

## Addendum

# Huisartsen en het gebruik van NOAC's

---

Sinds enige tijd zijn er nieuwe antistollingsmiddelen op de markt. Deze NOAC's (Niet vitamine K antagonistische Orale AntiCoagulantia) zijn middelen die in bepaalde gevallen de Vitamine K antagonisten (VKA's) kunnen vervangen.

Indicaties zijn:

- Antistolling bij nonvalvulair atriumfibrilleren (d.w.z. er is geen sprake van reumatisch kleplijden, Mitralis insufficiëntie of mechanisch kleplijden)
- Voorkomen recidief bij Veneuze Trombo/Embolie (VTE)
- Voorkomen DVT/VTE bij operatieve ingrepen – vnl orthopedie

Het zijn m.n. de eerste 2 indicaties de van belang zijn voor de huisarts.

Conclusies uit het standpunt van de NHG zijn:

1. de NOAC's qua effectiviteit minstens gelijkwaardig lijken te zijn aan vitamine K antagonisten (VKA's) voor:
  - a. de preventie van ischemische CVA's bij non valvulair AF
  - b. recidief DVT bij patiënten met een DVT (factor Xa middelen wat duidelijker dan de factor II middelen)
2. er geen duidelijke aanwijzingen zijn om één NOAC te prefereren boven een andere
3. pas op met de nierfunctie – dosis aanpassing kan nodig zijn
4. pas op met multi-morbiditeit daar de middelen bij deze groepen niet goed onderzocht zijn
5. Deze middelen zijn gecontraïndiceerd bij (zie ook bijlage 2)
  - a. kunstkleppen
  - b. mitralisklepstenose

Zie voor meer informatie:

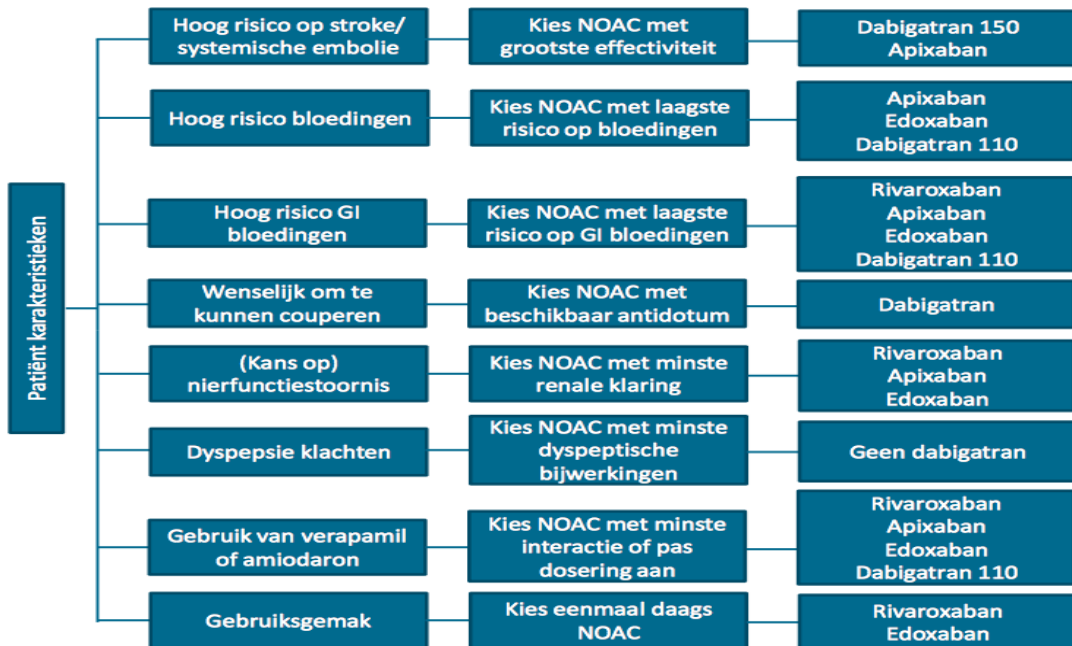
[Cumarinederivaten en NOAC's voortaan gelijkwaardig, van den Donk et.al.; huisarts & Wetenschap; september 2016](#)

### **Kiezen van een NOAC**

Uit analyses (2016) van diverse registraties o.a. een indirecte Head-to-Head vergelijking uit diverse landen (US, Denemarken, Europese unie) (met alle haken en ogen op dat gebied) kwam een zeer consistent beeld naar voren:

- Apixaban, Dabigatran en Rivoxaban zijn minstens even effectief als VKA. (ischemische stroke en systemische embolie)
- Apixaban en Dabigatran lijken veiliger dan VKA (bloeding en mortaliteit)
- Rivaroxaban lijkt even veilig als VKA
- Apixaban en Dabigatran lijken veiliger dan Rivaroxaban
- Data over Edoxaban zijn er nog minder, (echter effectiviteit in relatie tot goede nierfunctie staat ter discussie (klaring > 95 ml/min) zie ook black box warning FDA).

## KEUZEHULP NOAC'S



[http://www.necf.nl/necf\\_doac.htm](http://www.necf.nl/necf_doac.htm)

### Hoe start ik een NOAC ?

Er is voor AF geen oplaad dosering nodig zoals bij de VKA's. Voor VTE is dit soms wel het geval zie hiervoor de tabel uit de internisten richtlijn 2015 hierboven.

Let wel op dat er een recente (lees max 6 weken oude) nierfunctie bekend is, laat desnoeds de nierfunctie dezelfde dag nog bepalen. Herhaal de nierfunctie jaarlijks of als er een reden is om aan te nemen dat deze kan zijn afgenomen (bv. Hypovolemie bij diarree en braken).

## Doseringsadviezen behandeling met NOAC

NOAC	Spécialité	Behandelschema VTE	Dosering bij AF	Grens Nierfunctie	Beleid bij nierschade of insufficiëntie	Aanvullende opmerkingen/dosisaanpassing *
Dabigatran	Pradaxa	Eerst tenminste vijf dagen parenterale antistolling, daarna 2 dd 150 mg	2 dd 150 mg	30 ml/min	Voor start behandeling nierfunctie bepalen en vervolgens jaarlijks controleren.  Bij ernstige nierschade of insufficiëntie (Stadium IV, V; kreatinine klaring <30 ml/min) gecontraïndiceerd.  Bij matig ernstige nierschade (stadium IIIb of kreatinine klaring 30 tot 50 ml/min) 2 dd 110 mg overwegen.	Bij ouderen >80 jaar of bij gebruik van verapamil, amiodarone of kinidine dosering aanpassen: 2 dd 110 mg.
Rivaroxaban	Xarelto	Gedurende dag één tot 21: 2 dd 15 mg vanaf dag 22 1 dd 20 mg	1 dd 20 mg	15 ml/min	Niet aanbevolen bij ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IV of V; kreatinine klaring <30 ml/min)	Voorzichtigheid in combinatie met sterke CYP3A4-remmers
Apixaban	Eliquis	Gedurende 1 week 2 dd 10 mg, daarna 2 dd 5 mg	2 dd 5 mg	15 ml/min	Niet aanbevolen bij ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IV of V; kreatinine klaring <30 ml/min)	Klaring 16-29 ml/min of bij 2 van de volgende criteria: Kreatinine >133µmol/l, gewicht < 60 kg, leeftijd >80 jaar
Edoxaban	Lixiana	Eerst ten minste vijf dagen parenterale antistolling, daarna 1 dd 60 mg	1 dd 60 mg	15 ml/min	Niet aanbevolen bij ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IV of V; kreatinine klaring <30 ml/min)  Bij matig ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IIIb of kreatinine klaring 30 tot 50 ml/min) 1 dd 30 mg.	Lichaamsgewicht ≤60 Kg of bij gelijktijdig gebruik van PgP remmers, (ciclosporine, dronedarone, erythromycine) dosering 1 dd 30 mg  Waarschuwing voor mindere effectiviteit bij (zeer) goede nierfunctie

\*Gelijktijdig gebruik van NOAC's met sterke CYP3A4 EN P-gp inhibitors zoals metazole-antimycotics (ketoconazole, itraconazole, voriconazole en posaconazole) of HIV protease inhibitors wordt niet aanbevolen.

VTE= veneuze trombo-embolie (DVT/LE)

Gemodificeerde versie van [Nederlandse Internisten Vereniging 2015](#)

### **Mijn patiënt heeft een VKA. Moet ik deze nu omzetten naar een NOAC?**

Nee dat hoeft niet. Als een patiënt goed is ingesteld op een VKA hoeft deze uiteraard niet omgezet te worden naar een NOAC. Bij patiënten die dit willen, of bij patiënten die labiele INR's hebben of bij patiënten die misschien veel reizen zou het misschien handiger zijn een NOAC te prefereren boven een VKA.

### **Hoe switch ik van een VKA naar een NOAC?**

Zodra de INR <2.0 is kan er gestart worden met de NOAC. Dit kan 24-72 uur na het staken van de VKA zijn afhankelijk van de halfwaardetijd van de VKA uiteraard.

### **Hoe ga ik om met bloedingen?**

De normale bloedingen zoals neusbloedingen of verwondingen worden niet anders behandeld dan met de VKA's. De grotere bloedingen worden uiteraard behandeld in het ZH.

### **Wat is het belang van een antidotum?**

Voor dabigatran is er een antidotum in de ziekenhuizen aanwezig. Deze wordt zo weinig gebruikt dat de kans groot is dat het eerder over de houdbaarheidsdatum heen gaat dan dat het gebruikt wordt maar het is er wel. Voor de factor Xa middelen is deze in een vergevorderd stadium. Het is van belang om te weten dat het risico op ernstige bloedingen met de NOAC's over het algemeen lager is dan met de VKA's. Dat het geven van Vit K aan patiënten met een bloeding ook pas effect heeft na 12 uur (en dan zijn de NOAC's meestal al uitgewerkt). Het geven van prothrombine complex etc. voor NOAC's lijkt weinig effectief.

### **Kunnen de middelen in een Baxter?**

Alleen dabigatran kan NIET in de Baxter alle andere middelen kunnen prima in een Baxter.

### **Tot slot**

Er gebeurt veel in NOAC land. Er komen steeds meer onderzoeksresultaten bij ook real world evidence, die de uitkomsten van de introductie studies (zoals boven beschreven) ondersteunen. Deze middelen zijn niet meer weg te denken uit de behandeling van AF en VTE.

## **Contra-indicaties**

Algemeen:

- Leeftijd < 18 jaar
- Zwangerschap of zwangerschapswens
- Borstvoeding
- Twijfel aan therapietrouw
- Anemie (Hb < 6.2 mmol/l)
- Trombocytopenie (< 50 X 10<sup>9</sup>/L)
- Te verwachten invasieve ingreep of interventie binnen 48 uur

Cardiaal:

- Mechanische kunstkleppen
- (Matig) ernstig mitralisklep stenose
- Recent ACS

Neurologisch:

- Doorgemaakte intracraniale bloeding (alleen afwijken hiervan na overleg met/goedkeuring van neuroloog)
- < 2 weken na invaliderend herseninfarct
- Katheter voor acute pijnbestrijding (epiduraal of zenuwblokkade met een relatief hoog geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie) in situ

Nierfunctiestoornissen:

- MDRD < 30 ml/min
  - Bij lagere nierfunctie alleen de factor Xa middelen na overleg

Leverfunctiestoornis:

- ALAT, ASAT, AF > 2x ULN
- Totaal bilirubine >1,5x ULN (tenzij alternatieve oorzakelijke factor is gevonden).
- Actieve hepatitis A, B en/of C

- Leveraandoening die gepaard gaat met stollingsstoornissen en een relevant bloedingsrisico, waaronder patiënten met een levercirrose klasse Child-Pugh B en C

Interacties:

- Gelijktijdig gebruik van azolen en/of HIV protease remmers ( ritonavir e.d.) en bij dabigatran tevens ciclosporine en tacrolimus
- Gelijktijdig gebruik van CYP3A4 en P-glycoproteïne inducers waaronder carbamazepine, rifampicine en St. Janskruid

Relatieve contra-indicaties:

- Nierfunctiestoornis : MDRD > 30 en < 50mL/min, afhankelijk van soort NOAC is een dosisaanpassing geïndiceerd
- Trombopenie > 50 en < 100 x 10<sup>9</sup>/L (overweeg dosis aanpassing)
- Bij kwetsbare ouderen (zoals omschreven in VMS-programma) dient voor het starten van antistollingstherapie overleg met huisarts of verpleeghuisarts plaats te vinden
- Voorgeschiedenis met recente opname ivm acuut coronair syndroom
- Neurostimulator, intrathecaal catheter voor chronische pijn in situ (indien een NOAC overwogen wordt bij neurostimulator, intrathecaal catheter in situ voor chronische pijn dient er eerst overlegd worden een neurochirurg of dienstdoende neurochirurg)

**Handige links**

<http://www.noac.nu/>

[http://www.necf.nl/necf\\_NOAC.htm](http://www.necf.nl/necf_NOAC.htm)

<http://www.hematologiekapper.nl>

[Richtlijn polyfarmacie bij ouderen](#)