

Afgiftekantoor:  
8400 Oostende Mail  
P209156

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”  
Volume 40 – Nummer 7 – Juli 2013

# CONSENSUS VERGADERING

10 mei 2012

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

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

## ***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. ELSEN, 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, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

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

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**DOELMATIGE MEDICAMENTEUZE  
AANPAK BIJ PREVENTIE  
EN BIJ BEHANDELING VAN  
CEREBROVASCULAIRE PATHOLOGIEËN  
IN DE EERSTELIJNSGEZONDHEIDSZORG**

**JURYRAPPORT**

Brussel, 10 mei 2012



## I. VOORWOORD

Op donderdag 10 mei 2012 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was: “Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de zevenentwintigste van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

De 21<sup>e</sup> consensusvergadering betrof “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 (primaire, secundaire, tertiaire) door het belang (efficiëntie, veiligheid) van die geneesmiddelen tegenover elkaar, maar ook ten aanzien van andere behandelingen, af te wegen. Aangezien het thema zeer uitge-

breid 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 intracranieële 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.

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

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)) of kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): "Geneesmiddelen en andere..." – "wetenschappelijke informatie" – "consensusvergaderingen").

## II. 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)

### III. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ACEI	Angiotensin-converting-enzyme inhibitor
AMI	Acuut myocardinfarct
CAS	Carotis angioplastie(k) en stenting (carotid angioplasty and stenting of carotid artery stenting)
CEA	Carotis endarterectomie (carotid endarterectomy)
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CVA	Cerebrovasculair accident (in dit rapport betreft het een <b>ischemisch</b> CVA tenzij anders vermeld)
dL	Deciliter
FAST	Face – Arm – Speech – Time
ICH	Intracerebrale hemorragie
INR	International Normalized Ratio
LDL	Low Density Lipoproteins (lage-dichtheid lipoproteïne)
mg	Milligram
MI	Myocardinfarct (myocardial infarction)
mmHg	Millimeter Kwikdruk
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
TIA	Transient ischemic attack
VKF	Voorkamerfibrillatie



## IV. 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 (or 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.

## V. OVERZICHT VAN DE SPECIALITEITEN

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

## VI. BESLUITEN

Voor gegevens uit de literatuurstudie en aangebracht door de deskundigen verwijst de jury naar de lange tekst van het juryrapport (zie RIZIV-website).

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

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
<b>1.1. Welke zijn nuttige interventies en</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- 112 bellen. Symptomatologie moet steeds als urgent worden beschouwd</li><li>- Luchtwegen vrijhouden</li><li>- Transport naar stroke unit</li><li>- Achtergrondinformatie doorgeven aan ziekenhuis</li></ul>	STERK
<b>welke zijn schadelijk in de aanvangsfase van een TIA/CVA?</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Iets per os toedienen</li><li>- Iets inspuiten</li><li>- Medicijnen toedienen<ul style="list-style-type: none"><li>▪ zowel bloeddrukverlagende middelen</li><li>▪ als anti-aggregantia</li><li>▪ of bloedverdunners</li></ul></li></ul>	STERK
<b>1.2. Een arts oproepen of een ziekenwagen?</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- zo vlug mogelijk 112 bellen<ul style="list-style-type: none"><li>▪ trombolysie met alteplase zo snel mogelijk (&lt; 4,5 uur)</li><li>▪ endovasculaire behandeling bij voorkeur binnen de 6 uur</li></ul></li><li>- huisarts<ul style="list-style-type: none"><li>▪ niet vooreerst naar de patiënt gaan</li><li>▪ na korte telefoon anamnese (FAST = Face Arms Speech Time) onmiddellijk nodige stappen → trombolysie, na correcte diagnostiek, door beroerteteam van het ziekenhuis</li><li>▪ wel contact opnemen met het beroerteteam, zodat het paraat staat</li></ul></li></ul>	STERK
<b>1.3. Wat doe je beter niet voor ziekenhuis-opname?</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Iets per os toedienen</li><li>- Iets inspuiten</li><li>- Medicijnen toedienen<ul style="list-style-type: none"><li>▪ zowel bloeddrukverlagende middelen</li><li>▪ als anti-aggregantia</li><li>▪ of bloedverdunners.</li></ul></li></ul>	STERK

## 2. VOORKAMERFIBRILLATIE (VKF) EN TROMBO-EMBOLISCHE PREVENTIE (GEEN ANTIARITMISCHE BEHANDELING)

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
2.1. Welke risico-evaluatie-score(s) is (zijn) nuttig?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub>-score (risico op CVA)</li> <li>• CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score (risico op CVA)</li> <li>• HAS-BLED-score (risico op bloeding)</li> </ul> kunnen nuttig zijn bij een patiënt met niet-reumatische voorkamerfibrillatie → als hulpmiddelen om risico in te schatten en → een beslissing te nemen over behandeling  Steeds rekening houdend met de specifieke situatie van elke patiënt !  Er bestaat (nog) geen score waarin de risico's op CVA en de risico's op bloeding geïntegreerd worden !	ZWAK
2.2. Wat is de (vergelijkende) doeltreffendheid en veiligheid van de bloedplaatjesaggregatiemmers?	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.	
	<b>Acetylsalicylzuur</b> kan worden <b>overwogen</b> ter preventie van CVA bij VKF-patiënten met <b>CHADS<sub>2</sub>=0 en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc=0</b> .	ZWAK
	<b>Acetylsalicylzuur</b> wordt <b>aanbevolen</b> ter preventie van CVA bij VKF-patiënten met <b>CHADS<sub>2</sub>=1 en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc=1</b> als orale anticoagulantia niet gebruikt kunnen worden, bijv. omwille van een contra-indicatie, problemen van therapietrouw, comorbiditeit, polymedicatie.	STERK
	De combinatie van acetylsalicylzuur met clopidogrel is iets doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen, maar geeft een verhoogd risico op bloedingen, waardoor deze combinatie niet wordt aanbevolen.	
	Over thiënoprydines en dipyridamol bestaan geen studies in deze indicatie.	

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
	<p>De veiligheid (ongewenste effecten) van bloedplaatjesaggregatieremmers werd in de literatuurstudie niet expliciet besproken.</p> <p>De klassieke ongewenste effecten van acetylsalicylzuur zijn: gastro-intestinale letsels, overgevoeligheidsreacties, bloedingen, oorsuizen, acute overdosis (bron: BCFI).</p>	
<p><b>2.3. Wat is de (vergelijkende) doeltreffendheid en veiligheid van anti-vitamine K behandelingen?</b></p>	<p>Vitamine K-antagonisten verlagen het risico op ischemische beroerte, met een verhoogd risico op bloedingen, dat weliswaar niet opweegt tegen de voordelen.</p> <p>In de groep met laag tot matig risico is de evidentie zwakker, maar het risico op bloedingen lijkt ook lager te zijn.</p>	
	<p>Lagergedoseerde anti-vitamine K behandelingen, al dan niet in combinatie met acetylsalicylzuur, zijn in deze indicatie niet aangeraden, noch in de groep van laag tot matig, noch in die met hoog risico.</p>	
	<p>In de hoog risico groep is de combinatie acetylsalicylzuur + clopidogrel minder effectief en minder veilig dan warfarine.</p>	
	<p>In de groep met laag tot matig risico is er volgens de evidentie geen significant verschil tussen acetylsalicylzuur &gt; 300 mg/dag en warfarine betreffende de preventie van beroerte.</p>	
	<p><b>Vitamine K-antagonisten worden aangeraden</b> bij patiënten met een <b>CHADS<sub>2</sub>-score ≥ 2</b>, tenzij er contra-indicaties zijn of er een sterk verhoogd risico is op bloeding.</p>	STERK
	<p><b>Vitamine K-antagonisten kunnen overwogen</b> worden bij patiënten met een <b>CHADS<sub>2</sub>-score = 1</b>, tenzij er contra-indicaties zijn of er een sterk verhoogd risico is op bloeding.</p>	STERK

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
<p><b>2.4. Wat is de (vergelijkende) doeltreffendheid en veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia?</b></p>	<p>Patiënten met VKF en met risico van CVA en systemische embolie (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥1) zijn kandidaten voor orale behandeling met antistollingsmiddelen behoudens contra-indicaties.</p>	
	<p>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).</p> <p>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 in een on-treatment analyse (O'Donnell).</p> <p>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.</p> <p>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, rekening houdend met de hieronder aangehaalde mogelijke problemen.</p>	
	<p><b>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.</b></p>	<p>STERK</p>
	<p>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.</p>	<p>STERK</p>

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
	<p>De problemen met betrekking tot de nieuwe orale antistollingsmiddelen zijn de bloedingen en de gastro-intestinale last (vooral met dabigatran). Men 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.</p> <p>Ook zijn lange termijn effecten ongekend.</p> <p>Tenslotte moet bij de keuze van deze geneesmiddelen rekening worden gehouden met de verhouding kosten/effectiviteit.</p>	
<p><b>2.5. Welke preventieve therapeutische strategie wordt best aanbevolen?</b></p>	<p>Indien <b>CHADS2 <math>\geq</math> 2 of CHADS2-VASC <math>\geq</math> 2</b> is <b>orale anticoagulatie</b> absoluut <b>noodzakelijk</b></p> <p><b>warfarine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doeltreffend</li> <li>• ongewenste bijwerkingen goed gekend</li> <li>• eerstekeuzemiddel</li> </ul> <p>acenocoumarol en fenprocoumone</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gebruikt sinds vele jaren</li> <li>• onvoldoende studies</li> </ul> <p>dabigatran, rivaroxaban, apixaban</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• een alternatief als de INR niet onder controle kan worden gekregen</li> </ul> <p>Wanneer <b>orale anticoagulantia niet kunnen</b> worden gebruikt →</p> <p><b>bloedplaatjesaggregatieremmers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>acetylsalicylzuur</b> (75-325 mg/dag of 125 mg/2 dagen): vermindert significant de gecombineerde cardiovasculaire evaluatiecriteria (CVA + myocardinfarct + vasculaire sterfte) bij alle patiënten met VKF</li> <li>• De combinatie van acetylsalicylzuur – clopidogrel: iets doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen, maar verhoogd risico op bloedingen waardoor deze combinatie niet wordt aanbevolen</li> </ul>	<p>STERK STERK</p> <p>STERK</p> <p>ZWAK</p>

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
	<p>Indien <b>CHADS2 = 1 of CHA2DS2-VASC = 1</b></p> <p>wordt <b>orale anticoagulatie aanbevolen.</b></p> <p><b>warfarine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doeltreffend</li> <li>• ongewenste bijwerkingen goed gekend</li> <li>• eerstekeuzemiddel</li> </ul> <p>acenocoumarol en fenprocoumone</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gebruikt sinds vele jaren</li> <li>• onvoldoende studies</li> </ul> <p>dabigatran, rivaroxaban, apixaban</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• een alternatief als de INR niet onder controle kan worden gekregen</li> </ul> <p>Wanneer <b>orale anticoagulantia niet kunnen</b> worden gebruikt →</p> <p><b>bloedplaatjesaggregatieremmers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>acetylsalicylzuur</b> (75-325 mg/dag of 125mg/2 dagen) : vermindert significant de gecombineerde cardiovasculaire evaluatiecriteria (CVA + myocardinfarct + vasculaire sterfte) bij alle patiënten met VKF</li> <li>• De combinatie van acetylsalicylzuur – clopidogrel: iets doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen, maar verhoogd risico op bloedingen waardoor deze combinatie niet wordt aanbevolen</li> </ul>	<p>STERK</p> <p>STERK</p> <p>STERK</p> <p>ZWAK</p>
	<p>Indien <b>CHADS2 = 0 of CHA2DS2-VASC = 0</b></p> <p>In functie van het profiel van de patiënt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>acetylsalicylzuur, of niets</b> geven</li> <li>• Er is geen indicatie voor orale anticoagulantia of bloedplaatjesaggregatieremmers</li> </ul>	

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
<p><b>2.6. Zijn de gevalideerde interventies dezelfde na een ischemische CVA/TIA?</b></p>	<p>Na een doorgemaakt CVA of TIA (CHADS<sub>2</sub>≥2) verminderen vitamine K-antagonisten in standaarddosis (met doel INR 2-3) t.o.v. placebo de kans op recidief CVA en totaal aantal cardio-vasculaire events.</p>	
	<p>Patiënten die een voorgeschiedenis hebben van een CVA/TIA, hebben een CHADS<sub>2</sub>-score ≥2 of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 en behoren dus tot de groep patiënten met hoog risico → strategie moet dezelfde zijn als in het geval van primaire preventie in deze hoog risico groep.</p>	<p>STERK</p>
	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na TIA en negatieve beeldvorming: onmiddellijk opstarten,</li> <li>• na mineure stroke: 3 à 5 dagen wachten,</li> <li>• na grote beroerte: tot 2 weken wachten.</li> </ul>	<p>ZWAK</p>
<p><b>2.7. Zijn de gevalideerde interventies dezelfde na een hemorragische CVA?</b></p>	<p>Gezien er geen studies ter beschikking zijn, kan de jury zich enkel baseren op expertadvies.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na intracerebrale bloeding is orale anticoagulatie gecontra-indiceerd op korte termijn.</li> <li>• Bij patiënten met VKF met een voorgeschiedenis van intracerebrale bloeding, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ geen definitieve richtlijnen optimale benadering antitrombotische therapie</li> <li>▪ beoordeling door specialist vereist</li> <li>▪ factoren die 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 risico van ischemisch CVA.</li> <li>▪ 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.</li> </ul> </li> </ul>	



### 3. CAROTISSTENOSE (BIJ GEDOCUMENTEERDE CAROTISSTENOSE)

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
<p><b>3.1. Asymptomatisch (geen CVA, noch TIA)</b></p> <p>– Welke zijn de argumenten om te kiezen voor een louter medicamenteuze behandeling of eerder een chirurgische (+ medicamenteuze) behandeling?</p>	<p>Voor een <b>asymptomatische carotisstenose</b> worden <b>noch CAS</b> (carotid angioplasty and stenting), <b>noch CEA</b> (carotid endarterectomy) aanbevolen.</p> <p>CEA/CAS kan slechts worden overwogen voor asymptomatische patiënten na een beoordeling van</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• comorbide condities</li> <li>• levensverwachting</li> <li>• andere individuele factoren</li> <li>• na een diepgaande bespreking van de risico's en voordelen van de procedure</li> <li>• rekening houdend met de voorkeuren van de patiënt.</li> </ul> <p>Bijvoorbeeld, alleen in het geval van</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stenose van meer dan 70%</li> <li>• bij mannen jonger dan 75 jaar</li> <li>• een gunstige anatomie</li> </ul> <p>kan een carotisendarterectomie in overweging worden genomen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• als het chirurgisch risico van invaliderend CVA of overlijden lager is dan 3%.</li> </ul>	<p>STERK</p>
<p>– Bestaan er in die indicatie bijzondere aandachtspunten voor de medicamenteuze behandeling versus de klassieke primaire cardiovasculaire preventie?</p>	<p>Klassieke cardiovasculaire risicopreventie in deze populatie, gericht op het</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verlagen van de bloeddruk tot onder 140/90 mmHg</li> <li>• LDL cholesterolniveaus tot onder 100 mg/dL</li> <li>• stoppen met roken</li> </ul> <p>Laaggedoseerd acetylsalicylzuur (of clopidogrel in geval van acetylsalicylzuur-intolerantie) moet worden toegediend aan alle patiënten met aandoeningen van de arteria carotis ongeacht de symptomen.</p>	<p>STERK</p>

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
<p><b>3.2. Symptomatisch (na een CVA of TIA)</b></p> <p>– Welke zijn de argumenten om te kiezen voor een louter medicamenteuze behandeling of eerder een chirurgische (+ medicamenteuze) behandeling?</p>	<p>Alle patiënten levenslang</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-aggregantia (lage dosis acetylsalicylzuur, of clopidogrel in geval van acetylsalicylzuur-intolerantie)</li> <li>• en statines</li> </ul>	STERK
	<p>Alle patiënten bovendien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• een bloeddruk &lt; 140/90</li> <li>• stoppen met roken.</li> </ul>	STERK
	<p>Heelkunde geïndiceerd bij stenose tussen 70 en 99%.</p>	STERK
	<p>Heelkunde te overwegen bij stenose tussen 50 en 69%, vooral bij mannen en bij recent opgetreden symptomatologie.</p>	ZWAK
	<p>Heelkunde is niet geïndiceerd bij stenose &lt;50% of bij ‘bijna-occlusie’.</p>	STERK
	<p>Carotis endarterectomie (CEA) is geïndiceerd</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• voor zover de klinische toestand van de patiënt een ingreep toelaat</li> <li>• zo snel mogelijk (&lt; 2 weken)</li> <li>• kan zinvol zijn binnen de 6 maanden na CVA of TIA (amaurosis fugax inbegrepen)</li> <li>• indien het lumen van de ipsilaterale carotis interna bij niet-invasieve beeldvorming met <math>\geq 70\%</math> vernauwd is</li> <li>• en op voorwaarde dat de kans op perioperatieve stroke of sterfte &lt; 6% is (dus in centra waar perioperatieve stroke of sterfte &lt; 6% bedraagt).</li> </ul> <p>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.</p>	STERK
<p>– Bestaan er in die indicatie bijzondere aandachtspunten voor de medicamenteuze behandeling versus de klassieke secundaire (post CVA) preventie, zoals beschreven in punt 4?</p>	<p>De jury heeft onvoldoende argumenten om af te wijken van van de klassieke secundaire preventie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statines (LDL cholesterol &lt; 100 mg/dL)</li> <li>• Antihypertensiva</li> <li>• Rookstop</li> </ul>	

## 4. NA EEN CVA (CEREBROVASCULAIR ACCIDENT) OF TIA (TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK)

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
<p><b>4.1. Bloeplaatjes-aggregatiemmers (buiten VKF)</b></p> <p>– Welke zijn doeltreffende behandelingen met aggregatiemmers na een CVA of TIA en zijn ze veilig?</p> <p>– Welke zijn aan te bevelen of te vermijden combinaties van aggregatiemmers onderling of met andere geneesmiddelen (in het bijzonder anticoagulantia)?</p> <p>– Wat is hun vergelijkbare doeltreffendheid en veiligheid?</p>	<p>Bij patiënten met een CVA of TIA in de voorgeschiedenis (en zonder VKF) is een behandeling met <b>anti-aggregantia aanbevolen</b> met het oog op de secundaire preventie van CVA, risicoreductie van MI en mortaliteit.</p>	STERK
	<p>De <b>voorkeur</b> gaat uit naar een behandeling met <b>acetylsalicylzuur + dipyridamol</b> (met vertraagde vrijstelling). 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.</p>	STERK
	<p><b>Bij intolerantie of contra-indicatie</b> voor de combinatiebehandeling met <b>acetylsalicylzuur + dipyridamol</b> →</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• geen evidentie om monotherapie met dipyridamol op te starten.</li> <li>• <b>monotherapie met clopidogrel</b> wordt aanbevolen.</li> </ul> <p>Opmerking: Binnen de klasse van de thiënoprydines vertoont clopidogrel minder bijwerkingen dan ticlopidine.</p>	STERK
	<p><b>Bij intolerantie of contra-indicatie</b> voor <b>dipyridamol</b> kan →</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monotherapie met acetylsalicylzuur</li> <li>• of clopidogrel opgestart worden.</li> </ul> <p>Gezien de huidige kostprijs verkiest de jury acetylsalicylzuur boven clopidogrel.</p>	STERK

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
	<p><b>Bijwerkingen van</b></p> <p>Anti-aggregantia (algemeen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• verhoogde incidentie van majeure extracraniële bloedingen vastgesteld. Behandeling van 1.000 patiënten gedurende 1 jaar leidt tot 1 – 2 extra majeure bloedingen, vergeleken met placebo.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>Acetylsalicylzuur + dipyridamol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• geen significant verschil tussen de combinatiebehandeling (acetylsalicylzuur + dipyridamol) en monotherapie met acetylsalicylzuur qua bloedingsrisico.</li> <li>• Met de combinatiebehandeling (acetylsalicylzuur + dipyridamol) treden significant meer intracraniële bloedingen op ten opzichte van monotherapie met clopidogrel.</li> </ul> <p>Acetylsalicylzuur of clopidogrel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetylsalicylzuur: niet significant meer bloedingen veroorzaakt dan clopidogrel met uitzondering van gastro-intestinale bloedingen.</li> <li>• Er treedt wel significant meer huiduitslag en diarree op bij het gebruik van clopidogrel.</li> <li>• Acetylsalicylzuur: nausea en abnormale levertesten komen significant meer voor dan bij de patiënten met clopidogrel.</li> </ul> <p>De optimale dosis acetylsalicylzuur (monotherapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Situeert zich tussen 30 – 325 mg/dag.</li> <li>• Hogere doseringen zijn niet werkzamer bij de preventie van CVA en cardiovasculaire incidenten bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA.</li> <li>• Geen verschil in bloedingen (majeur, mineur).</li> </ul>	

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
	<p>Combinatie acetylsalicylzuur + clopidogrel is te vermijden voor deze indicatie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• geen meerwaarde ten opzichte van monotherapie met acetylsalicylzuur of clopidogrel.</li> <li>• gaat gepaard met een hoger bloedingsrisico ten opzichte van monotherapie met acetylsalicylzuur of clopidogrel.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gezien anticoagulantia niet geïndiceerd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA zonder VKF, heeft ook de combinatie van anticoagulantia met anti-aggregantia geen plaats bij deze patiëntenpopulatie.</li> </ul>	
<p><b>4.2. Anticoagulantia (buiten VKF)</b></p> <p>– Wat is de doeltreffendheid en de veiligheid van de anti-vitamine K in de onderhoudsbehandeling na een CVA/TIA?</p>	<p>Vitamine K antagonisten zijn af te raden bij patiënten zonder VKF met een voorgeschiedenis van CVA of TIA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• geen meerwaarde</li> <li>• verhoogd risico op fatale intracraniale en extracraniale bloedingen ten opzichte van placebo.</li> </ul>	
<p>– Wat is de doeltreffendheid en de veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia in de onderhoudsbehandeling na een CVA/TIA?</p>	<p>Apixaban, dabigatran, rivaroxaban</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• geen studies bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA zonder VKF,</li> <li>• kan de jury zich niet uitspreken over deze vraag.</li> <li>• momenteel geen plaats bij de secundaire preventie van CVA en de risicoreductie van MI, cardiovasculaire incidenten en (cardiovasculaire) mortaliteit bij deze doelgroep.</li> </ul>	

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
<p><b>4.3. Andere behandelingen</b></p> <p>– Welke andere geneesmiddelen dan de bloedplaatjes-aggregatieremmers en anticoagulantia zijn doeltreffend na een CVA/ TIA (statines, antihypertensiva)?</p> <p>– Wat is hun veiligheid?</p>	<p><b>Antihypertensiva</b></p> <p>Antihypertensiva worden aanbevolen bij patiënten met voorgeschiedenis van TIA of CVA.</p> <p>Secundaire preventie van CVA → thiazide-diureticum (indapamide is best bestudeerd in deze indicatie).</p> <p>Overzicht van de verschillende bestudeerde klassen en de eindpunten waarop ze werkzaam zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA:</p> <p>⇒ Diuretica (indapamide) zijn meer effectief in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reduceren van CVA en cardiovasculaire events</li> <li>• geen invloed op optreden van AMI</li> </ul> <p>⇒ ACE-inhibitors</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reduceren aantal MI in deze indicatie</li> <li>• geen bewezen gunstig effect op secundaire preventie van CVA en cardiovasculaire events voor patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA</li> </ul> <p>⇒ De vaste associatie van ACE + diuretica (aangetoond voor perindopril+ indapamide)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reduceert zowel CVA, MI en cardiovasculaire events</li> </ul> <p>⇒ <math>\beta</math>-blokkers en sartanen hebben geen voorkeur in deze indicatie</p> <p>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.</p>	<p>STERK</p> <p>ZWAK</p>

VRAAG	BESLUIT / ANTWOORD VAN DE JURY	AANBEVELING
	<p><b>Statines</b></p> <p>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. Welk statine en in welke dosis de voorkeur verdient is niet duidelijk</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atorvastatine 10 mg/dag, 20 mg/dag, 80 mg/dag,</li> <li>• pravastatine 40 mg/dag en</li> <li>• simvastatine 40 mg/dag</li> </ul> <p>worden specifiek genoemd in de richtlijnen.</p> <p>Atorvastatine in een dosis van 80 mg/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.</p>	<p>STERK</p>

## VII. 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, spoed-diensten, 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.