreigende bloedingen (RR 0,68). Ook het aantal majeure of mineure bloedingen (RR 0,78) en het aantal mineure bloedingen (RR 0,79) zijn lager met dabigatran 110 mg. Wat gastro-intestinale bloedingen betreft is er geen statistisch significant verschil.
(GRADE B)

Dabigatran 2 x 110 mg geeft vergeleken met warfarine meer aanleiding tot dyspepsie.

Dabigatran 2 x 150 mg/dag versus warfarine (INR 2-3) (Connolly 2009)

Deze studie van matige kwaliteit toont aan dat dabigatran 2 x 150 mg/dag superieur is aan warfarine op het gecombineerd eindpunt CVA (ischemisch en hemorragisch) en systemisch embolus (NNT= 172 gedurende 2 jaar). Dit wordt voornamelijk gerealiseerd door een vermindering in aantal hemorragische CVA's (RR 0,26). Ook op het eindpunt ischemische of niet gespecificeerde CVA's is aangetoond dat dabigatran 2 x 150 mg net significant superieur is aan warfarine (RR 0,76). Op het eindpunt mortaliteit is er geen significant verschil.

Levensbedreigende bloedingen komen minder voor in de dabigatran 2 x 150 mg-groep (RR 0,81). Gastro-intestinale bloedingen komen daarentegen meer voor (RR 1,50). Ook het aantal myocardinfarcten ligt hoger in de dabigatran 2 x 150 mg groep (RR 1,38).
(GRADE B)

Dabigatran 2 x 150 mg geeft vergeleken met warfarine meer aanleiding tot dyspepsie.

Rivaroxaban 15-20 mg/dag versus warfarine (INR 2-3) (Patel 2011, ROCKET AF)

Deze studie toont aan dat rivaroxaban niet inferieur is aan warfarine voor de preventie van CVA en systemisch embolus bij patiënten met VKF en een CHADS₂-score ≥ 2 . Rivaroxaban geeft geen significante daling in aantal ischemische CVA's, wel in aantal hemorragische CVA's (HR 0,59). Mortaliteit en aantal myocardinfarcten verschillen niet significant.

Op het vlak van veiligheid geeft rivaroxaban minder aanleiding tot intracranieële (0,5% versus 0,7%, NNT 246) en fatale bloedingen (0,2% versus 0,5%, NNT 254). In de rivaroxabangroep komen daarentegen meer gastro-intestinale bloedingen voor (3,2% versus 2,2%, NNH 101). Ook zijn er meer dalingen in het hemoglobine van meer dan 2g/dL (2,8% versus 2,3%, NNH 138) en vaker nood aan transfusie (1,6% versus 1,3%, NNH 207).
(GRADE B)

Er wordt vaker epistaxis en hematurie gerapporteerd met rivaroxaban vergeleken met warfarine.

2.5.1.2.2.2. Patiënten met laag tot matig risico

Acetylsalicylzuur versus warfarine (meta-analyse Owen 2010: Petersen 1989, ATAFS 2006, Mant 2007, Hellemons 1999, Gullov 1998, SPAF 2 1994)

Bij patiënten met chronische VKF zonder voorgeschiedenis van CVA of TIA reduceert warfarine significant het risico op beroertes in vergelijking met acetylsalicylzuur in een lage dosis (minder dan 300 mg per dag). Die statistische significantie verdwijnt wanneer de dosis acetylsalicylzuur verhoogd wordt tot meer dan 300 mg per dag.

Op vlak van mortaliteit werd geen significant verschil gerapporteerd tussen de behandeling met acetylsalicylzuur of orale anticoagulantia.
(GRADE C)

In bovenstaande meta-analyse uit 2010 worden de ongewenste effecten van orale anticoagulantia en acetylsalicylzuur niet besproken.

Warfarine vaste lage dosis (1,25 mg/dag) + acetylsalicylzuur 75 mg/dag versus geen antistolling (Edvardsson 2003)

De associatie van laaggedoseerd warfarine plus acetylsalicylzuur 75 mg/dag werd vergeleken met controle bij personen met VKF en laag tot matig risico van CVA ($\leq 4\%$ /jaar). Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen beide groepen.
(GRADE B)

Bij patiënten behandeld met de associatie van warfarine aan lage dosis plus acetylsalicylzuur aan 75 mg per dag traden significant vaker bloedingen op. De auteurs van deze studie berekenden dat met actieve behandeling 18 CVA's konden voorkomen worden, maar dit ten koste van 15 bloedingen die behandeling behoefden.

2.5.1.3. Clinical Evidence (Clinical Evidence. Stroke: secondary prevention)

2.5.1.3.1. Na CVA/TIA d.w.z. CHADS₂(-VASc) ≥ 2

- 1) Bij personen met VKF verminderen orale anticoagulantia het risico van CVA bij personen met een doorgemaakt CVA of TIA. Aanbeveling: Beneficial
- 2) Bij personen met VKF weten we niet of acetylsalicylzuur het risico van CVA vermindert bij personen met een doorgemaakt CVA of TIA. Aanbeveling: unknown effectiveness
- 3) Conventioneel intensiteit warfarine vergeleken met andere behandelingen/combinaties met bloedplaatjesaggregatieremmers. We weten niet of conventioneel intensiteit warfarine effectiever is bij het voorkomen van recidief CVA bij personen met VKF en een doorgemaakt ischemisch CVA of TIA (Very low quality of evidence).
 - Warfarine (doel INR 2.0–3.5) versus indobufen (niet beschikbaar in België):
 - Geen significant verschil in het percentage recidief CVA tussen behandelingen.
 - Het absolute risico van intracraniale bloedingen steeg van 0,1% per jaar met controle tot 0,3% per jaar met warfarine, maar het verschil was niet significant. Meer gebruikelijk > 75 jaar, INR groter dan 3, schommelende INR's, en ongecontroleerde hypertensie.
 - GRADE: Very low quality of evidence
 - Clopidogrel (75 mg/dag) plus acetylsalicylzuur (75–100 mg/dag) versus vitamine K-antagonist in aangepaste dosis:
 - Duidelijk bewijs van de superioriteit van behandeling met orale anticoagulantia voor het primaire eindpunt (eerste optreden van CVA, systemische embolie niet van het centrale zenuwstelsel, MI, of vasculaire sterfte).
 - Geen significant verschil in ernstige of fatale bloedingen tussen clopidogrel plus acetylsalicylzuur vergeleken met orale anticoagulantia, hoewel het aantal kleine en totale bloedingen significant hoger was met clopidogrel plus acetylsalicylzuur.
 - GRADE: high quality of evidence
 - Warfarine versus acetylsalicylzuur:
 - Het klinisch bewijs uit de review was onvoldoende om warfarine en acetylsalicylzuur met elkaar te vergelijken maar de systematische review voor de NICE-richtlijn concludeerde dat anticoagulatie met warfarine erg gunstig was voor de preventie van recidief CVA voor personen met doorgemaakt CVA en TIA met VKF, in vergelijking met zowel placebo als acetylsalicylzuur
- 4) Conventioneel-intensiteit warfarine vergeleken met andere anticoagulantia. We weten niet of conventioneel-intensiteit warfarine doeltreffender is bij het voorkomen van CVA bij personen met VKF en doorgemaakte CVA of TIA (Low quality of evidence).
 - Warfarine » (INR 2.0-3.0) versus ximelagatran.
 - Geen significant verschil in CVA in één RCT.
 - Geen significant verschil tussen groepen in het aantal personen die minstens één primaire event hadden (alle CVA en systemische embolie) in één andere RCT.
 - Geen significant verschil in grote extracerebrale bloedingen tussen warfarine en ximelagatran, meer kleinere bloedingen met de warfarine groep dan met ximelagatran in de tweede RCT.
 - Ximelagatran werd wereldwijd vrijwillig teruggetrokken omwille van het verhoogde risico van leverschade.
 - GRADE: low quality of evidence

2.5.1.3.2. Zonder CVA/TIA

2.5.1.3.2.1. Patiënten met hoog risico

Bij mensen met VKF reduceren orale anticoagulantia het risico van CVA bij personen zonder doorgemaakt CVA of TIA die een hoog risico lopen van CVA of TIA. Aanbeveling: Beneficial

Bij personen met VKF is het onwaarschijnlijk dat acetylsalicylzuur doeltreffend zou zijn bij personen zonder doorgemaakt CVA of TIA die een hoog risico lopen van CVA of TIA. Aanbeveling: Unlikely to be beneficial

- A) *Warfarine in aangepaste dosis vergeleken met laaggedoseerd warfarine + acetylsalicylzuur:* Warfarine in aangepaste dosis lijkt doeltreffender te zijn bij het verminderen van vasculaire sterfte, invaliderend CVA, en ischemisch CVA bij personen met minstens één trombotische risicofactor (Moderate quality of evidence).
- B) *Warfarine in aangepaste dosis vergeleken met acetylsalicylzuur:* Warfarine in aangepaste dosis zou doeltreffender zijn bij het verminderen van CVA bij personen met een hoog risico van CVA (Low quality of evidence).
- C) *Vit. K-antagonist in aangepaste dosis gebruikt in het land vergeleken met clopidogrel + acetylsalicylzuur:* Warfarine in aangepaste dosis is doeltreffender bij het verminderen van een samengesteld eindpunt van eerste optreden van CVA, systemische embolie niet van het centraal zenuwstelsel, MI, of vasculaire sterfte bij personen met atriumfibrillatie met een of meer risicofactoren voor CVA (High quality of evidence).
- D) *Fluindione vergeleken met fluindione + acetylsalicylzuur of een andere bloedplaatjesaggregatieremmer:* Fluindione zou minder doeltreffend zijn bij het verminderen van een samengesteld eindpunt van vasculaire sterfte, TIA, en niet-fataal CVA bij personen met VKF en met een hoog tot matig risico van CVA (Low quality of evidence).
- E) *Warfarine in aangepaste dosis vergeleken met andere anticoagulantia:* Warfarine in aangepaste dosis en ximelagatran lijken even doeltreffend bij het voorkomen van ischemisch CVA of systemische embolie, maar ximelagatran verhoogt het risico van leverschade (Moderate quality of evidence).
- F) *Acetylsalicylzuur vergeleken met warfarine in aangepaste dosis:* acetylsalicylzuur zou minder doeltreffend zijn bij het verminderen van CVA bij personen met een hoog risico van CVA (Low quality of evidence).
- G) *Behandelingen/combinaties met bloedplaatjesaggregatieremmers vergeleken met warfarine in aangepaste dosis (idem C):* Behandelingen/combinaties met bloedplaatjesaggregatieremmers zijn minder doeltreffend bij het verminderen van een samengesteld eindpunt van eerste optreden van CVA, systemische embolie niet van het centrale zenuwstelsel, MI, of vasculaire sterfte bij personen met VKF met één of meer risicofactoren voor CVA (High quality of evidence).
- H) *Orale anticoagulantia + acetylsalicylzuur of andere bloedplaatjesaggregatieremmers vergeleken met orale anticoagulantia anders dan warfarine (idem D):* Orale anticoagulantia plus acetylsalicylzuur of andere bloedplaatjesaggregatieremmers kunnen doeltreffender zijn bij het verminderen van een samengesteld eindpunt van vasculaire sterfte, TIA, en niet-fataal CVA bij personen met VKF en met een hoog tot matig risico van CVA (Low quality of evidence).
- I) *Laaggedoseerd warfarine + acetylsalicylzuur vergeleken met warfarine in aangepaste dosis:* Laaggedoseerd warfarine plus acetylsalicylzuur lijkt minder doeltreffend bij het verminderen van vasculaire sterfte, invaliderend CVA, en ischemisch CVA bij personen met minstens één trombotische risicofactor (congestief hartfalen of procentuele verkorting van 25% of minder van de interne diameter van de linker ventrikel, doorgemaakte trombo-embolie, systolische bloeddruk hoger dan 60 mmHg bij inschrijving in studie, of van het vrouwelijke geslacht en ouder dan 75 jaar) na 1,1 jaar (Moderate quality of evidence).

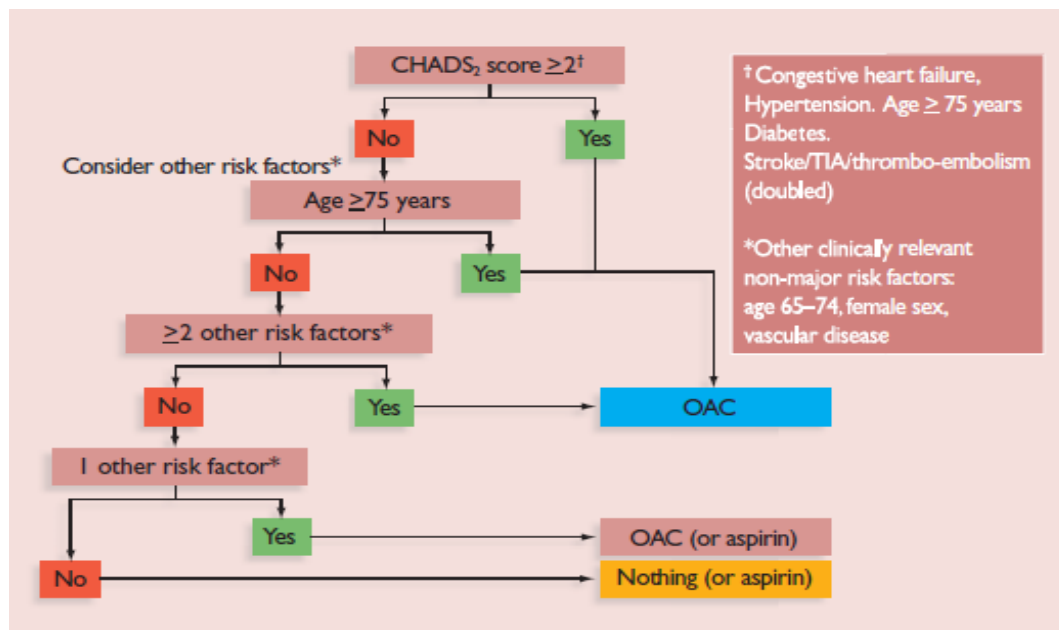
2.5.1.3.2.2. Patiënten met laag tot matig risico

Bij personen met VKF weten we niet of warfarine doeltreffend is bij personen zonder doorgemaakt CVA of TIA en die een laag risico hebben van CVA of TIA. Aanbeveling: Unknown effectiveness

Bij personen met VKF weten we niet of acetylsalicylzuur het risico vermindert van CVA bij personen zonder doorgemaakt CVA of TIA en die een laag risico hebben van CVA of TIA. Aanbeveling: Unknown effectiveness

2.5.2. Wat zegt de deskundige?

De European Society of Cardiology beseft dat de meeste klinici gebruik maken van de CHADS₂ en bezigt een gebruiksvriendelijke benadering, gebaseerd op de CHA₂DS₂VASc (zie afbeelding). Ze biedt een eenvoudige stapsgewijze aanpak van de besluitvorming voor een behandeling met antitrombotica.



De deskundige beveelt de nieuwe anticoagulantia aan voor patiënten die geen warfarine kunnen of willen nemen, vooral voor hen bij wie de INR onvoldoende gecontroleerd wordt (weinig stabiele INR, onregelmatige controles), met uitzondering van patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie of kunstmatige hartkleppen.

De deskundige beveelt aan om warfarine te behouden bij patiënten die een stabiele controle hebben met warfarine.

Wat betreft patiënten die geen orale anticoagulantia kunnen nemen, beveelt de deskundige aan om acetylsalicylzuur te combineren met clopidogrel eerder dan acetylsalicylzuur in monotherapie te gebruiken.

2.5.3. Wat besluit de jury?

2.5.3.1. CHADS₂ ≥ 2 of CHA₂DS₂-VASc ≥ 2

Orale anticoagulatie is absoluut noodzakelijk (sterke aanbeveling).

De beschikbare studies met betrekking tot warfarine en het gebruik ervan tonen al vele jaren dat warfarine doeltreffend is. De ongewenste bijwerkingen zijn goed gekend. Het is het eerstekeuzemiddel (sterke aanbeveling). Opmerking: acenocoumarol en fenprocoumon worden eveneens gebruikt sinds vele jaren maar hierover bestaan onvoldoende studies.

Op basis van de huidige studies, wat betreft werkzaamheid en veiligheid en gemak van toediening, betekenen de nieuwe orale antistollingsmiddelen een vooruitgang in termen van preventie van CVA en perifere embolie bij patiënten die lijden aan VKF. Nochtans, indien patiënten met VKF goed stabiel zijn met warfarine, is er op dit moment geen enkele indicatie om over te schakelen op een nieuw oraal antistollingsmiddel (sterke aanbeveling). Als het onmogelijk blijkt te zijn om de INR onder controle te houden bij een patiënt, dan zijn de nieuwe orale antistollingsmiddelen een alternatief voor warfarine (sterke aanbeveling).

Wanneer orale anticoagulantia (oude en nieuwe) niet kunnen worden gebruikt, kunnen bloedplaatjesaggregatieremmers worden gebruikt (zwakke aanbeveling)

Acetylsalicylzuur (75-325 mg/dag of 125 mg/2 dagen) vermindert significant de gecombineerde cardiovasculaire evaluatiecriteria (CVA + myocardinfarct + vasculaire sterfte) bij alle patiënten met VKF. (Cf. Conclusie 2.2).

De combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel is iets doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen, maar geeft een verhoogd risico op bloedingen (GRADE B); waardoor deze combinatie niet wordt aanbevolen.

2.5.3.2. CHADS₂ = 1 of CHA₂DS₂-VASc = 1

Orale anticoagulatie wordt aanbevolen (sterke aanbeveling).

De beschikbare studies met betrekking tot warfarine en het gebruik ervan tonen al vele jaren dat warfarine doeltreffend is. De ongewenste bijwerkingen zijn goed gekend. Het is het eerstekeuzemiddel (sterke aanbeveling). Opmerking: acenocoumarol en fenprocoumon worden eveneens gebruikt sinds vele jaren maar hierover bestaan onvoldoende studies.

Op basis van de huidige studies, wat betreft werkzaamheid en veiligheid en gemak van toediening, betekenen de nieuwe orale antistollingsmiddelen een vooruitgang in termen van preventie van CVA en perifere embolie bij patiënten die lijden aan VKF. Nochtans, indien patiënten met VKF goed stabiel zijn met warfarine, is er op dit moment geen enkele indicatie om over te schakelen op een nieuw oraal antistollingsmiddel (sterke aanbeveling). Als het onmogelijk blijkt te zijn om de INR onder controle te houden bij een patiënt, dan zijn de nieuwe orale antistollingsmiddelen een alternatief voor warfarine (sterke aanbeveling).

Wanneer orale anticoagulantia (oude en nieuwe) niet kunnen worden gebruikt, kunnen bloedplaatjesaggregatieremmers worden gebruikt (zwakke aanbeveling)

Acetylsalicylzuur (75-325 mg/dag of 125 mg/2 dagen) reduceert significant de combinatie van de cardiovasculaire eindpunten (CVA + myocardinfarct + overlijden door vasculair lijden) bij alle patiënten met VKF. (Cf. Conclusie 2.2).

De combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel is iets doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen, maar geeft een verhoogd risico op bloedingen, (GRADE B) waardoor deze combinatie niet wordt aanbevolen.

2.5.3.3. CHADS₂ = 0 of CHA₂DS₂-VASc = 0

In functie van het profiel van de patiënt acetylsalicylzuur geven, of niets geven (zwakke aanbeveling).

Er is geen indicatie voor orale anticoagulantia of andere bloedplaatjesaggregatieremmers (sterke aanbeveling).

2.6. Zijn de gevalideerde interventies dezelfde na een ischemische CVA/TIA?

2.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.6.1.1. Richtlijnen

Er werd geen enkel gegeven gevonden in de richtlijnen.

2.6.1.2. Studies

2.6.1.2.1. Orale anticoagulantia versus placebo (Saxena 2004, EAFT 1993, VA-SPINAF 1992)

Bij patiënten met VKF en voorgeschiedenis van TIA/CVA leidt behandeling met orale anticoagulantia in aangepaste dosis tot een verlaging van de incidentie van recidief CVA en van het totale aantal cardiovasculaire events. Behandeling van 1.000 patiënten gedurende een jaar kan 90 cardiovasculaire events, waaronder voornamelijk CVA, voorkomen.
(GRADE A)

Vergeleken met controle, hebben patiënten behandeld met orale anticoagulantia een grotere kans op een majeure intracranieële bloeding. Behandeling van 1.000 patiënten gedurende een jaar leidt tot 21 extra majeure hersenbloedingen, vergeleken met geen behandeling.

2.6.1.2.2. Warfarine in standaarddosis versus low-intensity of minidosis warfarine (RCT, Yamaguchi 2000)

Opmerking van de jury: enkel Japanse patiënten!!

In een kleine studie bij patiënten met VKF en voorgeschiedenis van ischemisch CVA werd geen significant verschil gevonden tussen warfarine in standaarddosis en lage dosis wat betreft het optreden van recidief ischemisch CVA. Andere eindpunten werden niet gerapporteerd.
(GRADE C)

In de groep behandeld met warfarine in standaarddosis was er een significant hogere incidentie van majeure bloedingen. Om deze reden werd de studie voortijdig stopgezet.

2.6.1.2.3. Orale anticoagulantia versus anti-aggregantia (acetylsalicylzuur 300 mg/dag en Indobufen 200 mg 2x/dag – in België niet beschikbaar) (Cochrane meta-analysis 2011 van EAFT 1993 en Morocutti 1997)

Orale anticoagulantia zijn statistisch significant beter dan anti-aggregantia in het voorkomen van ernstige vasculaire aandoeningen zoals dood door vaatstoornissen, nieuwe beroerte, hartinfarct of systemische embolen bij patiënten met VKF die al een CVA of TIA doormaakten. Orale anticoagulantia verminderen significant het risico op recidief CVA's ten opzicht van anti-aggregantia.
(GRADE B)

Er bestaat significant minder kans op ernstige extracranieële bloedingen onder behandeling van anti-aggregantia in vergelijking met orale anticoagulantia. Voor het aantal intracranieële bloedingen is het verschil tussen beide behandelingsgroepen niet statistisch significant.

2.6.1.2.4. Voorgedefinieerde subanalyse RE-LY (Diener 2010)

De effecten van dabigatran 110 mg en 150 mg tweemaal per dag bij patiënten met doorgemaakt CVA of TIA zijn consistent met die van andere patiënten in het RE-LY onderzoek, bij wie dabigatran leidde tot een vermindering van CVA of systemische embolie in vergelijking met warfarine, en dabigatran 110 mg was non-inferieur.

2.6.1.2.5. Voorgedefinieerde subanalyse AVERROES (Diener 2012)

Bij patiënten met een doorgemaakt CVA of TIA traden 2,39% CVA's of systemische embolieën per jaar op in de apixaban-groep, vergeleken met 9,16% per jaar in de acetylsalicylzuur-groep (hazard ratio is 0,29 met 95% betrouwbaarheidsinterval tussen 0,15 en 0,60). In personen zonder doorgemaakt CVA of TIA traden 1,68% events per jaar op in de apixaban-groep vergeleken met 3,06% per jaar in de acetylsalicylzuur-groep (hazard ratio is 0,51 met 95% betrouwbaarheidsinterval tussen 0,35 en 0,74). Ernstige bloeding kwam frequenter voor bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA dan bij patiënten zonder deze voorgeschiedenis (hazard ratio is 2,88 met 95% betrouwbaarheidsinterval tussen 1,77 en 4,55) maar het risico van dit voorval verschilde niet tussen de behandelingsgroepen. Bij patiënten met VKF is de werkzaamheid van apixaban vergelijkbaar met patiënten nu al dan niet een doorgemaakt CVA of TIA hadden. Aangezien personen met een doorgemaakt CVA of TIA een hoger risico van CVA hebben, zou het kunnen dat de absolute voordelen bij deze patiënten groter zijn.

2.6.1.2.6. ARISTOTLE (Granger 2011)

19% doorgemaakt CVA, TIA of systemische embolie, geen subanalyse in literatuurstudie.

2.6.1.2.7. ROCKET-AF (Patel 2011)

55% doorgemaakt CVA, systemische embolie of TIA, geen subanalyse in literatuurstudie.

2.6.1.3 Clinical evidence

2.6.1.3.1. Cardiovasculaire events

Warfarine in aangepaste dosis vergeleken met placebo

Warfarine in aangepaste dosis is doeltreffender bij het reduceren van het risico van CVA bij personen met VKF en doorgemaakt CVA of TIA (High quality of evidence).

Conventioneel-intensiteit warfarine vergeleken met laag-intensiteit of minidosis warfarine

We weten niet of conventioneel-intensiteit warfarine doeltreffender is bij het verminderen van het percentage ischemisch CVA na 1 jaar bij personen met VKF en ischemisch CVA binnen de laatste 6 maanden (Very low quality of evidence).

Conventioneel-intensiteit warfarine vergeleken met andere behandelingen/combinaties bloedplaatjesremmers

We weten niet of conventioneel-intensiteit warfarine doeltreffender is bij het voorkomen van recidief CVA bij personen met VKF en een doorgemaakt ischemisch CVA of TIA (Very low quality of evidence).

Conventioneel-intensiteit warfarine vergeleken met andere anticoagulantia

We weten niet of conventioneel-intensiteit warfarine doeltreffender is bij het voorkomen van CVA bij personen met VKF en doorgemaakt CVA of TIA (Low quality of evidence).

Opmerking

Het beste tijdstip om met antistollingstherapie te beginnen na een ischemisch CVA is onduidelijk. De review bood onvoldoende bewijs om warfarine te vergelijken met acetylsalicylzuur.

2.6.1.3.2. Voordelen

Warfarine in aangepaste dosis versus placebo of controle

We vonden één systematische review (onderzoeksdatum 1999; 1 RCT; (EAFT 1993) 439 personen met doorgemaakt CVA of TIA; zie opmerking hieronder) die warfarine in aangepaste dosis vergeleek met controle, en waarin personen zelf konden kiezen om acetylsalicylzuur te nemen (doel INR 2,9). (Hart 1999) Uit de RCT bleek dat warfarine in aangepaste dosis significant het risico van CVA reduceerde vergeleken met controle (20/225 [9%] met warfarine versus 50/214 [23%] met controle; ARR 14,5%, 95% BI 7,7% tot 21,3%; NNT 7, 95% BI 5 to 13). (EAFT 1993)

Conventioneel-intensiteit versus laag-intensiteit of minidosis warfarine

We vonden één RCT (115 personen met ischemisch CVA in de vorige 1–6 maanden). (Yamaguchi 2000) Hieruit bleek geen significant verschil tussen conventioneel-intensiteit warfarine (doel INR 2,2–3,5) en laag-intensiteit warfarine (INR streefwaarde 1,5–2,1) wat betreft het percentage ischemisch CVA na een gemiddelde follow-up van ongeveer 1 jaar (AR: 1/55 [1%] met conventioneel-intensiteit warfarine versus 2/60 [2%] met laag-intensiteit warfarine; P-waarde gemeld als niet significant). (Yamaguchi 2000) Dit resultaat kan te wijten zijn aan: onvoldoende “power”, voortijdige beëindiging van het onderzoek omwille van significant meer bloedingscomplicaties in de conventioneel-intensiteit antistollingsgroep (zie nadelen); tot het lage percentage ischemisch CVA dat werd vastgesteld in beide groepen in deze populatie werd mogelijks bijgedragen door de verschillende etniciteit t.o.v. de originele antistollingsonderzoekscohorten; of het vergelijkbare antistollingsbereik verkregen in de twee groepen (2,2 met conventioneel-intensiteit versus 1,9 met laag-intensiteit warfarine). (Morocutti 1997) De RCT werd voortijdig beëindigd omdat er significant meer bloedingscomplicaties optraden met conventioneel-intensiteit warfarine (zie nadelen en opmerkingen hieronder).

Warfarine in aangepaste dosis versus acetylsalicylzuur

We vonden één systematische review (onderzoeksdatum 1999), (Hart 1999) die één RCT (EAFT 1993) identificeerde die warfarine vergeleek met acetylsalicylzuur. Deze vergelijking was echter niet gerandomiseerd, en voldeed derhalve niet aan de inclusiecriteria voor deze review.

Conventioneel-intensiteit warfarine versus andere behandelingen/combinatie bloedplaatjesaggregatieremmers

We vonden één systematische review (Hart 1999) en één latere RCT. (Active W-study 2006) De systematische review (onderzoeksdatum 1999; 1 RCT; (Morocutti 1997) 916 personen binnen 15 dagen na begin van CVA) vergeleek warfarine (INR streefwaarde 2,0–3,5) versus indobufen. (Hart 1999) Hieruit bleek geen significant verschil in het percentage recidief CVA tussen behandelingen (5% met indobufen versus 4% met warfarine; ARR +1,0%, 95% BI –1,7% tot +3,7%). (Hart 1999) De latere RCT (6.706 personen met VKF plus één of meer risicofactoren voor CVA; 1020 personen [15%] met doorgemaakt CVA/TIA) beoordeelde of clopidogrel (75 mg/dag) plus acetylsalicylzuur (75–100 mg/dag) non inferior was aan orale antistollingstherapie in aangepaste dosis (INR streefwaarde 2–3; de vitamine-K-antagonist in gebruik in hun land) voor de preventie van vasculaire events. (Active W-study 2006) Het primaire samengestelde eindpunt was het eerste optreden van CVA, systemische embolie niet van het centraal zenuwstelsel, MI, of vasculaire sterfte. De RCT werd vroegtijdig stopgezet omwille van duidelijk bewijs van de superioriteit van de orale antistollingsbehandeling vergeleken met clopidogrel plus acetylsalicylzuur voor het primaire eindpunt (risico: 5,60% per jaar met clopidogrel plus acetylsalicylzuur versus 3,93% per jaar met orale antistollingstherapie; RR 1,44, 95% BI 1,18 tot 1,76; P = 0,0003). Er werden echter geen afzonderlijke resultaten gerapporteerd over de subgroep van personen met doorgemaakt CVA of TIA. (Active W-study 2006)

2.6.1.3.3. Nadelen

Het belangrijkste risico geassocieerd met antistollingsmiddelen en bloedplaatjesaggregatieremmers was bloeding. De eerste systematische review beoordeelde het risico van bloeding bij personen met VKF met of zonder doorgemaakt CVA of TIA. (Hart 1999) Hieruit bleek dat het absolute risico van intracranieële bloeding steeg van 0,1% per jaar met controle tot 0,3% per jaar met warfarine, maar het verschil was niet significant. (Hart 1999) De absolute risico's waren drie keer hoger bij personen die al eerder bloedingen hadden. Zowel bloeding als hemorragisch CVA kwamen meer voor bij personen ouder dan 75 jaar. Het risico van overlijden na een ernstige bloeding bedroeg 13% tot 33%, en het risico van latere morbiditeit bij personen die een ernstige bloeding overleefden, was 15%. Het risico van bloeding was geassocieerd met een INR hoger dan 3, schommelende INR's, en ongecontroleerde hypertensie. In een overzicht waarin oudere personen met variabele risicofactoren voor CVA werden beoordeeld, was het absolute risico voor ernstige bloeding 1,0% voor placebo, 1,0% voor acetylsalicylzuur, en 1,3% voor warfarine. (Atrial Fibrillation Investigators 1994)

In een andere systematische review (onderzoeksdatum niet gerapporteerd; 2 RCT's), traden meer ernstige extracranieële bloedingen op met antistollingsbehandeling dan met placebo (ARI 4,9%, 95% BI 1,6% tot 8,2%; RR 6,2, 95% BI 1,4 tot 27,1; NNH 20, 95% BI 12 tot 63). (Saxena 2006a) De studies hadden onvoldoende "power" om het percentage intracranieële bloeding op te sporen (er traden er geen op). In een derde systematische review (onderzoeksdatum niet gerapporteerd) waarin antistollingsmiddelen werden vergeleken met bloedplaatjesaggregatieremmers, traden meer ernstige extracranieële bloedingen op met antistollingsmiddelen (ARI 4,9%, 95% BI 1,6% tot 8,2%; RR 6,4, 95% BI 1,5 tot 28,1; NNH 20, 95% BI 12 tot 63). (Saxena 2006b) De studies hadden onvoldoende "power" om het percentage intracranieële bloedingen op te sporen (in 1 RCT had geen enkele van de personen met antistollingsmiddel en 1 persoon met acetylsalicylzuur een intracranieële bloeding). In de systematische review van orale antistollingsmiddelen versus placebo bij laagrisicopersonen was het aantal intracranieële bloedingen klein, met een niet significante stijging in de behandelingsgroep (5 in de behandelingsgroep versus 2 in de controlegroep). (Aguilar 2005b)

Eén systematische review (onderzoeksdatum 1999) vond geen bewijs dat warfarine het risico van ernstige bloeding significant verhoogde vergeleken met placebo bij personen zonder doorgemaakt TIA of CVA (5 RCT's; 2.415 personen: ARI voor ernstige bloeding warfarine versus placebo +0,8%, 95% BI -1,3% tot +2,9%). (Segal 2006) Wanneer echter personen met een doorgemaakt CVA of TIA werden opgenomen, dan verhoogde warfarine significant het aantal ernstige bloedingen (6 RCT's: ARI voor warfarine versus placebo 1,3%, 95% BI 0,4% tot 2,2%; NNH 77, 95% BI 45 tot 250). De systematische review vond geen bewijs van een verschil in ernstige bloeding tussen warfarine en acetylsalicylzuur, warfarine en eender welke andere bloedplaatjesaggregatieremmer, warfarine en laaggedoseerd warfarine plus acetylsalicylzuur, en laagmoleculairgewicht heparine en placebo. Mogelijk had de review onvoldoende "power" om een klinisch belangrijk verschil op te sporen. (Segal 2006) Uit één RCT (115 personen) bleek dat conventioneel-intensiteit warfarine ernstige bloedingscomplicaties significant verhoogde in vergelijking met laag-intensiteit warfarine na ongeveer 1 jaar (6/55 [11%] met conventioneel-intensiteit versus 0/60 [0%] met laag-intensiteit warfarine; P = 0,01). (Yamaguchi 2000)

Conventioneel-intensiteit warfarine versus andere behandelingen/combinaties met bloedplaatjesaggregatieremmers

De navolgende RCT vond geen significant verschil in ernstige of fatale bloedingen tussen clopidogrel plus acetylsalicylzuur vergeleken met orale anticoagulantia, hoewel het aantal kleinere en totale bloedingen significant hoger was met clopidogrel plus acetylsalicylzuur (ernstige of fatale bloedingen: RR 1,10, 95% BI 0,83 tot 1,45; P = 0,53; kleine bloedingen: RR 1,23, 95% BI 1,09 tot 1,39; totale bloedingen: RR 1,21, 95% BI 1,08 tot 1,35). (Active W-study 2006)

Opmerking

We vonden één systematische review (onderzoeksdatum 2005; 5 primaire studies, 2 meta-analyses), (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006) die deel uitmaakt van de richtlijnen van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) inzake management van VKF (<http://guidance.nice.org.uk/CG36>), maar er werd geen meta-analyse uitgevoerd. De systematische review voor de NICE-richtlijn concludeerde dat antistolling met warfarine een sterk gunstig effect had bij de preventie van recidief CVA voor personen met doorgemaakt CVA en TIA met VKF, indien

vergeleken met zowel placebo als acetylsalicylzuur. (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006)

Klinische richtlijn: Timing van anticoagulatie

Het beste tijdstip om met de antistollingstherapie te starten na een ischemisch CVA is onduidelijk, maar acetylsalicylzuur vermindert het risico van recidief CVA bij deze personen, met of zonder VKF, wat suggereert dat het redelijk is om acetylsalicylzuur te gebruiken totdat het als veilig wordt beschouwd om met orale anticoagulantia te starten. (Chen 2000)

2.6.2. Wat zegt de deskundige?

Warfarine versus placebo: Bewijs voor *secundaire preventie* (EAFT 1993) rapporteerde een vergelijkbare risicoreductie voor warfarine vergeleken met controle, het risico van alle CVA verminderde van 12% tot 4% per jaar (HR 0,34; 95% BI 0,20-0,57) zonder toename van ICH in dat onderzoek (versus controle). EAFT richtte zich op een INR streefwaarde van 2,5-4,0.

Over het algemeen is de preventieve strategie voor primaire en secundaire preventie hetzelfde. Bij alle patiënten met een recente TIA of CVA zal het risico van een nieuw CVA voldoende hoog zijn om een behandeling met orale anticoagulantia te rechtvaardigen, tenzij er een dwingende contra-indicatie bestaat (bijv. intracerebrale bloeding). Uit de enige grote studie in een secundaire preventiepopulatie (EAFT 1993) blijkt dat de relatieve risicoreductie door warfarine in een secundaire preventiepopulatie consistent is met de werkzaamheid ervan in een primaire preventiepopulatie (waar de meeste studies werden uitgevoerd). Aangezien patiënten met een recent ischemisch CVA en TIA echter een hoog absoluut risico lopen van een nieuw CVA, is de absolute risicoreductie groter. De optimale timing voor het introduceren van orale anticoagulantia is onzeker (voor zowel warfarine, als voor nieuwe anticoagulantia) en hangt meestal af van de grootte van het infarct en het vermogen om terug orale middelen in te nemen.

Vraag uit het publiek: hoelang moet men wachten na een CVA om orale anticoagulatie op te starten?

Antwoord van Prof. O'Donnell:

- Na TIA en negatieve beeldvorming: onmiddellijk opstarten.
- Na mineure stroke: 3 à 5 dagen wachten.
- Na grote beroerte: tot 2 weken wachten.

2.6.3. Wat besluit de jury?

Na een doorgemaakt CVA of TIA (CHADS₂≥2) verminderen vitamine K-antagonisten in standaarddosering (met doel INR 2-3) t.o.v. placebo de kans op recidief CVA en totaal aantal cardiovasculaire events. Voor 1.000 patiënten die gedurende 1 jaar behandeld worden, worden 90 events voorkomen (Saxena 2003). Hierbij verhoogt echter eveneens het risico op intracraniale en extracraniale bloedingen, met per 1.000 behandelde patiënten, per jaar 21 majeure hersenbloedingen extra (Saxena 2003). (GRADE A).

Ten opzichte van anti-aggregantia (acetylsalicylzuur 300 mg/dag en indobufen), is er na een CVA een duidelijk voordeel voor vitamine K-antagonisten door preventie van dood door vaatstoornissen, nieuwe beroertes, hartinfarcten of systemische embolen (Cochrane meta-analyse 2011: SIFA Morocutti 1997). (GRADE B). Het risico op extracraniale bloedingen neemt significant toe (met een OR 5,16 (Cochrane 2011: EAFT 1993) en NNH 20 (Saxena, 2006a)), maar er is geen significant verschil betreffende intracraniale bloedingen (mogelijk ten gevolge van onvoldoende "power") (GRADE B).

Opmerking: indobufen is niet beschikbaar in België.

Uit vergelijking met acetylsalicylzuur + clopidogrel blijkt dat er significant meer vasculaire events (eerste stroke, systemisch embolus, MI of vasculaire dood) waren in de combinatiegroep t.o.v. warfarine. Het aantal ernstige of fatale bloedingen was niet verschillend, maar er waren meer mineure en totale bloedingen in de combinatiegroep. Er gebeurde echter geen subanalyse voor de groep ná CVA en de studie werd voortijdig gestopt. (Active W-study 2006) (GRADE C).

De rol voor lagergedoseerde anti-vitamine K behandelingen in deze setting is momenteel niet duidelijk. Er gebeurde slechts één RCT (Yamaguchi 2000), bij een kleine groep van Japanse patiënten. Deze studie was “underpowered” en werd bovendien vroegtijdig stopgezet. Het percentage recidief CVA was tevens erg laag, waarbij de etniciteit mogelijk een rol speelt. (GRADE C)

Voor de nieuwe orale anticoagulantia gebeurden er voorgedefinieerde subanalyses voor RE-LY (GRADE B) en AVERROES (GRADE A), waaruit blijkt dat het effect hetzelfde is voor dabigatran en apixaban in de setting van secundaire preventie. Subanalyses voor ROCKET-AF en ARISTOTLE zijn niet bijgevoegd in de literatuurstudie, maar onder de geïnccludeerde patiënten had in beide studies (en vooral ROCKET-AF) een aanzienlijk deel al een CVA, TIA of systeemembool doorgemaakt.

Patiënten die een voorgeschiedenis hebben van een CVA/TIA, hebben een CHADS₂-score ≥ 2 of CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 en behoren dus tot de groep patiënten met hoog risico. De jury besluit dat de strategie dezelfde moet zijn als in het geval van primaire preventie in deze hoog risico groep (sterke aanbeveling).

Het is onduidelijk hoe lang na een doorgemaakt CVA/TIA er dient gewacht te worden met het opstarten van orale anticoagulantia. We sluiten ons hier aan bij de aanbeveling van de deskundige: na TIA en negatieve beeldvorming: onmiddellijk opstarten, na mineure stroke: 3 à 5 dagen wachten, na grote beroerte: tot 2 weken wachten.

2.7. Zijn de gevalideerde interventies dezelfde na een hemorragische CVA?

2.7.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.7.1.1. Richtlijnen

Er is geen specifieke vermelding van de strategie na een intracranieële bloeding.

2.7.1.2. Studies

Er zijn geen studies opgenomen in de literatuurstudie die de strategie na een intracranieële bloeding bestudeerden.

2.7.2. Wat zegt de deskundige?

Na een intracerebrale bloeding is orale anticoagulatie gecontra-indiceerd op korte termijn. Bij patiënten met VKF met een voorgeschiedenis van intracerebrale bloeding, zijn er geen definitieve richtlijnen over de optimale benadering van antitrombotische therapie, en is een beoordeling door een specialist vereist. Factoren die de beslissing kunnen beïnvloeden hebben betrekking op de intracerebrale bloeding (bijv. duur vanaf event, oorzaak van het event en of de oorzaak omkeerbaar is of niet, locatie van de ICH) en het risico van ischemisch CVA. De superioriteit van nieuwe anticoagulantia over warfarine voor de incidentie van ICH is een mogelijk belangrijke overweging bij patiënten met doorgemaakt ICH en een dwingende indicatie voor orale anticoagulantia omwille van het hoge risico van ischemisch CVA.

2.7.3. Wat besluit de jury?

De jury merkt op dat er in de literatuurstudie geen studies opgenomen zijn die deze vraag beantwoorden. Het antwoord van de jury kan dus niet onderbouwd worden met evidentie. De jury sluit zich aan bij de algemene aanbevelingen van de expert:

Na een intracerebrale bloeding is orale anticoagulatie gecontra-indiceerd op korte termijn. Bij patiënten met VKF met een voorgeschiedenis van intracerebrale bloeding, zijn er geen definitieve richtlijnen over de optimale benadering van antitrombotische therapie, en is een beoordeling door een specialist vereist. Factoren die de beslissing kunnen beïnvloeden hebben betrekking op de

intracerebrale bloeding (bijv. duur vanaf event, oorzaak van het event en of de oorzaak omkeerbaar is of niet, locatie van de ICH) en het risico van ischemisch CVA. De superioriteit van nieuwe anticoagulantia over warfarine voor de incidentie van ICH is een mogelijk belangrijke overweging bij patiënten met doorgemaakt ICH en een dwingende indicatie voor orale anticoagulantia omwille van het hoge risico van ischemisch CVA.

3. Carotisstenose

Bij gedocumenteerde carotisstenose

Definities

European Society of Cardiology

De richtlijn dekt de behandeling van extracraniële aandoeningen van de arteria carotis en de wervelkolom.

De term carotisstenose verwijst naar een stenose van het extracraniële deel van de arteria carotis interna, en voor de graad van stenose worden de NASCET-criteria gebruikt.

Carotisstenose (vernauwde halsslagader) wordt beschouwd als symptomatisch in aanwezigheid van TIA of CVA die het overeenkomstige gebied trof binnen de vorige 6 maanden.

CBO

Carotisstenose wordt beschouwd als symptomatisch in aanwezigheid van TIA of CVA die het overeenkomstige gebied trof binnen de vorige 6 maanden.

Graad van stenose volgens de NASCET-criteria.

American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke

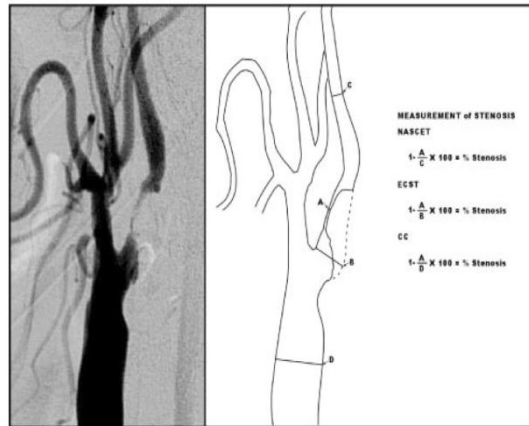
De term carotisstenose verwijst naar een stenose van het extracraniële deel van de arteria carotis interna, en voor de graad van stenose worden de NASCET-criteria gebruikt.

Carotisstenose (vernauwde halsslagader) wordt beschouwd als symptomatisch in aanwezigheid van TIA of CVA die het overeenkomstige gebied trof binnen de vorige 6 maanden.

European Stroke Organisation

Graad van stenose volgens de NASCET-criteria.

MEETMETHODE



Measurement of carotid stenosis using North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), European Carotid Surgery Trial (ECST), and Common Carotid (CC) methods. All 3 methods demonstrate a high degree of reproducibility overall. The NASCET method used most frequently in the United States is reliable but tends to underestimate the degree of stenosis. The NASCET ratio should not be applied if there is near-occlusion with reduction in the diameter of the cervical internal carotid artery beyond the stenosis. Such a reduction in the diameter of the internal carotid artery beyond the site of stenosis would consequently underestimate the severity of stenosis. CC and ECST methods grade the stenosis similarly and generally are in agreement. For atherosclerotic disease that narrows the carotid bulb, the percentage difference between NASCET and ECST increases. Carotid stenosis measured at ultrasound tends to correlate better with ECST and CC methods.^{23,26,29,186-188}

Difference between NASCET and ECST in measurement of internal carotid artery stenosis		
	NASCET	ECST
External carotid artery	30	65
Internal carotid artery	40	70
	50	75
	60	80
	70	85
	80	91
	90	97
Approximate equivalent degrees of internal carotid artery stenosis used in NASCET and ECST according to recent direct comparisons		
Common carotid artery	NASCET $\frac{A-B}{A}$	ECST $\frac{C-B}{C}$

Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. *Lancet*. 1998;351:1372-1373

Higashida RT, Meyers PM, Phatouros CC, Connors JJ, III, Barr JD, Sacks D, for the Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology.

Reporting standards for carotid artery angioplasty and stent placement. *Stroke*. 2004;35:e112-134

3.1. Asymptotisch (geen CVA, noch TIA)

- Welke zijn de argumenten om te kiezen voor een louter medicamenteuze behandeling of eerder een chirurgische (+ medicamenteuze) behandeling?
- Bestaan er in die indicatie bijzondere aandachtspunten voor de medicamenteuze behandeling versus de klassieke primaire cardiovasculaire preventie?

3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1.1. Richtlijnen

European Society of Cardiology

Medicamenteuze behandeling

Alle patiënten met carotisstenose moeten behandeld worden met langetermijn statinetherapie (Klasse 1, niveau C voor asymptomatische stenose).

Laaggedoseerd acetylsalicylzuur (of clopidogrel in geval van acetylsalicylzuur-intolerantie) moet worden toegediend aan alle patiënten met carotisstenose ongeacht de symptomen (Klasse 1, niveau B voor asymptomatische stenose).

Behandeling met twee bloedplaatjesaggregatieremmers met acetylsalicylzuur en clopidogrel is aanbevolen voor patiënten die een carotis angioplastie(k) en stenting (CAS) ondergaan.

Chirurgie

Asymptomatische carotisstenose:

Carotisstenose <60%: BMT (best medical treatment – beste medische therapie)

Carotisstenose 60-99%: revascularisatie + BMT moet worden overwogen indien levensverwachting >5 jaar, risico op perioperatief CVA en overlijdenspercentage <3% en gunstige anatomie. (2a, A)

Occluded carotid artery: BMT

CBO

Medicamenteuze behandeling

Geen specifieke aanbevelingen voor carotisstenose.

Chirurgie

Asymptomatische carotisstenose:

Bij een asymptomatische carotisstenose is endarterectomie (CEA) niet aangewezen.

Bij een asymptomatische carotisstenose van meer dan 70% bij mannen jonger dan 75 jaar, kan een carotisendarterectomie worden overwogen als het chirurgische risico van invaliderend CVA of overlijden lager is dan 3%. (Niveau 1, A1-A2)

American Heart Association/AmericanStroke Association Council on Stroke

Medicamenteuze behandeling

Patiënten met CVA of TIA die ingrepen ondergaan moeten ook worden behandeld met maximale medicamenteuze therapieën.

Chirurgie

Asymptomatische carotisstenose:

Geen aanbevelingen.

European Stroke Organisation

Medicamenteuze behandeling

Laaggedoseerd acetylsalicylzuur wordt aanbevolen voor patiënten met asymptomatische stenose van de arteria carotis interna >50% om hun risico van vasculaire events te verminderen (Klasse II, Niveau B)

Chirurgie

Asymptomatische carotisstenose:

Carotischirurgie wordt niet aanbevolen voor asymptomatische personen met aanzienlijke carotisstenose (NASCET 60-99%), behalve bij hen die een hoog risico van CVA hebben (Klasse I, Niveau C). Carotisangioplastiek, met of zonder stenting, wordt niet aanbevolen voor patiënten met asymptomatische carotisstenose (Klasse IV, GCP)

Conclusie Richtlijnen:

De meeste richtlijnen bevelen geen chirurgie aan voor asymptomatische carotisstenose. Alleen in het geval van een stenose van meer dan 70% bij mannen jonger dan 75 jaar en een gunstige anatomie kan een carotisendarterectomie worden overwogen als het chirurgisch risico van invaliderend CVA of overlijden lager is dan 3%.

Alle patiënten met symptomatische en asymptomatische carotisstenose zouden een langetermijn behandeling met bloedplaatjesaggregatiemmers moeten krijgen (laaggedoseerd acetylsalicylzuur) en statinetherapie (European Society of Cardiology).

3.1.1.2. Klinische studies

Heelkunde bovenop medicamenteuze behandeling versus medicamenteuze behandeling alleen

Carotisendarterectomie + medicatie versus medicatie alleen bij asymptomatische carotisstenose (meta-analyse Chambers 2005: ACAS 1995, Halliday 1994 (ACST), Hobson 1993 (VACS))

Bij patiënten met een asymptomatische carotisstenose (60-99%) vermindert carotisendarterectomie plus medicamenteuze behandeling het risico op een peri-operatief CVA of sterfte of een volgend CVA met 31% gedurende 3 jaar, vergeleken met medicamenteuze behandeling alleen. De resultaten na 10 jaar follow-up in één van de drie studies tonen voor het zelfde eindpunt een absolute risicoreductie van 4,6%; dit betekent een NNT van 22. Voor het eindpunt alle CVA's en sterfte is er geen significant verschil aangetoond.

De medicamenteuze behandeling tijdens de eerste jaren van deze studies was suboptimaal (antihypertensiva en statines) waardoor de resultaten niet volledig van toepassing zijn voor de huidige aanpak van carotisstenose. Deze resultaten moeten ook geïnterpreteerd worden rekening houdend met een operatief risico van minder dan 3% op CVA of sterfte.
(GRADE B)

Endovasculaire aanpak + medicatie versus medicatie alleen bij (a)symptomatische carotisstenose (Ederle 2009, CAVATAS)

Deze studie van zwakke kwaliteit toont geen meerwaarde van een endovasculaire ingreep (angioplastie met of zonder stenting) vergeleken met medicatie alleen bij patiënten die niet in aanmerking kwamen voor een carotisendarterectomie.
(GRADE C (very low))

3.1.1.3. Clinical Evidence

Optie carotisendartiërectomie bij personen met asymptomatische maar ernstige carotisstenose

Cardiovasculaire events

Vergeleken met medicamenteuze zorg zou carotisendarterectomie doeltreffender kunnen zijn bij het verminderen van perioperatief CVA, overlijden, en later ipsilateraal CVA bij personen met asymptomatische maar ernstige stenose (Moderate quality of evidence).

Opmerking

Het risico van CVA zonder chirurgie bij asymptomatische personen is relatief laag, en het voordeel van chirurgie is gering.

Voordelen

We vonden één systematische review (onderzoeksdatum 2004; 3 RCT's; 5.223 personen) die carotisendarterectomie voor asymptomatische carotisstenose beoordeelde (geen TIA van het carotisgebied of kleine CVA binnen de vorige paar maanden). (Chambers 2006) Uit de review bleek dat carotisendarterectomie het risico van perioperatief CVA, overlijden, of later ipsilateraal CVA over 3 tot 4 jaar verminderde vergeleken met medische behandeling alleen (103/2596 [4%] met endarterectomie versus 149/2627 [6%] met medische behandeling; RR 0,71, 95% BI 0,55 tot 0,90; zie opmerking hieronder).

Nadelen

Gezien de lage prevalentie van ernstige carotisstenose in de algemene populatie bestaat er bezorgdheid dat screening en chirurgische ingreep bij asymptomatische personen zou resulteren in meer CVA's dan eigenlijk worden vermeden. (Whitty 1998) De systematische review gaf geen informatie over bijwerkingen. (Chambers 2006) Casusreeksen rapporteerden dat het totale risico van overlijden na 30 dagen als een resultaat van carotisendarterectomie 1% was, en dat het risico van CVA of overlijden na 30 dagen als gevolg van chirurgie 3,8% was. (Rothwell 2004a)

Opmerking

Hoewel het risico van perioperatief CVA of overlijden door carotischirurgie voor personen met asymptomatische stenose lager lijkt te liggen dan bij personen met symptomatische stenose, is het risico van CVA of overlijden zonder chirurgie bij asymptomatische personen laag, en dus is het absolute voordeel van chirurgie klein; en voor de meeste mensen blijft de afweging tussen de risico's en de voordelen van chirurgie onduidelijk. (Chambers 2006) Uit een subgroepanalyse van gegevens van twee RCT's die endarterectomie vergeleken met medische behandeling bij personen met asymptomatische carotisstenose bleek dat, na een gemiddelde opvolging van 2 tot 3 jaar de voordelen van chirurgie voor CVA groter zouden kunnen zijn bij mannen dan bij vrouwen (CVA bij mannen: 69/1565 [4%] met chirurgie versus 38/1570 [2%] met medische behandeling; OR 0,49, 95% BI 0,36 tot 0,66; CVA bij vrouwen: 46/820 [5,6%] met chirurgie versus 48/824 [5,8%] met medische behandeling; OR 0,96, 95% BI 0,63 tot 1,45). (Rothwell 2004b)

Er is momenteel geen bewijs voor voordeel bij vrouwen na 5 jaar. (Rothwell 2004b)

Aanbeveling: likely to be beneficial

3.1.2. Wat zegt de deskundige?

Opmerking van de jury: de richtlijn van de American Heart Association is ge-updated in 2011 (Brott 2011) en bevatten geactualiseerde aanbevelingen rond de interventionele behandeling van carotisstenose (carotid angioplasty and stenting, CAS). De updated versie wordt mee in rekening gebracht.

Samengevat en met betrekking tot "**Beste medische therapie**" (BMT) kunnen in het geval van asymptomatisch carotisstenose volgende aanbevelingen worden gemaakt:

Er zijn geen redenen om af te wijken van de klassieke cardiovasculaire risicopreventie in deze populatie. Klassieke cardiovasculaire risicopreventie moet gericht zijn op het verlagen van de bloeddruk tot onder 140/90 mmHg (bijgewerkte richtlijn, Klasse I Niveau van bewijs: A), LDL cholesterolniveaus tot onder 100 mg/dL (Klasse IIa, Niveau van bewijs B) en bevatten ook de aanbeveling om te stoppen met roken (klasse I, Niveau van bewijs B).

Op basis van de resultaten van deze onderzoeken (SAPPHIRE 2008, CREST (Brott 2010)), de bijgewerkte gezamenlijke richtlijnen van de American Heart Association en NICE en met betrekking tot de **interventionele behandeling** van carotisstenose kunnen volgende aanbevelingen worden gedaan:

Idealiter zou een gezondheidszorgteam, waaronder een interventionele radioloog of een neuroradioloog, een vaatchirurg, en een neuroloog of een arts met specifieke interesse in CVA betrokken moeten zijn bij de beslissing van bij welke patiënten CAS moet worden uitgevoerd in plaats van CEA.

Als asymptomatisch:

Noch CEA noch CAS kan over het algemeen worden aanbevolen voor patiënten met een asymptomatische carotisstenose. Selectie van asymptomatische patiënten voor CEA moet gebeuren op basis van een beoordeling van comorbide condities, levensverwachting, en andere individuele factoren en zou ook een diepgaande bespreking moeten inhouden van de risico's en voordelen van de procedure met inzicht in de voorkeuren van de patiënt. Dezelfde richtlijnregels gelden ook voor patiënten voor wie CAS wordt overwogen. Idealiter zouden patiënten die worden behandeld met CAS, moeten worden ingeschreven in een van de onderzoeken die CEA of CAS vergelijken met de beste medische therapie bij deze patiënten.

3.1.3. Wat besluit de jury?

De jury sluit zich aan bij de mening van de deskundige en de richtlijnen.

(Studies over heelkundige interventie vergeleken met optimale medicamenteuze behandeling werden uitgevoerd in de jaren '90. Ondertussen is de medicamenteuze behandeling geëvolueerd! Voordeel van een heelkundige interventie vermoedelijk lager.)

3.1.3.1. Welke zijn de argumenten om te kiezen voor een louter medicamenteuze behandeling of eerder een chirurgische (+ medicamenteuze) behandeling?

Voor een asymptomatische carotisstenose worden noch CAS, noch CEA aanbevolen. (sterke aanbeveling)

CEA/CAS kan slechts worden overwogen voor asymptomatische patiënten na een beoordeling van comorbide condities, levensverwachting, en andere individuele factoren en na een diepgaande bespreking van de risico's en voordelen van de procedure rekening houdend met de voorkeuren van de patiënt.

Bijvoorbeeld, alleen in het geval van stenose van meer dan 70% bij mannen jonger dan 75 jaar en een gunstige anatomie kan een carotisendarterectomie in overweging worden genomen als het chirurgisch risico van invaliderend CVA of overlijden lager is dan 3%.

3.1.3.2. Bestaan er in die indicatie bijzondere aandachtspunten voor de medicamenteuze behandeling versus de klassieke primaire cardiovasculaire preventie?

Er zijn geen redenen om af te wijken van de klassieke cardiovasculaire risicopreventie in deze populatie. Klassieke cardiovasculaire risicopreventie moet gericht zijn op het verlagen van de bloeddruk tot onder 140/90 mmHg (bijgewerkte richtlijn, Klasse I Niveau van bewijs: A), LDL cholesterolniveaus tot onder 100 mg/dL (Klasse IIa, Niveau van bewijs B) en bevatten ook de aanbeveling om te stoppen met roken (klasse I, Niveau van bewijs B).

Laaggedoseerd acetylsalicylzuur (of clopidogrel in geval van acetylsalicylzuur-intolerantie) moet worden toegediend aan alle patiënten met aandoeningen van de arteria carotis ongeacht de

symptomen (European Society of Cardiology, Klasse 1, niveau B) (European Stroke Organisation, Klasse II, Niveau B) (sterke aanbeveling).

3.2. Symptomatisch (na een CVA of TIA)

- Welke zijn de argumenten om te kiezen voor een louter medicamenteuze behandeling of eerder een chirurgische (+ medicamenteuze) behandeling?
- Bestaan er in die indicatie bijzondere aandachtspunten voor de medicamenteuze behandeling versus de klassieke secundaire (post CVA) preventie, zoals beschreven in punt 4?

3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.2.1.1. Richtlijnen

European Society of Cardiology

Medicamenteuze behandeling

Alle patiënten met carotisstenose moeten worden behandeld met langetermijn statinetherapie (Klasse 1, niveau V voor asymptomatische stenose, klasse 1, niveau B voor symptomatische stenose). Laaggedoseerd acetylsalicylzuur (of clopidogrel in geval van acetylsalicylzuur-intolerantie) moet worden toegediend aan alle patiënten met aandoeningen van de arteria carotis ongeacht de symptomen (Klasse 1, niveau B voor asymptomatische stenose, Klasse 1, niveau A voor symptomatische stenose).

Behandeling met twee bloedplaatjesaggregatieremmers met acetylsalicylzuur en clopidogrel is aanbevolen voor patiënten die CAS ondergaan

Chirurgie

Symptomatische carotisstenose:

Beste medische therapie (BMT) versus invasieve technieken:

Carotisstenose < 50%: BMT

Carotisstenose 50-69%: revascularisatie moet worden overwogen + BMT (2a, A)

Carotisstenose 70-99%: revascularisatie wordt aanbevolen + BMT (1, A)

Geblokkeerde arteria carotis: BMT

CBO

Medicamenteuze behandeling

Geen specifieke aanbevelingen voor carotisstenose

Chirurgie

Symptomatische carotisstenose:

Bij patiënten met ischemisch CVA, TIA of retinale ischemie en carotisstenose van 70-99% is carotisendarterectomie doeltreffend bij de preventie van recidief CVA. (niveau 1, A1-A2)

Bij mannen met ischemisch CVA of TIA met 50-70% stenose is carotisendarterectomie nuttig bij het voorkomen van recidief CVA. (niveau 1, A1-A2).

Chirurgie is zinloos na 12 weken.

American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke

Medicamenteuze behandeling

Patiënten met CVA of TIA die ingrepen ondergaan, moeten ook worden behandeld met maximale medische therapie.

Chirurgie

Symptomatische carotisstenose:

Voor patiënten met recent TIA of ischemisch CVA binnen de laatste 6 maanden en ipsilaterale ernstige (70% tot 99%) carotisstenose is CEA door een chirurg met een perioperatieve morbiditeit en mortaliteit van <6% (Klasse I, Niveau van bewijs A) aanbevolen.

Voor patiënten met recent TIA of ischemisch CVA en ipsilaterale matige (50% tot 69%) carotisstenose is CEA aanbevolen, afhankelijk van patiëntspecifieke factoren zoals leeftijd, geslacht, comorbiditeiten, en ernst van initiële symptomen (Klasse I, Niveau van bewijs A).

Als de mate van stenose <50% is, is er geen indicatie voor CEA (Klasse III, Niveau van bewijs A)

European Stroke Organisation

Medicamenteuze behandeling

Laaggedoseerd acetylsalicylzuur is aanbevolen voor patiënten met asymptomatische stenose van de arteria carotis interna >50% om hun risico van vasculaire events te verminderen (Klasse II, niveau B).

Chirurgie

Symptomatische carotisstenose:

CEA is aanbevolen voor patiënten met 70–99% stenose (Klasse I, Niveau A).

CEA mag enkel worden uitgevoerd in centra met een percentage perioperatieve complicaties (alle CVA en overlijden) lager dan 6% (Klasse I, Niveau A).

De aanbeveling is dat CEA geïndiceerd kan zijn voor bepaalde patiënten met een stenose van 50–69%; mannen met erg recente hemisferische symptomen hebben hiervan waarschijnlijk het meeste voordeel (Klasse III, Niveau C). CEA voor stenose van 50–69% mag enkel worden uitgevoerd in centra met een percentage perioperatieve complicaties (alle CVA en overlijden) lager dan 3%. (Klasse I, Niveau A)

CEA is niet aanbevolen voor patiënten met minder dan 50% stenose (Klasse I, Level A).

Conclusies richtlijnen: carotisstenose

Voor symptomatische (TIA of CVA tijdens vorige 6 maanden) carotisstenose van 50-69% moet een chirurgische ingreep worden overwogen. Chirurgie is aanbevolen voor symptomatische stenose van 70-99%. Chirurgie is niet geïndiceerd voor stenose <50% of bijna volledige occlusies.

Alle patiënten met symptomatische en asymptomatische carotisstenose moeten een langetermijn behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers krijgen (laaggedoseerd acetylsalicylzuur) en statinetherapie (European Society of Cardiology).

3.2.1.2. Studies

3.2.1.2.1. Carotisendarterectomie + medicatie versus medicatie alleen bij symptomatische carotisstenose (meta-analyse Rerkasem 2011: ECST 1998, NASCET 1991, Mayberg 1991 (VACSP))

Deze 3 studies tonen een duidelijk voordeel van carotisendarterectomie plus medicamenteuze behandeling bij patiënten met een symptomatische stenose van 70 tot 99% (NASCET-meting), vergeleken met medicamenteuze behandeling alleen. Men moet 6 patiënten opereren om binnen een opvolgperiode van 5 jaar een ischemisch CVA in het ipsilaterale carotisgebied, een CVA of een perioperatief overlijden te vermijden. Het voordeel van een ingreep is groter bij mannen, bij hogere leeftijd (>75 jaar) en bij ingrepen uitgevoerd kort (<2 weken) na het ontstaan van de symptomen. Deze resultaten zijn van toepassing in centra met een operatief risico op complicaties van minder dan 7%. Het voordeel is minder uitgesproken voor stenoses van 50 tot 69% (NNT= 22 na 5 jaar).

Bij andere gradaties van stenose is er geen voordeel aangetoond.
(GRADE B)

3.2.1.2.2. Extracraniële-intracraniële bypass + medicatie versus medicatie alleen bij symptomatische carotisocclusie (Powers 2011, COSS)

Deze studie toont aan dat heelkunde door middel van een extracraniële-intracraniële bypass bovenop medicamenteuze aanpak geen voordeel biedt vergeleken met een medicamenteuze aanpak alleen bij patiënten met een recente symptomatische occlusie van de arteria carotis interna.
(GRADE B)

3.2.1.2.3. Endovasculaire aanpak + medicatie versus medicatie alleen bij (a)symptomatische carotisstenose (Ederle 2009, CAVATAS)

Deze studie van zwakke kwaliteit toont geen meerwaarde van een endovasculaire ingreep (angioplastie met of zonder stenting) vergeleken met medicatie alleen bij patiënten die niet in aanmerking kwamen voor een carotisendarterectomie.
(GRADE C (very low))

3.2.1.3. Clinical evidence

3.2.1.3.1. Carotisendarterectomie

Carotisendarterectomie vermindert daadwerkelijk het risico van CVA bij personen met een carotisstenose van meer dan 50%, is niet doeltreffend bij personen met een carotisstenose van 30% tot 49%, en verhoogt het risico van CVA bij personen met minder dan 30% stenose. Het lijkt echter niet gunstig te zijn bij personen met een bijna volledige occlusie.
Aanbeveling: beneficial

3.2.1.3.2. Carotis percutane transluminale angioplastie, carotis percutane transluminale angioplastie plus stenting, of vertebrale percutane transluminale angioplastie

We vonden onvoldoende bewijs om de doeltreffendheid te beoordelen van carotis percutane transluminale angioplastie, carotis percutane transluminale angioplastie plus stenting, of vertebrale percutane transluminale angioplastie bij personen met recente carotis of vertebrale TIA of stenose.
Aanbeveling: unknown effectiveness

3.2.1.3.3. Bloeddrukverlagende behandelingen

Bloeddrukverlagende behandelingen zijn doeltreffend om het risico van ernstige vasculaire voorvallen te verminderen bij personen met een doorgemaakt CVA of TIA.
Bloeddrukdaling lijkt gunstig ongeacht het type kwalificerend CVA (ischemisch of hemorragisch), en zelfs of mensen al dan niet lijden aan hypertensie.
Agressieve bloeddrukverlaging mag niet worden overwogen bij personen met acute stenose van de arteria carotis of arteria vertebralis omwille van het risico van het uitlokken van een CVA.
Aanbeveling: beneficial

3.2.2. Wat zegt de deskundige?

Zoals correct uiteengezet in de aanbevelingen uit de literatuurstudie zouden alle patiënten met een symptomatische of asymptotische carotisstenose een langetermijn behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers moeten krijgen (laaggedoseerd acetylsalicylzuur) en statinetherapie. Opgemerkt moet worden dat het voordeel van een behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers niet werd bepaald bij patiënten met een asymptotische stenose, deze patiënten kunnen echter ook mogelijk lijden aan myocardinfarcten of andere cardiovasculaire events zodat behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers over het algemeen aanbevolen wordt bij alle patiënten met carotisstenose (bijgewerkte richtlijnen werden hierboven geciteerd).

Alle patiënten met carotisstenose moeten de beste medische therapie (BMT) krijgen wat niet alleen statinetherapie inhoudt, maar ook behandeling van hypertensie, evenals stoppen met roken.

Behandeling tegen hypertensie wordt aanbevolen voor patiënten met hypertensie en asymptotische carotisstenose om de bloeddruk onder 140/90 mmHg te houden (bijgewerkte richtlijnen werden hierboven geciteerd). Hoewel het voordeel van behandeling tot specifieke streefwaarden voor bloeddruk niet geëvalueerd werd in een gerandomiseerd onderzoek, is een bloeddrukverlagende behandeling geïndiceerd voor patiënten met hypertensie en symptomatische carotisstenose.

Alle patiënten met extracraniale carotisstenose moet aangeraden worden om te stoppen met roken.

Statinetherapie moet lage-dichtheid-lipoproteïne (LDL) cholesterol verminderen tot onder 100 mg/dL bij alle patiënten met carotisstenose. Bij patiënten die geen statines verdragen, moet LDL-verlagende therapie met galzuurbindende harsen en/of niacine worden overwogen. Bij patiënten met een symptomatische carotisstenose moeten onderzoeken met hoger gedoseerde statinetherapie en/of statines met een hogere potentie worden overwogen om het LDL-cholesterol naar een niveau in de buurt van of onder 70 mg/dL te brengen.

Samengevat en met betrekking tot "**Beste medische therapie**" (BMT) kunnen in het geval van symptomatische carotisstenose volgende aanbevelingen worden gedaan:

Naast de klassieke secundaire preventie kan een meer agressieve statinetherapie die gericht is op het verlagen van de LDL-cholesterolwaarden tot onder 70 mg/dL worden overwogen.

De laatste jaren werd **carotisangioplastie en stenting (CAS)** in toenemende mate gebruikt als een alternatieve behandeling voor chirurgie bij patiënten met symptomatische en asymptotische carotisstenose. Verschillende grote onderzoeken die CEA met CAS vergeleken werden uitgevoerd (relevante onderzoeken staan in vet):

Bij patiënten met symptomatische carotisstenose:

- Kentucky (Brooks 2001, Brooks 2004)
- Wallstent (Alberts 1997)
- **SPACE** (Eckstein 2008)
- **EVA-3S** (Mas 2006)
- **ICSS** (ICSS 2010)

En in gemengde patiëntenpopulaties (d.w.z. patiënten met symptomatische of asymptotische carotisstenose):

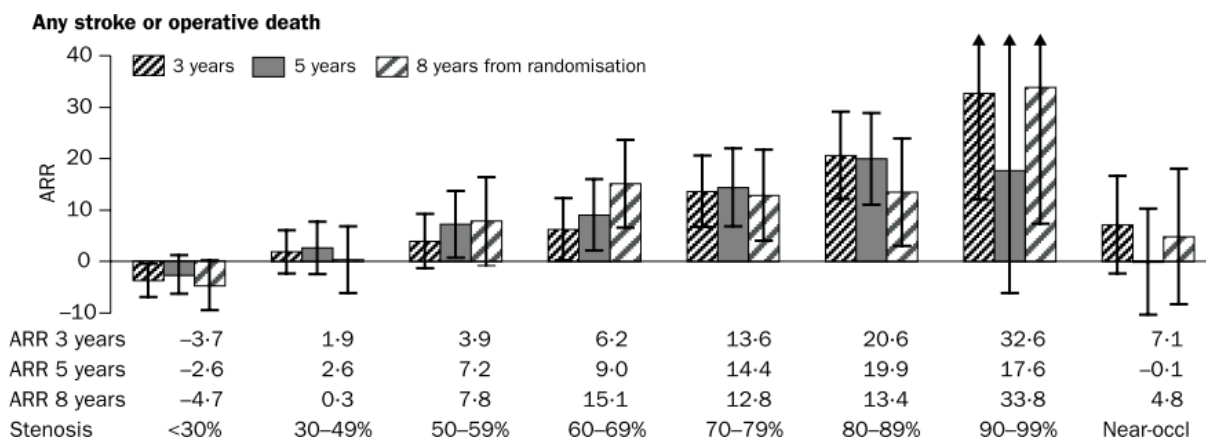
- SAPPHIRE (Yadav 2004)
- **CREST** (Brott 2010)

Deze onderzoeken werden extensief samengevat in de bijgewerkte richtlijnen die hierboven aangehaald werden, evenals in het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE interventional procedure guidance 389, issue date april 2011) Kortom, deze onderzoeken toonden aan dat CAS geassocieerd wordt met hogere percentages periprocedurale CVA vergeleken met CEA terwijl het percentage myocardinfarcten geneigd is hoger te zijn na CEA dan na CAS. In de gecombineerde analyse van de Europese onderzoeken (SPACE, EVA-3S en ICSS), evenals in CREST was er een differentieel eindpunt gebaseerd op de leeftijd van de patiënten dat pleitte voor CAS bij patiënten jonger dan 70 jaar, en voor CEA voor personen ouder dan 70 jaar. Op vandaag werd CAS nog niet vergeleken met de beste medische therapie (BMT).

Op basis van de resultaten van deze onderzoeken, de bijgewerkte richtlijnen van de American Heart Association en NICE en met betrekking tot de **interventionele behandeling** van carotisstenose, kunnen volgende aanbevelingen worden gedaan:

Idealiter zou een gezondheidszorgteam, waaronder een interventionele radioloog of een neuroradioloog, een vaatchirurg en een neuroloog of een arts met specifieke interesse in CVA betrokken moeten zijn bij de beslissing van bij welke patiënten CAS moet worden uitgevoerd in plaats van CEA.

Gepoolde analyse – Stenosegraad



Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107-116

als symptomatisch

Patiënten met een gemiddeld of laag chirurgisch risico die een niet-invaliderend ischemisch CVA of transiënte cerebrale ischemische symptomen ondervinden, waaronder hemisferische events of amaurosis fugax (tijdelijk verlies van het gezichtsvermogen) gedurende de voorbije 6 maanden (symptomatische patiënten), moeten een CEA ondergaan als de diameter van het lumen van de ipsilaterale arteria carotis interna met meer dan 70% verminderd is zoals gedocumenteerd door niet-invasieve beeldvorming of met meer dan 50% zoals gedocumenteerd met katheterangiografie en als het verwachte percentage perioperatief CVA of mortaliteit minder dan 6% is.

CAS kan worden overwogen als een alternatief voor CEA voor symptomatische patiënten met een gemiddeld of laag risico van complicaties geassocieerd met een endovasculaire ingreep wanneer de diameter van het lumen van de arteria carotis interna met meer dan 70% verminderd is zoals gedocumenteerd door niet-invasieve beeldvorming, of met meer dan 50% zoals gedocumenteerd door met katheterangiografie en als het verwachte percentage perioperatief CVA of mortaliteit minder dan 6% is.

3.2.3. Wat besluit de jury?

3.2.3.1. Welke zijn de argumenten om te kiezen voor een louter medicamenteuze behandeling of eerder een chirurgische (+ medicamenteuze) behandeling?

Alle patiënten met carotisstenose moeten levenslang anti-aggregantia (lage dosis acetylsalicylzuur) en statines krijgen. (sterke aanbeveling)

Alle patiënten moeten bovendien een bloeddruk < 140/90 hebben en stoppen met roken. (sterke aanbeveling)

Heelkunde is geïndiceerd bij stenose tussen 70 en 99%. (sterke aanbeveling)

Heelkunde kan overwogen worden bij stenose tussen 50 en 69%, vooral bij mannen en bij recent opgetreden symptomatologie. (zwakke aanbeveling)

Heelkunde is niet geïndiceerd bij stenose <50% of bij 'bijna-occlusie'. (sterke aanbeveling)

Carotisendarterectomie (CEA) is geïndiceerd (sterke aanbeveling)

- voor zover de klinische toestand van de patiënt een ingreep toelaat
- zo snel mogelijk (< 2 weken)
- kan zinvol zijn binnen de 6 maanden na CVA of TIA (amaurosis fugax inbegrepen)
- Indien het lumen van de ipsilaterale carotis interna bij niet-invasieve beeldvorming met $\geq 70\%$ vernauwd is
- en op voorwaarde dat de kans op perioperatieve stroke of sterfte < 6% is (dus in centra waar perioperatieve stroke of sterfte < 6% bedraagt)

Carotis angioplastie en stenting (CAS) kan een alternatief zijn voor CEA voor zover het risico van een endovasculaire interventie laag is. Uit de enige bestaande studie (Ederle 2009, CAVATAS) van lage kwaliteit blijkt deze endovasculaire aanpak (angioplastie met en zonder stenting) geen voordeel te bieden op medicamenteuze aanpak alleen.

3.2.3.2. Bestaan er in die indicatie bijzondere aandachtspunten voor de medicamenteuze behandeling versus de klassieke secundaire (post CVA) preventie, zoals beschreven in punt 4?

De literatuurstudie brengt weinig elementen aan: agressieve bloeddrukverlaging wordt niet aanbevolen bij acute stenose van de carotis of vertebrale arterie

De deskundigen geven volgende aandachtspunten:

- Antihypertensiva: evengoed bij hooggradige stenose carotis
- Statinetherapie moet lage-dichtheid lipoproteïne (LDL) cholesterol verminderen tot onder 100 mg/dL bij alle patiënten met carotisstenose. Bij patiënten die geen statines verdragen, moet LDL-verlagende therapie met galzuurbindende harsen en/of niacine worden overwogen (Klasse IIa, Niveau van bewijs: B). Naast de klassieke secundaire preventie kan een meer agressieve statinetherapie die gericht is op het verlagen van de LDL-cholesterolwaarden tot onder 70 mg/dL worden overwogen (niveau van bewijs: B).

De jury heeft onvoldoende argumenten om af te wijken van van de klassieke secundaire preventie:

- Statines (LDL cholesterol < 100 mg/dL)
- Antihypertensiva
- Rookstop

4. Na een CVA (cerebrovasculair accident) of TIA (transient ischemic attack)

Inleiding

Personen met een voorgeschiedenis van CVA of TIA lopen een hoog risico van alle vasculaire events, zoals myocardinfarct (MI), maar vooral van een later CVA (ongeveer 10% in het eerste jaar en ongeveer 5% voor elk navolgend jaar).

In deze context is preventie het langetermijn management van personen met een doorgemaakt CVA of TIA, en van personen met een hoog risico van CVA om andere redenen, zoals VKF.

Risicofactoren voor CVA omvatten een doorgemaakt CVA of TIA, stijgende leeftijd, hypertensie, diabetes, roken, en embolie geassocieerd met VKF, kunstmatige hartkleppen, of MI.

4.1. Bloedplaatjesaggregatieremmers (buiten VKF)

- Welke zijn doeltreffende behandelingen met aggregatieremmers na een CVA of TIA en zijn ze veilig?
- Welke zijn aan te bevelen of te vermijden combinaties van aggregatieremmers onderling of met andere geneesmiddelen (in het bijzonder anticoagulantia)?
- Wat is hun vergelijkbare doeltreffendheid en veiligheid?

4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.1.1.1. Richtlijnen

SIGN

Secundaire preventie – Antitrombotische behandeling:

Laaggedoseerd acetylsalicylzuur (75 mg/dag) en dipyridamol (200 mg modified-release tweemaal per dag) moet worden voorgeschreven na een ischemisch CVA of TIA voor secundaire preventie van vasculaire events (A). Clopidogrel (75 mg/dag) monotherapie moet worden beschouwd als een alternatief voor de combinatie acetylsalicylzuur en dipyridamol na een ischemisch CVA of TIA voor secundaire preventie van vasculaire events. De combinatie van acetylsalicylzuur en clopidogrel wordt niet aanbevolen voor langetermijn secundaire preventie van ischemisch CVA of TIA (A).

CBO

Secundaire preventie – Antitrombotische behandeling:

Na een TIA of een niet invaliderend ischemisch CVA (zonder aangetoonde cardiale bron voor embolie) komen patiënten in aanmerking voor een behandeling met de combinatie acetylsalicylzuur (30-100 mg) en dipyridamol (2 x 200 mg/dag modified-release) (gebaseerd op conclusie van niveau 1).

Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research

Secundaire preventie – Antitrombotische behandeling:

De combinatie van acetylsalicylzuur en sustained-release dipyridamol resulteert in een toegenomen werkzaamheid versus acetylsalicylzuur in monotherapie voor de preventie van recidief CVA of andere vasculaire episodes (A,1+).

Bij patiënten met niet-cardio-embolisch ischemisch CVA of TIA wordt anti-aggregatie met acetylsalicylzuur (100-300 mg/dag), een combinatie van acetylsalicylzuur en sustained-release dipyridamol (50 en 400 mg/dag), triflusal (600 mg/dag) of clopidrogel (75 mg/dag) aanbevolen (A, 1++). Langetermijn gebruik van een combinatie van acetylsalicylzuur en clopidogrel is niet aanbevolen omwille van het verhoogd risico van bloedingcomplicaties (A, 1++)

American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke

Secundaire preventie – Antitrombotische behandeling:

Voor patiënten met niet-cardio-embolisch ischemisch CVA of TIA worden bloedplaatjesaggregatieremmers aanbevolen eerder dan orale anticoagulantia om het risico van recidief CVA en andere cardiovasculaire events te reduceren (Klasse I, Niveau van bewijs A). Acetylsalicylzuur (50 tot 325 mg/dag), de combinatie van acetylsalicylzuur en extended-release dipyridamol, en clopidogrel zijn allemaal aanvaardbare opties voor initiële therapie (Klasse IIa, Niveau van bewijs A). Vergeleken met acetylsalicylzuur in monotherapie zijn zowel de combinatie van acetylsalicylzuur met extended-release dipyridamol en clopidogrel veilig. De combinatie van acetylsalicylzuur en extended-release dipyridamol wordt gesuggereerd in plaats van acetylsalicylzuur in monotherapie (Klasse IIa, Niveau van bewijs A), en clopidogrel kan worden overwogen in plaats van acetylsalicylzuur in monotherapie (Klasse IIb, Niveau van bewijs B) op basis van rechtstreeks vergelijkende studies (direct-comparison trials). De toevoeging van acetylsalicylzuur aan clopidogrel verhoogt het risico van bloeding en wordt niet routinematig aanbevolen voor patiënten met ischemisch CVA of TIA (Klasse III, Niveau van bewijs A). Voor patiënten die een ischemisch CVA krijgen terwijl ze acetylsalicylzuur nemen, is er geen bewijs dat het verhogen van de acetylsalicylzuurdosis bijkomend voordeel oplevert.

National Stroke Foundation Australia

Secundaire preventie – Antitrombotische behandeling:

Langetermijn behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers moet worden voorgeschreven voor alle personen met ischemisch CVA of TIA voor wie geen antistollingstherapie wordt voorgeschreven (A). Laaggedoseerd acetylsalicylzuur en modified-release dipyridamol of clopidogrel alleen moet worden voorgeschreven voor alle personen met ischemisch CVA of TIA, rekening houdend met de comorbiditeiten van de patiënt (A). Acetylsalicylzuur in monotherapie kan worden gebruikt, vooral bij personen die geen acetylsalicylzuur plus dipyridamol of clopidogrel verdragen (A). De combinatie van acetylsalicylzuur plus clopidogrel is NIET aanbevolen voor de secundaire preventie van cerebrovasculaire aandoeningen bij personen die geen acute coronaire aandoening of recente coronaire stent hebben (A).

European Stroke Organization

Secundaire preventie – Antitrombotische behandeling:

Aanbevolen wordt om patiënten die geen anticoagulantie nodig hebben, te behandelen met bloedplaatjesaggregatieremmers (Klasse I, Niveau A). Waar mogelijk moet een combinatie van acetylsalicylzuur en dipyridamol, of alleen clopidogrel worden gegeven. Als alternatief kan alleen acetylsalicylzuur of alleen triflusal worden gebruikt (Klasse I, Niveau A). De combinatie van acetylsalicylzuur en clopidogrel wordt niet aanbevolen voor patiënten met recent ischemisch CVA, behalve voor patiënten met specifieke indicaties (bijv. onstabiele angina of non-Q-wave MI, of recente

stenting); de behandeling moet worden gegeven tot maximaal 9 maanden na het event (Klasse I, Niveau A).

Conclusie richtlijnen (Secundaire preventie CVA)

Alle patiënten moeten een medicamenteuze behandeling krijgen met antitrombotische, lipidenverlagende en bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Laaggedoseerd acetylsalicylzuur (75 mg/dag) + dipyridamol (200 mg modified-release tweemaal per dag) geniet de voorkeur voor antitrombotische behandeling in 4/6 richtlijnen. De andere 2 richtlijnen beschouwen clopidogrel als een gelijkwaardige keuze.

4.1.1.2. Clinical evidence

4.1.1.2.1. Ingrepen

Alternatief voor bloedplaatjesaggregatieremming met acetylsalicylzuur: het toevoegen van dipyridamol aan acetylsalicylzuur laat een gunstige reductie van samengestelde vasculaire eindpunten en CVA's zien in vergelijking met acetylsalicylzuur in monotherapie; er is geen bewijs dat enig ander schema grote voordelen heeft op acetylsalicylzuur in monotherapie.

4.1.1.2.2. Keypoints

Behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers vermindert doeltreffend het risico van CVA bij personen met doorgemaakt CVA of TIA.

Hooggedoseerd acetylsalicylzuur (500–1500 mg/dag) lijkt even doeltreffend als laaggedoseerd acetylsalicylzuur (75–150 mg/dag), hoewel er meer gastro-intestinale bijwerkingen kunnen optreden.

Het toevoegen van dipyridamol aan acetylsalicylzuur is gunstig voor het reduceren van de samengestelde vasculaire eindpunten en CVA vergeleken met acetylsalicylzuur in monotherapie. Risicoreductie lijkt groter met extended-release vergeleken met immediate-release dipyridamol.

Het netto risico van recidief CVA of ernstige bloedingen is vergelijkbaar met clopidogrel en acetylsalicylzuur plus dipyridamol.

Behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers versus placebo of 'geen behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers is effectiever om ernstige cardiovasculaire events (stroke, MI) te verminderen bij personen met voorgaande van stroke of TIA.

Alternatieve regimes met bloedplaatjesaggregatieremmers voor acetylsalicylzuur

Thiënopyridines versus acetylsalicylzuur.

We weten niet of thiënopyridines (ticlopidine of clopidogrel) doeltreffender dan acetylsalicylzuur zijn voor het reduceren van het risico op ernstige vasculaire events (stroke, MI, of vasculaire sterfte) bij personen met een anamnese van stroke of TIA (low-quality evidence).

Clopidogrel + acetylsalicylzuur versus acetylsalicylzuur alleen.

Clopidogrel plus acetylsalicylzuur verhoogt het aantal ernstige bloedingen en is niet doeltreffender voor het reduceren van het risico op een primair samengesteld eindpunt van MI, stroke of cardiovasculaire sterfte na 28 maanden bij personen die werden getroffen door een ischemische stroke, TIA, klinisch evidente CVD (cardiovascular disease) of meervoudige risicofactoren, waaronder een anamnese van stroke of TIA (moderate-quality evidence).

Clpidogrel + acetylsalicylzuur versus clpidogrel alleen.

Clpidogrel plus acetylsalicylzuur verhoogt het aantal ernstige bloedingen en is niet doeltreffender voor het reduceren van een primair samengesteld eindpunt van ischemische stroke, MI, vasculaire sterfte of nieuwe opname in het ziekenhuis wegens acute ischemie na 18 maanden bij personen die onlangs door een ischemische stroke of TIA werden getroffen (high-quality evidence).

Dipyridamol + acetylsalicylzuur versus acetylsalicylzuur alleen.

Dipyridamol plus acetylsalicylzuur is doeltreffender voor het reduceren van ernstige vasculaire events (stroke, MI, vasculaire sterfte) bij personen met een anamnese van ischemische stroke of TIA (moderate-quality evidence).

Dipyridamol + acetylsalicylzuur versus clpidogrel.

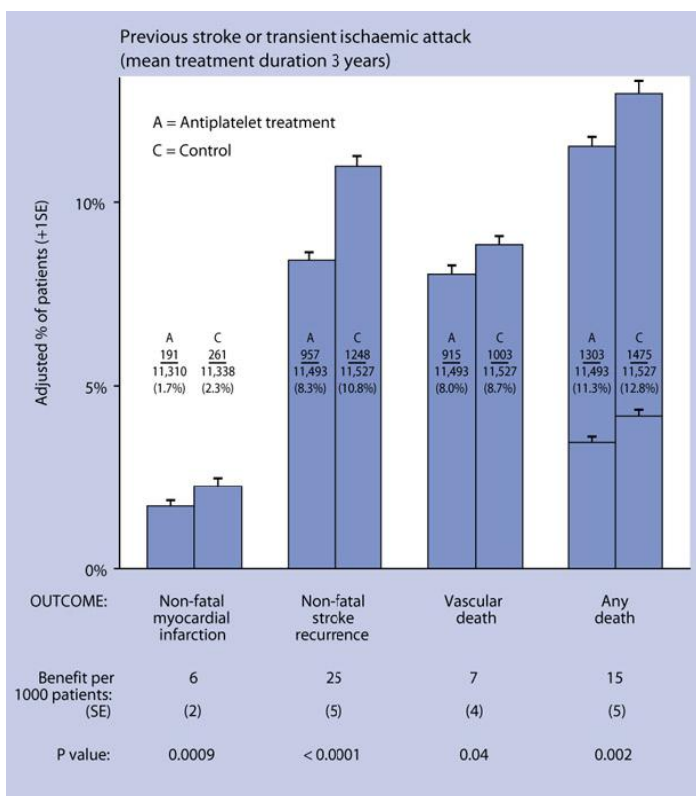
Dipyridamol plus acetylsalicylzuur en clpidogrel lijken even doeltreffend te zijn voor het reduceren van ernstige vasculaire events (stroke, MI, vasculaire sterfte) bij personen met een anamnese van stroke of TIA (moderate-quality evidence).

Triflusal versus acetylsalicylzuur.

Triflusal lijkt even doeltreffend te zijn voor het reduceren van een primaire uitkomst van ischemische stroke, MI of vasculaire sterfte bij personen met een anamnese van ischemische stroke of TIA (moderate-quality evidence).

Hooggedoseerd versus laaggedoseerd acetylsalicylzuur

Hooggedoseerd acetylsalicylzuur kan een hoog GI-risicoprofiel doen toenemen en lijkt niet gunstiger te zijn voor de preventie van ernstige cardiovasculaire events bij personen met een anamnese van stroke of TIA (very low-quality evidence).



Absolute effecten van behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers op verschillende eindpunten in 21 onderzoeken met personen met een doorgemaakt (vermoedelijk ischemisch) CVA of TIA. De kolommen tonen de absolute risico's over 3 jaar voor elk eindpunt. De foutbalken vertegenwoordigen standaardafwijkingen. In de kolom 'Any death' worden de niet-vasculaire overlijdens weergegeven door horizontale lijnen.

4.1.1.3. Klinische studies

4.1.1.3.1. Anti-aggregantia versus placebo/controle (meta-analyse ATTC 2002: AITA Fields 1997-98, Reuther 1978, Canadian Co-op 1978, Toulouse-TIA Guiraud-Chaumeil 1982, AICLA Bousser 1983, Danish Co-op Sorensen 1983, Britton 1987, Danish low-dose Boysen 1988, ESPS-1 1990, UK-TIA 1991, Stroke Acheson 1969, Memphis Robertson 1975, Blakely-stroke 1979, CATS Gent 1989, Gent-stroke 1985, Ross Russell 1985, Birmingham B Roden 1981, Charing Cross Gawel 1982, McKenna-III Graham 1987, SALT 1991, Diener ESPS-2 1996)

Anti-aggregantia werden uitgebreid onderzocht bij patiënten zonder VKF met voorgeschiedenis van CVA of TIA. De meeste studies werden uitgevoerd met acetylsalicylzuur, al dan niet in associatie. Anti-aggregantia bleken werkzaam in de preventie van cardiovasculaire events, waaronder AMI en CVA. Behandeling van 1.000 patiënten gedurende 3 jaar kan 36 cardiovasculaire events voorkomen. Ook de mortaliteit was significant lager in de groepen behandeld met anti-aggregantia.
(GRADE A)

Bij patiënten behandeld met anti-aggregantia werd een verhoogde incidentie van majeure extracranieële bloedingen vastgesteld. Behandeling van 1.000 patiënten gedurende 1 jaar leidt tot 1 à 2 majeure bloedingen extra, vergeleken met controle.

4.1.1.3.2 Laaggedoseerd acetylsalicylzuur versus placebo/controle (SALT 1991, Diener 1996)

Acetylsalicylzuur 50-75 mg/dag is werkzamer dan placebo voor het voorkomen van recidief CVA bij patiënten zonder VKF met een voorgeschiedenis van CVA of TIA. De totale mortaliteit en de incidentie van AMI werden niet significant verlaagd.
(GRADE A)

Met acetylsalicylzuur werd een hogere incidentie van bloedingen vastgesteld, vergeleken met placebo. Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2012) vermeldt als voornaamste ongewenste effecten van acetylsalicylzuur: een lokaal etsend effect op de maagmucosa, overgevoelighedsreacties en bloedingsproblemen.

4.1.1.3.3. Aggregantia onderling

4.1.1.3.3.1. Thiënoprydine (ticlopidine of clopidogrel) versus acetylsalicylzuur (Sudlow 2009)

De thiënoprydines zijn statistisch significant beter dan acetylsalicylzuur voor het voorkomen van ischemische CVA's bij patiënten die al een CVA of TIA doormaakten; het klinische voordeel is echter beperkt. Voor de preventie van hemorrhagische CVA's wordt geen verschil gevonden tussen beide groepen. Op het gecombineerd eindpunt van alle CVA's en van CVA, myocardinfarct of dood door vasculair lijden, werd geen significant verschil gevonden in de secundaire preventie door middel van thiënoprydines of acetylsalicylzuur.
(GRADE B)

De ongewenste effecten van thiënoprydines of acetylsalicylzuur bij patiënten met CVA/TIA in hun voorgeschiedenis zijn niet apart bestudeerd.

4.1.1.3.3.2. Clopidogrel versus acetylsalicylzuur (CAPRIE 1996)

De conclusie is gebaseerd op de resultaten van de CAPRIE-studie, waarin in totaal 19.185 patiënten met recent ischemisch CVA of recent myocardinfarct of symptomatisch perifeer arterieel lijden geïncludeerd werden. In de totale studiepoulatie werd een beperkt voordeel gevonden van clopidogrel 75 mg/dag vergeleken met acetylsalicylzuur 325 mg/dag voor het samengesteld eindpunt ischemisch CVA, AMI of vasculaire mortaliteit (5,32% events/jaar versus 5,83% events/jaar). In de subgroep van 6.431 patiënten met recent ischemisch CVA werd geen voordeel gevonden van clopidogrel t.o.v. acetylsalicylzuur, noch op het primair samengesteld eindpunt, noch op de secundaire enkelvoudige eindpunten.
(GRADE B)

Voor de ongewenste effecten beschikken we enkel over gegevens uit het onderzoek bij de totale groep hoogrisicopatiënten met atherosclerotisch vaatlijden. Daaruit blijkt dat acetylsalicylzuur niet significant meer bloedingen veroorzaakt dan clopidogrel met uitzondering van gastro-intestinale bloedingen. Er treedt wel significant meer huiduitslag en diarree op bij het gebruik van clopidogrel. Bij de patiënten die acetylsalicylzuur kregen toegediend, kwamen nausea en abnormale levertesten significant meer voor dan bij de patiënten onder behandeling met clopidogrel.

4.1.1.3.3.3. Clopidogrel + acetylsalicylzuur versus clopidogrel (Diener 2004)

Bij patiënten met een recent ischemisch CVA of TIA en verhoogd cardiovasculair risico leidt het toevoegen van acetylsalicylzuur 75 mg/dag aan een behandeling met clopidogrel 75 mg/dag niet tot een daling van het aantal cardiovasculaire events vergeleken met monotherapie met clopidogrel 75 mg/dag. Noch voor het primaire samengesteld eindpunt (ischemisch CVA, AMI, vasculaire mortaliteit of ziekenhuisopname wegens acute ischemie), noch voor de afzonderlijke eindpunten werden significante verschillen gevonden tussen beide groepen.

(GRADE A)

Bij patiënten behandeld met de combinatietherapie werd een significante stijging vastgesteld van de incidentie van majeure en mineure bloedingen en van het aantal hersenbloedingen.

4.1.1.3.3.4. Dipyridamol + acetylsalicylzuur versus acetylsalicylzuur (Verro 2008 (incl. ESPRIT!!), Uchiyama 2011, ESPRIT 2006, Diener 1996) (conclusies gebaseerd op Verro 2008 en Uchiyama 2011)

De associatie van dipyridamol plus acetylsalicylzuur is werkzamer dan acetylsalicylzuur alleen (mediane dosis 75 mg/dag) voor het voorkomen van een recidief CVA bij patiënten met voorgeschiedenis van CVA of TIA. Ook de totale incidentie van cardiovasculaire events was significant lager in de groep behandeld met de associatie. Voor deze beide eindpunten bedroeg de absolute risicoreductie ongeveer 2%. Deze resultaten werden niet bevestigd in een recent verschenen Japanse studie, waar geen significant verschil gevonden werd tussen de associatie en acetylsalicylzuur in monotherapie (50 mg/dag).

(GRADE B)

Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de associatie en monotherapie wat betreft het optreden van bloedingen.

Opmerking van de jury:

Uit de meta-analyse van Verro 2008 blijkt enkel een significante RR voor 'extended release dipyridamol' (ESPS2 & ESPRIT)

4.1.1.3.3.5. Dipyridamol + acetylsalicylzuur versus clopidogrel (Sacco 2008)

De combinatie van dipyridamol en acetylsalicylzuur is niet statistisch significant beter dan clopidogrel voor het verminderen van CVA's (zowel in totaal als enkel de ischemische) en hartinfarcten bij patiënten met een recente voorgeschiedenis van CVA of TIA. Er is evenmin een statistisch significant verschil tussen beide behandelingen wat betreft de eindpunten dood door vasculair lijden, totale mortaliteit en het gecombineerde eindpunt CVA, hartinfarct en/of dood door vasculair lijden. Enkel het aantal gevallen van hartfalen is significant licht verhoogd in de clopidogrel groep.

(GRADE B)

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in het aantal ernstige bloedingen tussen de twee behandelingsgroepen, alhoewel er met de associatie dipyridamol en acetylsalicylzuur wel een statistisch significant verhoogd aantal intracranieële bloedingen optraden in vergelijking met clopidogrel.

4.1.1.3.3.6. Clopidogrel versus ticlopidine (Uchiyama 2009)

In deze studie uit 2009 werd geen statistisch significant verschil gerapporteerd in het voorkomen van CVA, andere vaataandoeningen en mortaliteit tussen de behandeling met clopidogrel in vergelijking met ticlopidine bij patiënten met CVA in de voorgeschiedenis.
(GRADE B)

Op vlak van veiligheid kunnen we melden dat in deze studie het aantal ernstige bloedingen in beide groepen niet statistisch significant verschillend was. Clopidogrel wordt wel beter verdragen door de patiënten dan ticlopidine. Er werden statistisch significant meer ongewenste effecten waargenomen met ticlopidine: abnormale bloedresultaten (neutropenie, leukopenie, trombocytopenie) en leverstoornissen.

4.1.1.3.4 Hoge dosis versus lage dosis acetylsalicylzuur (Dutch TIA 1991, UK-TIA 1991)

De vergelijking hoog- versus laaggedoseerd acetylsalicylzuur werd slechts beperkt onderzocht bij patiënten met voorgeschiedenis van CVA of TIA. De 2 beschikbare studies vergeleken sterk uiteenlopende dosissen (1200 versus 300 mg/dag en 325 versus 30 mg/dag). In geen van beide studies werd een significant verschil gevonden in werkzaamheid tussen hoog- en laaggedoseerd acetylsalicylzuur.
(GRADE C)

Er werd geen significant verschil gevonden tussen hoog-en laaggedoseerd acetylsalicylzuur wat betreft majeure en mineure bloedingen. Andere ongewenste effecten werden niet statistisch getoetst.

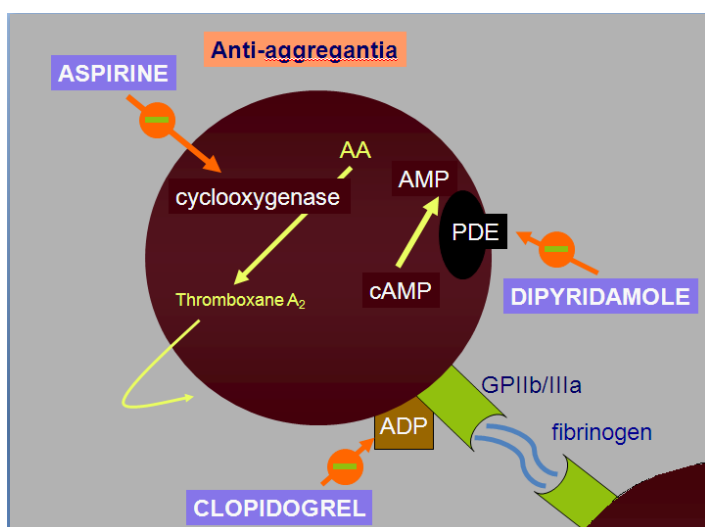
Clinical Evidence besluit als volgt op basis van studies bij personen met verhoogd cardiovasculair risico:

Clinical guide

Acetylsalicylzuur 75 mg per dag lijkt even doeltreffend als dosissen van 325 mg per dag en hoger. Observatieve studies lijken erop te wijzen dat lagere dosissen acetylsalicylzuur (minder dan 75 mg/dag) geassocieerd kunnen zijn met een lager risico van bloeding dan matige dosissen (75–325 mg) maar dit werd niet bevestigd door RCT's. Er lijkt geen significant verschil te zijn in doeltreffendheid of veiligheid tussen acetylsalicylzuurdosissen van 75 mg per dag en 325 mg per dag. Vandaar dat bij het overwegen van dosering een evaluatie zou moeten gebeuren van de individuele klinische status van de patiënt, en een afweging van totaal voordeel versus risico.

4.1.2. Wat zegt de deskundige?

Werkingsmechanisme van de verschillende anti-aggregantia



Bron: De Keyser

4.1.2.1. Acetylsalicylzuur + dipyridamol

De meest efficiënte behandeling met aggregatieremmers is een combinatie van acetylsalicylzuur 25 mg + dipyridamol 200 mg, die wordt afgeleverd onder de merknaam Aggrenox® (dagelijks 2 capsules in 2 giften). (Halkes 2006)

Bijwerkingen veroorzaakt door dipyridamol (hoofdpijn, die echter gewoonlijk voorbijgaand is).

4.1.2.2. Acetylsalicylzuur monotherapie

Indien de combinatie acetylsalicylzuur + dipyridamol niet wordt verdragen omwille van bijwerkingen veroorzaakt door dipyridamol (hoofdpijn, die echter gewoonlijk voorbijgaand is), kan eventueel monotherapie met laag gedoseerd acetylsalicylzuur (80-100 mg/dag) worden gebruikt.

Dosis acetylsalicylzuur

De dosering van acetylsalicylzuur maakt weinig uit zowel voor wat betreft efficaciteit en risico op bloedingen. (Algra 1996)

Acetylsalicylzuur geeft wel een hogere incidentie aan bloedingen dan placebo, maar dit risico bij secundaire profylaxe is aanvaardbaar ten opzichte van het gunstig effect.

Lage dosis versus hoge dosis acetylsalicylzuur

Effect van de dosis van acetylsalicylzuur versus placebo

	RRR
1000 – 1300 mg	13%
300 mg	9%
50 – 75 mg	13%
Globaal	13%

Bron: De Keyser

4.1.2.3. Clopidogrel monotherapie

Bij intolerantie of contra-indicaties voor acetylsalicylzuur is clopidogrel in monotherapie aangewezen. Er zijn geen aanwijzingen dat clopidogrel in deze patiëntenpopulatie meer efficiënt zou zijn in het voorkomen van vasculaire gebeurtenissen dan acetylsalicylzuur alleen of de combinatie acetylsalicylzuur + dipyridamol. (Sacco 2008, CAPRIE 1996)

Bij intolerantie voor acetylsalicylzuur is een monotherapie met clopidogrel aangewezen.

4.1.2.4. Acetylsalicylzuur + Clopidogrel

De combinatie acetylsalicylzuur met clopidogrel was niet effectiever dan acetylsalicylzuur. (Diener 2004)

De combinatie acetylsalicylzuur met clopidogrel was niet effectiever dan acetylsalicylzuur, en ging gepaard met een significante stijging van de incidentie van majeure en levensbedreigende bloedingen. (Diener 2004) Daarom wordt deze combinatie niet gebruikt.

Klinische subgroep	RRR vasculaire gebeurtenissen	
	AP Trialists Acetylsalicylzuur versus placebo	CAPRIE Clopidogrel versus acetylsalicylzuur
Hartinfarct	24%	- 4%
TIA/CVA	13%	7%
Perifeer arterieel lijden	8%	29%

Bron: De Keyser

Eindpunt: CVA + MI + vasculaire sterfte		
	Versus	RRR (95% CI)
Acetylsalicylzuur*	placebo	13 (5 <-> 19) %
Acetylsalicylzuur + Dipyridamol	Acetylsalicylzuur	18 (9 <-> 26) %
Clopidogrel#	Acetylsalicylzuur	7 (-5 <-> 18) % NS
* meta-analyse	# CAPRIE studie (subpopulatie met CVA)	

Bron: De Keyser

De combinatie van plaatjesaggregatieremmers met orale anticoagulantia is in deze patiëntenpopulatie niet aangewezen. Er zijn geen studies die aantonen dat deze combinatie superieur zou zijn ten opzichte van aggregatieremmers alleen. Integendeel, de behandeling kan leiden tot een hogere incidentie van bloedingen. In de praktijk wordt deze combinatie dan ook niet toegepast.

Acetylsalicylzuur versus orale anticoagulantia (vit K- antagonisten) bij niet-cardioemboligee CVA/TIA
<ul style="list-style-type: none"> • anticoagulantia niet meer effectief • en geven meer bloedingen

Bron: De Keyser

Acetylsalicylzuur (nvdr: in analgetische dosis) verhoogt in ernstige mate het risico op bloedingen, wanneer samen afgeleverd met anticoagulantia.

Bij intolerantie of contra-indicaties voor acetylsalicylzuur is clopidogrel in monotherapie aangewezen. Er zijn geen aanwijzingen dat clopidogrel in deze patiëntenpopulatie meer efficiënt zou zijn in het

voorkomen van vasculaire gebeurtenissen dan acetylsalicylzuur alleen of de combinatie acetylsalicylzuur + dipyridamol. (Sacco 2008, CAPRIE 1996)

4.1.3. Wat besluit de jury?

Bij patiënten met een CVA of TIA in de voorgeschiedenis (en zonder VKF) is een behandeling met anti-aggregantia aanbevolen met het oog op de secundaire preventie van CVA, risicoreductie van MI en mortaliteit. (GRADE A, meta-analyse ATTC 2002: AITA Fields 1997-98, Reuther 1978, Canadian Co-op 1978, Toulouse-TIA Guiraud-Chaumeil 1982, AICLA Bousser 1983, Danish Co-op Sorensen 1983, Britton 1987, Danish low-dose Boysen 1988, ESPS-1 1990, UK-TIA 1991, Stroke Acheson 1969, Memphis Robertson 1975, Blakely-stroke 1979, CATS Gent 1989, Gent-stroke 1985, Ross Russell 1985, Birmingham B Roden 1981, Charing Cross Gawel 1982, McKenna-III Graham 1987, SALT 1991, Diener ESPS-2 1996; Clinical Evidence)(Sterke aanbeveling)

Voor elke 1.000 patiënten met een voorgeschiedenis van een CVA of TIA die met anti-aggregantia behandeld worden, voorkomt men 25 niet-fatale CVA's, 6 niet-fatale MI en 15 overlijdens (totale mortaliteit). (GRADE A, meta-analyse ATTC 2002: AITA Fields 1997-98, Reuther 1978, Canadian Co-op 1978, Toulouse-TIA Guiraud-Chaumeil 1982, AICLA Bousser 1983, Danish Co-op Sorensen 1983, Britton 1987, Danish low-dose Boysen 1988, ESPS-1 1990, UK-TIA 1991, Stroke Acheson 1969, Memphis Robertson 1975, Blakely-stroke 1979, CATS Gent 1989, Gent-stroke 1985, Ross Russell 1985, Birmingham B Roden 1981, Charing Cross Gawel 1982, McKenna-III Graham 1987, SALT 1991, Diener ESPS-2 1996; Clinical Evidence)

De voorkeur van de jury gaat uit naar een behandeling met acetylsalicylzuur + dipyridamol (met vertraagde vrijstelling) (volgens 4/6 richtlijnen en advies van deskundige). (GRADE B, meta-analyse Verro 2008 + Uchiyama JASAP 2011, ESPRIT 2006, Diener 1996; Clinical Evidence) (Sterke aanbeveling)

Deze combinatiebehandeling is significant werkzamer dan acetylsalicylzuur (monotherapie) voor de secundaire preventie van CVA. Ook de totale incidentie van cardiovasculaire events is significant lager in de groep behandeld met de associatie. (GRADE B, meta-analyse Verro 2008 + Uchiyama JASAP 2011, ESPRIT 2006, Diener 1996; Clinical Evidence)

Bij intolerantie of contra-indicatie voor de combinatiebehandeling met acetylsalicylzuur + dipyridamol:

Bij intolerantie of contra-indicatie voor acetylsalicylzuur bestaat er geen evidentie om monotherapie met dipyridamol op te starten. Monotherapie met clopidogrel wordt aanbevolen. (Clinical Evidence) (Sterke aanbeveling)

Opmerking:

Binnen de klasse van de thiënopyridines vertoont clopidogrel minder bijwerkingen dan ticlopidine. (GRADE B, Uchiyama 2009; Clinical Evidence)

Bij intolerantie of contra-indicatie voor dipyridamol kan monotherapie met acetylsalicylzuur of clopidogrel opgestart worden. (Sterke aanbeveling)
Gezien de huidige kostprijs verkiest de jury acetylsalicylzuur boven clopidogrel.

Overzicht van bijwerkingen van de verschillende behandelingen:

Anti-aggregantia (algemeen)

Bij patiënten behandeld met **anti-aggregantia** werd een verhoogde incidentie van majeure extracraniale bloedingen vastgesteld. Behandeling van 1.000 patiënten gedurende 1 jaar leidt tot 1 – 2 extra majeure bloedingen, vergeleken met placebo. (GRADE A, meta-analyse ATTC 2002: AITA Fields 1997-98, Reuther 1978, Canadian Co-op 1978, Toulouse-TIA Guiraud-Chaumeil 1982, AICLA Bousser 1983, Danish Co-op Sorensen 1983, Britton 1987, Danish low-dose Boysen 1988, ESPS-1 1990, UK-TIA 1991, Stroke Acheson 1969, Memphis Robertson 1975, Blakely-stroke 1979, CATS

Gent 1989, Gent-stroke 1985, Ross Russell 1985, Birmingham B Roden 1981, Charing Cross Gawel 1982, McKenna-III Graham 1987, SALT 1991, Diener ESPS-2 1996)

Bij patiënten behandeld met **acetylsalicylzuur**: vergeleken met placebo is er een significante toename van hemorragisch CVA (4%) en van bloedingen in het algemeen (4%) met acetylsalicylzuur. (GRADE A, Salt 1991, Diener ESPS-2 1996)

Acetylsalicylzuur + dipyridamol

Er bestaat geen significant verschil tussen de combinatiebehandeling (acetylsalicylzuur + dipyridamol) enerzijds en monotherapie met acetylsalicylzuur anderzijds wat betreft het bloedingsrisico. (GRADE B, meta-analyse Verro 2008 + Uchiyama JASAP 2011).

Met de combinatiebehandeling (acetylsalicylzuur + dipyridamol) treden significant meer intracranieële bloedingen op ten opzichte van monotherapie met clopidogrel. (GRADE B, Sacco 2008)

Acetylsalicylzuur of clopidogrel

Voor de ongewenste effecten beschikken we enkel over gegevens uit het onderzoek bij de totale groep hoogrisicopatiënten met atherosclerotisch vaatlijden. Daaruit blijkt dat acetylsalicylzuur niet significant meer bloedingen veroorzaakt dan clopidogrel met uitzondering van gastro-intestinale bloedingen. Er treedt wel significant meer huiduitslag en diarree op bij het gebruik van clopidogrel. Bij de patiënten die acetylsalicylzuur kregen toegediend, kwamen nausea en abnormale levertesten significant meer voor dan bij de patiënten onder behandeling met clopidogrel. (GRADE B, Caprie 1996)

De optimale dosis acetylsalicylzuur (monotherapie) situeert zich tussen 30 – 325 mg/dag. Hogere doseringen zijn niet werkzamer bij de preventie van CVA en cardiovasculaire incidenten bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA. Geen verschil in bloedingen (majeur, mineur). (GRADE C, UK-TIA 1991, Dutch TIA 1991; Clinical Evidence)

De combinatietherapie van acetylsalicylzuur + clopidogrel is te vermijden voor deze indicatie. Deze behandeling heeft geen meerwaarde ten opzichte van monotherapie met acetylsalicylzuur of clopidogrel maar gaat gepaard met een hoger bloedingsrisico ten opzichte van monotherapie met acetylsalicylzuur of clopidogrel. (GRADE A, Diener 2004; Clinical Evidence)

Gezien anticoagulantia niet geïndiceerd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA zonder VKF (zie vraag 4.2.), heeft ook de combinatie van anticoagulantia met anti-aggregantia geen plaats bij deze patiëntenpopulatie.

4.2. Anticoagulantia (buiten VKF)

- **Wat is de doeltreffendheid en de veiligheid van de anti-vitamine K in de onderhoudsbehandeling na een CVA/TIA?**
- **Wat is de doeltreffendheid en de veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia in de onderhoudsbehandeling na een CVA/TIA?**

4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.2.1.1. Richtlijnen

SIGN

Secundaire preventie – Antitrombotische behandeling:

Anticoagulatie is niet aanbevolen voor het voorkomen van recidief CVA bij patiënten met een niet-cardioembolisch ischemisch CVA (A).

Secundaire preventie – Antitrombotische behandeling:

Behandeling met anticoagulantia is niet doeltreffender dan anti-aggregantia voor het verminderen van recidief van niet-cardioembolisch CVA en wordt geassocieerd met een toegenomen risico van bloedingsepisoden (A, 1++).

American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke

Secundaire preventie – Antitrombotische behandeling:

Voor patiënten met niet-cardioembolisch ischemisch CVA of TIA worden eerder bloedplaatjesaggregatieremmers aanbevolen dan orale anticoagulantia om het risico van recidief CVA en andere cardiovasculaire events te verminderen (Klasse I, Niveau van bewijs A).

European Stroke Organization

Secundaire preventie – Antitrombotische behandeling:

Aanbevolen wordt om patiënten met cardioembolisch CVA niet gerelateerd aan VKF een behandeling met anticoagulantia (INR 2,0-3,0) te geven als het risico van recidief hoog is (Klasse III, Niveau C). Aanbevolen wordt om geen anticoagulantia te gebruiken na een niet-cardioembolisch ischemisch CVA, behalve in enkele specifieke omstandigheden, zoals atheromen van de aorta, fusiforme aneurysma's van de arteria basilaris, dissectie van de arteria cervicalis, of duidelijke foramen ovale in aanwezigheid van bewezen diep-veneuze trombose (DVT) of atriumseptum aneurysma (Klasse IV). Aanbevolen wordt om een combinatie van laaggedoseerd acetylsalicylzuur en dipyridamol te geven als orale anticoagulantia gecontra-indiceerd zijn (Klasse IV).

4.2.1.2. Clinical Evidence

4.2.1.2.1. Keypoints

Anticoagulatie lijkt niet gunstig te zijn voor het verminderen van CVA bij personen met een doorgemaakt ischemisch CVA en normaal sinusritme, maar verhoogt wel het risico van intra- en extracraniale bloeding. Dit is vooral zo voor patiënten met TIA's of kleine ischemische CVA's als kwalificerend event.

4.2.1.2.2. Anticoagulatie bij personen in sinusritme

Cardiovasculaire events

Vergeleken met placebo/geen behandeling.

Een orale anticoagulatiebehandeling (coumarines, phenindione) of laaggedoseerd heparine lijkt niet gunstiger te zijn voor het verminderen van ernstige vasculaire events (stroke, MI, of vasculaire sterfte) bij personen in sinusritme met een anamnese van stroke of TIA (low-quality evidence).

Vergeleken met antiaggregatietherapie.

Anticoagulatie- en antiaggregatietherapieën van hoge en gematigde intensiteit lijken na 6 maanden even gunstig te zijn voor de preventie van recurrenente strokes bij personen met een anamnese van TIA of minor stroke van veronderstelde niet-cardiale oorsprong (moderate-quality evidence).

Mortaliteit

Vergeleken met placebo/geen behandeling.

Een orale anticoagulatiebehandeling (coumarines, phenindione) of laaggedoseerd heparine lijkt niet gunstiger te zijn voor het verminderen van de totale mortaliteit (ongeacht de oorzaak) bij personen in sinusritme met een anamnese van stroke of TIA (low-quality evidence).

Vergeleken met antiaggregatietherapie.

Een anticoagulatietherapie van gematigde intensiteit en aspirine lijken na 4,6 jaar even gunstig te zijn voor het verminderen van de totale en vasculaire mortaliteit bij personen met een anamnese van stroke of TIA (moderate-quality evidence).

Nevenwerkingen

Vergeleken met placebo/geen behandeling.

Anticoagulantia lijken het risico op fatale intracraniële en extracraniële bloedingen te verhogen (high-quality evidence).

4.2.1.3. Klinische studies

Orale anticoagulantia na CVA/TIA bij personen zonder VKF

Orale anticoagulantia versus placebo of geen behandeling (Cochrane review Sandercock 2009)

De totale mortaliteit bij patiënten die al een CVA of TIA doormaakten is niet statistisch significant verschillend onder behandeling met anticoagulantia in vergelijking met controle. Er is evenmin een significant verschil in het voorkomen van een recidief ischemisch CVA of hartinfarct in beide behandelingsgroepen.

(GRADE C (very low))

Onder behandeling van anticoagulantia treden statistisch significant meer fatale bloedingen op dan onder controle behandeling.

Orale anticoagulantia versus acetylsalicylzuur (Cochrane reviews Algra 2006, ESPRIT 2007)

Om het risico op een recidief TIA of CVA te verminderen bij patiënten zonder VKF blijkt langdurige toediening van acetylsalicylzuur significant beter op bijna alle eindpunten dan orale anticoagulantia met INR>3. Bij minder sterk ontstolde patiënten is het verschil tussen deze twee geneesmiddelenstatistiek niet significant.

(GRADE A)

Wanneer de INR groter is dan 3 treden er significant meer bloedingen op bij behandeling met orale anticoagulantia dan met acetylsalicylzuur. Zelfs in de groep met matig ontstolde patiënten treden significant meer ernstige bloedingen op in vergelijking met patiënten die acetylsalicylzuur innemen.

4.2.2. Wat zegt de deskundige?

4.2.2.1. Wat is de veiligheid en doeltreffendheid van vitamine K-antagonisten bij patiënten na TIA of CVA (Bewijs uit gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's))?

Doeltreffendheid

Een Cochrane review door Sandercock et al (2009) behandelde deze vraag. Elf onderzoeken waaraan 2.487 personen deelnamen, werden opgenomen. Er was geen bewijs van effect van behandeling met anticoagulantia op zowel de odds van overlijden of afhankelijkheid (twee onderzoeken, OR 0,83, 95% BI 0,52 tot 1,34) of van 'niet-fataal CVA, myocardinfarct, of vasculaire sterfte' (vier onderzoeken, OR 0,96, 95% BI 0,68 tot 1,37). Overlijden door eender welke oorzaak (OR 0,95, 95% BI 0,73 tot 1,24) en overlijden door vasculaire oorzaken (OR 0,86, 95% BI 0,66 tot 1,13) waren niet significant verschillend tussen behandeling en controle. De inclusie van twee recent beëindigde onderzoeken wijzigde deze conclusies niet. Er was geen bewijs van effect van behandeling met anticoagulantia op het risico van recidief ischemisch CVA (OR 0,85, 95% BI 0,66 tot 1,09).

Warfarin vs ASA (Non-cardioembolic)

SPIRIT Trial

1.316 patients: Warfarin (3-4,5) to ASA 30 mg daily
Terminated early (excess ICH)

Ann Neurol 1997;42:857

WARSS Trial

2.206 patients: Warfarin (INR 1,4-2,8) to ASA 325 mg/day
Warfarin not superior to ASA

Mohr et al NEJM 2001;345:1444

ESPRIT Trial:

1.068 patients: Warfarin (INR 2-3) versus ASA 30-325 mg
Warfarin not superior to ASA (net)

ESPRIT Lancet 2007;6:115-24

Bron: O'Donnel

Andere indicaties waarvoor, volgens de deskundige, het gebruik van anticoagulantia in overweging kan genomen worden.

Other Stroke Etiologies

- **Large vessel disease (Intracranial)**

- WASID Trial (INR 2-3 vs Aspirin 1,300mg/day)
- Terminated early-excess mortality in warfarin group

WASID Trial NEJM 2005;352:1305

- **Antiphospholipid antibody**

- WARSS trial sub-study (Secondary)
- No benefit of warfarin over ASA

APASS Investigators, JAMA 2004;291:576-584

- **Left Ventricular impairment**

- **WATCH trial** (Primary; n=1,587)
- No net benefit of warfarin (INR 2-3) over ASA or clopidogrel
- **WARCEF trial** (n=2,305)
- No benefit of warfarin (INR 2-3.5) over aspirin for prevention of composite stroke and mortality

WATCH Trial Circulation 2009;Epub

Homma et al NEJM 2012

Other Stroke Etiologies

- **Patent Foramen Ovale**

- Warfarin (INR 1.4-2.8) to ASA 325mg/day
- Warfarin not superior to ASA (n=203)

Homma et al Circulation 2002

- **Aortic Arch Disease**

- ARCH trial (Ongoing)

- **Indications**

- Mechanical heart valve (RCTs)
- LA, LV thrombosis (clinical practice)
- Cerebral venous sinus thrombosis (VTE trials and observational)
- 'Embolic-pattern' cryptogenic (uncertain)

ACCP Guidelines Chest 2008

Conclusions

- Oral anticoagulants (VKAs) are not superior to antiplatelet therapy (aspirin) in general population of patients with prior ischemic stroke (non-cardioembolic)
- Some subpopulations (APAS, CVST) are treated with VKAs for chronic secondary prevention (sub-specialist opinion)
- No trials of novel anticoagulants have been conducted in this population

Bron: O'Donnel

Veiligheid

Anticoagulantia verhoogden het aantal fatale intracranieële bloedingen (OR 2,54, 95% BI 1,19 tot 5,45), en ernstige extracranieële bloedingen (OR 3,43, 95% BI 1,94 tot 6,08). Dit is gelijkwaardig aan de behandeling met anticoagulantia die ongeveer 11 bijkomende fatale intracranieële bloedingen veroorzaakt en 25 bijkomende ernstige extracranieële bloedingen per jaar voor elke 1.000 patiënten die een behandeling met anticoagulantia krijgen. Daarom, op basis van bewijs uit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, is behandeling met anticoagulantia niet geïndiceerd in deze populatie (boven behandeling met bloedplaatjesaggregatieremmers).

4.2.2.2. Wat is de veiligheid en doeltreffendheid van nieuwe orale anticoagulantia in de langetermijnbehandeling na TIA of CVA (geen VKF)?

Nieuwe anticoagulantia werden niet geëvalueerd bij patiënten met niet-cardioembolisch ischemisch CVA.

4.2.3. Wat besluit de jury?

De jury raadt het gebruik van vitamine K-antagonisten (VKA) af bij patiënten zonder voorkamerfibrillatie met een voorgeschiedenis van CVA of TIA. (GRADE A, Cochrane reviews Algra 2006, ESPRIT 2007; GRADE C, Cochrane review Sandercock 2009; Clinical Evidence)

Vitamine K-antagonisten hebben geen meerwaarde bij deze patiëntenpopulatie en gaan gepaard met een verhoogd risico op fatale intracraniale en extracraniale bloedingen ten opzichte van placebo. (GRADE C, Cochrane review Sandercock 2009; Clinical Evidence).

Omdat er nog geen studies beschikbaar zijn die de doeltreffendheid en de veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA zonder VKF, kan de jury zich niet uitspreken over vraag 4.2.2. Momenteel hebben deze geneesmiddelen geen plaats bij de secundaire preventie van CVA en de risicoreductie van MI, cardiovasculaire incidenten en (cardiovasculaire) mortaliteit bij deze doelgroep. Dit jurybesluit stemt overeen met de mening van de deskundige (O'Donnell).

4.3. Andere behandelingen

- Welke andere geneesmiddelen dan de bloedplaatjesaggregatieremmers en anticoagulantia zijn doeltreffend na een CVA/TIA (statines, antihypertensiva)? Wat is hun veiligheid?

4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.3.1.1. Richtlijnen

SIGN

Statines

Een statine moet worden voorgeschreven voor patiënten die een ischemisch CVA doormaakten, ongeacht de cholesterolspiegel (A). Atorvastatine (80 mg) moet worden overwogen voor patiënten met TIA of ischemisch CVA (A). Andere statines (zoals simvastatine 40 mg) kunnen ook worden overwogen aangezien zij het risico van ernstige vasculaire events verminderen (A).

Statinetherapie na hemorragisch CVA wordt niet routinematig aanbevolen tenzij het risico van verdere vasculaire events het risico van verdere bloedingen tenietdoet (A).

Antihypertensiva

Alle patiënten met een doorgemaakt CVA of TIA moeten in overweging worden genomen voor een behandeling met een ACE-remmer (bijvoorbeeld, perindopril) en een thiazide (bijvoorbeeld, indapamide) ongeacht de bloeddruk, tenzij gecontra-indiceerd (A).

CBO

Statines

Voor patiënten met een voorgeschiedenis van TIA of CVA is een behandeling met een statine aanbevolen om recidief CVA en vooral nieuwe vasculaire events te voorkomen. De richtlijn Cardiovascular Risk Management kan worden gevolgd, en hierin wordt aanbevolen om de behandeling te starten met simvastatine 40 mg of pravastatine 40 mg, en naar een LDL-waarde te streven van <100 mg/dL. Voor deze LDL-limiet is er een bewijs voor de specifieke indicatie "Preventie van CVA". Er is onvoldoende bewijs voor de doeltreffendheid en veiligheid van het gebruik van hooggedoseerd atorvastatine (80 mg in plaats van 10-20 mg) met als doel recidief CVA te voorkomen (geen graad van aanbeveling) (gebaseerd op conclusies van niveau 2).

Antihypertensiva

Voor patiënten met hypertensie met een voorgeschiedenis van TIA of CVA wordt een bloeddrukverlagende therapie gestart of versterkt, met als streefwaarde $\leq 130 / \leq 80$ mmHg, tenzij er een absolute contra-indicatie bestaat. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA maar die niet beantwoorden aan de criteria voor hypertensie, kan een bloeddrukverlagende behandeling worden overwogen, bijvoorbeeld als er andere belangrijke risicofactoren bestaan. De keuze van antihypertensieve behandeling wordt bepaald door effectieve bloeddrukverlaging. De keuze van de verschillende klassen van antihypertensieve middelen kan worden gebaseerd op individuele patiëntkenmerken (zoals comorbiditeit en leeftijd). Monotherapie met een bètablokker of ACE-remmer lijkt minder doeltreffend te zijn. Daarentegen bleken diuretica wel doeltreffend te zijn (gebaseerd op conclusies van niveau 2).

Statines

Aanbevolen wordt om patiënten met ischemisch CVA of eerder transient ischemic attack (TIA) van atherotrombotische oorsprong te behandelen met atorvastatine (80 mg/dag), ongeacht hun aanvangs-LDL-cholesterolspiegels (A). Behandeling met andere statines (simvastatine 40 mg) is ook geïndiceerd bij patiënten met ischemische CVA of doorgemaakte transient ischemic attack van atherotrombotische oorsprong, ongeacht hun aanvangs-LDL-cholesterolspiegels (1++, B). Deze patiënten moeten hun LDL-cholesterolspiegels onder 100 mg/dL houden (Goede Klinische Praktijk). De combinatie van statines met andere hypolipemiërende middelen om de streefwaarden van LDL-cholesterol te bereiken, moeten worden vermeden (Goede Klinische Praktijk).

Antihypertensiva

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of transient ischemic attack en hoge of zelfs normale bloeddrukwaarden, wordt aanbevolen om behandeling met antihypertensiva te starten, bij voorkeur met de combinatie van een angiotensine-converterende-enzymremmer en een diureticum (4 mg/dag perindopril en 2,5 mg/dag indapamide) (1++, A). Afhankelijk van de tolerantie of concomiterende pathologieën van de patiënt, moet monotherapie met diuretica, angiotensine-converterende-enzymremmers of angiotensine-II-antagonisten worden overwogen (B). Zodra een patiënt die een ischemisch CVA of transient ischemic attack doormaakte, gestabiliseerd is, moeten de bloeddrukwaarden geleidelijk worden verlaagd met als doel de waarden onder 130/80 mmHg te houden, en bij voorkeur zelfs onder 120/80 mmHg (B).

American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke

Statines

Statines worden aanbevolen, met als streefwaarde voor cholesterolverlaging voor personen met CHD (Coronary heart disease) of symptomatische atherosclerotische aandoening een LDL-C van <100 mg/dL en voor personen met een zeer hoog risico met meerdere risicofactoren een LDL-C van <70 mg/dL (Klasse I, Niveau van bewijs A). Patiënten met ischemisch CVA of TIA waarvan vermoed wordt dat ze een atherosclerotische oorsprong hadden, maar zonder vooraf bestaande indicaties voor statines (normale cholesterolwaarden, geen comorbide coronaire hartziekten, of geen bewijs van atherosclerose) zijn redelijke kandidaten voor behandeling met een statine om het risico van cardiovasculaire events te verminderen (Klasse IIa, Niveau van bewijs B).

Antihypertensiva

Behandeling met antihypertensiva wordt aanbevolen (Klasse I, Niveau van bewijs A). Omdat dit voordeel geldt voor personen met en zonder voorgeschiedenis van hypertensie, moet deze aanbeveling worden overwogen voor alle patiënten met ischemisch CVA en TIA (Klasse IIa, Niveau van bewijs B). Het optimale geneesmiddelenregime blijft nog onzeker; echter, de beschikbare gegevens ondersteunen het gebruik van diuretica en de combinatie van diuretica en een ACE-remmer (Klasse I, Niveau van bewijs A).

National Stroke Foundation Australia

Statines

Therapie met een statine moet worden gebruikt voor alle patiënten met ischemisch CVA of TIA (A). Statines mogen niet routinematig worden gebruikt voor hemorragisch CVA (B).

Antihypertensiva

Alle patiënten met CVA en TIA, zowel met normale bloeddruk als met hypertensie, moeten een bloeddrukverlagende behandeling krijgen, tenzij gecontra-indiceerd door symptomatische hypotensie (A).

European Stroke Organization

Statines

Statetherapie wordt aanbevolen bij personen met niet-cardioembolisch CVA (Klasse I, Niveau A).

Antihypertensiva

Bloeddrukverlaging wordt aanbevolen na de acute fase, ook bij patiënten met een normale bloeddruk (Klasse I, Niveau A)

Conclusie van de richtlijnen (Secundaire preventie CVA)

Alle patiënten moeten een medicamenteuze behandeling krijgen met antitrombotische, lipidenverlagende en bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Statines zijn de lipidenverlagende geneesmiddelen waaraan de voorkeur wordt gegeven. De meeste richtlijnen beschouwen alle statines als even doeltreffend. Er is geen consensus over een streefwaarde voor het LDL-niveau. Statines mogen niet routinematig worden gebruikt na hemorragisch CVA.

Behandeling met antihypertensiva is geïndiceerd ongeacht de bloeddruk. Verschillende richtlijnen beschouwen diuretica of de combinatie van diuretica en ACE-remmers als de voorkeursbehandeling.

4.3.1.2. Clinical Evidence

Key points

Behandelingen om de bloeddruk te verlagen zijn doeltreffend voor het reduceren van het risico van ernstige vasculaire events bij personen met doorgemaakt CVA of TIA. Bloeddrukverlaging lijkt gunstig te zijn ongeacht het type kwalificerend cerebrovasculair event (ischemisch of hemorragisch), of zelfs of personen al dan niet aan hypertensie lijden. Agressieve bloeddrukverlaging mag niet worden overwogen bij personen met acute stenose van de arteria carotis of vertebralis omwille van het risico van het uitlokken van een CVA.

Cholesterolverlaging met statines lijkt het risico van CVA te verminderen ongeacht het basischolesterolniveau of coronaire hartaandoeningen. Cholesterolverlaging zonder statines lijkt het risico van CVA niet te verminderen.

4.3.1.3. Klinische studies

4.3.1.3.1. Antihypertensiva na CVA/TIA bij personen zonder VKF

4.3.1.3.1.1. Antihypertensiva versus placebo

Antihypertensiva als groep versus placebo (Rashid 2003)

Bij patiënten met voorgeschiedenis van TIA of CVA (trombotisch of hemorragisch) leidt behandeling met antihypertensiva tot een significante daling van de incidentie van recidief CVA, van AMI en totale cardiovasculaire events. In alle studies afzonderlijk werd telkens een voordeel gevonden van antihypertensieve behandeling, maar vaak betrof het hier slechts een trend en werd geen statistische significantie bereikt.

(GRADE B)

Deze meta-analyse rapporteert geen gegevens over veiligheid.

ACE-inhibitoren versus placebo (PROGRESS collaborative group 2001)

Deze studie vertelt ons dat een bloeddrukverlagend regime gebaseerd op perindopril 4 mg (met of zonder toevoeging van indapamide) het risico op CVA doet dalen (RRR 28%). Ook het risico op het totaal aantal vasculaire events (niet-fataal CVA en AMI, vasculair overlijden en onverklaarde plotse dood) daalt met dit regime versus placebo (RRR 26%). De keuze tussen combinatietherapie of monotherapie werd gemaakt door de behandelende arts voor de start van de studie.

Een voorafbepaalde subgroepanalyse stelt echter enkel bij combinatietherapie (perindopril + indapamide) een significantie daling van CVA (RRR 43%) of totale vasculaire events (RRR 40%) vast.

Monotherapie (perindopril alleen) toont geen significant verschil. Het is op basis van deze gegevens niet mogelijk te achterhalen of deze discrepantie te wijten is aan de gebruikte geneesmiddelen, aan het verschil in bloeddruk daling in beide groepen, of aan verschillen in populatiekenmerken, of eventueel gebrek aan "power" in de subgroepenanalyses. Een studie-arm met indapamide alleen was nuttig geweest om de rol van indapamide te verduidelijken.

We kunnen op basis van deze gegevens dus niet besluiten dat een bloeddrukverlagend regime perindopril moet bevatten om werkzaam te zijn. Een andere vooraf bepaalde subgroepenanalyse stelt een daling van CVA en totale vasculaire events vast zowel bij "hypertensieve patiënten" (gemiddelde startbloeddruk 159/94 mmHg) als bij "niet-hypertensieve patiënten" (gemiddelde startbloeddruk 136/79 mmHg). De definitie "hypertensie" werd evenwel gesteld op een eenmalige meting bij inclusie en als afkapwaarde werd 160/90 mmHg genomen, wat hoger is dan gehanteerd in de klinische praktijk.
(GRADE B)

Er zijn o.a. meer mensen die uit de studie stappen o.w.v. hypotensie (2,1% versus 0,4%), maar voor ongewenste effecten werden geen statistische tests uitgevoerd.

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2012) vermeldt als belangrijkste ongewenste effecten van ACE-inhibitoren: verslechtering van de nierfunctie, hypotensieve reactie en hoest.

Diuretica versus placebo (Rashid 2003)

Behandeling met diuretica vermindert bij patiënten met voorgeschiedenis van TIA of CVA (ischemisch of hemorragisch) de incidentie van recidief CVA en de totale incidentie van cardiovasculaire events. Het optreden van AMI wordt niet beïnvloed. Deze resultaten werden vooral gestuurd door de PATS-trial, een Chinese studie waarin indapamide 2,5 mg/dag vergeleken werd met placebo. Deze studie werd voortijdig gestopt.
(GRADE B)

Ongewenste effecten werden niet gerapporteerd.

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2012) vermeldt als voornaamste ongewenste effecten van thiaziden: kaliumdepletie, hyponatriëmie, hyperuricemie en spierkrampen.

β-blokkers versus placebo (Eriksson 1995, Dutch TIA 1993)

Uit deze 2 (oudere) studies blijkt niet dat atenolol 50 mg een recidief CVA of ander vasculair event kan voorkomen versus placebo, na een recente TIA of CVA. Deze studies zijn echter "underpowered" om een werkelijk verschil te kunnen aantonen. Ook bekeken deze studies in hoofdzaak het effect van atenolol als molecule (vasodilaterende eigenschappen), waarbij de bloeddruk daling eerder als een randverschijnsel werd geobserveerd. In 1 studie werden deelnemers die een bloeddruk van <140/80 bereikten zelfs uit de studie gezet.
(GRADE B)

Uit de summier rapportering van de ongewenste effecten kunnen weinig conclusies getrokken worden.

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2012) vermeldt als belangrijkste ongewenste effecten van β-blokkers: bradycardie, verminderde inspanningscapaciteit en hartfalen.

Sartanen versus placebo (Yusuf 2008 PRoFESS)

Deze studie toont aan dat telmisartan 80 mg/dag geen invloed heeft op het vermijden van een recidief CVA of andere cardiovasculaire events bij patiënten met een recent ischemisch CVA. In deze studie, bij patiënten met een gemiddelde bloeddruk bij inclusie van 144/84 mmHg, was het effect van telmisartan op de bloeddruk eerder klein: gemiddeld 3,2/2,0 mmHg lager dan met placebo.
(GRADE A)

Men zag significant meer uitval door hypotensieve symptomen met telmisartan 80 mg (3,9%) dan met placebo (1,8%).

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (BCFI 2012) vermeldt als belangrijkste ongewenste effecten van sartanen: verslechtering van de nierfunctie en hypotensieve reactie.

4.3.1.3.1.2. Antihypertensiva onderling (Schrader 2005)

Deze studie vergelijkt een bloeddrukverlagend regime met eprosartan met een bloeddrukverlagend regime met nitrendipine. Het samengestelde primaire eindpunt omvat mortaliteit en alle cerebrovasculaire events (ook TIA) en cardiovasculaire events, ook de recurrenente events. Men vindt een significant verschil in het voordeel van eprosartan op dit primaire eindpunt.

Het eindpunt „mortaliteit” of „het eerste optreden van een cerebrovasculair event” is echter niet significant verschillend. Het is mogelijk dat de vaker voorkomende TIA de resultaten van het primaire eindpunt verklaart. Het is op basis van deze ene studie niet mogelijk om te besluiten dat een bloeddrukverlagend regime met eprosartan superieur is in het vermijden van CVA of in het verminderen van totale mortaliteit.

(GRADE B)

Er werden geen statistische tests uitgevoerd in verband met ongewenste effecten. Duizeligheid/hypotensie kwam voor in 12,9% van de eprosartan groep versus 10,6% in de nitredipine-groep. De auteurs beschrijven dit als „vergelijkbaar”.

4.3.1.3.2. Cholesterolverlaging na CVA/TIA bij personen zonder VKF

Statines versus placebo (SPARCL 2006)

Bij patiënten die al een CVA of TIA doormaakten en die behandeld worden met statines, doen zich significant minder nieuwe CVA's, TIA's of hartinfarcten voor. Er is evenwel geen significant verschil in de mortaliteit tussen de behandelingsgroep met statines of met placebo.

(GRADE A)

Zowel bij de behandeling met statines als met placebo, klagen de patiënten van ongewenste effecten, doch dit is niet statistisch getest. Atorvastatine veroorzaakt significant meer verhoogde leverenzymen dan placebo.

4.3.2. Wat zegt de deskundige?

4.3.2.1. Antihypertensiva

Hoge bloeddruk

- 3 x hoger risico op een CVA
- RRR van CVA door hypertensie-behandeling: 30 – 50%
- Optimaliseren bloeddruk: < 140 / 90 mmHg
- Opgepast bij hooggradige stenose carotis, vertebralis en basilaris

Arteriële hypertensie is de voornaamste behandelbare risicofactor voor CVA. Antihypertensieve behandeling is effectief in het voorkomen van een CVA. Men streeft naar normalisatie van de bloeddruk < 145/90 mmHg.

Ook de behandeling van geïsoleerde systolische hypertensie (SBD > 160 mmHg en DBD > 95 mmHg), die bij bejaarden door het stijver worden van de bloedvaten vaak voorkomt (bij 1/4 bejaarden boven de 80 jaar), leidt tot een significante reductie in CVA en myocardinfarct.

Welk antihypertensivum?

PRoFESS 20.332 patiënten
telmisartan versus placebo bovenop gebruik andere antihypertensiva

- geen verschil
- basis bloeddruk 144/84 mmHg

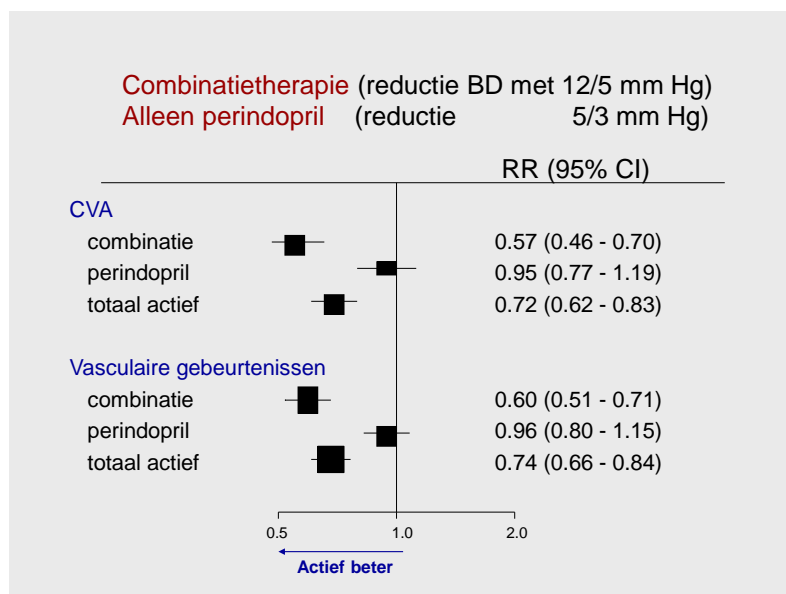
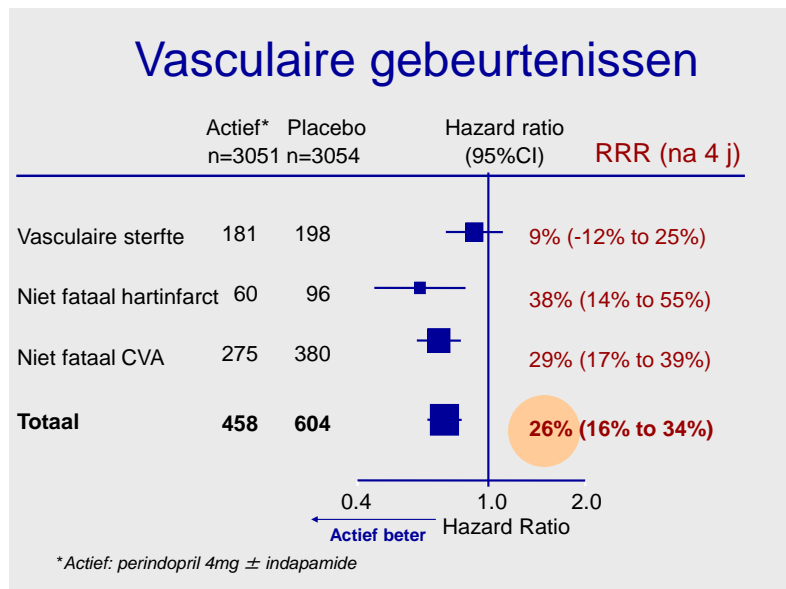
MOSES 1.405 hypertensieve patiënten met CVA/TIA binnen 2 jaar
eprosartan versus nitrendipine

- geen verschil in bloeddrukverlaging
- iets minder TIA's met eprosartan

PROGRESS 6.105 patiënten met CVA/TIA

- perindopril 4 mg/dag (± indapamide 2,5 mg/dag) versus placebo
- bovenop gebruik andere antihypertensiva

De Progress studie had als doel het effect van bloeddrukverlaging met perindopril (ACE-remmer) ± indapamide (diureticum) na te gaan bij patiënten die een TIA/CVA hebben doorgemaakt.



In de praktijk...

- Combinatie perindopril + indapamide
- Recente studies: bloeddrukvariabiliteit en episodische hypertensie = belangrijke risicofactor
- Gunstig effect van antihypertensiva gedeeltelijk te wijten aan verminderen van deze bloeddrukschommelingen
- Diuretica (thiazide) en calcium-blokkers
- β -blokkers gepaard met toename in bloeddrukvariabiliteit
- ACE-remmers en angiotensine receptor blokkers (ARB) mogelijk minder effectief dan diuretica?
- Belang van thuis bloeddrukmonitoring

4.3.2.2. Statines

- verband tussen hypercholesterolemie en CVA/TIA zwakker dan voor myocardinfarct
- statines zijn effectief in het reduceren van vasculaire gebeurtenissen
- meta-analyse (165.792 patiënten): RRR voor CVA: 18% (13-23)

Welk statine?

SPARCL enige studie van secundaire preventie bij niet-cardioemboligeeen CVA/TIA
atorvastatin 80 mg versus placebo

- 16% reductie in CVA
- 20% reductie in vasculaire gebeurtenissen
- 35% reductie in majeure coronaire gebeurtenissen
- in alle subgroepen positief effect

Heart Protection Study simvastatine 40 mg versus placebo

- geen effect op CVA bij personen met voorafgaand CVA/TIA
- maar studie niet "gepowered" voor dit eindpunt
- in ganse groep wel significant effect op reductie (25%) van CVA/TIA

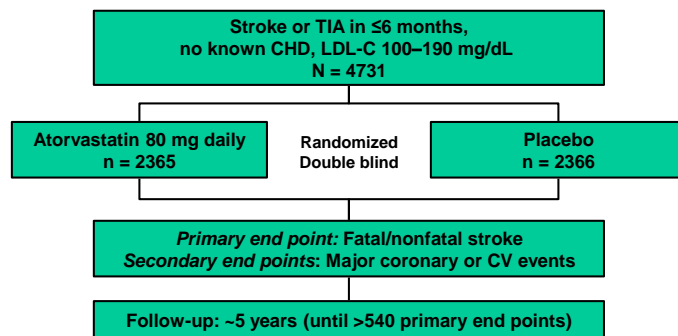
Als besluit stelt de deskundige dat in klinische studies enkel atorvastatine 80 mg/dag een gunstig effect heeft aangetoond als secundaire preventie bij personen met een doorgemaakt atherosclerotisch TIA/CVA, en dit los van het al dan niet hebben van een te hoge LDL waarde. Dat sluit niet uit dat andere statines ook effectief zouden kunnen zijn, maar dat is niet aangetoond door middel van klinische studies.

Hij maakt daarbij 2 opmerkingen over het gebruik van statines als secundaire preventie:

1. In de SPARCL en de TIA/CVA subgroep in de Heart Protection Study studie was er een lichte toename in cerebrale bloedingen bij de mensen die het statine kregen t.o.v. deze die placebo kregen (significant in SPARCL). Echter dit effect was klein in absolute termen (SPARCL: 55 (2,3 %) bij de atorvastatine groep en 33 (1,4 %) bij de placebo groep (Goldstein 2008), HPS: 21 (1,3%) bij de simvastatine groep en 11 (0,7%) bij de placebo groep (Collins 2004)). Dit was niet eerder gevonden in primaire preventie trials met statines. Deze lichte toename aan cerebrale bloedingen weegt echter niet op tegen het gunstig preventief effect.

2. Een subanalyse van de SPARCL toonde aan dat het bereiken van een LDL cholesterol concentratie lager dan 70 mg/dL geassocieerd was met een 28% vermindering van het relatief risico op een CVA in vergelijking met een concentratie van 100 mg/dL, zonder toename aan bloedingen. (Amarencu 2007)

Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial (SPARCL): Study design



NEJM 2006; 355: 549-59

Bron: Kastrup

4.3.3. Wat besluit de jury?

4.3.3.1. Antihypertensiva

Antihypertensiva worden aanbevolen bij patiënten met voorgeschiedenis van TIA of CVA onafhankelijk van de bloeddrukwaarde. (GRADE B, Rashid 2003, Clinical Evidence) (sterke aanbeveling)

Met oog op secundaire preventie van CVA moet antihypertensiva-behandeling zeker een thiazide-diureticum (indapamide is best bestudeerd in deze indicatie) bevatten. (GRADE A, Yusuf 2008 PRoFESS; GRADE B, meta-analyse Rashid 2003; GRADE B, PROGRESS Collaborative Group 2001; Clinical Evidence) (zwakke aanbeveling).

Hieronder een overzicht van de verschillende bestudeerde klassen van antihypertensiva en de eindpunten waarop ze werkzaam zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA:

- Diuretica (indapamide) zijn meer effectief in reduceren van CVA en CV events maar hebben geen invloed op optreden van AMI.
- ACE-inhibitoren reduceren wel aantal MI in deze indicatie, maar hebben dan weer geen bewezen gunstig effect op secundaire preventie van CVA en CV events voor patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA.
- De vaste associatie van ACE + diuretica (aangetoond voor perindopril+ indapamide) reduceert zowel CVA, MI en CV events
- β -blokkers en sartanen hebben geen voorkeur in deze indicatie.

De jury is van mening dat naast secundaire preventie van CVA ook andere cardiovasculaire factoren een rol spelen die mee overwogen moeten worden bij het opstellen van een behandeling.

4.3.3.2. Statines

De jury raadt een statine aan na het doormaken van een ischemisch CVA. Statines doen het risico van recidief op het doormaken van een nieuw CVA, TIA of een MI dalen. (GRADE A, SPARCL 2006; Clinical Evidence) (sterke aanbeveling)

Richtlijnen geven aan dat een statine geïndiceerd is bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA. Welk statine en in welke dosis de voorkeur verdient, is niet duidelijk. Atorvastatine 10 mg/dag, 20 mg/dag, 80 mg/dag, pravastatine 40 mg/dag en simvastatine 40 mg/dag worden specifiek genoemd in de richtlijnen.

Atorvastatine in een dosis van 80mg/dag is het enige statine dat specifiek bestudeerd is bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA. Het vermindert ischemische CVA, TIA en MI, maar gaat gepaard met een significant verhoogd risico op hemorragische CVA bij deze patiëntenpopulatie.

Slotopmerkingen

- Een vervoer door de dienst 112/100 van een CVA/TIA patiënt dient te gebeuren naar het 'dichtstbijzijnde' ziekenhuis, dat over een stroke-unit beschikt. Een 'omweg' naar een ziekenhuis zonder stroke-unit is niet te verantwoorden.
- Een erkenning van stroke-units dringt zich op.
- Optimale geografische spreiding van stroke-units is wenselijk.
- De kwalificatie en voldoende expertise van alle betrokken medici en paramedici in stroke-units is vereist.
- Al wie telefoon neemt in huisartsenpraktijken, wachtposten, ziekenhuizen, spoeddiensten, 100, 112, ... moet degelijk opgeleid worden om adequaat te reageren en correct te bevragen bij FAST-symptomatologie.
- Er bestaat tevens een grote behoefte aan het informeren van de bevolking én over de symptomatologie van CVA/TIA én over de noodzaak tot dringende opname in een stroke-unit.
- Gezien de prognose van heelkundige ingrepen beter is in centra met een groter aantal ingrepen is een registratie en publicatie, niet alleen van het aantal ingrepen, maar ook van peri-operatieve complicaties en sterfte noodzakelijk.
- Wie cerebrovasculaire problemen heeft, vertoont zo goed als altijd ook cardiovasculaire en perifere vasculaire aantasting. Preventie en behandeling van elk vasculair probleem vraagt dus een globale aanpak.
- Gelet op de risico's bij een gelijktijdige inname van anticoagulantia en voedingssupplementen (die overal vrij verkrijgbaar zijn) zou een duidelijke etikettering moeten voorzien worden op verpakkingen van voedingssupplementen die op de gevaren wijst van mogelijke interacties bij een simultane inname.

Bibliografie

ACAS. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421–8.

Active A-study: The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.

Active W-study: The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.

Algra, A. and J. van Gijn, Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996. 60: 197-9.

Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al; SPARCL Investigators. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007;38:3198-204

Aguilar MI, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001925. DOI: 10.1002/14651858.CD001925.pub2.

Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001927. DOI: 10.1002/14651858.CD001927.pub2.

Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.pub2.

AICLA. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibult N, Touboul D, et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischaemia. *Stroke* 1983;14:5-14.

AITA. Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, Hardy RJ. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* 1977;8:301-14. + Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, Hardy RJ. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. Part II: surgical group. *Stroke* 1978;9:309-18.

Alberts MJ, McCann R, Smith TP, Stack R, Roubin G, Schneck M et al. A randomized trial of carotid stenting versus endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: study design. *J Neurovasc Dis*. 1997;2:228 –234.

Algra A, De Schryver ELLM, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001342. DOI: 10.1002/14651858.CD001342.pub2.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;32:171-80.

ATAFS. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Study Group. The randomized study of efficiency and safety of antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: warfarin compared with aspirin. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2006;34:295–8.

Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–1457.

Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. De Transparantiefiches: een update. *Folia Farmacotherapeutica* 2011;38:100-104.

Birmingham-B. Roden S, Low-Beer T, Carmalt M, Cockel R, Green I. Transient cerebral ischaemic attacks - management and prognosis. *Postgrad Med J* 1981;57:275-8.

Blakely JA. A prospective trial of sulfinpyrazone and survival after thrombotic stroke. In: Proceedings of VII International Congress on Thrombosis and Haemostasis 1979;42:161(Abstract 0382).

Britton M, Helmers C, Samuelsson K. High-dose acetylsalicylic acid after cerebral infarction. A Swedish co-operative study. *Stroke* 1987;18:325-34.

Brooks WH, McClure RR, Jones MR, et al. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1589–1595.

Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TL, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery*. 2004;54:318 –325.

Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke*. 2011; 42:e464–e540. Available at: <http://stroke.ahajournals.org/content/42/8/e464.full.pdf>.

Brott TG, Hobson RW, Howard G et al. (2010) Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *New England Journal of Medicine* 363 (1): 11–23 (CREST)

Canadian Co-op. Canadian Co-operative Study Group. A randomised trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978;299:53-9. + Gent M, Barnett HJM, Sackett DL, Taylor DW. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in patients with threatened stroke. Results and methodologic issues. *Circulation* 1980;62(suppl V):97-105.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.

CATS. Gent M, Easton JD, Hachinski VC, Panak E, Sicurella J, Blakely JA, et al. The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;i:1215-20.

Chambers BR, Donnan G. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001923. DOI: 10.1002/14651858.CD001923.pub2.

Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006. Chichester, UK: John Wiley & sons, Ltd. Search date 2004.

Charing Cross. Gawel M, Rose FC. Use of sulphinpyrazone in the prevention of re-stroke and stroke in man. In: Rose FC. *Advances in stroke therapy*. New York: Raven Press, 1982:158.

Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40,000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the

International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240–1249.

Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8:88.

Chevalier P. Online themadossier. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. 04.01.2012. www.minerva-ebm.be

Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. Website: <http://clinicalevidence.bmj.com> CLINICAL EVIDENCE. Stroke: secondary prevention. Search date February 2009. *Gregory YH Lip and Lalit Kalra*

Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67

Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

Danish Co-op. Sorensen PS, Pedersen H, Marquardsen J, Petersson H, Heltberg A, Simonsen N, et al. Acetylsalicylic acid in the prevention of stroke in patients with reversible cerebral ischemic attacks. A Danish cooperative study. *Stroke* 1983;14:15-22.

Danish low-dose. Boysen G, Soelberg-Sørensen P, Juhler M, Andersen AR, Boas J, Olsen JS, et al. Danish very-low-dose aspirin after carotid endarterectomy trial. *Stroke* 1988;19:1211-5.

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. on behalf of the MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.

Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, for the RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-Ly trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-63.

Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.

Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. for the AVERROES steering committee and investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomized trial. *Lancet Neurology Early Online Publication*, 1 February 2012. doi:10.1016/S1474-4422(12)70017-0

Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischaemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-6.

Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischaemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 1993;34:543-8.

EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.

ECST. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.

- Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR et al. (2008) Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurology* 7: 893–902
- Ederle J, Featherstone RL, Brown MM, on behalf of the CAVATAS collaborators. Long-term outcome of endovascular treatment versus medical care for carotid artery stenosis in patients not suitable for surgery and randomized in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Cerebrovasc Dis* 2009;28:1-7.
- Edvardsson N, Jull-Möller S, Omblus R, Perhrsson K. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Int Med* 2003;254:95-101.
- Edvardsson N, Juul-Moller S, Omblus R, et al. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003;254:95–101.
- Eriksson S, Olofsson BO, Wester PO, for the TEST study group. Atenolol in secondary revention after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:21-5.
- ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyrodamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
- ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2007;6:115-24.
- ESPS-1. ESPS Group. European stroke prevention study. *Stroke* 1990;21:1122-30.
- European Medicines Agency. Accessed February 6, 2012.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_m ed_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
- Gent-stroke. Gent M, Blakely JA, Hachinski VC, Roberts RS, Barnett HJM, Bayer NH, et al. A secondary prevention randomized trial of suloctidil in patients with a recent history of thromboembolic stroke. *Stroke* 1985;16:416-24.
- Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. World Health Organization, Geneva 2011.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf
- Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364–70
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study. *Arch Int Med* 1998;158:1513-21. (AFASAK 2)
- Halkes, P.H., J. van Gijn, L.J. Kappelle, et al., Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*, 2006. 367: 1665-73.

- Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg*. 1994 Nov;8(6):703-10.
- Hart R, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501. Search date 1999.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. Jun 19 2007;146(12):857-867.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
- Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-64. (PATAF)
- ICSS (2010) Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 375; 9719: 985–97
- Lip GYH, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Thrombosis Res* 2006;118:321–333.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263-72. Epub 2009 Sep 17.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
- Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al. (2006) Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 355: 1660–71
- Mayberg MR, Wilson E, Yatsu F, et al, for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991;266:3289–3294.
- McArthur, K.S., T.J. Quinn, J. Dawson, et al., Diagnosis and management of transient ischaemic attack and ischaemic stroke in the acute phase. *BMJ*, 2011. 342: d1938.
- McKenna-III. Graham A. A trial of ticlopidine hydrochloride for the prevention of deep vein thrombosis in high risk (post CVA) medical patients. Guildford: Sanofi Winthrop, 1987: (Sanofi internal report 001.6.188).
- Memphis. Robertson JT, Dugdale M, Salky N, Robinson H. The effect of a platelet inhibiting drug (sulfipyrazone) in the therapy of patients with transient ischemic attacks (TIAs) and minor strokes. *Thromb et Diathesis Haemorrhagica* 1975;34:598.
- Merwick, A. and P.J. Kelly, Transient ischaemic attack clinics and management of transient ischaemic attacks. *Curr Opin Neurol*, 2011. 24: 50-8.
- Mohr JP, for the WARSS Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–51.
- Morocutti C, Amabile G, Fattaposta F, et al, for the SIFA Investigators. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997;28:1015-21.

- NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators (NASCET). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with highgrade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial fibrillation: national clinical guideline for management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006.
- Owen A. Antithrombotic treatment for the primary prevention of stroke in patients with non valvular atrial fibrillation: a reappraisal of the evidence and network meta analysis. *Int J Cardiol* 2010;142:218-23.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Lower versus standard intensity oral anticoagulant therapy (OAT) in elderly warfarin-experienced patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;103:442-9.
- Perret-Guillaume C, Wahl DG. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose. *Thromb Haemost* 2004;394:402.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-9. (AFASAK 1)
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100. Epub 2010 Mar 18.
- Posada IS, Puebla V, Barriales V, et al. on behalf of the LASAF Pilot Study. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1999;138 (1 Pt 1): 137-43.
- Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011;306:1983-92.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood- pressurelowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-8.
- Rédaction Prescrire. Dabigatran et fibrillation auriculaire (Pradaxa®). Une alternative à la warfarine dans certains cas. *Revue Prescrire* 2012;31:888-92.
- Rerkasem K, Rothwell PM. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD001081. DOI: 10.1002/14651858.CD001081.pub2.
- Reuther R, Dorndorf W. Aspirin in patients with cerebral ischaemia and normal angiograms or non-surgical lesions. In: Breddin HK, Dorndorf W, Loew D, Marx R (eds). *Acetylsalicylic acid in cerebral ischaemia and coronary heart disease*. Stuttgart: Schattauer, 1978:97-106
- Ross Russell RW. The effect of ticlopidine in patients with amaurosis fugax. Guildford: Sanofi Winthrop, 1985:(Sanofi internal report 105062-0051).
- Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis: Asymptomatic Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2004;35:2425–2427.

- Rothwell PM. ACST: which subgroups will benefit most from carotid endarterectomy? *Lancet* 2004;364:1122–1123.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. for the PROFESS study group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.
- SALT. The SALT Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;338:1245-9.
- Sandercock PAG, Gibson LM, Liu M. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000248. DOI: 10.1002/14651858.CD000248.pub2.
- SAPPHIRE - Long-Term Results of Carotid Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. Hitinder S. Gurm, M.D., Jay S. Yadav, et al. for the SAPPHIRE Investigators. *N Engl J Med* 2008; 358:1572-1579 April 10, 2008 DOI: 10.1056/NEJMoa0708028
- Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan atrial fibrillation stroke trial. *Stroke* 2006;37:447-51.
- Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD000187. DOI: 10.1002/14651858.CD000187.pub2.
- Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants for preventing stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2003.
- Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd. Search date 2003.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. for the MOSES study group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-24.
- Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 1999.
- SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) Investigators. The stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation* 1991;84:527-39.
- SPAF 2. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study*. *Lancet* 1994;343:687–91.
- SPAF 3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial*. *Lancet* 1996;348:633-8.
- SPARCL - The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355: 549-59.
- SPIRIT. The Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) study group. A randomised trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:85-65.
- Stroke. Acheson J, Danta G, Hutchinson EC. Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease. *BMJ* 1969;i:614-5.

Sudlow CLM, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001246. DOI: 10.1002/14651858.CD001246.pub2.

Toulouse-TIA. Guiraud-Chaumeil B, Rascol A, David J, Boneu B, Clanet M, Bierme R. Prévention des récurrences des accidents vasculaires cérébraux ischémiques par les antiagrégants plaquettaires. *Rev Neurol (Paris)* 1982;138:367-85.

Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 2012;172(5):397-402. doi:10.1001/archinternmed.2011.1666.

Uchiyama S, Fukuuchi Y, Yamaguchi T. The efficacy and safety of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese stroke patients: combined results of two phase III, multicenter, randomized clinical trials. *J Neurol* 2009;256:888-97.

Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y, et al. The Japanese Aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: a randomized, double-blind controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:601-13.

UK-TIA study group. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.

US Food and Drug Administration. Accessed February 6, 2012. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm#hcp

VACS. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1993;328:221-7.

VA-SPINAF. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406-12.

Van Driel M. Editoriaal: Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: „superieur“, „equivalent“ of „nietinferieur“? *Minerva* 2005;4:154.

Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. An individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-2448.

Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke* 2008;39:1358-63.

Whitty C, Sudlow C, Warlow C. Investigating individual subjects and screening populations for asymptomatic carotid stenosis can be harmful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:619-623.

Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004;351:1493-1501.

Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective randomised trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000;31:817-821.

Yusuf S, Diener HC, Sacco R, et al for the PROFESS study group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.

Bijlagen

Praktische aspecten van behandeling met anticoagulantia voor huisarts, apotheker en patiënt.

(gebaseerd op de teksten van Dr. Jan Michels, Prof. Gert Laekeman en Lucio Scanu)

Hoe volgt de huisarts een behandeling met orale anticoagulantia op?

1. Kies lokaal één product, bij voorkeur warfarine (Marevan®).

1.1. Hoewel hiervoor geen bewijs bestaat, mogen we misschien wel aannemen dat de opvolging beter verloopt indien (lokaal) gewerkt wordt met één product. Het werken met één product (warfarine) en dit goed leren kennen is eenvoudiger.

In de dagelijkse praktijk gaat de voorkeur naar het product waarmee de huisarts in opvolging van de lokale specialist het meeste ervaring heeft opgebouwd. Huisartsen stellen ook vast dat specialisten onderling verschillen in keuze van een VKA.

De eerste keuze voor warfarine (aanbeveling) wordt vaak doorkruist door lokale gewoonten. Het lijkt daarom momenteel zinvol om in overleg met de plaatselijke artsen de aanbevelingen voor warfarine te vertalen naar andere VKA, rekening houdende met de beschikbare onderbouwing en de farmacokinetische verschillen.

De voorkeur voor warfarine kan ook gezien worden als een pleidooi om in België te komen tot de behandeling met één VKA.

1.2. Er is geen formeel bewijs voor superieure werking van een VKA ten opzichte van een ander. Warfarine wordt als eerste keus aanbevolen omwille van volgende argumenten:

Onderbouwing:

Warfarine is de best bestudeerde VKA, de medicamenteuze interacties zijn goed gekend en er is wereldwijd het meest ervaring mee opgebouwd. Het is de internationale standaard. De meerderheid van de publicaties handelt over warfarine en toonaangevende Amerikaanse en Britse richtlijnen zijn gebaseerd op warfarine. Binnen Europa bestaat daarentegen meer spreiding, maar ook de Belgische werkgroep RVT Formularium en het Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertorium geven de voorkeur aan warfarine.

Halfwaardetijd: het belangrijkste verschil tussen de 3 VKA is de halfwaardetijd ($T_{1/2}$). Deze bepaalt mee de duur van de hypoprotrombinemie. Warfarine heeft een intermediaire werkingsduur ten opzichte van het kortwerkende acenocoumarol en het langwerkende fenprocoumon (tabel 1). De kortere $T_{1/2}$ van acenocoumarol (Sintrom®) noopt tot voorzichtigheid bij de keuze van tijdstip van inname ten opzichte van het bloedafnametijdstip en is mogelijk ook belangrijk bij patiënten die bijvoorbeeld afwisselend een halve en 1 tablet per dag innemen.

Bij een te hoge INR of bij noodzakelijke stopzetting van VKA (bijvoorbeeld in geval van heelkunde) bepaalt de halfwaardetijd mee de periode van onderbreking van VKA. Daarnaast zijn er verschillen in de manier van metabolisatie en dit kan belang hebben in de gevoeligheid voor de genetische variatie in enzymssystemen die betrokken zijn bij de metabolisatie (afbraak/eliminatie) van een geneesmiddel.

Opmerking van de jury: De halfwaardetijd beïnvloedt de praktijk op 2 manieren. Een lange halfwaardetijd zorgt voor een stabielere INR, maar als de INR te hoog is moet men daarna na de stopzetting langer wachten. Een korte halfwaardetijd geeft minder stabiliteit maar men moet minder lang wachten als de INR te hoog is. Op deze basis is het niet evident te zeggen welk van de twee het beste is.... Het belangrijkste is dat men "zijn" anticoagulans goed kent. Het lijkt de jury dat het verschil in halfwaardetijd geen goed argument is om te kiezen voor warfarine. Het argument dat warfarine werd gebruikt in de studies lijkt een afdoend argument om de voorkeur te geven aan warfarine.

Tabel 1: Farmacokinetische vergelijking tussen warfarine (Marevan®), acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®).

Vitamine K-antagonist	Plasmaeliminatiehalfwaardetijd (T ^{1/2})	Einde werking na laatste dosis
Warfarine (Marevan®)	Gemiddeld 40 uur (20 tot 60 uur)	3 tot 5 dagen
Acenocoumarol (Sintrom®)	8 tot 11 uur	2 dagen
Fenprocoumon (Marcoumar®)	140-160 uur volgens het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (4 tot 7 dagen volgens wetenschappelijke bijsluiter)	7 tot 14 dagen

Eén product (VKA)

- **Minder kans op fouten**
- **Lokaal overleg**
- **Warfarine (Marevan®):**
 - **best bestudeerd;**
 - **intermediaire halfwaardetijd.**

2. Hoe frequent patiënten op warfarine opvolgen met INR-bepaling?

2.1. Tijdens de opstartfase.

Bepaal de INR op de derde dag van behandeling met warfarine. Nadien om de 3 à 4 dagen tot een stabiele onderhoudsdosis is bereikt.

Afhankelijk van de toegediende dosis warfarine ziet men gewoonlijk pas na twee à drie dosissen (dagen) een eerste effect op de INR. Een antitrombotisch (dus therapeutisch) effect treedt pas op in de volgende dagen, als de INR stabiel geworden is. Dosisaanpassingen van warfarine gebeuren liefst niet met ¼ tablet, maar beter met afwisselend ½ en 0 tablet. Gezien de T^{1/2} van 40 uur vormt dit geen probleem.

Opvolging van INR (Marevan®)

- **Opstartfase**
 - dag 3: eerste INR controle + dosisaanpassing;
 - nadien: om de 3 à 4 dagen tot stabilisatie.
- **Bij gestabiliseerde patiënten**
 - minstens om de 4 weken;
 - 75 plussers zeer zorgvuldig opvolgen (comorbiditeit en polyfarmacie).

2.2. Opvolgen INR bij gestabiliseerde patiënten

Controleer de INR minstens om de 4 weken eenmaal stabilisatie bereikt is. Volg patiënten boven de 75 jaar zeer zorgvuldig op om de INR binnen het therapeutisch bereik te houden, zeker in geval van comorbiditeit en polyfarmacie.

Een interval van ten hoogste vier weken wordt vaak aanbevolen in de literatuur, maar we beseffen dat de optimale frequentie van langetermijnopvolging van de INR mee wordt bepaald door de therapietrouw en leeftijd van de patiënt, comorbide aandoeningen, toevoegen of stoppen van andere medicatie, veranderingen in voedingspatroon, alcoholconsumptie. Bij ouderen wordt niet alleen met een lagere dosis warfarine opgestart, maar wordt ook de INR frequenter gecontroleerd, gezien de grotere kans op INR-schommelingen ten gevolge van comorbiditeit en interagerende comedatie.

Bijkomende opmerking van de jury: De jury wil er eveneens aan herinneren dat, als alle andere punten gelijk zijn, er toch verschillen tussen individuen bestaan die uitsluitend verband kunnen houden met genetische polymorfismen.

2.3. INR-streefwaarde

Een INR-streefwaarde van 2,5 geldt voor vrijwel alle indicaties (DVT, longembolie, VKF zowel chronisch als paroxysmaal).

Bij mechanische hartkleppen is een klepspecifieke INR nodig in overleg met hartchirurg of cardioloog. De INR mag niet meer dan 0,5 eenheden afwijken van de streefwaarde.

Een enkele INR-streefwaarde is wellicht niet optimaal voor alle indicaties, maar voor de meeste indicaties is een INR van 2,5 aangewezen. De aanbevolen INR-streefwaarde van 2,5 bij veneuze trombo-embolie (VTE) stoelt op de resultaten van gerandomiseerd onderzoek dat zowel lagere als hogere INR-streefwaarden vergelijkt met een INR 2,5.

Uitzonderlijk is een behandeling met warfarine met lagere INR-streefwaarde dan 2,5 aangewezen, bijvoorbeeld bij langdurige behandeling van niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie na 3 maanden conventionele behandeling met warfarine (INR 2,0-3,0) bij patiënten met de uitdrukkelijke vraag tot minder frequente INR-monitoring: verdere behandeling met warfarine met lagere INR (1,5-1,9) is dan te verkiezen boven geen behandeling meer.

Uitzonderlijk is een behandeling met warfarine met hogere INR-streefwaarde dan 2,5 aangewezen. Bij patiënten met een lupusinhibitor (antifosfolipidensyndroom), die geen bijkomende risicofactoren hebben en goed reageren op de behandeling, bevelen we een INR-streefwaarde van 2,5 aan. Wanneer er echter onder deze INR recidiverende trombo-embolieën of andere bijkomende risicofactoren voor trombo-embolieën zijn, adviseren we een INR-streefwaarde van 3,0.

INR-streefwaarde

- INR 2,5
- INR mag niet meer dan 0,5 eenheden afwijken van de streefwaarde.

3. Goede opvolging verzekeren door informatie en advies aan patiënten te geven van bij de opstart.

3.1. Geef **informatie** aan de patiënt over:

- stolling en antistollingsmedicatie (basisinformatie);
- doelstelling van de antistollingsbehandeling, de streefwaarden en de duur van de behandeling;
- noodzaak van regelmatige bloedtests;
- te volgen beleid bij te hoge of te lage INR;
- noodzaak van het bijhouden en aanvullen van de antistollingsgegevens;
- opvolging van antistolling op (langere) reizen met inbegrip van de plaatselijke mogelijkheden van INR-controle.

3.2. Geef de volgende **waarschuwingen/adviezen** aan de patiënt:

- opstarten of stoppen van andere medicatie (met inbegrip van vrij verkrijgbare medicatie) enkel na overleg met arts of apotheker;
- rekening houden met de mogelijke interactie tussen voeding en VKA;
- alcoholgebruik beperken;
- frequenter opvolgen van INR bij acute ziektebeelden zoals koorts en diarree;
- op de hoogte brengen van de mantelzorg en professionele zorgverleners rond de patiënt van het gebruik van VKA door de patiënt.

Opvolging= adviezen/waarschuwingen

- andere medicatie: overleg met arts of apotheker;
- aandacht voor interactie tussen voeding en VKA;
- alcoholgebruik beperken;
- frequenter opvolgen van INR bij acute ziektebeelden;
- op de hoogte brengen van de mantelzorg en professionele zorgverleners van het gebruik van VKA door de patiënt.

4. Opvolging bij schommelende INR-waarden (INR boven de streefwaarde)

INR = 4.8 en 15 mg Marevan®/week							
Week dosis	Aantal tabletten	Aantal tabletten	Aantal tabletten	Aantal tabletten	Aantal tabletten	Aantal tabletten	Aantal tabletten
(mg)	op dag 1	op dag 2	op dag 3	op dag 4	op dag 5	op dag 6	op dag 7
15	0.5	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

Wat nu?

- 4.1. Ga eerst na of de ongewone of onverwachte INR-waarde kan veroorzaakt zijn door een niet-correcte bloedafname, foutieve inname van medicatie, schommelingen in comorbide aandoeningen, invloed van gelijktijdig medicatiegebruik of zelfmedicatie, wijzigingen in de voeding of inname van vitamine K bevattende voedingssupplementen en fytotherapeutische preparaten.
- 4.2. Overweeg steeds de noodzaak van comedatie. Een scherpe indicatiestelling is vereist omdat elke comedatie een interactierisico met zich meebrengt. Door interactie kan het anticoagulerend effect van de VKA versterkt (bloedingsrisico) of geremd (tromboserisico) worden.
- 4.3. Indien geen van deze oorzaken aan de basis liggen van een afwijkende INR-waarde, pas het anticoagulatiebeleid aan zoals beschreven onderstaande tabel 2 voor INR tussen 3,0 en 5,0.

Is er een verklaring?
<ul style="list-style-type: none"> • Vulling bloedbuisje; • Therapietrouw; • Andere medicatie; • Co-morbiditeit; • Wijzigingen in de voeding, -supplement of fyto-therapeutische preparaten.

Tabel 2: beleid bij INR tussen 3,0 en 5,0

INR	Actie
3,0 >INR <5,0 en zonder significante bloeding	<ul style="list-style-type: none"> • Verminder de dosis warfarine met 10 à 20% per week in functie van de ernst van de INR-afwijking. Zie algoritme. • Probeer de weekdosis zo gelijkmatig mogelijk over de weekdagen te spreiden en sluit zo dicht mogelijk aan bij het al bestaande weekschema. • Controleer de INR na één week.

5. Algoritme voor onderhoudsbehandeling met warfarine

5.1. Gebruiksaanwijzing

Beschouw het algoritme als een hulp, hou rekening met de mogelijke comorbiditeit, polyfarmacie en de voorgeschiedenis van de patiënt.

Dag 1 is de 'prikdag'.

We focuseren ons altijd op de weekdosis.

Het schema geeft weekdossissen weer in dagdossissen die over een periode van 7 dagen (dus 1 week) worden ingenomen. De weekdossissen gaan van 2,5 mg tot 70 mg warfarine per week. De dagdossissen worden in halve en hele tabletten van 5 mg uitgedrukt.

Bij INR-waarden tussen 3,0 en 5,0 wordt de wekelijkse dosis aangepast met 5, 10 of 20% en duidt het protocol het aantal dagelijkse warfarinetabletten van het nieuwe schema per weekdag aan.

Tabel 3: Aanpassing van de wekelijkse warfarinedosis (algoritme)

Bij INR tussen 3,0 en 5,0 en geen bloedingen: verlaag de dosis met 10 of 20%. Bij INR onder de streefwaarde: verhoog de dosis met 10 of 20%.

						Aantal in te nemen warfarinetabletten van 5 mg						
-20%	-10%	Week-dosis (mg)	10%	20%	Week-dosis (mg)	Aantal tabl. Dag 1	Aantal tabl. Dag 2	Aantal tabl. Dag 3	Aantal tabl. Dag 4	Aantal tabl. Dag 5	Aantal tabl. Dag 6	Aantal tabl. Dag 7
2,0	2,25	2,5	2,75	3	2,5	0,5	0	0	0	0	0	0
4,0	4,5	5,0	5,5	6	5,0	0,5	0	0	0	0,5	0	0
6,0	6,75	7,5	8,25	9	7,5	0,5	0	0,5	0	0,5	0	0
8,0	9	10,0	11	12	10	0,5	0	0,5	0	0,5	0	0,5
10,0	11,25	12,5	13,75	15	12,5	0,5	0	0,5	0	0,5	0,5	0,5
12,0	13,5	15,0	16,5	18	15	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
14,0	15,75	17,5	19,25	21	17,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
16,0	18	20,0	22	24	20	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
18,0	20,25	22,5	24,75	27	22,5	1	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5
20,0	22,5	25,0	27,5	30	25	1	0,5	1	0,5	1	0,5	0,5
22,0	24,75	27,5	30,25	33	27,5	0,5	1	0,5	1	0,5	1	1
24,0	27	30,0	33	36	30	0,5	1	1	1	0,5	1	1
26,0	29,25	32,5	35,75	39	32,5	0,5	1	1	1	1	1	1
28,0	31,5	35,0	38,5	42	35	1	1	1	1	1	1	1
30,0	33,75	37,5	41,5	45	37,5	1,5	1	1	1	1	1	1
32,0	36	40,0	44	48	40	1,5	1	1	1	1,5	1	1
34,0	38,25	42,5	46,75	51	42,5	1,5	1	1,5	1	1,5	1	1
36,0	40,5	45,0	49,5	54	45	1	1,5	1	1,5	1	1,5	1,5
38,0	42,75	47,5	52,25	57	47,5	1	1,5	1,5	1,5	1	1,5	1,5
40,0	45	50,0	55	60	50	1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
42,0	47,25	52,5	57,75	63	52,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
44,0	49,5	55,0	60,5	66	55	2	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
46,0	51,75	57,5	63,5	69	57,5	2	1,5	1,5	1,5	2	1,5	1,5
48,0	54	60,0	66	72	60	2	1,5	2	1,5	2	1,5	1,5
50,0	66,25	62,5	68,75	75	62,5	1,5	2	1,5	2	1,5	2	2
52,0	58,5	65,0	71,5	78	65	1,5	2	2	2	1,5	2	2
54,0	60,75	67,5	74,25	81	67,5	1,5	2	2	2	2	2	2
56,0	63	70,0	77	84	70	2	2	2	2	2	2	2

6. Hulpmiddelen voor kwaliteitsvolle opvolging

- 6.1. Afsprakenregeling tussen labo-huisartsenpraktijk-patiënt (met inbegrip van het kwaliteitsverbeterend project van de Master na Master Huisartsgeneeskunde)
- 6.2. Steekkaart voor de huisarts
- 6.3. Patiëntenfolder
- 6.4. Antistollingsboekje of -kaart voor huisarts en patiënt

7. Randvoorwaarden voor goede opvolging.

- Aanpassing van het Elektronisch Medisch Dossier (EMD) met overzichtelijk follow-upblad voor INR-waarden en beleid, en alertering bij klinisch relevante medicamenteuze interacties (waaronder contra-indicaties) gekoppeld aan specifieke adviezen. Indien gewerkt moet worden met dosisaanpassingen met behulp van een algoritme, moet het EMD een schema in Excel™ aanbieden met het dosisweekechema, de totale warfarinedosis per week in mg, de INR-waarde, gecorrigeerde weekdosis bij vermindering en vermeerdering van 5% à 20% en een gecorrigeerd weekdosisschema.
- Goed management in de eigen praktijk (zowel solo- als groepspraktijk) met afspraken over de sluitende garantie met betrekking tot de controle van de binnengekomen laboresultaten, over het consequent doorvoeren en noteren van de dosisaanpassingen en het verwittigen van de patiënt.
- Sluitende communicatie tussen klinisch labo en huisarts over afwijkende INR-waarden.
- Goede afspraken tussen huisarts en apotheker in de vorm van een soort veiligheidscontrole voor de huisarts die (herhaaldelijk) VKA voorschrijft en voor de apotheker die deze producten aflevert. Elke aflevering van een VKA door de apotheker is een gelegenheid om recente INR's en doseringen te bespreken.
- Goede samenwerking met specialisten: afspraken over productkeuze (warfarine), opstartschema en doorgeven van recente INR-resultaten, met inbegrip van rechtstreekse zorgoverdracht naar de huisarts in geval van ontslag uit het ziekenhuis.
- Aangepaste middelen om de therapietrouw bij patiënten te bevorderen (bijvoorbeeld het antistollingsboekje).

TE ONTHOUDEN

- Eén product (warfarine: Marevan®)
- Nauwkeurige INR opvolging (opstart, stabilisatie)
- INR-streefwaarde van 2,5
- 80 plussers niet vergeten
- INR afwijkend:
 - verklaring?
 - algoritme (i.p.v. intuïtief aanpassen)
- Informatie, adviezen aan patiënt
- Tools gebruiken

8. Referenties

- 8.1. http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/abv_anticoagulatietherapie-web.pdf
- 8.2. http://www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/opvolgrapporten/orale_anticoagulantia_jan_2012.pdf
- 8.3. <http://www.domusmedica.be/kwaliteit/aanbevelingen/messagescles/2675-traitement-anticoagulant-et-oral-en-medecine-generale.html>
- 8.4. <http://www.domusmedica.be/kwaliteit/patienteninformatie.html>

Interacties

Alle apothekers hebben wellicht in hun praktijk patiënten die toch en VKA én acetylsalicylzuur gebruiken, weze het dan wel in aangepaste dosis wat acetylsalicylzuur betreft. Alle collegae zijn zich eveneens bewust van het soms precaire evenwicht waarin patiënten verkeren bij gebruik van vitamine K-antagonisten. Elk toegevoegd geneesmiddel moet op de weegschaal van risico-baten worden afgewogen. De apotheker heeft hiervoor beschikking over ondersteunende software zoals Delphi Care. Delphi Care waarschuwt, die waarschuwing is evenwel geen eindpunt maar een begin van een denkproces dat moet leiden tot een beslissing: de aflevering bijsturen of niet? Het is aan de apotheker (en het apotheekteam) om farmacologische en/of farmacokinetische werkingsmechanismen om te zetten in besluitvorming bij het afleveren van zelfmedicatie

(Opmerking van de jury:

Softwareprogramma's voor de apotheek beschikbaar op de Belgische markt, zoals Delphi Care en ViaNova, waarschuwen niet alleen voor een interactie, maar geven ook informatie, die interactiebeheer (te nemen maatregelen, casusbeschrijving, farmacologisch effect, ...) mogelijk maken, onmiddellijk via de software of via www.delphicare.be/.)

Stockley's Drug Interactions⁵ geeft, naast een algemeen besluit per actieve substantie, uitgebreid de klinische casuïstiek weer. Het is een standaardwerk en een welgekomen hulp bij het nemen van een beslissing. Acetylsalicylzuur verhoogt in ernstige mate het risico op bloedingen, wanneer samen afgeleverd met anticoagulantia. Maar die verhoogde bloedingsneiging is ook bij chronisch gebruik van paracetamol niet uit te sluiten^{6 7}.

Met de nieuwere anticoagulantia is het dubbele voorzichtigheid geblazen. Dabigatran (Pradaxa^o) is een trombine antagonist en rivaroxaban (Xarelto^o) en apixaban (Eliquis^o) inhiberen de geactiveerde factor X van de bloedstolling. Terwijl we bij mogelijke bloedingen in geval van vitamine K-antagonisten nog vitamine K kunnen inzetten, hebben we geen rechtstreekse antidota bij de nieuwe anticoagulantia. Niet voor niets is sinds 2011 'Bloed en stolling' een afzonderlijk hoofdstuk geworden in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium.

Veilig afleveren van geneesmiddelen wordt steeds complexer in de officina. Aandacht voor farmacotherapeutische aspecten is essentieel. Complicaties bij gebruik van anticoagulantia komen soms uit een onverwachte hoek. De apotheker levert naast geneesmiddelen ook voedingssupplementen op basis van planten af, meestal op vraag van de patiënt.

Producten met veenbessen (*Vaccinium macrocarpon*) verhogen mogelijk de werking van vitamine K-antagonisten, waardoor de INR stijgt. Gember (*Zingiber officinalis*) remt de plaatjesaggregatie even sterk als 75 mg acetylsalicylzuur. Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) versnelt de afbraak van geneesmiddelen en maakt anticoagulantia mogelijk minder werkzaam. Inname van extracten gemaakt uit de bladeren van de Japanse tempelboom (*Ginkgo biloba*) heeft al geleid tot spontane bloedingen. Er is ondertussen een *Stockley* uitgegeven met specifieke interacties tussen geneesmiddelen op basis van kruiden en 'klassieke' geneesmiddelen⁸. Ook dat boek zou niet mogen ontbreken in de bibliotheek van de kwaliteitsapotheek.

⁵ Baxter K. Stockley's Drug Interactions. The Pharmaceutical Press, London 9th edition, 2010.

⁶ Lopes RD, Horowitz JD, Garcia DA, Crowther MA, Hylek EM. Warfarin and acetaminophen interaction: a summary of the evidence and biological plausibility. *Blood* 2011; 118: 6269-6273.

⁷ Hughes GJ, Patel PN, Saxena N. Effect of acetaminophen on international normalized ration in patients receiving warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 591-597.

⁸ Williamson E, et al. Stockley Herbal Medicines Interactions. The Pharmaceutical Press, London, 2009.

Begeleiding van de patiënt

Met de nieuwe orale anticoagulantia krijgt de patiënt geneesmiddelen ter beschikking waarbij de noodzaak tot geregelde INR bepalingen wegvalt. Totnogtoe speelt de apotheker slechts een beperkte rol bij het garanderen van een stabiele INR voor de vitamine K-antagonisten. Meestal blijft het bij het herhalen van de instructie omtrent de dosis. De apotheker wijst hierbij op symptomen zoals perifere bloedingen als indicator voor een mogelijk te hoge INR. Observatieve studies wijzen wel op een rol voor de (klinische) apotheker als begeleider van de patiënt, eens de therapie met anticoagulantia is ingesteld. De beheersbaarheid van de INR is in zo'n gevallen vergelijkbaar met deze bekomen in de ambulante artspraktijk⁹. Apothekers ingeschakeld in de begeleiding van patiënten met orale anticoagulantia opereren wel meestal in gespecialiseerde centra. De infrastructuur van de huidige apotheken is wellicht te kleinschalig om een meer intensieve begeleiding van de patiënt toe te laten. De zogenaamde 'point-of-care' benadering, waarbij de patiënt zelf INR-testen uitvoert en zijn therapie aanpast heeft een theoretisch berekend farmaco-economisch voordeel¹⁰. Een dergelijk 'self empowerment' model geeft de apotheker de mogelijkheid om meer in dialoog te treden met de patiënt. De evolutie in de keuze van het type anticoagulantia zal een belangrijke rol spelen in de al dan niet intensieve monitoring.

De apotheker blijft evenwel in alle omstandigheden een betrouwbare informant van de patiënt en moet het veilig gebruik van anticoagulantia in een multidisciplinaire zorg-omgeving garanderen.



⁹ Bungard TJ, Ritchie B, Garg S, Tsuyuki RT. Sustained impact of anticoagulant control achieved in an anticoagulation management service after transfer of management to the primary to the primary care physician. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 112-119.

¹⁰ Gerkens S, Gailly J, Obyn C, Devriese S, Cleemput I. Economic evaluation of the use of point-of-care devices in patients with long term oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2012; Mar 23 [Epub ahead of print].

En de patiënt?

Dit document is tot stand gekomen door raadpleging van een groep van 34 patiënten die anticoagulantia gebruiken en is geen advies van de jury.

EERSTELIJNSSITUATIE

In ons land hebben de patiënten toegang tot de klassieke behandelingen met vitamine K-antagonisten. (Sintrom, Marevan en Marcoumar).

De twee grote behandelingsfamilies zijn:

- A. Vitamine K-antagonisten.
- B. De nieuwe moleculen.

A. De Vitamine K-antagonisten.

Wanneer deze geneesmiddelen worden voorgeschreven, moet de inname ervan strikt worden gecontroleerd.

Om de inname van de vitamine K-antagonisten te controleren, kunnen de patiënten kiezen tussen:

1. De huisarts.

De huisarts, de centrale actor die zich in de buurt van de patiënt bevindt, heeft drie manieren om de dosering van de geneesmiddelen te evalueren:

- A. Elke 3 tot 4 weken bloed afnemen bij de patiënt. Het bloed wordt dan geanalyseerd in een medisch analytisch laboratorium.
- B. Een draagbare monitor gebruiken voor het meten van de INR.
- C. Zijn/haar patiënt opleiden in het gebruik van de draagbare monitor voor het meten van de INR.

Probleem voor de patiënt:

- 1. De ontoereikendheid van het aantal maandelijkse bloedcontroles. Geen vermindering van stress bij de patiënt want de tussenpozen tussen de therapeutische periodes zijn te lang.
- 2. De kosten. (Consultatie).
- 3. De kosten van de bloedanalyse (en analytisch laboratorium).
- 4. De wachttijd voor de bloedanalyses door het medisch analytisch laboratorium.
- 5. Het niet terugbetaald worden van de monitor en van de strips.
- 6. Zich moeten verplaatsen.
- 7. Is niet geschikt voor alle patiënten. In functie van het profiel van de patiënt moet men inderdaad de voorkeur geven aan de ene methode boven de andere.

Voordeel voor de patiënt:

- 1. Kwaliteit van de therapeutische relatie met de huisarts.
- 2. Snelle aanpassing van de behandeling wanneer een draagbare monitor voor het meten van de INR wordt gebruikt.

3. Vermindering van de directe of indirecte kosten voor de patiënt (verplaatsing, consultatiehonoraria, kosten bloedanalyse in laboratorium).
4. Vermindering van stress/angst bij patiënten omdat men een draagbare monitor gebruikt voor het meten van de INR (onmiddellijk resultaat van de test).

2. Anticoagulatiekliniek.

Na een trombose of CVA wordt de patiënt medisch behandeld door een ziekenhuisteam. Net als de huisarts beschikt dit team over 3 formules om toezicht te houden op de inname van de vitamine K-antagonisten door de patiënt.

- A. Elke 3 tot 4 weken bloedafname bij de patiënt. Het bloed wordt dan geanalyseerd in een medisch analytisch laboratorium.
- B. Een draagbare monitor gebruiken voor het meten van de INR.
- C. De patiënt opleiden in het gebruik van de draagbare monitor voor het meten van de INR.

Problemen voor de patiënt:

1. De ontoereikendheid van het aantal maandelijkse bloedcontroles. Geen vermindering van stress bij de patiënt want de tussenpozen tussen de therapeutische periodes zijn te lang.
2. De kosten. (Consultatie).
3. De kosten van de bloedanalyse (en analytisch laboratorium).
4. De wachttijd voor de bloedanalyses door het medisch analytisch laboratorium.
5. Het niet terugbetaald worden van de monitor en van de strips.
6. Zich moeten verplaatsen.
7. Is niet geschikt voor alle patiënten. In functie van het profiel van de patiënt moet men inderdaad de voorkeur geven aan de ene methode boven de andere.

Voordeel voor de patiënt:

1. Kwaliteit van de therapeutische relatie met de specialist.
2. Snelle aanpassing van de behandeling wanneer een draagbare monitor voor het meten van de INR wordt gebruikt.
3. Vermindering van de directe of indirecte kosten voor de patiënt (verplaatsing, consultatiehonoraria, kosten bloedanalyse in laboratorium).
4. Vermindering van stress/angst bij patiënten omdat men een draagbare monitor gebruikt voor het meten van de INR (onmiddellijk resultaat van de test).

B. De nieuwe moleculen.

Op vandaag worden bepaalde nieuwe moleculen alleen terugbetaald in het kader van een heupprothese en in het kader van kniechirurgie (Dabigatran et Rivaroxaban).

Problemen voor de patiënt:

1. Het niet terugbetaald worden van deze moleculen in andere situaties dan het plaatsen van een heupprothese of een chirurgische ingreep aan de knie.

2. De therapietrouw van de patiënt is erg belangrijk en de actoren (artsen-specialisten of huisartsen) moeten absoluut de tijd nemen om uit te leggen hoe belangrijk het respecteren van de richtlijnen wel is.

Voordeel voor de patiënt:

1. Orale toediening van vaste dosis;
2. Belangrijke vermindering van de bloedcontroles/monitoring;
3. Verhoging van de autonomie en hernemen van een actieve levenswijze;
4. Doeltreffendheid van de behandelingen ter preventie van CVA;
5. Weinig interactie met andere medicamenten en met de voeding.

CONCLUSIES.

Voor de patiënten die ik vertegenwoordig lijkt het belangrijk dat het specifieke karakter van allen wordt gerespecteerd. Het is een illusie om uitsluitend in één van bovenvermelde behandelingenoplossingen te geloven eerder dan in een andere.

De behandeling moet aangepast zijn aan de realiteit van de patiënten.

Of het nu gaat om nieuwe moleculen, oudere behandelingen of controlemodaliteiten door bloedafname of door een draagbare monitor van de INR, de keuze moet samenhangen met de reële noden van de patiënten en rekening houden met de medische, psychologische en sociale realiteit van de patiënten.

Het is belangrijk om het optreden van CVA en trombosen maximaal te voorkomen. Deze preventie kan alleen worden bereikt door zich ervan te vergewissen dat de behandeling die aan de patiënt wordt gegeven, een goede therapietrouw van deze laatste garandeert. Een niet aangepaste behandeling zou inderdaad alleen als resultaat hebben dat de therapietrouw van de patiënt in het gedrang komt en de risico's dus toenemen.

Buiten de fysieke en psychische effecten voor de patiënten, zou het verhogen van de risico's als gevolg hebben dat de kosten voor de ziekteverzekering op het vlak van de verzorging van CVA en trombosen, zouden stijgen.

Voor praktisch patiënten advies in verband met
behandeling met anticoagulantia
verwijst de jury naar de patiëntenfolders
van SSMG

<http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/PDF/FichesMGBE/Anticoagulants.pdf>

en Domus Medica

http://www.domusmedica.be/suggestiemenu/downloads/cat_view/481-publiek/447-patienteninformatie.html

Vereniging van huisartsen

PATIËNTENINFORMATIE

Behandeling met antistollingsmiddelen

domus medica

© Domus Medica van, vereniging van huisartsen, uitgave Domus - Publicatie 2010

- ▶ **WAT IS STOLLING?**
- ▶ **HOE WERKEN ANTISTOLLINGSMIDDELEN?**
- ▶ **HOE DE STOLLINGSGRAAD OPVOLGEN?**
- ▶ **HOE DE MEDICATIE INNEMEN?**
- ↳ **WANNEER NAAR UW HUISARTS EN APOTHEKER?**
- ↳ **WAT BETEKENDEET DE BEHANDELING?**
- ↳ **WELKE VOORZORGSMAATREGELEN MOET U NEMEN?**
- ↳ **WAT DOET U BIJ VERWONDING?**
- ↳ **WAT BIJ VERGETTEN MEDICATIE?**
- ↳ **WAT DOET U OP REIS?**

Om de vorming van bloedklonters te voorkomen is het soms noodzakelijk om antistollingsmiddelen in te nemen. Belangrijk hierbij is dat u deze medicatie inneemt zoals voorgeschreven en u regelmatig de stollingsgraad in uw bloed laat controleren.

Wat is stolling?
Het bloed stroomt als een vloeistof door onze bloedvaten. Bij een verwonding gaat het bloed stollen om te voorkomen dat een kleine verwonding een dodelijke bloeding zou veroorzaken. Wanneer stolling optreedt zonder een verwonding, dan kan dit leiden tot een beroerte of longembol.

Hoe werken antistollingsmiddelen?
In sommige omstandigheden kunnen onnodig bloedklonters gevormd worden. De schadelijke effecten hiervan worden voorkomen door antistollingsmiddelen in te nemen. Schadelijke effecten die al opgetreden zijn (zoals een longembol of diepe veneuze trombose), worden behandeld met antistollingsmiddelen. Antistollingsmiddelen worden ingenomen om de stolling in het bloed te verminderen door in te werken op een onmisbaar deel van het proces: vitamine K.

Hoe wordt de stollingsgraad opgevolgd?
Aan de hand van een regelmatig bloedafname wordt de stollingsgraad gemeten. De stollingsgraad in uw bloed wordt uitgedrukt door een getalwaarde, de INR. Meestal wordt getreft de INR op 2,5 te krijgen en mag ze niet minder zijn dan 2 en niet meer dan 3.

Bij een INR hoger dan 3 is het bloed te veel verdund ('te dun') en bestaat er een bloedingsrisico. Bij een INR lager dan 2 is het bloed te weinig verdund ('te dik') en verhoogt de kans op bloedklonters. In het begin moet men regelmatig uw INR controleren (1 tot 2 x per week) totdat men de juiste dosis gevonden heeft. Nadien blijven regelmatige controles noodzakelijk (meestal maandelijks), want er zijn veel redenen waarom de INR kan onttigelen, ook bij een al lang bestaande behandeling. De resultaten en de medicatiedosis worden in een tabel genoteerd, samen met de datum van de volgende controle.

Hoe wordt de medicatie ingenomen?
Neem de medicatie altijd in zoals uw huisarts ze voorgeschreven heeft, volgens de aangegeven dosis voor elke dag van de week. U neemt deze medicatie het best 's avonds in. Als u dan 's morgens uw bloed laat controleren, dan kan eventueel dezelfde avond de dosis nog worden aangepast. Verander nooit de dosis zonder het akkoord van uw huisarts. Een slecht aangepaste therapie kan tot gevaarlijke gezondheidsproblemen leiden. Vraag aan uw huisarts een kopij van het schema om de dosis aan te passen.

praat erover met uw huisarts