

## FTO: het gebruik van (N)OAC's in de eerste lijn

Publicatiedatum: maart 2019



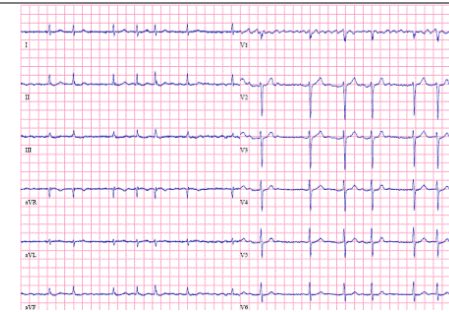
## Casus: mevrouw AF Hart 79 jaar



- Mevrouw komt op uw spreekuur voor controle van haar bloeddruk
- Anamnese: Sinds enkele maanden onrustig gevoel, rare kloppingen in de borst, wegrakingen
- Bij bloeddrukmeting RR in rust: 155/90, de pols is 96/min en onregelmatig



## Diagnose AF middels ECG



## Antitrombotische behandeling AF

CHA2DS2-VASc-score: inschatten risico op iCVA bij patiënten met AF

Letter	Kenmerk	Score
• C	Hartfalen	1
• H	Hypertensie	1
• A	Leeftijd >75 jaar	2
• D	Diabetes Mellitus	1
• S	CVA/TIA/trombo-embolie	2
• V	Vaatlijden	1
• A	Leeftijd 65-74 jaar	1
• Sc	Vrouwelijk geslacht	1



## Casus: mevrouw AF Hart 79 jaar Vervolg



Aanvullende gegevens:

- Klachten bestaan sinds 8 weken, geen last van dyspnoe d'effort / perifeer oedeem
- Geen (cardio-)vasculaire voorgeschiedenis, geen diabetes mellitus
- Gebruikt geen medicatie



## CHA2DS2-VASc-score

- <1: orale anticoagulantia niet geïndiceerd

- =1: voordeel medicatie weegt niet op tegen nadeel

Risico op een iCVA is minder dan 1%

→ neutraal klinisch voordeel antistolling

- ≥ 2: orale anticoagulantia geïndiceerd

Risico op een iCVA is minimaal 2,1% per jaar:

Alle vrouwen van 65 jaar en ouder;

Alle mannen van 75 jaar en ouder;

Alle mannen van 65 tot 75 jaar oud met co-morbiditeit



## Risicostatificatie stroke

Risk factor	Points
Congestive Heart Failure	1
Hypertension	1
Age (>75 years)	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA	2
Vascular disease	1
Age (65-75 years)	1
Sex category (female)	1





## NHG richtlijn atriumfibrilleren 2013

---

### VKA is eerste keus

NOAC overwegen indien:

- Leeftijd jonger dan 80 (arbitrair)
- Relatief weinig co-morbiditeit
- Een goede nierfunctie (CrCl > 50 ml/min)
- Goede therapietrouw

NHG-werkgroep Atriumfibrilleren.  
Huisarts Wet. 2013; 56(8): 392-401.



## NHG standpunt september 2016

---

Op basis van de gegevens die voorhanden zijn over effectiviteit, veiligheid en gebruiksgemak is het NHG van mening dat DOAC's voortaan als

*gelijkwaardig alternatief*

voor cumarinederivaten kunnen worden beschouwd voor

de meeste patiënten met de indicaties niet-valvulair

atriumfibrilleren en diepe veenauze trombose.



## Richtlijn ESC cardiologie AF 2016

When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a vitamin K antagonist.

I	A	39, 318-321, 404
---	---	------------------------

## Richtlijn NIV behandeling DVT 2016

Behandel diepe veneuze trombose, van het been of de arm, of longembolie initieel bij voorkeur met een DOAC met of zonder voorafgaande behandeling met LMWH



## Indicatie NOAC's

- Preventie CVA/SE bij non-valvulair AF
- Behandeling van DVT en longembolie
- Preventie van recidiverende DVT / LE
- Preventie DVT / VTE bij operatieve ingrepen



## Contra-indicaties en interacties

Cardiaal	Mechanische kunstkleppen
	Ernstige (reumatische) mitralis klep stenose
Nierfunctiestoornis	MDRD < 30 ml/min
Leverfunctiestoornis	ASAT / ALAT / AF > 2x ULN
Cave interacties	Azolen (bijv. ketoconazol)
	HIV-remmers



## Welke NOAC's zijn er?





## Hoe werken de NOAC's?

### NOAC: verminderde *activiteit* stollingsfactoren

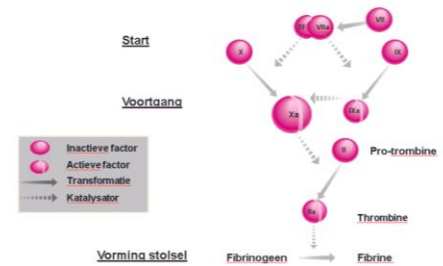
*De Noac's werken maar op 1 stollingsfactor. Voor constante spiegel is het nodig dat de therapietrouw goed is omdat de halfwaardetijd vrij kort is.*

### VKA: verminderde *productie* stollingsfactoren

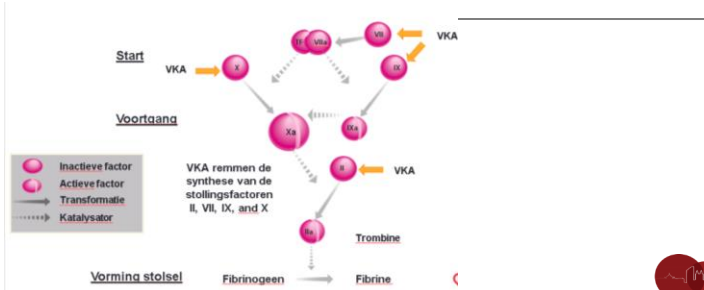
*De VKA's werken indirect door vitamine K te remmen waardoor ze de aanmaak van meerdere stollingsfactoren remmen. Ook is de opname van de VKA's afhankelijk van dieet en andere factoren zoals koorts en ziekte waardoor de spiegel van VKA's meer kan schommelen en INR bepaling nodig is.*



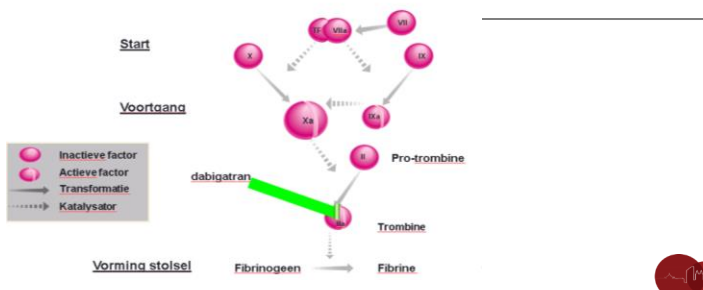
## Stollings-cascade



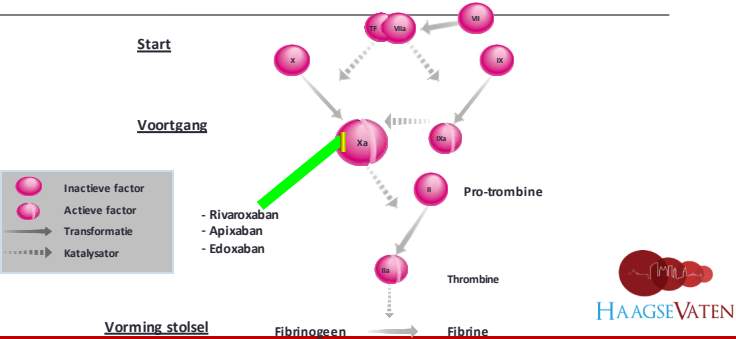
### VKA



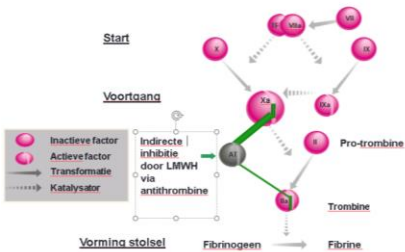
### Remmer factor IIa



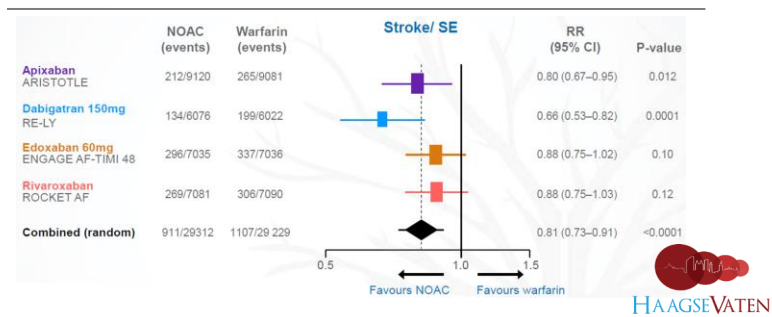
# Remmers factor Xa



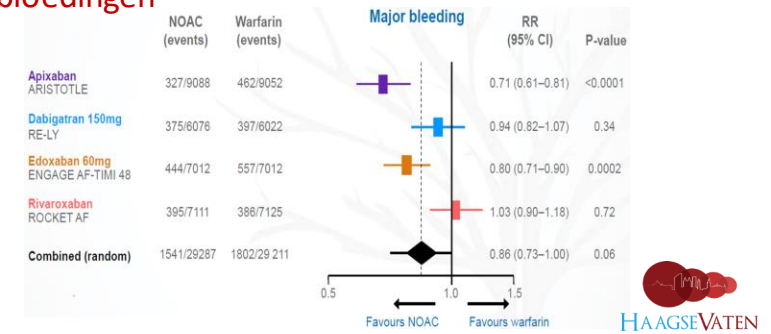
# LMWH



## NOAC's versus warfarine op beroerte / systemische embolie



## NOAC's versus warfarine op majeure bloedingen



## VKA vs NOAC

De AF-registratie trials					
NOAC	Dabigatran 150mg 2dd	Dabigatran 110mg 2dd	Rivaroxaban 20mg 1dd	Apixaban 5mg 2dd	Edoxaban 60mg 1dd
Trial	RE-LY		ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE TIMI 48
Effectiviteit					
Herseninfarct/ Longembolie	■	■	■	■	■
Veiligheid					
Intracranële bloeding	■	■	■	■	■
GI-bloeding	■	■	■	■	■
*Major bleeding*	■	■	■	■	■
Superieur aan VKA		Gelijkwaardig aan VKA		Inferieur aan VKA	



## Samengevat in getal: NOAC vs VKA

Relatieve risico reducties

Mortaliteit:	10% reductie
Stroke/systemische embolie	19% reductie
Majeure bloedingen	14% reductie
Intracranële bloedingen	52% reductie
Gastro-intestinale bloedingen	25% toename

Ruff, Lancet, 2014



HOW DO THE DOACs COMPARE WITH WARFARIN?

Outcome of interest	Dabigatran 110mg RE-LYF <sup>®</sup> NNT/NNH for 1 yr	Dabigatran 150mg RE-LYF <sup>®</sup> NNT/NNH for 1 yr	Rivaroxaban ROCKET AF <sup>™</sup> NNT/NNH for 1 yr	Apixaban ARISTOTLE <sup>™</sup> NNT for 1 yr
Stroke or systemic embolism	Same	Same in 166 of 167 treated	Same	Same in 302 of 303 treated
Ischemic stroke	Same	Same in 344 of 345 treated	Same	Same
All cause mortality	Same	Same	Same	Same in 237 of 238 treated
Major bleed Hb $\leq 20g/L$ , transfused $\geq 2$ units, fatal bleeding or symptomatic bleeding at critical site	Same in 142 of 143 treated	Same	Same	Same in 103 of 104 treated
Intracranial bleed	Same in 188 of 189 treated	Same in 226 of 227 treated	Same in 499 of 500 treated	Same in 212 of 213 treated
GI bleed	Same	Same in 203 of 204 treated	Same in 159 of 160 treated	Same
Discontinuations	Same in 22 of 23 treated	Same in 18 of 19 treated	Same	Same in 44 of 45 treated (NNT/1.8 yrs)
Same = no statistically significant difference between DOAC and warfarin				
DOAC superior to warfarin (NNT) - e.g. For every 213 patients treated with apixaban instead of warfarin for 1 year, there would be one less intracranial hemorrhage				
Warfarin superior to DOAC (NNH) - e.g. For every 204 patients treated with dabigatran 150mg instead of warfarin for 1 year, there would be one more GI bleed				

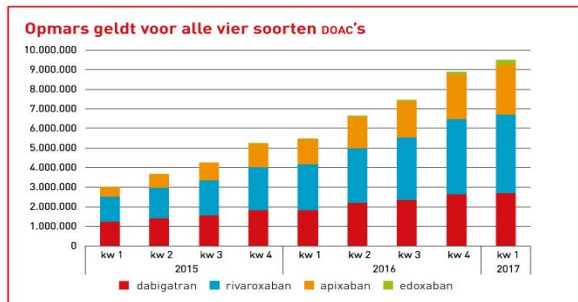


## Welke NOAC te kiezen?

Keuze tov VKA	Dabigatran 2dd 110 mg of 150 mg	Rivaroxaban 1dd 20 mg	Apixaban 2dd 5 mg	Edoxaban 1dd 60 mg
Effectiviteit Stroke/SE	X		X	
Majeure bloedingen ↓			X	X
Wens tot couperen	X			
Eénmaal daags		X		X
Dyspepsie	X	X		



## Prescriptiecijfers NOAC's



## Gebruikers VKA versus NOAC

Aantal gebruikers	VKA	NOAC
Jaar 2010	408.000	5000
Jaar 2011	432.000	6000
Jaar 2012	453.000	12.000
Jaar 2013	464.000	15.000
Jaar 2014	468.000	31.000
Jaar 2015	463.000	62.000
Jaar 2016	425.000	105.000
t/m juli 2017	409.000	145.000



Bron: SFK, sept. 2017

atriumfibrilleren **dosisreductie volgens voorschrift**

NOAC dosis	Reductiefactor(en)	Dosisreductie
apixaban 2 dd 5mg	gewicht <61 kg* Kreat > 133 mmol/L leeftijd >79 jaar* ≥2 items	2 dd 2,5mg
dabigatran 2 dd 150mg	eGFR 30-50 ml/min leeftijd >79 jaar Verapamilgebruik of gastritis/oesofagitis^	2 dd 110mg
edoxaban 1 dd 60mg	gewicht <61 kg eGFR 15-50 ml/min	1 dd 30mg
rivaroxaban 1 dd 20mg	eGFR 15-50 ml/min	1 dd 15mg

Kwaliteitsplan ID 042006 / 2017-03



Rijnstate, Arnhem

## Overzetten van andere anticoagulantia naar NOAC

Bij gebruik van **acenocoumarol**:

Laatste INR ≤ 4,0. Dag 0: stop acenocoumarol, dag 1: start DOAC.

Laatste INR > 4,0. Dag 0: stop acenocoumarol, dag 2: start DOAC.

Bij gebruik van **fenprocoumon**:

Stop het cumarinederivaat en bepaal na twee dagen de INR.

Indien de INR < 2,0 is, start dan de DOAC

Zie ook: formulier Laboratorium West voor overzetten naar NOAC





## Het opstarten van de behandeling met NOAC door de huisarts

- Bepaal de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC score
- Een proton pomp remmer (PPI) is niet standaard nodig.

Start een PPI in het geval van

- Voorgeschiedenis van peptisch ulcus of hoge tractus digestivus bloeding
- Co-medicatie met NSAIDs of prednisolon
- Gelijktijdig gebruik van plaatjesaggregatieremmers, als aspirine of clopidogrel

NB: overleg met hoofdbehandelaar om evt de ascal te stoppen.



## Vervolg opstarten behandeling NOAC

Geef adequate voorlichting over NOACs (zie ook [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl))

### Voordelen

- Vaste dagelijkse hoeveelheid tabletten: meestal is dat 1 of 2 tabletten per dag.
- Geen controle nodig via de trombosedienst.
- Minder kans op een hersenbloeding dan bij cumarinegebruik.



## Vervolg opstarten behandeling NOAC

### Nadelen

- Voorzichtig bij ouderen en matige nierfunctie
- Ze werken kort: dus als u een keer uw medicijn vergeet in te nemen, heeft u al snel weer meer kans op een trombose.
- De werking van uw nieren moet regelmatig gecontroleerd worden door uw arts.
- U moet zelf goed in de gaten houden of u de juiste hoeveelheid tabletten inneemt, want dit kan niet gecontroleerd worden met bloed prikken.



## Vervolg opstarten behandeling NOAC

Benadruk het belang van therapietrouw. Het effect van NOAC's is volledig uitgewerkt na 24-48u

Bepaal voordat therapie wordt gestart:

Kreatinine en eGFR (niet ouder dan 8 weken)



## Vervolg behandeling NOAC

Na twee weken: telefonisch consult door huisarts

- vol doet praktisch gebruik van het middel
- bijwerkingen?
- nogmaals benadruktherapietrouw: Het effect van NOAC's is volledig uitgewerkt na 24-48u



## Follow-up controles

- Nierfunctiecontrole: jaarlijkse bij eGFR > 60 ml/min of halfjaarlijkse controle bij eGFR < 60 ml/min
- Evaluatiegebruik van de NOAC: bijwerkingen, tijdstip van inname etc.



## Rol van apotheker

- 1<sup>e</sup> uitgifte door de apotheker, voor maximaal 15 dagen
- Checkt recept en dosering
- Checkt nierfunctie: reeds bekend? (mogelijkheid via Pharmacom)
- Checkt antistollingslijst o.b.v. het actueel medicatieoverzicht.
- Medicatiebewaking
- 1<sup>e</sup> uitgiftebegeleiding
- Jaarlijks evaluatie



## Rol van apotheker

Speciale aandacht voor:

- Therapietrouw
- Melden van evt. bijwerkingen
- Wat te doen bij bloedingen



## Rol van apotheker: 2e uitgifte

2<sup>e</sup> uitgiftebegeleiding

Checkt compliance en motivatie

Herhaal uitgifte voor 3 maanden

Na 3 maanden: therapietrouw-brief meegeven.



## Praktische zaken

Indien patiënt goed ingesteld op VKA, geen reden switch NOAC

Da bigatran kan NIET in een baxter (blisterverpakking)

Kosten NOAC factor 2 hoger dan VKA

Voor vergoeding van NOACs hoeft sinds 1 maart 2018 geen artsenverklaring meer te worden ingevuld.



## Ingrepen met zeer laag bloedingsrisico

Antistolling hoeft NIET gestaakt te worden:

- Kleine dermatologische excisies
- Tandheelkundige ingrepen



## Beleid bij bloeding

Bij geringe bloeding:

- lokale hemostase
- mechanische compressie
- NOAC continueren, max 1 dosis overslaan

Bij ernstige bloeding: verwijzen naar de tweede lijn!

In alle ziekenhuizen antidotum voor dabigatran aanwezig/ zelden gebruikt

Nog geen antidota voor andere NOAC's aanwezig/ wel in ontwikkeling



## Atriumfibrilleren en Ascal

### “Hardnekkigheden”

“Als een patiënt veel valt, dan liever geen antistolling”

“Bij een hoog risico patiënt voor antistolling heb ik altijd nog aspirine achter de hand”

~~ASCA~~



## Prijzen NOAC's februari 2018

Prijzen NOAC's					
normdosering				verminderde nierfunctie	
Apixaban	Eliquis®	2dd 5 mg	30 tabl.	€ 33,68	2dd 2,5 mg 30 tabl. € 37,25
Dabigatran	Pradaxa®	2dd 150 mg	30 tabl.	€ 37,60	2dd 110 mg 30 tabl. € 37,59
Edoxaban	Lixiana®	1dd 60 mg	15 tabl.	€ 36,20	1dd 30 mg 15 tabl. € 36,20
Rivaroxaban	Xarelto®	1 dd 20 mg	15 tabl.	€ 35,31	1dd 15 mg 15 tabl. € 35,31



## Prijzen VKA's februari 2018

Prijzen VKA's			
acenocoumarol		4 tabl. dd	60 tabl. € 1,11
fenprocoumon	Marcoumar®	1 tabl. dd	15 tabl. € 1,17

Nationale thrombosedienst		
Nieuwe patiënt	€ 350,00	maximaal verschillend per zorgverzekeraar
Per kwartaal	€ 167,50	maximaal verschillend per zorgverzekeraar

Saltro	
Nieuwe patiënt	€ 371,99 cursus zelfmeting
Per kwartaal	€ 166,88 zelfmeting, incl. apparatuur, materiaal en begeleiding
Per keer	€ 25,22 bloedafname op locatie (incl. INR bepaling)
Per keer	€ 31,49 bloedafname thuis (incl. INR bepaling)



## VTE: veneuze trombo-embolie

### Epidemiologie

- Trombosebeen c.q. longembolie vanwege samenhang veneuze trombo-embolie (VTE)
- Incidentie trombosebeen normpraktijk is 2 patiënten per jaar
  - eerste keer behandeling 3-6 maanden met antistolling
  - recidief: verwijzing voor aanvullend onderzoek
  - 30% recidief binnen 5 jaar: 10 patiënten per normpraktijk
- Incidentie longembolie normpraktijk is 1 patiënt per 2 jaar
  - bij verdenking altijd verwijzing





## Nadere informatie:

---

NHG-standpunt anticoagulantia:

<https://www.nhg.org/downloads/nhg-standpunt-anticoagulantia>

[www.necf.nl](http://www.necf.nl) → kopje NOAC, zeer praktisch

Leidraad begeleide introductie nieuwe antistollingsmiddelen:

[https://www.nvpc.nl/uploads/stand/NVPC121117DOC-MW-Orde\\_Leidraad+NOAC\\_pdf118.pdf](https://www.nvpc.nl/uploads/stand/NVPC121117DOC-MW-Orde_Leidraad+NOAC_pdf118.pdf)



## Take home messages

---

*Antistollingszorg wordt huisartsenzorg*

NHG: -NOAC's in effectiviteit gelijkwaardig aan VKA

-NOAC's in veiligheid minder intracranieële bloedingen

-onvoldoende bewijs om één voorkeurs NOAC aan te wijzen





## NOAC's dosering en doseringsaanpassing

Indicatie	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Preventie van CVA en systemische embolie bij non-valvulair atriumfibrilleren	2 dd 5 mg  2 dd 2,5 mg bij aanwezigheid van 2 factoren: serumcreat > 133 µmol/l of leeftijd ≥ 80 jaar of gewicht ≤ 60 kg	2 dd 150 mg  2 dd 110 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min en bij leeftijd > 75-80 jaar	1 dd 60 mg  1 dd 30 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min of lichaamsgewicht ≤ 60kg	1 dd 20 mg  1 dd 15 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min
Preventie van atherotrombotische complicaties na acuut coronaal syndroom				2 dd 2,5 mg
Acute diepe veneuze trombose en longembolie*	2 dd 10 mg gedurende de eerste 7 dagen; daarna 2 dd 5 mg	Start met LMWH, na minimaal 5 dagen LMWH verder gaan met 2 dd 150 mg	Start met LMWH, na minimaal 5 dagen LMWH verder gaan met 1 dd 60 mg	2 dd 15 mg gedurende eerste drie weken;

