



INAMI-RIZIV

Réunion de consensus - 10 mai 2012

Prise en charge médicamenteuse efficace en prévention
et en traitement des **pathologies cérébrovasculaires**
en première ligne de soins

TEXTES DES EXPERTS
TEKSTEN VAN DE DESKUNDIGEN



Consensusvergadering - 10 mei 2012

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

Chiffres de délivrance des médicaments
en prévention et en traitement
des pathologies cérébrovasculaires
en première ligne de soins et
chiffres pour les hospitalisations



Cijfers over het gebruik
van geneesmiddelen bij
preventie en bij behandeling van
cerebrovasculaire pathologieën in de
eerstelijnsgezondheidszorg en cijfers over
ziekenhuisopnames

Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de 1^{ste} lijns gezondheidszorg en cijfers over ziekenhuisopnames.

Marc VAN DE CASTEELE, arts-internist PhD

Dept. Farmaceutisch Beleid RIZIV-INAMI & Dept. Hepatologie UZ-KU Leuven

- a) Farmaceutische gegevens
- b) Hospitalisatiegegevens

a) Farmaceutische gegevens

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. Wat de ziekenhuisapotheken betreft, voornoemde klassen van geneesmiddelen zijn geforfaitariseerd bij gehospitaliseerden.

Het gebruik van (laag-gewichts) heparines wordt hier buiten beschouwing gelaten: hun gebruik vinden we terug bij bedlegerige CVA-patiënten bvb ter preventie van diepe veneuze trombose en niet ter behandeling van hun CVA. De indicatie van gebruik is niet bekend met de Farmanet-databank. Langdurig gebruik van laag-gewichts heparines specifiek voor cerebrovasculaire aandoeningen is buiten de aanbevelingen en komt overigens niet frequent voor: bvb wel bij zuigelingen met recidiverende hersenischemie of bij volwassenen met trombose van de veneus-cerebrale vaten.

Het spreekt vanzelf dat de behandeling van risico's op cerebrovasculaire trombo-embolieën zoals bvb diabetes mellitus, arteriële hypertensie, nierinsufficiëntie e.d. ook hun farmaceutische kost hebben, doch dit ligt eveneens buiten het bestek van dit overzicht.

Volume-gebruik wordt uitgedrukt in DDD¹; de data voor 2011 werden bekomen door extrapolatie van de eerste 8 maanden van het jaar naar de volle 12 maanden.

¹ DDD = Defined Daily Dose, zoals vastgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Klasse der vitamine K-antagonisten ATC code	Molecule met DDD	2008	2009	2010	2011
B01AA03	warfarine 1 DDD = 7,5 mg	5.390.174	5.864.384	6.527.414	7.327.772
B01AA04	fenprocoumon 1 DDD = 3 mg	9.787.800	10.227.900	10.389.075	10.691.175
B01AA07	acenocoumarol 1 DDD = 5 mg	9.215.252	9.424.484	9.469.444	9.640.110
Totaal B01AA		24.393.226	25.516.768	26.385.933	27.659.057

Uit bovenstaande tabel met de volumes van vitamine K-antagonisten blijkt er een constante toename. In dit toenemend marktsegment planten de nieuwe orale anticoagulantia zich in.

Klasse der anti-aggregantia ATC code	Molecule met DDD	2008 ²	2009	2010	2011
B01AC04	clopidogrel 1 DDD = 75 mg	34.659.212	36.810.144	36.251.720	29.490.441
B01AC05	ticlopidine 1 DDD = 500 mg	3.300.679	2.990.844	2.662.149	2.428.527
B01AC06	acetylsalicylzuur 1 DDD = 1 tablet "independent of the strength"	45.865.020	222.165.338	256.385.658	276.323.100
B01AC07	dipyridamol 1 DDD = 400 mg	295.125	277.335	245.996	227.644
B01AC30	dipyridamol + acetylsalicylzuur	2.820.540	2.960.160	3.315.240	3.485.385
Totaal B01AC		86.940.576	265.203.821	298.860.763	311.955.097

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

1° De start van terugbetaling van antiplaquettaire aspirine 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 cerebro-vasculair incident, myocardinfarct 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, zie tabel historiek Plavix).

² Het eerste preparaat met acetylsalicylzuur als anti-aggregans werd terugbetaald vanaf 1.2.2008. Andere preparaten volgden nadien.

Vanaf 1.5.2010 werd bovendien Efiënt 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.

Tabel met overzicht van de belangrijkste data van de terugbetaling clopidogrel, alsook met een korte libellé van alle voorwaarden van terugbetaling.

Datum	Terugbetalings-event met PLAVIX
1.3.2001	Start terugbetaling 28 tabl x 75 mg in geval van "intolerantie" aan aspirine of in geval van trombo-embolisch event tijdens behandeling met aspirine.
1.2.2004	Uitbreiding van terugbetaling met acuut coronair syndroom zonder ST-T elevatie.
1.11.2009	Schrapping van terugbetaling bij secundaire preventie van cerebro-vasculair incident, myocardiinfarct en perifere arteriële insufficiëntie bij patiënten die onder inname van acetylsalicylzuur en ondanks deze inname toch een vasculair insult ontwikkelden.
1.11.2009	Uitbreiding met 3 cardiale indicaties: acuut coronair syndroom met ST-T elevatie; coronaire farmacologische stent; coronaire metaalstent.
1.11.2009	Start terugbetaling van een grote verpakking van 84 tabl x 75 mg.
1.3.2010	Uitbreiding van terugbetaling van dagdosis van 300 mg enkel in de cardiologie en enkel in de ziekenhuizen.
1.4.2010	Opening van terugbetalingscluster van clopidogrel
1.5.2010	Terugbetaling van eerste generieken van clopidogrel; andere zullen nadien volgen.

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.

Klassen der vitamine K antagonisten + anti-aggregantia ATC code	Molecule en aantal patiënten	2008	2009	2010
B01AA03	warfarine	36.118	39.100	43.492
B01AA04	fenprocoumon	57.223	59.121	60.870
B01AA07	acenocoumarol	77.455	78.817	80.884
B01AC04	clopidogrel	127.184	129.929	123.146
B01AC05	ticlopidine	14.662	13.151	11.121
B01AC06	acetylsalicylzuur	315.232	649.540	743.420
B01AC07	dipyridamol	1.525	1.379	1.195
B01AC30	dipyridamol + acetylsalicylzuur	11.317	11.977	13.223
Totaal N		576.993	878.486	966.004

Voor het jaar 2010 werden net niet één miljoen Belgen bereikt.

Uit het jaar 2010, het laatste jaar met volledige Farmanet-cijfers, halen we vervolgens 955.988 patiënten en bekijken we nader welke combinaties zij gebruiken:

warfarine, fenprocoumon en acenocoumarol	clopidogrel	acetylsalicylzuur	dipyridamol	aantal patiënten 2010
X	X	X	X	0
X	X	X		2.754
X	X		X	2
X	X			3.468
X		X	X	45
X		X		32.262
X			X	273
X				144.499
	X	X	X	13
	X	X		52.868
	X		X	32
	X			63.986
		X	X	420
		X		654.957
			X	409
				955.988

Uit de vorige twee tabellen blijkt voor het jaar 2010:

- Van de n=183.334 patiënten met vitamine K-antagonisten namen 144.499 geen anti-aggregans erbij: dit betreft 79 % der patiënten die ontstond zijn met vitamine K-antagonisten. Met andere woorden, de overige 21 % combineerden een vitamine K-antagonist met een anti-aggregans in parallel of in serie in de loop van het jaar 2010.
- Van de n=123.146 patiënten met clopidogrel, namen 63.986 geen terugbetaald antiplaquettair acetylsalicylzuur erbij (52%). Er waren dan weer 52.868 clopidogrel-gebruikers die ergens in het jaar 2010 wel combineerden met acetylsalicylzuur (43 %). Aldus kunnen $52\% + 43\% = 95\%$ der clopidogrel-gebruikers getypeerd worden.
- Van de n=743.420 patiënten met acetylsalicylzuur, namen 654.420 patiënten geen ander antiplaquettair middel tezamen in, en evenmin een vitamine K-antagonist. Hiermee zijn 88 % der aspirine-gebruikers getypeerd.

Farmaceutische uitgaven voor vitamine K-antagonisten en anti-aggregantia zijn weergegeven in de volgende tabel. Zoals reeds vermeld bij de tabel der DDD's geldt ook hier voor het jaar 2011 dat het een extrapolatie betreft 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 (zie ook tabel met DDD). 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.

b) 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 intracranieële hemorrhagie (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.

Referenties:

Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Transparantiefiche Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten. Folia Pharmacotherapeutica bijlage mei 2007.

Instituut voor Farmaco-epidemiologie van België. IFSTAT rapport juni 2007: Clopidogrel en andere bloedplaatjesremmers (behalve heparine).

RIZIV consensusconferentie 14.5.2009: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

Melnikova I. The anticoagulants market. Nature Reviews Drug Discovery 2009;8:353-354.

Van de Castele M, Kleinermans D, Tielemans J, De Swaef A. L'accès aux anti-agrégants oraux dans les pharmacies publiques belges: plutôt plus que moins. Poster Rencontres Prescrire, UCL Woluwe 28-29.5.2010.

Thijs V. Antitrombotisch beleid bij ischemisch cerebrovasculair accident. Tijdschrift voor Geneeskunde 2010;66:96-99.

American Society of Health-System Pharmacists. Drug Information. Bethesda 2012.

Urgence : Accident Vasculaire Cérébral
(AVC) ou Accident Ischémique Transitoire
(AIT) aigu



Post AVC ou AIT
(hors anticoagulants)

Spoed: acuut Cerebrovasculair Accident
(CVA) of Transient Ischemic Attack (TIA)

Post CVA of TIA
(behalve anticoagulantia)

Commentaires de l'expert/Commentaar van de deskundige:
Prof. Jacques De Keyser

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

Professor Doctor Jacques De Keyser
Gewoon Hoogleraar Neurologie VUB
Onbezoldigd hoogleraar neurologie UMCG Groningen
Diensthoofd Neurologie UZ Brussel

1. Spoedgeval: acuut CVA en TIA

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

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

Bij een potentiële slikdysfunctie 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.

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 dient semi-urgent naar een stroke unit of TIA kliniek te worden gebracht om de oorzaak op te sporen en de juiste secundaire profylaxe in te stellen, of een heelkundige interventie voor te stellen.[1]

1.2. Een arts oproepen of een ziekenwagen?

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, 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. [2]

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 trombolysse zo snel mogelijk bij aankomst uit te voeren.

1.3. Wat doe je beter niet voor ziekenhuisopname?

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

4. Na een CVA of TIA

4.1. Bloedplaatjesaggregatieremmers buiten VKF

Welke zijn doeltreffende behandelingen met aggregatieremmers na een CVA en 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)?

De meest efficiënte behandeling met aggregatieremmers is een combinatie van acetylsalicylzuur 25mg + dipyridamol 200mg, die wordt afgeleverd onder de merknaam Aggrenox® (dagelijks 2 capsules in 2 giften).[3] Indien dit 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. De dosering van acetylsalicylzuur maakt weinig uit zowel voor wat betreft efficaciteit en risico op bloedingen.[4] Acetylsalicylzuur geeft wel een hogere incidentie aan bloedingen dan placebo, maar dit risico bij secundaire profylaxe is aanvaardbaar ten opzichte van het gunstig effect.

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. [5, 6] 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.[7] Daarom wordt deze combinatie niet gebruikt. Bij intolerantie voor acetylsalicylzuur is een monotherapie met clopidogrel aangewezen.

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.

1. Merwick, A. and P.J. Kelly, Transient ischaemic attack clinics and management of transient ischaemic attacks. *Curr Opin Neurol*, 2011. 24: 50-8.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Sacco, R.L., H.C. Diener, S. Yusuf, et al., Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*, 2008. 359: 1238-51.
6. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996. 348: 1329-39.
7. Diener, H.C., J. Bogousslavsky, L.M. Brass, et al., Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004. 364: 331-7.

Sténose carotidienne et AVC



Carotisstenose en CVA

Commentaires de l'expert/Commentaar van de deskundige:
Prof. Andreas Kastrup

Expert comment on the treatment of carotid stenosis

Prof. Dr. Andreas Kastrup

Atherosclerotic stenosis of the extracranial carotid artery is a major cause of disabling stroke or death and it therefore constitutes a huge medical, social and economic problem. With respect to the treatment of patients with asymptomatic or symptomatic carotid stenosis the following statements will comment on the recommendations given by the expert panel.

The recommendations given by the expert panel have been based on the following guidelines:

- European Society of Cardiology (published in 2011)
- CBO (published in 2008)
- American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke (published in 2006)
- European Stroke Organisation (published in 2008 and updated in 2009)

To begin with, it should be mentioned that the guidelines of the American Heart Association have been updated in 2011 (Brott et al., *Stroke* 2011; 42:e20-e63). These guidelines were developed in collaboration with the American Academy of Neurology and are joint guidelines of the *American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, 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*. These guidelines contain updated recommendations on the interventional treatment of carotid stenoses (carotid angioplasty and stenting, CAS) and thus should be incorporated into the recommendations.

As correctly outlined in the recommendations of the expert panel all patients with a symptomatic or asymptomatic carotid stenosis should receive long-term antiplatelet therapy (low –dose aspirin) and statin therapy. It should be pointed out that the benefit of antiplatelet agents has not been established in patients with an asymptomatic stenosis, however these patients potentially also can suffer from myocardial infarctions or other cardiovascular events so that antiplatelet therapy is generally recommended in all patients with carotid stenoses (updated guidelines cited above).

All patients with carotid artery stenosis should receive best medical treatment (BMT), which should not only include statin therapy, but also treatment of hypertension, as well as cessation of tobacco smoking.

Antihypertensive treatment should be recommended for patients with hypertension and asymptomatic carotid stenosis to maintain blood pressure below 140/90 mmHg (updated guidelines cited above, Class I Level of evidence: A). Although the benefit of treatment to a specific target blood has not been evaluated in a randomised trial, antihypertensive treatment should also be indicated in patients with hypertension and a symptomatic carotid stenosis (Class IIa, Level of Evidence: C).

All patients with extracranial carotid stenosis should be advised to quit smoking (Class I, Level of Evidence: B).

Statin therapy should reduce low-density lipoprotein (LDL) cholesterol to below 100 mg/dl in all patients with carotid stenoses. In patients who do not tolerate statins LDL-lowering therapies with bile-acid sequestrants and/or niacin should be considered (Class IIa, Level of Evidence B). In patients with a symptomatic carotid stenosis trials of higher dose statin therapy and/or higher potency statins should be considered to reduce LDL cholesterol to a level near or below 70 mg/dl (Class IIa, Level of Evidence B).

Taken together and with respect to BMT the following recommendations can be made:

In case of carotid stenosis

3.1. if asymptomatic

There are no reasons to deviate from classical cardiovascular risk prevention in this population. Classical cardiovascular risk prevention should aim at reducing blood pressure to below 140/90 mmHg, LDL cholesterol levels to below 100 mg/dl and contain the recommendation to quit smoking.

3.2. if symptomatic

In addition to classical secondary prevention more aggressive statin therapy aimed at reducing LDL cholesterol levels to below 70 mg/dl can be considered.

In the past few years, carotid angioplasty and stenting (CAS) has increasingly been used as a treatment alternative to surgery for patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. Several large trials comparing CEA with CAS have been performed (relevant trials highlighted):

In patients with symptomatic carotid stenosis:

- Kentucky
- Wallstent

- **SPACE** (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)

- **EVA-3S** (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)

- **ICSS** (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)

And in mixed patient populations (i.e patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis):

- SAPPHIRE

- **CREST** (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)

These trials have extensively been summarized in the updated guidelines cited above, as well as in the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE interventional procedure guidance 389, issue date April 2011) Briefly, these trials have shown that CAS is associated with higher periprocedural stroke rates compared to CEA, whereas the myocardial infarctions tend to be higher after CEA than after CAS. In the combined analysis of the three European trials (SPACE, EVA-3S and ICSS), as well as in CREST there was a differential outcome based on patient age that favoured CAS for patients younger than 70 years of age and CEA for those older than 70 years.

To date, CAS has not been compared to best medical treatment.

Based on the results of these trials, the updated joint guidelines of the American Heart Association and NICE and with respect to the interventional treatment of carotid stenosis the following recommendations can be made:

Ideally, a healthcare team including an interventional radiologist or a neuroradiologist, a vascular surgeon and neurologist or a doctor with a special interest in stroke should be involved in the decision which patients should have CAS instead of CEA.

3.1. if asymptomatic

Neither CEA nor CAS can generally be recommended for patients with an asymptomatic carotid stenosis. Selection of asymptomatic patients for CEA should be guided by an assessment of comorbid conditions, life expectancy, and other individual factors and should include a thorough discussion of the risks and benefits of the procedure with an understanding of patient preferences. The same guidance rules apply to patients in whom CAS is considered. Ideally, patients treated with CAS should be entered into one of the trials comparing CEA or CAS with best medical treatment in these patients.

3.2. if symptomatic

Patients at average or low surgical risk who experience nondisabling ischemic stroke or transient cerebral ischemic symptoms, including hemispheric events or amaurosis fugax, within 6 months (symptomatic patients) should undergo CEA if the diameter of the lumen of the ipsilateral internal carotid artery is reduced more than 70% as documented by noninvasive imaging or more than 50% as documented by catheter angiography and the anticipated rate of perioperative stroke or mortality is less than 6%.

CAS can be considered as an alternative to CEA for symptomatic patients at average or low risk of complications associated with endovascular intervention when the diameter of the lumen of the internal carotid artery is reduced by more than 70% as documented by noninvasive imaging or more than 50% as documented by catheter angiography and the anticipated rate of periprocedural stroke or mortality is less than 6%.

Anticoagulants (et autres antithrombotiques en cas de fibrillation auriculaire)

Les traitements antithrombotiques en cas de fibrillation auriculaire

Les traitements anticoagulants oraux en entretien post AVC/AIT en dehors d'une fibrillation auriculaire



Anticoagulantia (en andere antitrombotica in geval van voorkamerfibrillatie)

De antitrombotische behandelingen in geval van voorkamerfibrillatie

De onderhoudsbehandelingen met orale anticoagulantia na CVA of TIA zonder de aanwezigheid van voorkamerfibrillatie

The Efficient Pharmaceutical Approach to Prevention and Treatment of Cerebrovascular Pathologies in Primary Health Care

Reviewer: Martin O'Donnell, Associate Professor of Translational Medicine, NUI Galway, Ireland

Topic for Review: Atrial Fibrillation and Prevention of Stroke and Thromboembolism

Which Risk Scores are of Use in Primary Practice?

For optimal prescribing of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation, clinicians must estimate the competing risks of ischemic stroke and major bleeding especially intracerebral hemorrhage (ICH). Current approaches to estimating these competing risks in everyday clinical practice usually employ CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc for estimating the future risk of stroke and systematic embolism and HAS-BLED for major bleeding. While other clinical prediction rules have been published, these are the two most prominent and best reflected in clinical guidelines. However, these scores have three important limitations. First, the predictive precision is modest for the CHADS₂, which prompted the development of the CHA₂DS₂VASc. Second, all of the current clinical prediction rules for estimating bleeding risk consider the risk of major bleeding rather than ICH specifically, despite the fact that ICH is the most feared complication of anticoagulant therapy and the most clinically relevant harm when evaluating the trade-off between benefits and risks of treatment. Therefore, current approaches do not provide a competing absolute risk of ICH. Second, key risk factors for ischemic stroke are also risk factors for major bleeding (including ICH). Some of these 'shared' risk factors (e.g. age, hypertension, diabetes mellitus and renal impairment) are included in clinical prediction rules for both ischemic stroke (e.g. CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc) and major bleeding (e.g. HAS-BLED).

Despite these limitations, these scores are very useful in clinical practice, particularly in General Practice where clinicians are faced with a wide spectrum of clinical conditions. It should be noted that the relative risk (for efficacy and safety) of antithrombotic therapy is not influenced by 'risk category', and therefore, score on these prediction rules only provides an indication of absolute risk reduction (i.e. a quantitative assessment rather than a qualitative assessment of efficacy). The European Society of Cardiology use an approach, based on the CHA₂DS₂VASc which is user-friendly and aware that most clinicians use the CHADS₂. (Figure 1) It provides a simple step-wise approach to decision-making for antithrombotic therapy

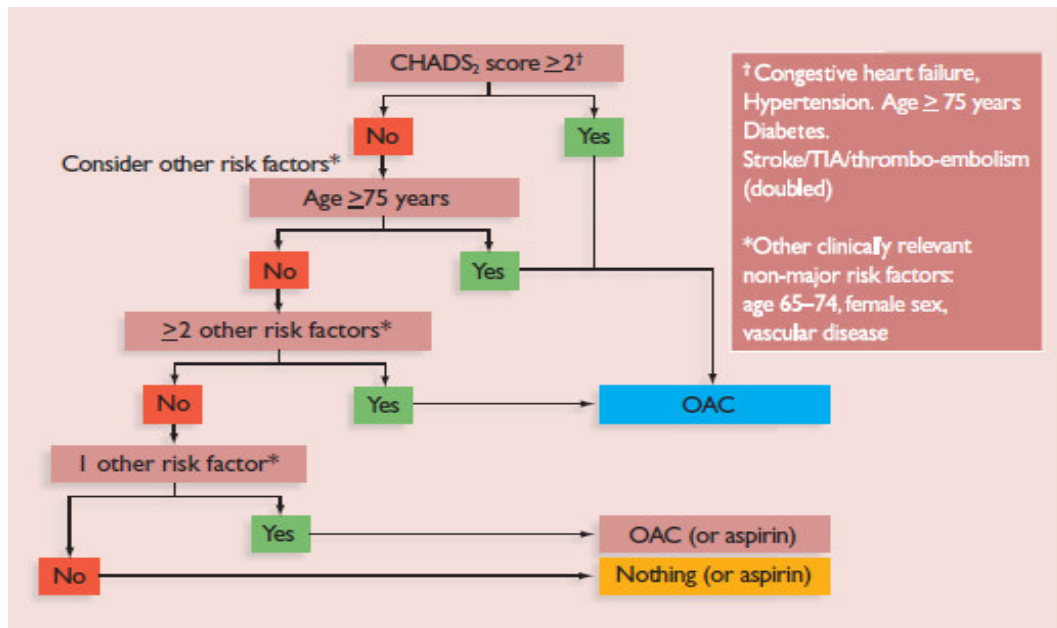


Figure 1 ESC 2011

What is the Efficacy and Safety of Antiplatelet Agents?

Evidence from Randomized Controlled Trials: Antiplatelet therapy has been less rigorously evaluated in atrial fibrillation than oral anticoagulant therapy. The Antiplatelet trialists meta-analysis in 2002 reported a 24% relative odds reduction in major vascular events reduction, based on 4 trials with 2,770 patients, which was consistent with the effect of antiplatelet therapy in other high-risk groups. In 2007, Hart et al reported a meta-analysis of 8 trials (4,876 participants) that included primary and secondary prevention populations, and reported a summary estimate of 22% relative risk reduction in stroke (95%CI 6-35%). This evidence, take together with the evidence of the effectiveness of aspirin (as a single antiplatelet agent) in other high-risk populations with vascular disease, does support about a 22-24% relative risk reduction in ischemic events. Best estimate of safety comes from meta-analysis of primary prevention populations of aspirin which reports an increase risk of hemorrhagic stroke (RR 1.36; 95% CI, 1.01-1.82) and major bleeding (RR 1.66; 95% CI, 1.41-1.95), although in the meta-analysis of primary prevention atrial fibrillation populations, no significant increase was reported (sample size was smaller).

Combination antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel has been evaluated in two large randomized controlled trials, ACTIVE-W (compared to warfarin [INR 2-3]) and ACTIVE-A trial (compared to aspirin alone). ACTIVE-W was terminated early because of superiority of warfarin over combination antiplatelet therapy-See below (also in subgroup analysis the superiority was primarily in patients who were taking warfarin prior to randomization). In ACTIVE-A (n=7,554 patients with atrial fibrillation), combination aspirin and clopidogrel was superior to aspirin alone, reduced the risk of stroke from 3.3% per year to 2.4% per year (RR

0.72; 0.52-0.83) with an increase in major bleeding (2.0% vs 1.3% per year; RR 1.57; 95%CI 1.29-1.92).

What is the Efficacy and Safety of Vitamin K Antagonists?

Evidence from Randomized Controlled Trials: Warfarin, a vitamin K antagonist (VKA), reduces the risk of stroke in patients with atrial fibrillation by about two-thirds compared to placebo (by intention to treat). Among primary prevention trials, a Cochrane review (n= 2313) of five trials reported a statistically significant reductions in all stroke (OR 0.39; 95%CI 0.26-0.59) and ischemic stroke (OR 0.34; 95% CI 0.23-0.52) and death (OR 0.69; 95% CI 0.50-0.94). Evidence for secondary prevention (EAFT trial) reported a similar risk reduction for warfarin compared to control, the risk of all stroke was reduced from 12% to 4% per year (HR 0.34; 95% CI 0.20-0.57) without an increase in ICH in that trial (vs control). EAFT targeted an INR of 2.5-4.0.

Warfarin vs Aspirin: Eight randomized trials, including 9598 patients, tested adjusted-dose warfarin versus aspirin (in dosages ranging from 75 to 325 mg/day) in AF patients without prior stroke or TIA. The mean overall follow up was 1.9 years/participant. Oral anticoagulants were associated with lower risk of all stroke (odds ratio (OR) 0.68, 95% confidence interval (CI) 0.54 to 0.85), ischemic stroke (OR 0.53, 95% CI 0.41 to 0.68) and systemic emboli (OR 0.48, 95% CI 0.25 to 0.90). All disabling or fatal strokes (OR 0.71, 95% CI 0.59 to 1.04) and myocardial infarction (OR 0.69, 95% CI 0.47 to 1.01) were substantially but not significantly reduced by oral anticoagulants. Vascular death (OR 0.93, 95% CI 0.75 to 1.15) and all cause mortality (OR 0.99, 95% CI 0.83 to 1.18), were similar with these treatments. Intracranial hemorrhages (OR 1.98, 95% CI 1.20 to 3.28) were increased by oral anticoagulant therapy. Results from EAFT trial (secondary prevention) are consistent with these estimates for a secondary prevention population. In addition, these estimates are generally consistent with the indirect comparisons of both regimens against control.

Warfarin vs Aspirin + Clopidogrel: Another trial (ACTIVE-W) compared 6706 patients eligible for OAC to either a combination of clopidogrel (75mg/d) plus aspirin (75 to 100 mg/d) or adjusted-dose warfarin. Of note, most subjects (77%) were taking oral anticoagulants prior to the trial. The study was stopped prematurely when an interim analysis demonstrated that clopidogrel plus aspirin was associated with higher event rates (RR of 1.44 [1.18 –1.76]). Although rates of major hemorrhage were similar in the two groups, the rate of ICH was somewhat higher in the warfarin arm. Higher rates of discontinuing warfarin and worse INR control were noted in patients who had not been on oral anticoagulants prior to the study, factors that may have contributed to the observation that warfarin appeared less beneficial in this subgroup (RR 1.27 [0.85–1.89]).

What is the Efficacy and Safety of Novel Anticoagulant?

Evidence from Randomized Controlled Trials: Three novel anticoagulants have been evaluated in large-scale Phase 3 randomized controlled trials in patients with atrial fibrillation. A summary of their findings are;

Dabigatran etexilate: *Clinical trials of stroke prevention in atrial fibrillation:* The randomized, open-label, non-inferiority, phase III clinical trial, RE-LY, compared the safety and efficacy of double blinded dabigatran (110 mg or 150 mg twice daily) with dose-adjusted open-label warfarin (INR 2-3), for the prevention of stroke and systemic embolism in over 18,000 patients with atrial fibrillation. Patients with stroke within 14 days or severe stroke within 6 months were ineligible. The RE-LY trial reported a rate of stroke or systemic embolism of 1.71% per year in the warfarin group compared with 1.54%/yr in the 110mg dose dabigatran group (RR 0.90; 95% CI, 0.74 to 1.10; P=0.30 superiority, P<0.001 non-inferiority) and 1.11%/yr in the 150mg dose dabigatran group (RR 0.65; 95% CI, 0.52 to 0.81; P<0.001 superiority). The rate of major bleeding was 3.57%/yr in the warfarin group, compared with 2.87%/yr in the 110mg dose dabigatran group (RR 0.80; 95% CI, 0.70 to 0.93; P=0.003) and 3.32%/yr in the 150mg dose dabigatran group (RR 0.93; 95% CI, 0.81 to 1.07; P=0.32). The rate of intracranial hemorrhage was 0.74%/yr in the warfarin group, compared with 0.23%/yr in the 110mg dose dabigatran group (RR 0.31; 95% CI, 0.20-0.47, P<0.001) and 0.30%/yr in the 150mg dose dabigatran group (RR 0.40; 95% CI, 0.27–0.60, P<0.001). There was a significantly higher rate of discontinuation for dabigatran compared to warfarin, mainly due to dyspepsia. Dabigatran was associated with a trend towards an increased risk of myocardial infarction compared to warfarin: 0.82%/yr in the 110-mg group and 0.81%/yr in the 150-mg group compared to 0.64%/yr in the warfarin group. Dabigatran (150mg twice daily) has been approved for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, largely based on the results of the RE-LY trial.

Rivaroxaban: *Clinical trials on stroke prevention in atrial fibrillation:* ROCKET AF, a multicentre, randomized, double blinded, non-inferiority, phase III clinical trial compared the efficacy and safety of rivaroxaban (20mg or 15mg OD for patients with reduced creatinine clearance of 30-49ml/min) with dose adjustment warfarin (INR 2-3) for the prevention of stroke and systemic embolism in 14,264 patients with atrial fibrillation. Patients with severe, disabling stroke within 3 months or any stroke within 14 days were ineligible. The primary endpoint of stroke or systemic embolism occurred in 2.1%/yr in the rivaroxaban group compared to 2.4%/yr in the warfarin group (HR 0.88; 95% CI, 0.74-1.03, P=0.12 superiority, P<0.001 noninferiority,). The rate of major bleeding was comparable in the two groups, 3.6%/yr in the rivaroxaban group, compared to 3.4%/yr in the warfarin group (HR 1.04; 95% CI, 0.90-1.20, P=0.58). The rate of intracranial hemorrhage was 0.5%/yr in the rivaroxaban group, compared to 0.7%/yr in the warfarin group (HR 0.67, 95% CI, 0.47-0.93, P=0.02). Rivaroxaban (20mg once daily) has recently been approved for the prevention of

stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, mainly based on the results of the ROCKET AF trial (Table).

Apixaban: *Clinical trials on stroke prevention in atrial fibrillation:* AVERROES, a multicentre, randomized, double blinded, superiority, phase III clinical trial, compared the efficacy and safety of apixaban (5 mg or 2.5 mg twice daily depending on age and serum creatinine level) to aspirin (81mg to 324mg once daily) for the prevention of stroke or systemic embolism in over 5500 patients with atrial fibrillation who were ineligible for VKA treatment. Patients with stroke within 10 days were ineligible. At interim analysis, the Data Monitoring Committee recommended early completion of the trial due to superiority of apixaban over aspirin in the prevention of stroke and systemic embolism, with a reported annual rate of stroke or systemic embolism of 3.7%/yr in the aspirin group compared to 1.6%/yr in the apixaban group (HR 0.45; 95% CI, 0.32-0.62; P<0.001). Major bleeding was reported as 1.2%/yr in the aspirin group and 1.4%/yr in the apixaban group (HR 1.13; 95% CI, 0.74-1.75; P=0.57). The rate of intracranial hemorrhage was 0.4%/yr in the apixaban group and 0.4%/yr in the aspirin group (HR 0.85; 95% CI 0.38-1.90; P=0.69). Apixaban was also investigated in ARISTOTLE, a multi-centered, randomized, double blinded, non-inferiority, phase III clinical trial, comparing the effectiveness of apixaban (5mg or 2.5mg twice daily depending on age and serum creatinine level) with dose adjusted warfarin (INR 2-3) for the prevention of stroke or systemic embolism in over 18,000 patients with atrial fibrillation. Patients with stroke within 7 days were excluded. The rate of stroke and systemic embolism was 1.27%/yr in the apixaban group compared with 1.60%/yr in the warfarin group (HR 0.79; 95% CI 0.66-0.95; p<0.001 noninferiority, P=0.01 superiority). Major bleeding was reported as 2.13%/yr in the apixaban group, compared to 3.09%/yr in the warfarin group (HR 0.69; 95% CI 0.60-0.80, P<0.001). The rate of intracranial hemorrhage was 0.33%/yr in the apixaban group, compared with 0.80%/yr in the warfarin group (HR 0.42; 95% CI, 0.30-0.58, P<0.001)³⁰ (table 3).

Which Preventative Strategy is Recommended?

1. **Overall Approach:** The decision to prescribe anticoagulant therapy, antiplatelet therapy or no antithrombotic therapy is based on an assessment of the competing risks of ischemic stroke and systemic embolism versus the risk of major bleeding (especially intracerebral hemorrhage which is the most feared and serious hemorrhagic complication). Oral anticoagulant therapy is indicated for all patients at high and intermediate risk of stroke, without an absolute contraindication. In general, the primary assessment is the risk of stroke and systemic embolism, and the CHA₂DS₂VASc is preferable to the CHADS₂, although it is more difficult to remember. Therefore, the approach recommended by the ESC seems reasonable, since the algorithm only needs to be accessed for patients with a CHADS₂ of 0-1. Therefore, all patients with CHADS₂ of 2 or greater are candidates for oral anticoagulation, provided they do not have a contraindication. For patients at lower risk, the algorithm employs other variables

included in CHA₂DS₂VASc to refine decision making. Areas of uncertainty relate to patients with CHA₂DS₂VASc of 1 (where the decision between aspirin and anticoagulant therapy is uncertain and based on other factors such as patient preference) and CHA₂DS₂VASc of 0 (where there is uncertainty between aspirin and no antithrombotic therapy). For patients with a CHADS₂ of 0, the ACCP recommend no antithrombotic therapy although other guidelines are more equivocal.

2. The competing assessment of ischemic stroke and major bleeding is challenging, as the risks and consequences of these conditions are different. In addition, key risk factors for ischemic stroke are also risk factors for major bleeding (including ICH). Some of these 'shared' risk factors (e.g. age, hypertension, diabetes mellitus and renal impairment) are included in clinical prediction rules for both ischemic stroke (e.g. CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc) and major bleeding (e.g. HAS-BLED). In an unpublished paper (McGrath et al, *Stroke* In Press), it appears that the presence of these risk factors should generally favor a decision to use oral anticoagulant therapy in patients.
3. Among those who are candidates for oral anticoagulant therapy, a major consideration is choice of agent. All three novel agents that have been evaluated in Phase 3 trials have been shown to be non-inferior to warfarin for prevention of all stroke and all are association with a lower risk of ICH (compared to warfarin). In addition, dabigatran (higher dose) was superior to warfarin (INR 2-3) for prevention of all stroke and ischemic stroke (Intention to treat) and apixaban is superior to warfarin for prevention of all stroke (intention to treat) while rivoroxaban was superior to warfarin for prevention of all stroke in an on-treatment analysis. Therefore, based on an exclusive focus on effectiveness and safety on stroke, the novel anticoagulants represent an advance in stroke prevention in patients with atrial fibrillation. However, the key limitation is cost, and the issue of whether the margin of superior efficacy justifies the cost the medications (other issues include the cost of warfarin management and cost of suboptimal warfarin management). The ACCP guidelines 'suggest' rather than 'recommend' dabigatran (150mg BID), which was the only novel anticoagulant licensed at the time of the guidelines for this indication. Dabigatran was associated with a non-significant increase in myocardial infarction in RELY, although absolute risk was low. Long-term safety and optimal management of major bleeding in patients receiving novel anticoagulants remain to be established.
4. In routine clinical practice, the quality of anticoagulant control for warfarin may be inferior to that reported in the Phase 3 trials of novel anticoagulants. In such circumstances, the benefits of novel anticoagulants may be greater. Therefore, in Belgium, a consideration will be the quality of warfarin control in general practice.
5. Underutilization of warfarin is a major consideration, and the greater convenience of the novel anticoagulants are expected to increase the uptake of oral anticoagulants in routine clinical practice, and therefore, may exact a greater population-based reduction in the burden of stroke.

6. **Unmet Clinical Need and Priority Population:** The most important unmet clinical need is patients who are unsuitable or unwilling to take warfarin, and, in particular, those with erratic anticoagulant control. Erratic anticoagulant control increases the risk of both ischemic stroke and major bleeding. Therefore, a priority population to treat with novel anticoagulants are those with atrial fibrillation where warfarin is unsafe or unsuitable, and are at increased risk of ischemic stroke. In contrast, for patients who have stable anticoagulant control on warfarin (and require less frequent INR monitoring), it is uncertain whether switching to a novel anticoagulant is indicated (and represent a lower priority population for use of novel anticoagulants). In this latter population, the optimal benefits of warfarin are experienced.
7. In patients who are unsuitable for oral anticoagulant therapy, combination aspirin and clopidogrel is superior to aspirin alone.
8. Novel anticoagulants are not recommended in patients with severe renal impairment.
9. Novel anticoagulants have not been evaluated in patients with mechanical valves.

Is the Strategy the Same After TIA and Stroke?

In general, the preventative strategy for primary and secondary prevention are the same. However, all patients with recent TIA or stroke will be at sufficient risk of recurrent stroke to warrant oral anticoagulant therapy, unless there is a compelling contraindication (e.g. intracerebral hemorrhage). Based on the only large trial in a secondary prevention population (EAFT), the relative risk reduction from warfarin in a secondary prevention population appears to be consistent with its effectiveness in a primary prevention population (where most trials have been conducted). However, since patients with recent ischemic stroke and TIA are at a high absolute risk of recurrent stroke, the absolute risk reduction is greater. This has also been reported for novel anticoagulants (apixaban; Diener et al *Lancet Neurology* 2012), where the relative risk of apixaban over aspirin is consistent for primary and secondary prevention but the absolute risk reduction is greater in the secondary prevention population. Optimal timing of introduction of oral anticoagulants is uncertain (for both warfarin and novel anticoagulants) and is most dependent on size of infarction and ability to resume oral intake.

Is the Strategy the Same After Intracerebral Hemorrhage?

Following intracerebral hemorrhage, oral anticoagulation is contraindicated in the short-term. In patients with atrial fibrillation with a history of intracerebral hemorrhage, there are no definitive guidelines on the optimal approach to antithrombotic therapy, and requires specialist assessment. Factors that influence decision making relates to the intracerebral hemorrhage (e.g. duration from event, cause of event and whether the cause is reversible or not, location of ICH) and ischemic stroke risk. The superiority of novel anticoagulants over warfarin for incidence of ICH is a potentially important consideration in patients with previous ICH

and a compelling indication for oral anticoagulants due to high ischemic stroke risk.

What is the safety and efficacy of vitamin K antagonists in patients after TIA or stroke?

Evidence from Randomized Controlled Trials: A Cochrane review by Sandercock et al (2009) addressed this issue. Eleven trials involving 2487 participants were included. There was no evidence of an effect of anticoagulant therapy on either the odds of death or dependency (two trials, odds ratio (OR) 0.83, 95% confidence interval (CI) 0.52 to 1.34) or of 'non-fatal stroke, myocardial infarction, or vascular death' (four trials, OR 0.96, 95% CI 0.68 to 1.37). Death from any cause (OR 0.95, 95% CI 0.73 to 1.24) and death from vascular causes (OR 0.86, 95% CI 0.66 to 1.13) were not significantly different between treatment and control. The inclusion of two recently completed trials did not alter these conclusions. There was no evidence of an effect of anticoagulant therapy on the risk of recurrent ischaemic stroke (OR 0.85, 95% CI 0.66 to 1.09). However, anticoagulants increased fatal intracranial haemorrhage (OR 2.54, 95% CI 1.19 to 5.45), and major extracranial haemorrhage (OR 3.43, 95% CI 1.94 to 6.08). This is equivalent to anticoagulant therapy causing about 11 additional fatal intracranial haemorrhages and 25 additional major extracranial haemorrhages per year for every 1000 patients given anticoagulant therapy.

Therefore, based on evidence from randomized controlled trials, anticoagulant therapy are not indicated in this population (over antiplatelet therapy).

What is the safety and efficacy of NOACS in the long term treatment after TIA or stroke (non-atrial Fibrillation)?

Novel anticoagulants have not been evaluated in patients with non-cardioembolic ischemic stroke.

Table Results of phase III trials in atrial fibrillation (RE-LY, AVERROES, ARISTOTLE and ROCKET AF)

	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
Stroke or systemic embolism	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
Major bleeding	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

BD= twice daily, OD= once daily; NI= non-inferiority; ICH= Intracranial hemorrhage; all p values are for superiority unless otherwise indicated

References

1. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. Jan 11 2011;57(2):173-180.
2. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. Mar 2006;151(3):713-719.
3. *Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE et al.* Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e601S-e636S.
4. 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.
5. Connolly SJ, Eikelboom J, O'Donnell M, Pogue J, Yusuf S. Challenges of establishing new antithrombotic therapies in atrial fibrillation. *Circulation*. Jul 24 2007;116(4):449-455.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. Sep 17 2009;361(12):1139-1151.
7. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):806-817.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;0(0).
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–891.

Anticoagulation dans la pratique
quotidienne
Point de vue du médecin généraliste



Anticoagulatie in de dagelijkse praktijk
Standpunt van de huisarts

Dr. Jan Michels

Hoe volgt de huisarts een behandeling met orale anticoagulantia op ? Enkele aandachtspunten.

Dr. Jan Michels

Huisarts Tielt

Commissie Aanbevelingen Domus Medica

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 Geneesmiddelenrepertorium 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 heekunde) 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.

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

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 T½ van 40 uur vormt dit geen probleem.

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.

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 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.

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.

4. Opvolging bij schommelende INR-waarden (INR boven de streefwaarde)

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.

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 wekdagen 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 weekdosisen weer in dagdosisen die over een periode van 7 dagen (dus 1 week) worden ingenomen. De weekdosisen gaan van 2,5 mg tot 70 mg warfarine per week. De dagdosisen 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%.

-20%	-10%	Week-dosis (mg)	10%	20%	Week-dosis (mg)	Aantal in te nemen warfarinetabletten van 5 mg						
						Aantal tabl.	Aantal tabl.	Aantal tabl.	Aantal tabl.	Aantal tabl.	Aantal tabl.	Aantal tabl.
						Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	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 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 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 dosiswekschema, 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 veiligheidcontrole 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).

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>

Anticoagulation dans la pratique
quotidienne
Point de vue du pharmacien



Anticoagulatie in de dagelijkse praktijk
Standpunt van de apotheker

Prof. Gert Laekeman

STANDPUNT VAN DE APOTHEKER

Gert Laekeman
Centrum voor Farmacotherapie
Faculteit Farmaceutische wetenschappen - KULeuven

De officina-apotheker krijgt kritiek van Test-Aankoop. Afleveren van anticoagulantia dient te gebeuren met het oog op mogelijke interacties die de therapie kunnen ontregelen. De enquête van Test-Aankoop opent meteen een brede discussie over de kwaliteit van zorgverlening door de apotheker in geval van kritische aandoeningen, inzonderheid cerebrovasculaire pathologieën..

Interacties

Een pseudo-patiënt bezoekt in opdracht van Test-Aankoop 55 apotheken met een voorschrift voor een vitamine K antagonist en vraagt meteen een doosje acetylsalicylzuur als pijnstiller. De helft van de apothekers leveren beide geneesmiddelen af zonder noemenswaardige interactie.

Alle collegae hebben wellicht in hun praktijk patiënten die toch beide geneesmiddelen 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. Delphi 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. Stockley's Drug Interactions¹ 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 de het risico op bloedingen, wanneer samen afgeleverd met anticoagulantia. Maar die verhoogde bloedingsneiging is ook bij chronisch gebruik van paracetamol niet uit te sluiten^{2 3}.

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 sedert 2011 'Bloed en stolling' een afzonderlijk hoofdstuk geworden in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium.

Veilig afleveren van geneesmiddelen wordt steeds complexer in de officina. Sedert 1 april 2012 gelden regels voor afleveren van goedkope geneesmiddelen in de klassen van de antibiotica en de antimycotica. Dat noopt tot verhoogde administratieve waakzaamheid, met mogelijk minder aandacht voor farmacotherapeutische aspecten. Complicaties bij gebruik van anticoagulantia komen

¹ Baxter K. Stockley's Drug Interactions. The Pharmaceutical Press, London 9th edition, 2010.

² 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.

³ Hughes GJ, Patel PN, Saxena N. Effect of acetaminophen on international normalized ration in patients receiving warfarin therapy. Pharmacotherapy 2011; 31: 591-597.

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 INR van vitamine K antagonist. 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’ geneesmiddelen⁴. Ook dat boek zou niet mogen ontbreken in de bibliotheek van de kwaliteitsapothek.

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 antagonist. 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. Observationale 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 artspraktijk⁵. 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 voordeel⁶. 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.

⁴ Williamson E, et al. *Stockley Herbal Medicines Interactions*. The Pharmaceutical Press, London, 2009.

⁵ 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.

⁶ 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].

Anticoagulation dans la pratique
quotidienne
Point de vue du patient



Anticoagulatie in de dagelijkse praktijk
Standpunt van de patiënt

Réunion de consensus

-

Prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins.

-

Auditorium Lippens (Bibliothèque Royale) – Bruxelles - 10.05.2012.

-

Anticoagulation dans la pratique quotidienne

Point de vue du patient – Support à une présentation orale.

Lucio Scanu, GIRTAC – VIBAST asbl/vzw

INTRODUCTION

Parler de la prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins du seul point de vue des patients, n'est pas chose aisée.

Et pourtant, cette question touche les patients que nous sommes de plein fouet. L'impact d'une prise en charge médicamenteuse non efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins peut avoir des conséquences effroyables (*physique, social d'un point de vue professionnel, familial, le reflet de soi-même ...*).

Je vais tenter de vous relayer le point de vue du patient afin qu'il n'existe aucune ambiguïté dans votre compréhension de ce que vivent ces milliers de patients belges touchés chaque année par les problèmes d'anticoagulation.

Tout au long de ma présentation, je tenterai de vous faire part des questions fondamentales et des réflexions des patients ou de leurs familles au sujet de leur traitement et de son contrôle au domicile.

Ce document est le fruit d'une concertation avec un groupe de 34 patients sous anticoagulants. Ceci explique le retard pris pour remettre le document que je vous présente aujourd'hui.

Au nom des patients sous anticoagulants,
Lucio Scanu, Président de l'asbl Girtac – Vibast asbl/vzw

SITUATION EN PREMIERE LIGNE

Dans notre pays, les patients ont accès aux traitements traditionnels d'anti-vitamine K. (Sintrom, Coumadine et Marcoumar).

Les deux grandes familles de traitements sont :

- A. Les anti-vitamines K.
- B. Les nouvelles molécules.

A. Les anti-vitamines K.

Lorsque ces médicaments sont prescrits, leur prise doit impérativement être contrôlée. Pour assurer le contrôle de la prise d'anti-vitamines K le patient peut choisir entre :

1. Le médecin généraliste.

Acteur central présent auprès du patient, le médecin généraliste dispose de trois voies pour évaluer le dosage des médicaments :

- A. Faire une prise de sang à son patient toutes les 3 à 4 semaines. Le sang est alors analysé dans un laboratoire d'analyses médicales.
- B. Utiliser un moniteur portable pour la mesure de l'INR.
- C. Former son patient à l'utilisation d'un moniteur portable pour la mesure de l'INR.

Problème pour le patient :

1. L'insuffisance du nombre mensuel de contrôle sanguin. Aucune diminution du stress chez le patient car les périodes hors zone thérapeutiques sont trop longues.
2. Le coût. (Consultation).
3. Le coût de l'analyse de sang (en laboratoire d'analyse).
4. Le temps d'attente lors d'analyses de sang par laboratoire d'analyses médicales.
5. Le non remboursement du moniteur et des tiges.
6. L'obligation de se déplacer.
7. Ne convient pas à tous les patients. En effet, en fonction du profil du patient, on choisira une méthode plutôt qu'une autre.

Avantage pour le patient :

1. Qualité de la relation thérapeutique avec le médecin généraliste.
2. Rapidité de l'adaptation du traitement lors d'utilisation d'un moniteur portable pour la mesure de l'INR.
3. Diminution des coûts directs ou indirects pour le patient (déplacement, honoraire de consultation, coût d'analyse de sang en laboratoire).

4. Diminution du stress/ angoisse chez les patients lorsque on utilise un moniteur portable pour la mesure de l'INR. (Résultats du test instantané).

2. La clinique d'anticoagulation.

Après la thrombose ou l'AVC, le patient est pris en charge d'un point de vue médical par une équipe hospitalière. Cette équipe, comme le médecin généraliste, dispose de 3 formules qui permettront au patient d'assurer le contrôle de la prise d'anti-vitamine K.

- A. Faire une prise de sang à son patient toutes les 3 à 4 semaines. Le sang est alors analysé dans un laboratoire d'analyses médicales.
- B. Utiliser un moniteur portable pour la mesure de l'INR.
- C. Former son patient à l'utilisation d'un moniteur portable pour la mesure de l'INR.

Problème pour le patient :

1. L'insuffisance du nombre mensuel de contrôle sanguin. Aucune diminution du stress chez le patient car les périodes hors zone thérapeutiques sont trop longues.
2. Le coût. (Consultation).
3. Le coût de l'analyse de sang (en laboratoire d'analyse).
4. Le temps d'attente lors d'analyses de sang par laboratoire d'analyses médicales.
5. Le non remboursement du moniteur et des tiges.
6. L'obligation de se déplacer.
7. Ne convient pas à tous les patients. En effet, en fonction du profil du patient, on choisira une méthode plutôt qu'une autre.

Avantage pour le patient :

1. Qualité de la relation thérapeutique avec le spécialiste.
2. Rapidité de l'adaptation du traitement lors d'utilisation d'un moniteur portable pour la mesure de l'INR.
3. Diminution des coûts directs ou indirects pour le patient (déplacement, honoraire de consultation, coût d'analyse de sang en laboratoire).
4. Diminution du stress/ angoisse chez les patients lorsque on utilise un moniteur portable pour la mesure de l'INR. (Résultats du test instantané).

B. Les nouvelles molécules.

Actuellement, certaines nouvelles molécules sont exclusivement remboursées dans le cadre du placement de la prothèse de hanche et dans le cadre de la chirurgie du genou. (Dabigatran et Rivaroxaban).

Problème pour le patient :

1. Le nom remboursement de ces molécules dans d'autres situations que la prothèse de hanche et dans le cadre de la chirurgie du genou.
2. La compliance du patient est très importante et les acteurs (médecins spécialistes ou généralistes) doivent impérativement prendre le temps d'expliquer l'importance de respecter les directives.

Avantage pour le patient :

1. Administration orale de dose fixe ;
2. Diminution importante de contrôles sanguins/monitoring ;
3. Augmentation de l'autonomie et reprise de la vie active ;
4. Efficacités des traitements en prévention de l'AVC ;
5. Peu d'interaction avec d'autres médicaments et l'alimentation.

CONCLUSIONS.

Pour les patients que je représente, il semble important que soit respectées les spécificités de tous. Il est illusoire de croire uniquement à l'une des solutions de traitements cités ci-dessus plutôt qu'à une autre.

Le traitement doit être adapté à la réalité des patients.

Qu'il s'agisse de nouvelles molécules, de traitements plus anciens ou de modalités de contrôles par prise de sang ou par un moniteur portable pour la mesure de l'INR, le choix doit être lié aux besoins réels du patients en tenant compte de sa réalité médico psycho sociale.

Il est important de prévenir au maximum les AVC et thromboses. Cette prévention ne peut se faire qu'en s'assurant que le traitement proposé au patient garantisse une bonne compliance de ce dernier. En effet, un traitement non adapté n'aurait pour résultat que la diminution de la compliance du patient et donc l'augmentation des risques.

Au-delà des effets physiques et psychiques sur les patients, l'augmentation des risques aurait pour conséquences une augmentation des dépenses de l'assurance maladie en matière de prise en charge d'AVC et de thromboses.

Au nom des patients sous anticoagulants,
Lucio Scanu,
Président de l'asbl Girtac – Vibast asbl/vzw

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV