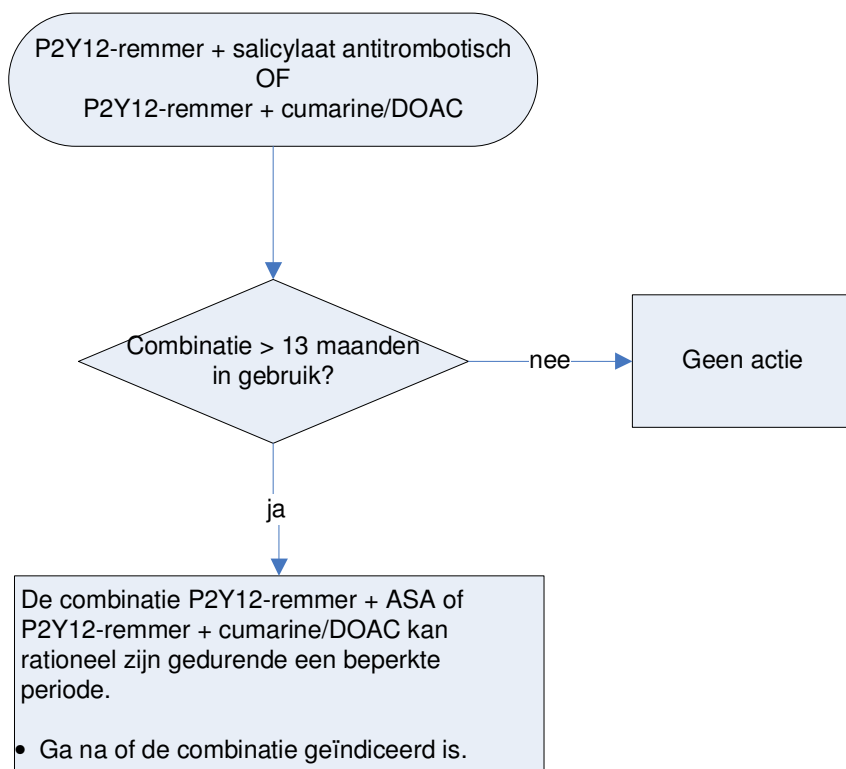


P2Y12-remmer + salicylaat antitrombotisch	326,
OF P2Y12-remmer + cumarine/DOAC	330,
OF P2Y12-remmer + salicylaat antitrombotisch + cumarine/DOAC	331

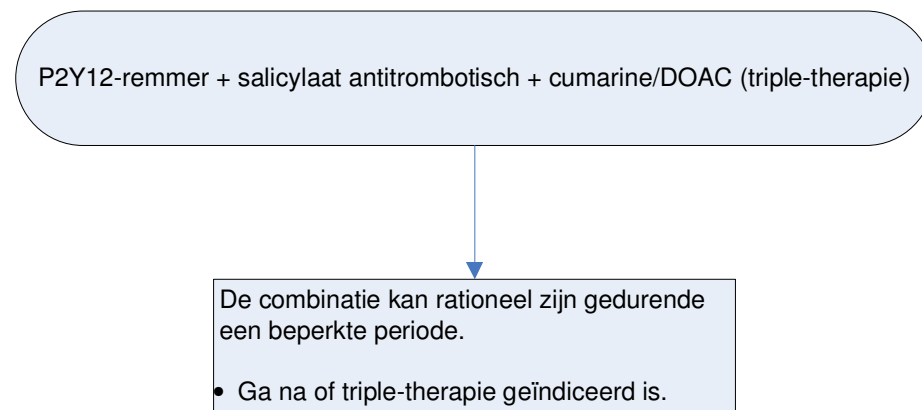
Deze Medisch Farmaceutische Beslisregel (MFB) is ontwikkeld door de KNMP en Health Base, in samenwerking met de Expertgroep MFB.

Datum	2 december 2014
Doel	Voorkomen van ongewenst langdurig gebruik van een combinatie van antitrombotica.
Van toepassing bij	recept en medicatiereview / periodieke beoordeling

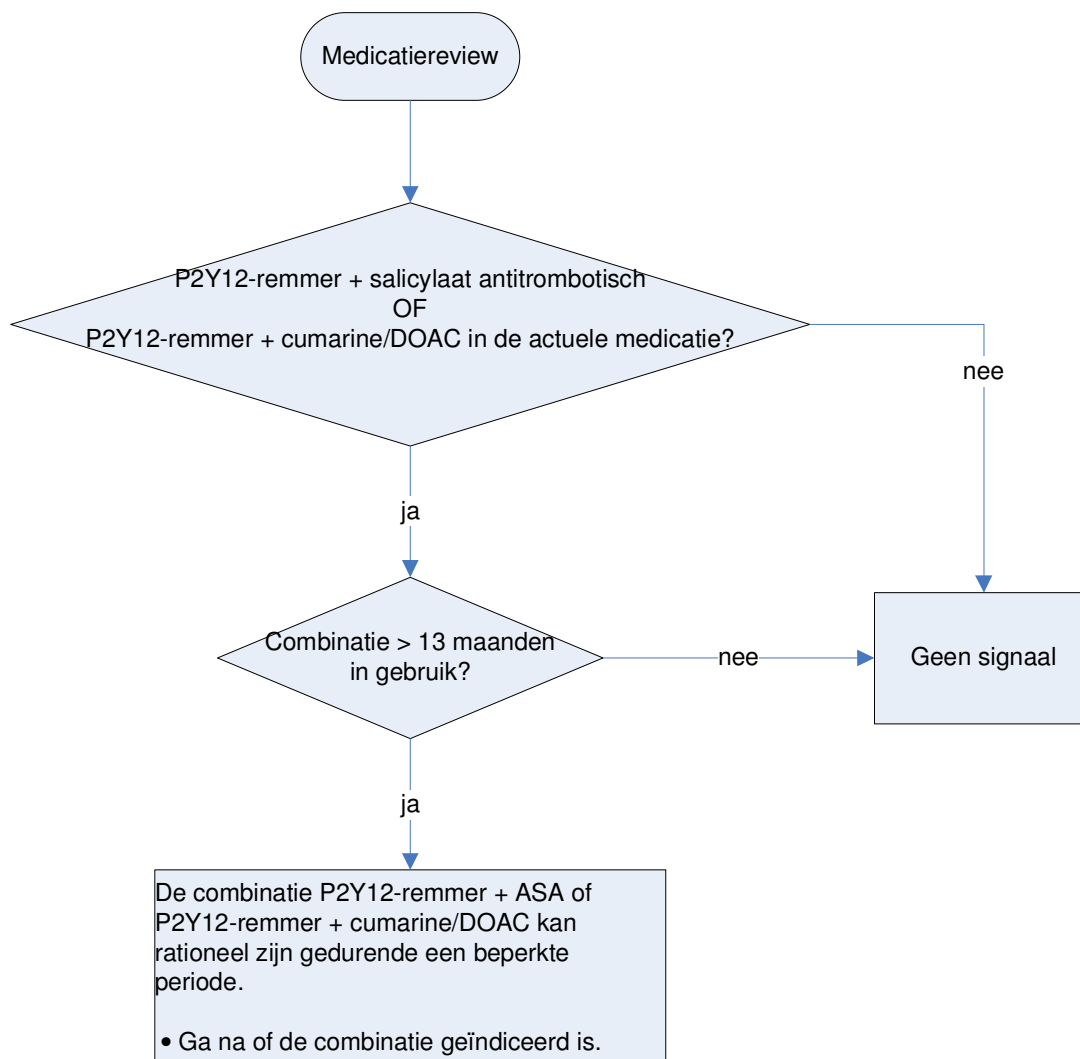
Apotheker en voorschrijver 1^e lijn (receptverwerking)



Apotheker en voorschrijver 1^e lijn, ziekenhuisapotheker en klinisch voorschrijver (receptverwerking)



Apotheker en voorschrijver 1^e lijn, ziekenhuisapotheker en klinisch voorschrijver (medicatiereview)



Toelichting

Achtergrondinformatie

Gebruik van een combinatie van verschillende antitrombotica kan rationeel zijn gedurende een beperkte periode. Het is belangrijk om bij combinaties van antitrombotica altijd de reden en duur van voorschrijven te controleren, omdat de meerwaarde van de combinaties niet altijd duidelijk is, de bloedingsrisico's aanzienlijk zijn, de combinaties soms op onduidelijke gronden worden voorgeschreven en er sprake kan zijn van verschillende voorschrijvers.

Algemene opmerkingen

Deze MFB dient ter voorkoming van langdurig gebruik van een combinatie van antitrombotica zonder dat hier een indicatie voor bestaat. Hiermee kunnen geenszins alle situaties, waarin een combinatie niet rationeel is of langer wordt gebruikt dan noodzakelijk is, worden ondervangen. Er bestaan veel mogelijke combinaties en even zoveel indicaties waarbij een combinatie van antitrombotica mogelijk gedurende een beperkte periode rationeel is.

DOACs worden (nog) niet in de richtlijnen genoemd, omdat deze middelen nog niet lang genoeg op de markt zijn. Voor de combinatie van clopidogrel met DOACs zou dezelfde termijn voor gebruik aangehouden kunnen worden als voor de combinatie met cumarinederivaten.

Besluit Expertgroep MFB 02-12-2014: analoog aan cumarinederivaten ook DOAC's in deze MFB opnemen.

Toelichting stroomschema

Ad "Combinatie langer dan 13 maanden in gebruik?"

De combinatie van salicylaten antitrombotisch of cumarines met een P2Y12-remmer kan rationeel zijn gedurende max. 12 maanden gebruik. De combinatie komt vooral voor na het plaatsen van een stent.

Besluit Expertgroep MFB 02-12-2014: bij combinatietherapie een signaal na 13 maanden gebruik; bij triple-therapie direct een signaal, zowel in 1^e als 2^e lijn.

Literatuurreferenties

Literatuur	Samenvatting
Steg PG et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569-619.	4.4.2.2 Duration of dual antiplatelet therapy (DAPT) and antithrombotic combination therapies after ST-segment elevation myocardial infarction. DAPT, combining aspirin and an ADP-receptor blocker (clopidogrel, prasugrel or ticagrelor), is recommended in patients with STEMI who are undergoing primary PCI (for up to 12 months), fibrinolysis (for up to 12 months, although the data available pertain only to one month of DAPT) and in those patients who have not undergone reperfusion therapy (for at least 1 month and up to 12 months).
Hamm CW et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011;32:2999-3054.	5.3.4 Combination of anticoagulation and antiplatelet treatment. Anticoagulation and DAPT with aspirin and a P2Y12 inhibitor are recommended as first-line treatment during the initial phase of NSTEMI-ACS. The duration of anticoagulation is limited to the acute phase, whereas DAPT is recommended for 12 months with or without PCI and stent implantation.

Camm EJ et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010; 31:2369–429.	Antitrombotische therapie na stentplaatsing bij patiënten met atriumfibrilleren met een matig tot hoog trombo-embolisch risico (waarbij therapie met orale anticoagulantia noodzakelijk is): Triple therapie van VKA (INR 2.0–2.5) + aspirine ≤ 100 mg/dag + clopidogrel 75 mg/dag → 2 weken – 6 maanden. Dit is mede afhankelijk van het bleedingsrisico en de gebruikte stent. Meestal gevolgd door 12 maanden combinatietherapie van VKA (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/dag. Daarna levenslang VKA.
Camm EJ et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33:2719-47.	In the absence of robust data, in AF patients with an ACS or PCI/stenting, recommendations based on expert consensus on the management of such patients should be followed, as found within the 2010 ESC Guidelines or current European or North American consensus documents. Thus a period of triple therapy is needed (OAC plus aspirin plus clopidogrel), followed by the combination OAC plus single antiplatelet drug and, after one year, management can be done with OAC alone in stable patient, where OAC can be adjusted dose VKA or probably a NOAC.
CBO Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose, 2008.	7.2 Antitrombotische therapie bij percutane coronaire interventie Acetylsalicylzuur Geadviseerd wordt om tenminste 1 dag voor de percutane coronaire interventie (PCI), te starten met >300 mg ASA en na de PCI een dagelijkse dosering van ≤100 mg ASA te gebruiken. De ASA dient levenslang gecontinueerd te worden. Clopidogrel Het wordt aanbevolen om clopidogrel tenminste 1 dag (> 15 uur) voor de (PCI) te starten in een dosering van 300 mg naast aspirine. In spoedgevallen dient zo snel mogelijk 600 mg gestart te worden naast aspirine. Clopidogrel dient tenminste 1 maand gecontinueerd na een ongecompliceerde PCI met een BMS voor stabiel coronairlijden. Na een DES plaatsing wordt aanbevolen clopidogrel 1 jaar te continueren. Het wordt aanbevolen om Clopidogrel 1 jaar te continueren indien de patiënt een PCI onder-gaat als behandeling voor een ACS. Bij patiënten met een hoger risico op trombotische gebeurtenissen dan wel bij patiënten bij wie een stent trombose fataal kan zijn, wordt aanbevolen de clopidogrel tenminste 1 jaar te continueren. Noodzakelijk gebruik van orale anticoagulantia Geadviseerd wordt een bare metal stent te plaatsen bij patiënten die cumarines gebruiken en tenminste 2 weken ASA en clopidogrel aan de orale anticoagulantia toe te voegen. 7.4 Acut coronair syndroom (ACS) Non-ST-segment elevatie acut coronair syndroom Aan patiënten met NSTEMI-ACS die geen laag risico hebben op basis van ECG en cardiale 'markers', dient clopidogrel in combinatie met aspirine te worden gegeven, behoudens contra-indicaties. De aanbevolen dosis is 75 mg per dag, met een oplaaddosis van 300 mg. De behandeling wordt 6 tot 12 maanden voortgezet. ST-segment elevatie acut coronair syndroom Bij patiënten met STEMI-ACS wordt clopidogrel in combinatie met aspirine aanbevolen, ongeacht de overige behandeling, en

	behoudens contra-indicaties. De aanbevolen dosis van clopidogrel is 75 mg per dag, met een oplaaddosis van 300 mg. Aanbevolen wordt de behandeling een aantal maanden (maximaal 12) voort te zetten, afhankelijk van het individuele risico op complicaties.
Rutten F et al. NHG-Standaard Acut coronair syndroom (eerste herziening). Huisarts Wet 2012;12:564-70.	In het ziekenhuis stelt de cardioloog de patiënt, na diagnostiek en behandeling tijdens de acute fase (i.v. medicatie, PCI/CABG), in op orale medicatie voor de langere termijn. Deze medicatie bestaat onder andere uit acetylsalicylzuur en een P2Y12-remmer, zoals clopidogrel, prasugrel of ticagrelor. De P2Y12-remmer is geïndiceerd gedurende 12 maanden na het ACS (met of zonder PCI en stent-plaatsing). De kans op stenttrombose (plotse trombusvorming en afsluiting van de stent) met myocardiinfarct of plotse hartdood tot gevolg is klein en vooral aanwezig gedurende de eerste 6 tot 12 maanden na de interventie.
Warlé-Van Herwaarden MF et al. Adherence to guidelines for the prescribing of double and triple combinations of antithrombotic agents. Eur J Prev Cardiol 2014;21:231-43	Er werd gekeken naar het voorkomen van combinaties van antitrombotica in 1 openbare apotheek en de 2 dichtstbijzijnde ziekenhuizen gedurende 3 jaar, op basis van de aflevergegevens. In 35 van de 146 casus (24%) was het voorschrijven van de combinatie van ASA en clopidogrel niet in overeenstemming met een richtlijn. Bij 13 van deze 35 cases bestond er bij start van de combinatie een relevante indicatie, maar werd langer doorbehandeld dan aanbevolen door de richtlijnen. Bij 6 van de 10 patiënten die triple-therapie (VKA + ASA + clopidogrel) voorgeschreven kregen was dit niet gebaseerd op enige richtlijn.
KNMP-richtlijn CVRM van 1 februari 2013 (concept).	Noot 58: Gezien het risico op bloedingen bij antithrombotische therapie -zeker bij combinaties van antistollingsmiddelen- is het belangrijk dat de apotheker de reden van voorschrijven achterhaald en vastlegt (zie [59]): enerzijds om te voorkomen dat antistollingsmiddelen onnodig (langdurig) gebruik gecontinueerd worden en anderzijds om te voorkomen dat voortijdig gestopt wordt met antistollingsbehandeling. Noot 59: Combinaties van antistollingsmedicatie, zoals een vitamine K antagonist (VKA) en/of trombocytenaggregatie remmers (TAR), worden voor bepaalde indicaties ingezet om ernstige cardiovasculaire complicaties te voorkomen. Het gebruik van deze combinaties verhoogt echter aanzienlijk het risico op ernstige bloedingen.

Hoewel bij het samenstellen en verwerken van gegevens de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kunnen de KNMP en SHB geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit gebruik van de MFB.