



umcg



Stand van zaken antistolling 2017

Karina Meijer

internist-hematoloog UMCG

**Transmuraal Trombose Expertise
Centrum Groningen**



Disclosures

- Lokale PI voor Einstein (rivaroxaban), Resonate (dabigatran), Hokusai (edoxaban) en Reverse AD (antidabigatran)
- Onderzoeksgeld van Sanquin (Cofact), Bayer en Pfizer (voor hemofilie-gerelateerde projecten)
- 'Speaker fees' van BMS, Bayer, Aspen
- Consulting fees Uniqure (gentherapie)
- Nauwe samenwerking met Certe Trombosedienst in Transmuraal Trombose Expertise Centrum Groningen



Programma

- Klein beetje achtergrond
- Wat willen jullie?
- De verschillende middelen, aan de hand van casuïstiek

Antitrombotica

- Antiplaatjes
- Acetylsalicylzuur,
carbasalaatcalcium
- Clopidogrel,
prasugrel, ticagrelor
- Dipyridamol
- Antistolling

Antitrombotica

- Antiplatelets

- Acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium
- Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor
- Dipyridamol

Invloed op plaatjesfunctie

Arterieel

Niet terug te zien in lab!

- Antistolling 

Invloed op stollingsfactoren

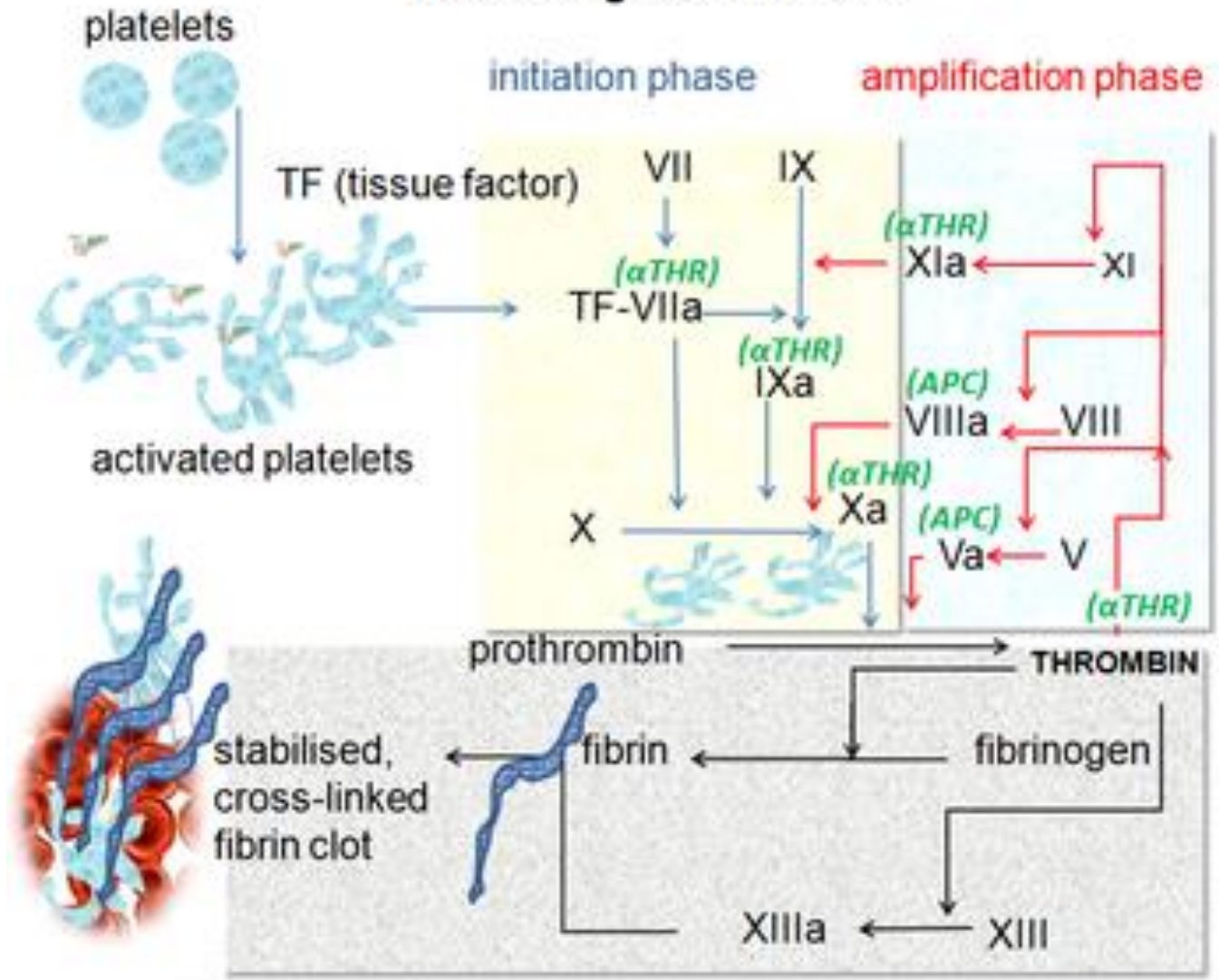
Veneus, boezemfibrilleren, soms arterieel

Beïnvloedt INR/PT/aPTT

Antistolling

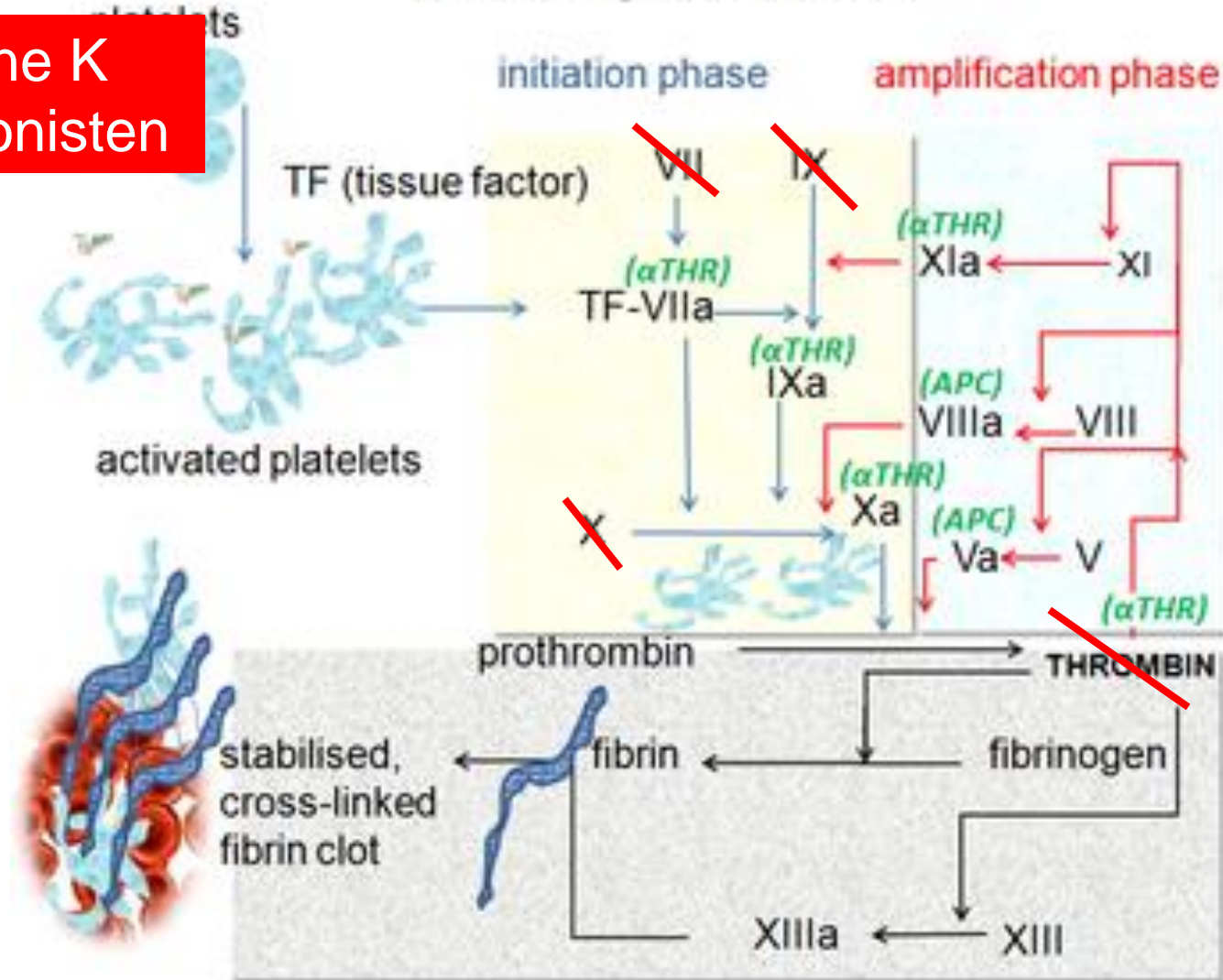
- Vitamine K antagonisten:
acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine
- Heparine → LMWH → pentasacchariden
- DOACs (of NOACs):
 - directe trombineremmers (dabigatran)
 - directe factor Xa remmers (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)

Blood coagulation *in vivo*



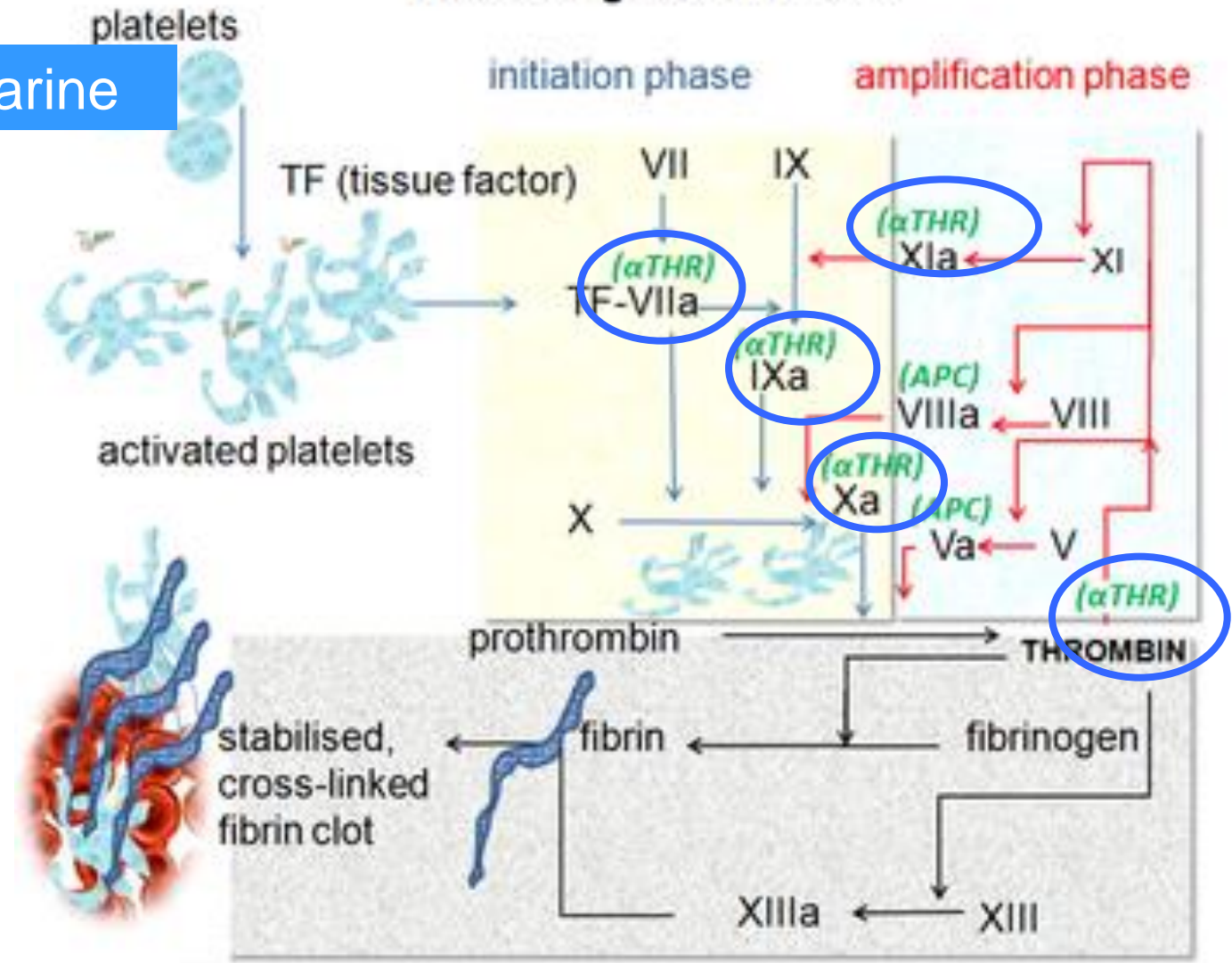
Blood coagulation *in vivo*

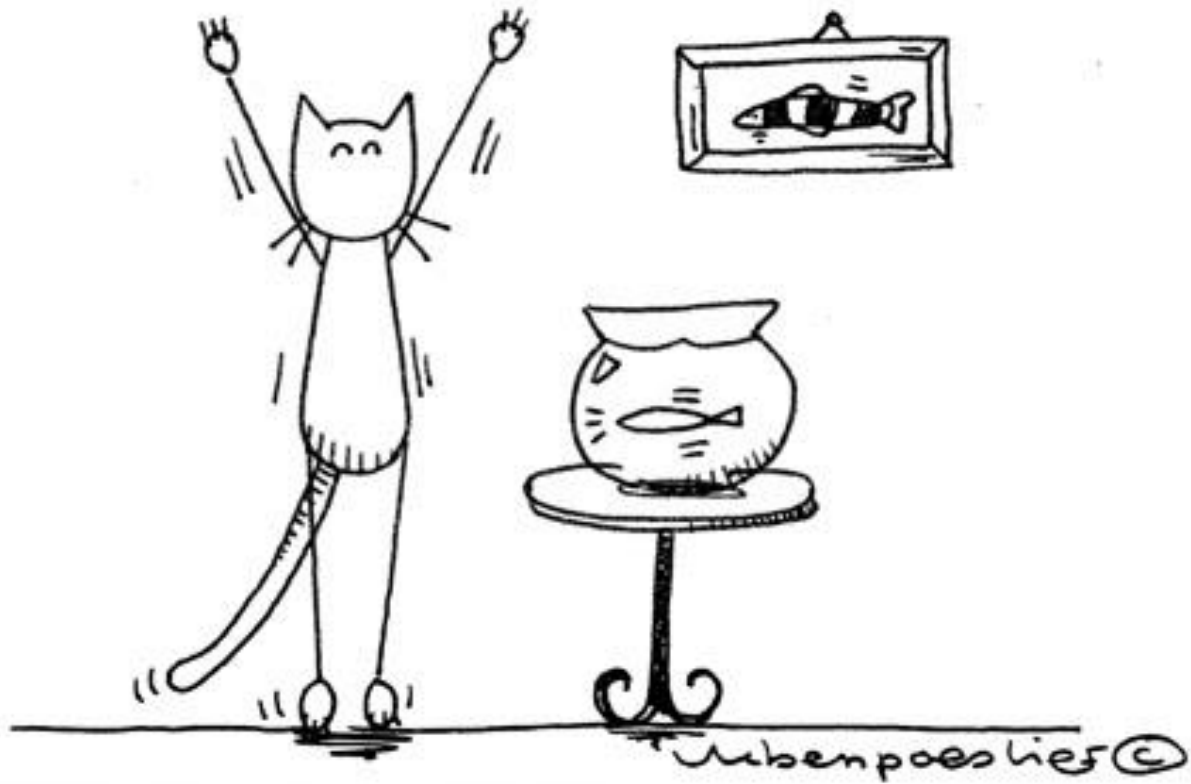
vitamine K
antagonisten



Blood coagulation *in vivo*

heparine





N/D/Ts OACs ?

- Non-VKA
- Direct
- Target Specific
- Oral AntiCoagulants



Journal of Thrombosis and Haemostasis, 13: 1154–1156

DOI: 10.1111/jth.12969

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH

G. D. BARNES,* W. AGENO,† J. ANSELL‡ and S. KAATZ,§ FOR THE SUBCOMMITTEE ON THE CONTROL OF ANTICOAGULATION

*Frankel Cardiovascular Center and Institute for Healthcare Policy and Innovation, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; †Division of Internal Medicine, University of Insubria, Varese, Italy; ‡Department of Internal Medicine, Lenox Hill Hospital, New York, NY; and §Hurley Medical Center, Michigan State University, Flint, MI, USA



umcg

1: 'gewone' VTE

Mw. A, 29 jaar, heeft een trombosebeen na immobilisatie vanwege ski-letsel.

Hoe behandelt u haar?

- LMWH + acenocoumarol
- Alleen LMWH
- Apixaban
- LMWH + dabigatran

De richtlijnen, 2016

- *‘Behandel diepe veneuze trombose, van het been of de arm, of longembolie initieel bij voorkeur met een DOAC met of zonder voorafgaande behandeling met LMWH, op basis van samenvatting producteigenschappen (bijsluiter).’ [\(richtlijn Antitrombotisch Beleid 2016\)](#)*
- [Cumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig](#)
- Maureen van den Donk, Jip de Jong, Geert-Jan Geersing, Tjerk Wiersma
- Huisarts en Wetenschap, jaargang 2016, nummer 9:406-409



Bijzondere situaties

- In zwangerschap: zowel VKA als DOAC gecontra-indiceerd, dan altijd LMWH
- Bij maligniteit: LMWH effectiever dan VKA, over DOAC nog weinig data → sterke voorkeur voor LMWH in eerste 6 maanden



Gewoon LMWH en VKA?

- Niks mis mee, voorlopig

Liever DOAC?

- Ook prima
- Ken de mitsen en maren
 - Nierfunctie: niet bij eGFR < 30 ml/min, bij eGFR 30 tot 49 ml/min dosisaanpassing (dabigatran, edoxaban) of voorzichtigheid (rivaroxaban, apixaban)
 - Interacties
 - Dosering
 - Therapietrouw



Welke DOAC?

- Richtlijnen spreken geen voorkeur uit
- Wel verschil in
 - Overlap met LMWH
 - Hogere startdosering
 - Eén- of tweemaal daagse dosering
 - Aanpassingen bij nierfunctiestoornis/verhoogd bloedingsrisico
 - Maagdarmbezwaren
 - Beschikbaarheid antidotum

Liever dabigatran dan rivaroxaban?

Huisarts en Wetenschap,
jaargang 2017, nummer 1:4-4

Keuze UMCG voor VTE:

Voorkeur voor geen LMWH bij start behandeling, en voor eenmaal daags:

- Bij initiele behandeling rivaroxaban
- Bij langdurige behandeling vaak apixaban omdat je dan naar lagere dosis kunt

1: 'gewone' VTE

Mw. A, 29 jaar, heeft een trombosebeen na immobilisatie vanwege ski-letsel.

Hoe behandelt u haar?

- LMWH + acenocoumarol
- Alleen LMWH
- Apixaban
- LMWH + dabigatran

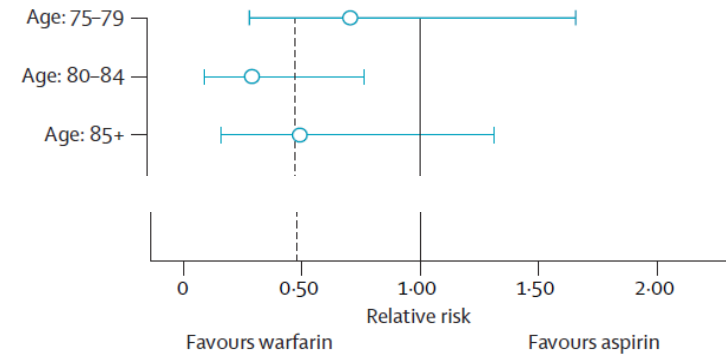
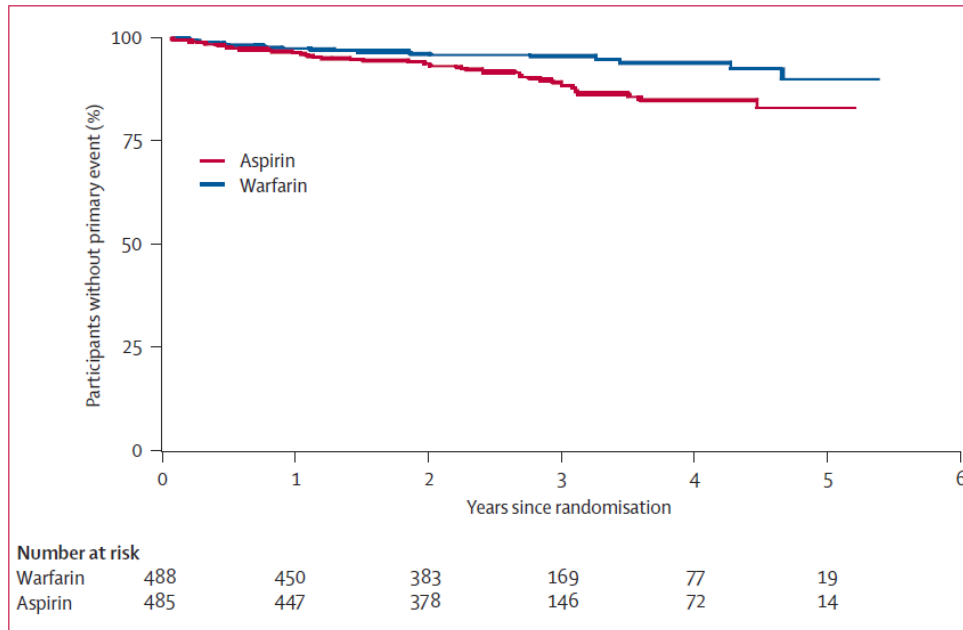
2: Boezemfibrilleren

Meneer B, 84 jaar, nieuw gediagnosticeerd boezemfibrilleren. **Moet hij een bloedverdunner?**

Welke 'bloedverdunner' kiest u?

- Aspirine
- Acenocoumarol, INR 2,0-3,0
- Acenocoumarol, INR 2,5-3,5
- DOAC

Aspirine: BAFTA



All major haemorrhages (including intracranial and haemorrhagic stroke)	25	1.9%	25	2.0%	0.96 (0.53-1.75)	0.90
---	----	------	----	------	------------------	------



Cardiologen

- Uitgesproken voorkeur voor DOAC: in meta-analyses even effectief, maar minder bloedingen. Zeker minder intracerebrale bloedingen.



Intermezzo: Waarom DOACs?

Problemen met vitamine K antagonististen:

- Smalle therapeutische window
 - INR moet meestal tussen 2 en 3
 - Grote inter- en intraindividuele variatie in dose respons
 - Frequente controles nodig
 - Interacties met andere medicatie



Intermezzo: Waarom DOACs?

Problemen met vitamine K antagonististen:

- Smalle therapeutische window
 - INR moet meestal tussen 2 en 3
 - Grote inter- en intraindividuele variatie in dose respons
 - Frequente controles nodig
 - Interacties met andere medicatie



Voor- en nadelen

- Controle niet nodig
- Minder interacties
- Antistolling bereikbaar voor meer patiënten (?)
- Geen gemakkelijke spiegelcontrole
- Voor aXa is geen specifiek antidotum
- Kosten
- Geen oogje-in-zeil door trombosedienst (?)



Labtesten

- Monitoring van therapie niet zinvol: geen gekend verband spiegel-effect
- Soms wel zinnig om te bepalen of er antistolling 'aan boord' is
 - Rivaroxaban: aXa met riva ijklijn
 - Dabigatran: verdunde TT (hemoclot)
- Relatie bloedingsrisico en mate van afwijking labtest onbekend



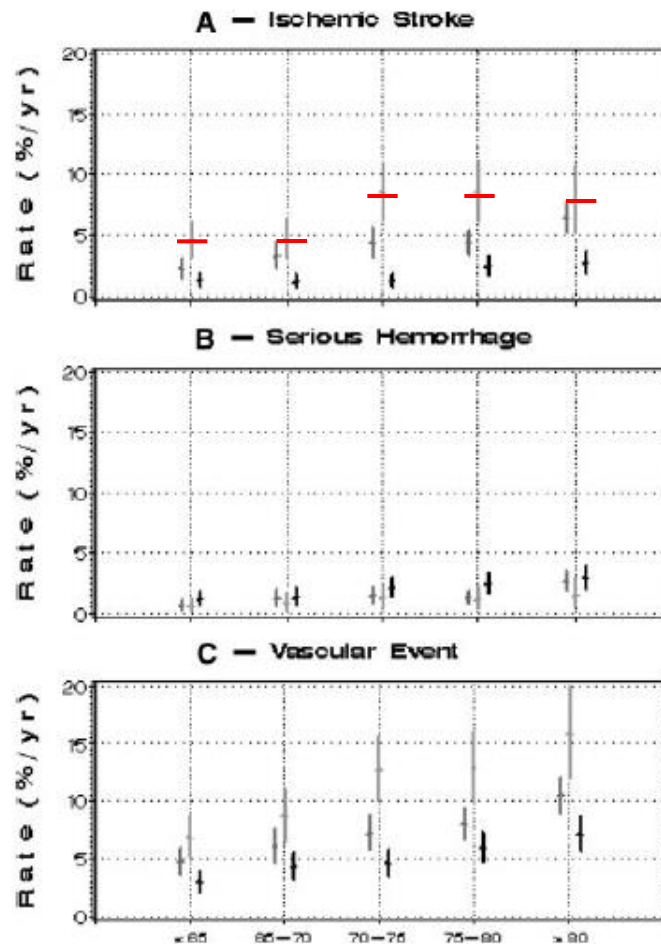
Wat te doen bij bedreigende bloeding

- Stop medicament
- Ondersteunend

- Dabigatran: geef idarucizumab
- Rivaro/abi/edo xaban: hoge dosering PCC (merknaam Cofact of Beriplex)



VKA is (veel) beter dan geen antistolling!



Links: aspirine
Midden:
placebo/geen
behandeling
Rechts: warfarine



Streefwaarde INR

- Tot begin 2016 in Nederland 2,5-3,5 (met therapeutisch bereik van 2,0-3,5)
- In 2016 over op internationaal gebruikelijke streefbereik van 2,0-3,0



2: Boezemfibrilleren

Meneer B, 84 jaar, nieuw gediagnosticeerd boezemfibrilleren. **Moet hij een bloedverdunner?**

Welke 'bloedverdunner' kiest u?

- Aspirine
- Acenocoumarol, INR 2,0-3,0
- Acenocoumarol, INR 2,5-3,5
- DOAC

3: Overzetten?

Mevrouw C, boezemfibrilleren, al jaren op acenocoumarol

Gaat u haar overzetten op DOAC?

- Ik ga dat zeker overwegen
- Als ze er zelf om vraagt
- Nee

Overwegingen

- Bijkomende indicaties!
- Kwaliteit van antistolling
 - TTR
 - Therapietrouw
- Co-medicatie
- Nierfunctie
 - stabiliteit

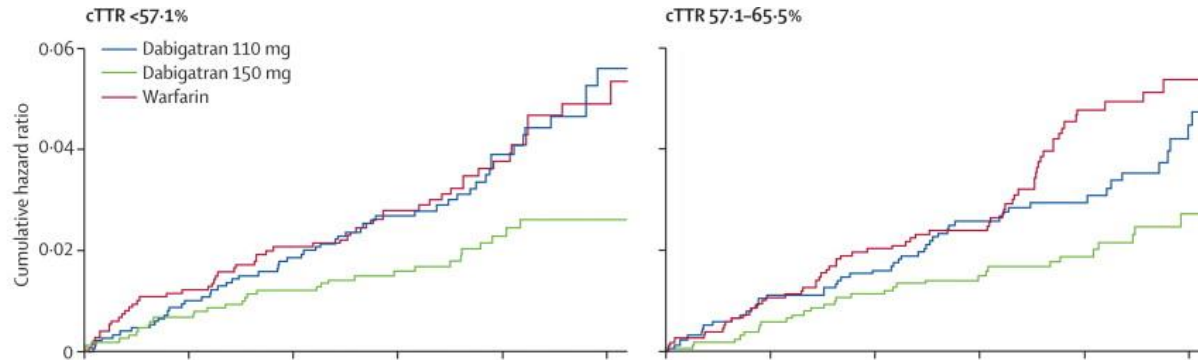


TTR

- ‘Lineaire interpolatie volgens Rosendaal’
- Ofwel: als je de gemeten INRs met elkaar verbindt, welk deel van de tijd ben je dan goed ingesteld?
- 65% wordt algemeen als ‘goed’ beoordeeld, bij chronische patiënten

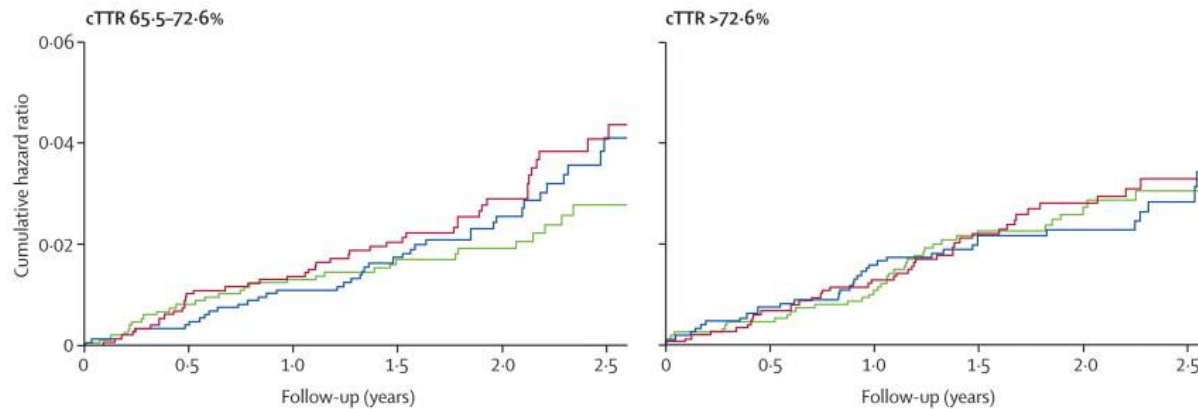


Slecht ingestelde centra



Number at risk

Dabigatran 110 mg	1497	1450	1411	1144	649	274	1524	1477	1440	1169	783	379
Dabigatran 150 mg	1509	1469	1427	1164	699	283	1526	1493	1453	1192	801	394
Warfarin	1504	1445	1395	1094	640	242	1514	1476	1438	1175	752	351



Number at risk

Dabigatran 110 mg	1474	1456	1420	1142	760	370	1482	1444	1405	1108	730	347
Dabigatran 150 mg	1484	1445	1419	1153	761	369	1514	1487	1437	1135	750	367
Warfarin	1487	1458	1436	1150	755	359	1509	1476	1440	1166	737	366

Slecht ingestelde individu?

- Voordeel voor NOAC in centra met relatief slecht ingestelde VKA
- Geen data voor beschikbaar voor individuele patiënt
- Pas op: slecht instelbaar betekent vaak slechte compliantie





GAINN-studie

VKA versus NOACs in patiënten met atriumfibrilleren waarbij de VKA behandeling reeds goed gereguleerd is



Voorkeur patiënt

- Erg persoonsafhankelijk
- GAINN pilot: duizenden patienten uitgenodigd, om er 240 te randomiseren tussen 'over' of 'door'. *'Dokter, het gaat toch goed zo?'*
- Maar niemand wilde aan het einde terug..



3: Overzetten?

Mevrouw C, boezemfibrilleren, al jaren op acenocoumarol

Gaat u haar overzetten op DOAC?

- Ik ga dat zeker overwegen
- Daar heb ik meer informatie voor nodig
- Als ze er zelf om vraagt
- Nee

Alledaagse verbetering van antistollingszorg

- Beïnvloedbare risicofactoren
- Voorkom ongelukken rond onderbreken/overbruggen
- Periodieke her evaluatie (UMCG: vpk specialist)
 - Kwaliteit van antistolling
 - Tensie-bloedingen-vallen-cognitie
 - Comedicatie

Mee naar huis

- Geef antistolling als daar indicatie voor is!
- Weet wat je geeft, instrueer je patiënt
- Zorg voor een lokaal protocol voor bloedingen
- Maak afspraken over overbrugging

Zowel voor DOAC als voor VKA

