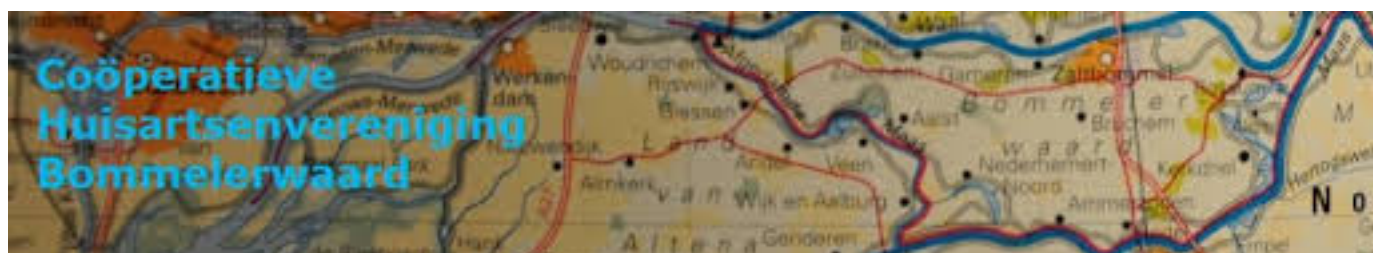


REGIONALE TRANSMURALE AFSPRAKEN TEN BEHOEVE VAN DE IMPLEMENTATIE VAN NOAC'S BIJ PATIËNTEN MET ATRIUMFIBRILLEREN REGIO 'S-HERTOGENBOSCH



Inhoud

- 1 Aanleiding en Doelstelling;
- 2 NOAC Behandeling en Begeleiding Stappenplan
- 3 Indicaties en Contra-indicaties
- 4 Afstemming tussen eerste en tweede lijn over verwijs- en terugverwijsbeleid, herhaal- receptuur en nierfunctiecontrole.
- 5 Literatuur

Bijlagen

- 1 Kenmerken van middelen
- 2 Keuzetabel NOAC's / Aanpassingen bij verminderde nierfunctie
- 3 Beleid bij bloedingen/vergeten dosering/ kleine verrichtingen
- 4 CHA2DS2VASc Risicostratificatie en HASBLED
- 5 Anticoagulantia bij AF volgens de ESC richtlijn
- 6 Tabel Dosering NOAC bij verschillende indicaties
- 7 Voorbeeld artsverklaring
- 8 Samenvattingskaart

1 INLEIDING

1.1 Aanleiding

I.v.m. de vergrijzing zal de incidentie van atriumfibrilleren in 2050 naar verwachting minimal verdubbelen. Boven de 75 jaar heeft meer dan 6% van de patiënten last van atriumfibrilleren en dertig procent is niet als zodanig bekend bij de huisarts.

De *'Leidraad begeleide introductie NOAC's (november 2012) heeft* voorwaarden gesteld aan de prescriptie van de NOAC's, waaraan ook de vergoeding door de zorgverzekeraar is gekoppeld. Binnen een ziekenhuis dient er een bloedingsprotocol beschikbaar te zijn en er dienen regionale en transmurale voorschrijf-, behandel- en begeleidingsafspraken gemaakt te worden.

In september 2016 kwam de NHG met het standpunt 'Coumarinederivaten en NOAC's voortaan gelijkwaardig'. Daarin wordt aangegeven dat op basis van de gegevens die voorhanden zijn over effectiviteit, veiligheid en gebruiksgemak, NOAC's voortaan als een gelijkwaardig alternatief voor coumarinederivaten kunnen worden beschouwd. Dit geldt voor de meeste patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren en diepe veneuze trombose. Het initiëren van een NOAC is voortaan niet alleen door de tweedelijns mogelijk, maar ook de huisarts kan een NOAC voorschrijven; hierbij dient uiteraard rekening te worden gehouden met de contra-indicaties zoals beschreven in hoofdstuk 3.

Op dit moment zijn er vier geregistreerde NOAC's: de trombine (IIa) remmer Dabigatran en de factor Xa-remmers Apixaban, Rivaroxaban en Edoxaban. Uit de fase III studies blijkt dat behandeling met een NOAC ofwel non-inferieur en soms superieur aan behandeling met een VKA is, ofwel dat behandeling met een NOAC een lager risico op ernstige (majeure) bloedingen zoals intracraniale bloedingen geeft. [1-4]. Postmarketing data bevestigen deze uitkomsten voor Dabigatran, Rivaroxaban en Apixaban [7-12]. De werkgroep heeft daarom besloten ons te beperken tot deze drie middelen. Het bijkomend voordeel van NOAC's boven VKA is dat de INR niet gemonitord hoeft te worden.

1.2 Doelstelling

Uitgangspunt is dat het patiëntenbelang en de patiëntveiligheid gewaarborgd zijn. Door middel van geprotocolleerde Regionale Transmurale Afspraken (RTA) tussen de 2e en 1e lijn wordt het verwijzen, de voorlichting aan de patiënt en het praktisch gebruik (behandeling en begeleiding) van de NOAC bij patiënten met AF goed op elkaar afgestemd.

1.3 Indicaties voor NOAC's

NOAC's zijn geregistreerd voor de volgende indicaties:

- preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren (AF)
- preventie van veneuze thrombo-embolie bij patiënten na een electieve heup- of kniearthroplastiek (TKA/THA)
- behandeling van diep veneuze trombose- en longembolie (VTE)
- preventie van atherothrombotische complicaties na acuut coronair syndroom (rivaroxaban)

Dit protocol betreft het gebruik van NOAC's bij preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren.

2 NOAC BEHANDELING EN BEGELEIDING

2.1 Stappenplan (uitgebreide versie)

HA=huisarts S=Specialist TD= Trombosedienst A=Apotheker

Stap	Verantwoordelijk	Opmerkingen
<p>1 Verdenking non-valvulair atriumfibrilleren.</p> <p>Diagnose middels ECG! De huisarts kan ervoor kiezen de patiënt zelf te begeleiden of in de sturen naar de cardioloog via zorgdomein.</p> <p>Bij vermoeden kleplijden of verdenking hartfalen eerst echo cor</p> <p>Indien geen klachten of afwijkingen bij lichamelijk onderzoek-> binnen vier weken (HA)echo.</p> <p>Voor verwijsindicaties zie NHG standaard M79, 2013</p> <p>Evt. gebruik maken van de SPARCtool [6]</p>	HA/Specialist	<p>Acuut Bij kort bestaan ritmestoornis (< 48 uur) en/of hemodynamische instabiliteit – altijd telefonisch contact met de dienstdoende cardioloog voordat de patiënt wordt ingestuurd. Laagdrempelig insturen voor ritmecontrole (ook indien >65jaar)</p> <p>Niet Acuut</p> <ul style="list-style-type: none"> • HA maakt o.b.v. totaal beeld van patiënt, verwachting rondom therapietrouw en check contra-indicaties ! al een inschatting of patiënt geschikt is voor behandeling met een NOAC • Dit ook o.b.v. CHA2DS2-VASc en evt. HAS-BLED • Via zorgdomein: <ul style="list-style-type: none"> • ECG • Op indicatie Holter, event-recorder, echo • Nierfunctie (eGFR en Kreatinine) (Als deze ouder is dan 8 weken) • Op indicatie aanvullend lab onderzoek (vooral leverfuncties)
<p>2 Indicatiestelling</p> <p>NL-NOAC's.doc</p>	HA / Specialist	<p>Nieuw geïndiceerde patiënt</p> <p>Zie de diverse SmPC's en bijsluiter-teksten van de in NL beschikbare NOAC's voor meer informatie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (contra-)indicaties • doseringen • gebruik NOAC • interacties • bijwerkingen • etc.

Stap	Verantwoordelijk	Opmerkingen
<p>3</p> <p>1° Voorschrift en artsverklaring</p>	<p>HA / Specialist</p>	<p>Duur artsverklaring en voorschrift is voor 1 jaar</p> <p>- HA/Specialist geeft aan patiënt mee:</p> <ul style="list-style-type: none"> • recept NOAC*(voor 1 jaar) • artsverklaring • NOAC patiënteninformatie • (NOAC) controleafspraak** voor over ½ jaar (incl. evt. bepalen nierfunctie) <p>- HA/specialist bespreekt: doel en duur van de behandeling, motivatie, belang van therapietrouw, melden van evt. bijwerkingen en wat te doen bij bloedingen***</p>

Stap	Verantwoordelijk	Opmerkingen
<p>4 Bij overzetting VKA - > NOAC</p> <p>NOAC therapie kan o.a. ook worden toegepast bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patiënten bij wie een VKA niet kan worden gebruikt door intolerantie of allergie, comorbiditeit, comediatie of andere redenen - patiënten die niet goed instelbaar zijn met VKA en/of een labiele INR hebben. 	<p>HA / Specialist TD/APO</p>	<p>Overgang op geleide van INR (< 2) en volgens afspraken (protocol) met de TD</p> <p>HA/Specialist</p> <ul style="list-style-type: none"> -Regelt via de TD overzetten van VKA -> NOAC <p>Gebruik hiervoor vooralsnog huidig TD aanvraagformulier; daarop nadrukkelijk zichtbaar vermelden:</p> <p>“overzetten VKA -> NOAC”</p> <ul style="list-style-type: none"> - Legt verdere procedure uit en verwijst patiënt naar Apo en TD - Geeft aan patiënt mee: <ul style="list-style-type: none"> o recept NOAC (voor 1 jaar) o artsenverklaring o NOAC patiënteninformatie o (NOAC) controle afspraak voor over ½ jaar (nierfunctie vooraf bij elke nieuwe gebruiker) o zie ook bij 3 - Patiënt levert recept af bij Apo <p>Apo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geeft patiënt EUB NOAC - Legt patiënt verdere procedure uit (pas stoppen VKA/starten NOAC op aanwijzing TD) - Verwijst patiënt naar TD <p>TD</p> <ul style="list-style-type: none"> - TD begeleidt de patiënt (incl. stopmoment van VKA) en bepaalt INR - Indien INR < 2,0 dan geeft TD aan patiënt door dat gestart kan worden met NOAC - TD registreert overzetting VKA naar NOAC in patiëntdossier - Melding TD aan Apo <p>Apo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apo doet dubbele check bij patiënt (start NOAC)

Stap	Verantwoordelijk	Opmerkingen
5 Informereren 1^e lijn als de NOAC wordt gestart door de specialist	Specialist	De specialist informeert de HA - Specialist stelt de HA binnen 1 wk. via een reguliere HA-brief op de hoogte van de patiënt en de nieuwe behandeling
6 1 ^e Uitgifte voor max. 15 dgn. (EUB) of max. kleinste verpakking	Apotheek	De apotheker: - checkt recept en artsenverklaring - checkt dosering - checkt nierfunctie - 1 ^e uitgifte begeleiding (EUB)
7 Vervoluitgifte (max. 3 mdn.)	Apotheek	vervoluitgifte begeleiding - checkt compliance, motivatie
8 Vervoluitgifte voor 3 mnd.	Apotheek	- Evt. herhaalde uitgifte begeleiding
9 (NOAC) Controle na 6 mnd. Andere controles o.b.v. onderliggend AF/CV probleem	HA/Specialist	De HA/specialist: - NOAC controle - evt. nierfunctie controle - (NOAC) afspraak voor over ½ jaar (nierfunctie, voor hernieuwde artsenverklaring en recept)
10 Vervoluitgifte voor 3 mnd.	Apotheek	- Checkt compliance en motivatie
11 Vervoluitgifte voor 3 mnd.	Apotheek	- Checkt compliance en motivatie
12 (NOAC) Controle na 1 jaar Andere controles o.b.v. onderliggend AF/CV probleem	HA/Specialist	- NOAC controle - checkt nierfunctie - hernieuwde artsenverklaring - nieuw recept - terugverwijzing naar HA?
13 Vervolg behandeling en begeleiding indien specialist de NOAC heeft gestart	Specialist-> HA	HA neemt behandeling en controle over bij stabiele en goed ingestelde AF patiënt

Opmerkingen bij het stappenplan:

* Recept

De Leidraad geeft de volgende aanbeveling:

- Nierfunctiewaarde op recept vermelden!(recente eGFR-bepaling, d.w.z. < 6 maanden geleden en datum van bepaling)
- Indicatie voor gebruik van NOAC staat op machtiging
- Gestopte (antistollings-)medicatie vermelden (bijv. VKA's of clopidrogel) met reden.
- Bij switchen van VKA naar NOAC, laatste INR waarde (fenprocoumon) of datum stoppen acenocoumarol en startdatum NOAC

** Controle

Belangrijk voordeel van de NOAC's is dat deze niet regulier gecontroleerd hoeven te worden op biologische activiteit, zoals de VKA's dat wel moeten. Er zijn echter wel enkele belangrijke aandachtspunten:

- Een **jaarlijkse nier- en leverfunctie controle**:

- bij ongecompliceerd AF
- bij Apixaban en Rivaroxaban

- Een **half-jaarlijks controle van de nierfunctie** dient plaats te vinden bij gebruik van een NOAC:

- bij Dabigatran
- patiënten met GFR 30-60 ml/min,
- patiënten ouder dan 75 jaar of fragiel

- Bij een chronische nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) dient een NOAC niet te worden voorgeschreven.

*** Opmerking

Indien patiënt een NOAC niet goed verdraagt of last heeft van bijwerkingen / bloedingen of de nierfunctie verslechtert, kan overwogen worden de dosering te verlagen, een andere NOAC te kiezen of omzetting van NOAC naar VKA.

Protocol: omzetting NOAC naar VKA

- Specialist/HA meldt patiënt aan bij TD middels stoprecept en regulier TD formulier en schrijft daarop 'omzetting NOAC->VKA'.
- Patiënt gaat met recept naar apotheek; EUB VKA en verdere reguliere begeleiding.
- TD regelt de verdere omzetting en informeert de patiënt wanneer de NOAC gestopt moet worden (bij INR > 2.0).
- Patiënt levert evt. restant NOAC in bij de apotheek

2.2 Algemene taken met betrekking tot het eerstelijnsprotocol en NOAC gebruik in de dagelijkse praktijk.

2.2.2 Taken voor de voorschrijver – medisch specialist/huisarts

- Vult de artsenverklaring compleet in;
- Zorgt voor een correct (initiële) recept met daarop de volledige, benodigde informatie (nierfunctie, INR-waarde, gestopte antistollingsmedicatie en reden stoppen, startdatum NOAC);
- Geeft uitleg aan de patiënt over het doel van de behandeling, waarom voor een NOAC is gekozen, juist gebruik van de NOAC inclusief het belang van therapietrouw;
- Indien de patiënt wordt overgezet van een VKA, wordt de trombosedienst geïnformeerd. Bij acenocoumarolgebruik wordt de patiënt gevraagd zelf 48 uur na de laatste inname van acenocoumarol de NOAC te starten. Bij marcoumargebruik wordt de trombosedienst gevraagd om de patiënt te begeleiden bij het overzetten door het bepalen van de INR en indien deze onder de 2.0 komt te adviseren de NOAC te starten;
- Meldt bijwerkingen, thrombose en bloedingen aan het Lareb en TD en houdt dit bij in de eigen database;
- Zorgt voor controle op de nierfunctie (1-2 x per jaar).
- Benadrukt het belang van medicatiecompliance bij elk bezoek van de patiënt;
- In geval van vragen van de patiënt (bv. als inname vergeten is) en bijzonderheden als bloedingen, electieve ingrepen, trombose en bijwerkingen wordt dit juist afgehandeld;
- In geval van calamiteiten wordt de patiënt verwezen naar het ziekenhuis in overleg met de dienstdoende cardioloog en worden de betrokken zorgverleners geïnformeerd over de NOAC-medicatie;
- Houdt in de gaten wanneer de leeftijd van de patiënt 75 jaar bereikt i.v.m. mogelijke dosisaanpassing NOAC op geleide van de nierfunctie(dosis aanpassing conform schema paragraaf 3.1 NECF document)
- Controleert de nierfunctie bij de (terugverwezen) stabiele patiënten

2.2.3 Taken voor de Cardioloog

- Zorgt voor een goede overdracht naar de 1^e lijn;
- Adviseert bij electieve ingrepen die plaatsvinden binnen het ziekenhuis;
- Geeft duidelijke indicatiestelling door aan huisarts en apotheek bij duale /triple antistollingstherapie en geeft stopbericht indien duale/triple therapie wordt gestaakt (of een beoogde stopdatum) en alleen NOAC gebruikt dient te worden.

2.2.4 Taken voor de Thrombosedienst

Zorgt voor het overzetten van de patiënt van fenprocoumon/acenocoumarol naar een NOAC door de INR te bepalen en wanneer deze onder de 2.0 komt patiënt te adviseren te starten.

2.2.5 Taken voor de Apotheker

- Checkt het recept en de artsenverklaring (zie ook apotheekinstructie van Zorgverzekeraars Nederland) van NOAC (controle dosering).
- De indicatie en MDRD (bij apixaban ook het gewicht) dienen op het recept vermeld te zijn;
- Checkt bij switchen van Fenprocoumon naar NOAC of de laatste INR-waarde gecontroleerd wordt door de trombosedienst voordat de NOAC gestart wordt. Indien niet juist/ onvolledig is, wordt contact opgenomen met de voorschrijver over de ontbrekende informatie. Indien dit juist is afgehandeld kan de NOAC worden afgeleverd en komt deze ten laste van de zorgverzekeraar. Indien de patiënt overstapt van acenocoumarol naar NOAC wordt door de patiënt zelf de acenocoumarol gestaakt (gedurende 2 dagen) en dan de NOAC gestart (48 uur na laatste inname acenocoumarol). De Apotheker controleert of de acenocoumarol inderdaad gestaakt is en neemt alle andere antistollingsmedicatie in.
- Checkt de juiste dosering van de medicatie (noodzaak verlaagde dosering bij interacties of hoog risico patiënt). De Apotheker heeft hiervoor een Actueel Medicatie Overzicht (AMO) nodig. Zie ook bijlage 3 voor de mogelijke combinaties van trombocyten aggregatie remmers en antistollende medicatie;
- Bij de 1^e uitgifte wordt nagegaan of voor de patiënt het doel van de behandeling duidelijk is. Verder wordt uitleg gegeven over de noodzaak van het melden van bloedingen, trombose, eventuele bijwerkingen en ingrepen (ook bij de huisarts of tandarts). Ook de therapietrouw en het correct gebruik van de NOAC moet ter sprake komen. Leg tevens uit dat ook de omgeving op de hoogte dient te zijn van het NOAC gebruik. Verder wordt de patiënt aangeraden zich aan te melden bij het Lareb (voor landelijke registratie van eventuele bijwerkingen). Vult aan waar nodig en checkt of dit is overgekomen. Er wordt conform de KNMP-richtlijn 'ter handstellen' bij de **1^e uitgifte** voor **maximaal 15 dagen of 1 verpakking** afgeleverd;
- Bij de 2^e en 3^e uitgifte wordt de motivatie, therapietrouw en kennis over de behandeling (risico's) opnieuw gecheckt.
- Bij twijfel over de therapietrouw en de interventies van de Apotheker niet hebben geleid tot therapietrouw, wordt contact opgenomen met de voorschrijver over het te voeren vervolgbeleid. Hierin kan de Apotheker zelf nog initiatief nemen tot weekleveringen/medicatiezakjes, actieve (telefonische) begeleiding, adviseren van alarmsignalen in mobiele telefoon, etc.
- Indien de patiënt bijwerkingen of bloedingen meldt bij de Apotheek die nog niet doorgegeven zijn, adviseert de apotheek dit alsnog te doen bij de voorschrijvend arts;
- Bij de **2^e uitgifte** wordt **maximaal 1 verpakking** verstrekt en pas **vanaf de 3^e uitgifte** wordt overgegaan tot een uitgifte **voor 3 maanden**;
- Vanaf de 1^e uitgifte doet de Apotheek de volledige medicatiebewaking. Daarbij wordt gecheckt op interacties ook als de patiënt nieuwe medicatie krijgt voorgeschreven. Zo nodig wordt overlegd met de voorschrijver¹;
- De therapietrouw (inclusief motivatie en kennis van de eigen behandeling) wordt bij elke nieuwe aflevering van de NOAC gecheckt en meegenomen in andere contactmomenten met de patiënt;
- Houdt in de gaten wanneer de leeftijd van de patiënt 75 jaar bereikt i.v.m. mogelijke dosisaanpassing NOAC (dosisaanpassing conform schema paragraaf 3.1 NECF document).

3 INDICATIES EN CONTRAINDICATIES

3.1 *Indicaties voor NOAC's*

NOAC's zijn geregistreerd voor de volgende indicaties:

- *preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren (AF)*
- preventie van veneuze thrombo-embolie bij patiënten na een electieve heup- of kniearthroplastiek (TKA/THA)
- behandeling van diep veneuze thrombose- en longembolie (VTE)
- preventie van atherothrombotische complicaties na acuut coronair syndroom (rivaroxaban)

3.1.1 **Indicatie bij Atriumfibrilleren:**

De '*Leidraad begeleide introductie NOAC's (november 2012)*' met als uitgangspunt de ESC-richtlijn 2012 en de NHG-Standaard Atriumfibrilleren' (tweede partiële herziening, 2013) dienen als basis voor de indicatiestelling en het voorschrijven van een NOAC. Bij het voorschrijven worden de volgende richtlijnen als leidraad gehanteerd:

Vanuit de **ESC** (*ESC guideline AF 2010/focused update 2012*) wordt antistolling geïndiceerd bij een CHA2DS2-VASc score van 1 of meer, tenzij die ene factor het vrouwelijk geslacht is (zie ook bijlage 4).

De **NHG** standaard AF (*NHG standaard M79, augustus 2013*) adviseert antistolling bij een CHA2DS2- VASc score van 2 of meer.

Indien orale anticoagulantia zijn geïndiceerd, is de eerste keus een NOAC (volgens de richtlijn van de ESC). Een goede tweede keus zijn de vitamine K antagonistien (zie ook bijlage 5).

Voor behandeling met acetylsalicylzuur bij atriumfibrilleren is geen plaats meer!

NOAC therapie kan ook worden toegepast:

1. Bij patiënten bij wie een VKA niet kan worden gebruikt door intolerantie of allergie, comorbiditeit, comediatie of andere redenen.
2. Bij patiënten die niet goed instelbaar zijn met VKA en/of een labiele INR hebben.

3.1.2 Absolute contra-indicaties NOAC's [7]

- Mitralisklepstenose en/of kleplijden met aanwezigheid van mechanoprotheses
- Leeftijd < 18 jaar
- Nierfunctiestoornissen
 - MDRD < 30 ml/min
- 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
- Zwangerschap(swens) en geven van borstvoeding
- Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen (met uitzondering van acetylsalicylzuur of clopidogrel)
- Acute fase van het acuut coronair syndroom en gebruik van duale antiplaatjesremming
- < 2 weken na een invaliderend herseninfarct
- Katheter voor acute pijnbestrijding (epiduraal of zenuwblokkade met een relatief hoog geschat potentieel risico op een ernstige bloedingscomplicatie) in situ
- Te verwachten invasieve ingreep of interventie binnen 48 uur
- Anti-fosfolipiden syndroom
- Klinisch significante actieve bloeding.
- Letsel of een aandoening die gepaard gaat met een significant risico op een ernstige bloeding.
- Ernstige hypertensie die niet onder controle is.
- Een recente waarschuwing van IGZ over de beperkte houdbaarheid van dabigatran buiten de verpakking maakt dat dabigatran gecontraïndiceerd is bij patiënten die gebruik maken van een baxterrol/blisterverpakking.

3.1.3 Relatieve contra-indicaties

- Kleplijden met aanwezigheid van een "verse" bioprothese (<3 maanden)
- Nierfunctiestoornis
 - MDRD > 30 en < 50mL/min zonder hartfalen: afhankelijk van NOAC is een dosisaanpassing geïndiceerd
- Twijfel aan therapietrouw zoals bij kwetsbare ouderen (zoals omschreven in het VMS-programma), patiënten met een cognitieve stoornis en/of taalbarrière dient in ieder geval voor het starten van NOAC overleg met huisarts of verpleeghuisarts plaats te vinden - gebruik van acenocoumarol heeft als voordeel dat het controleerbaar is
- Neurostimulator, intrathecaal catheter voor chronische pijn in situ (slechts na overleg met (dienstdoend) neurochirurg
- Actieve maligniteit (voorkeur voor LMWH in het geval van DVT of longembolie)
- Bij een Lichaamsgewicht > 120 kg of BMI > 40 kg/m² zijn er nog onvoldoende gegevens over de werkzaamheid, indien een NOAC toch wordt voorgeschreven zijn spiegelbepalingen aangewezen [13].

3.1.4 Contra-indicaties waarvan afgeweken kan worden na overleg specialist

- Trombocytopenie (trombocyten $< 50 \times 10^9/L$) (alleen na overleg hematoloog: stabiele trombocytopenie >20 en <50)
- MDRD > 30 en < 50 ml/min in combinatie met hartfalen (alleen na overleg cardioloog)
- Doorgemaakte intracraniale bloeding. (alleen na overleg neuroloog: momenteel loopt er op de neurologie afdeling van het RadboudUMC de APACHE-AF study welke behandeling met NOACs na intracraniale bloedingen onderzoekt. Hiervoor dient een patiënt binnen 10 weken na de bloeding geïnccludeerd te worden).

4 AFSTEMMING EERSTE EN TWEEDE LIJN OVER VERWIJZEN, TERUGVERWIJZEN, HERHAALRECEPTUUR EN NIERFUNCTIECONTROLE

4.1 Afspraken verwijzen

Patiënten die in aanmerking komen voor een NOAC kunnen door de huisarts zelf worden behandeld of worden verwezen naar de cardioloog.

De dienstdoende cardioloog is telefonisch bereikbaar met vragen over mogelijke (contra-)indicaties voor een NOAC

Indien er een lange wachttijd is voordat de patiënt op de polikliniek kan worden gezien, kan alvast worden gestart met een NOAC

In acute situaties wordt in overleg met de dienstdoende cardioloog besloten om patiënt direct in te sturen. Dit geldt vooral bij AF korter dan 48 uur of hemodynamisch instabiele patiënten (zie ook NHG standaard AF M79,2013)

4.2 Afspraken bij terugverwijzen

- Patiënten die op NOAC zijn ingesteld door de specialist en geen andere reden meer hebben voor cardiologische controle worden direct terugverwezen naar de huisarts;
- Er wordt een brief verstuurd over de overdracht van patiënt naar de eerste lijn met daarin adviezen over nierfunctie controle, comediatie, belang van therapietrouw en het doorgeven van bijwerkingen, trombose en bloedingen;
- Op verzoek van de huisarts kan de controle bij stabiel ingestelde patiënten, die geen andere reden meer hebben voor cardiologische controle, toch gecontinueerd worden in de 2^e lijn.

4.3 Afspraken herhaalreceptuur

- De voorschrijver is verantwoordelijk voor de artsenverklaring en receptuur
- Na 1 jaar dient de artsenverklaring te worden verlengd door de huisarts (of de cardioloog als patiënt daar onder controle is)

4.4 Afspraken nierfunctiecontrole

- Bij de eerste uitgifte is het bepalen van de nierfunctie (MDRD) van belang. Er zijn eventueel doseringsaanpassingen nodig bij een verminderde nierfunctie. Daarvoor dient een jaarlijkse of halfjaarlijkse nierfunctiecontrole uitgevoerd worden afhankelijk van het soort NOAC, tenzij de verwachting is dat de nierfunctie snel achteruit gaat (dan frequenter)

5 Literatuur

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patient with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009b;361:1139-51.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:888-91.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
4. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism; A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2012.
5. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.
6. SPARCtool.com (Dr Peter Loeven, University of British Columbia)
Ook geschikt voor mobiele telefoon en tablets.
7. *Regionaal document Non- VKA Orale Anticoagulantia (NOAC)* www.NECF.nl Nijmeegse Expertisecentrum voor Complexe Farmacotherapie (Update: Maart 2017).
8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;(15): 625-651
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62
10. Johnson ME, Lefevre C, Collings SL, Evans D, Kloss S, Ridha E, et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ open*. 2016;6(9):e011471.
11. Coleman CI, Antz M, Bowrin K, Evers T, Simard EP, Bonnemeier H, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Current medical research and opinion*. 2016:1-7.
12. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2016;9(2):126-34.
13. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson L, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISHT. *J thromb and haem*. 2016;14:1308-1313.

BIJLAGE 1

Kenmerken van de middelen

Tabel 1: Kenmerken van de middelen

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Stofnaam	Eliquis	Pradaxa	Lixiana	Xarelto
Mechanisme	Xa remming	IIa remming	Xa remming	Xa remming
Biologische beschikbaarheid	50%	6%	62%	66%^a
Piek na inname	3-4 uur	2-4 uur	1-2	2-4 uur
Halfwaardetijd T_½^b				
MDRD > 50 ml/min	8 - 15 uur ^d	13-17 uur	10-14	5-13 uur ^c
MDRD 30-50 ml/min	15-18 uur	16-18 uur	9-10	9-13 uur
MDRD < 30 ml/min	18 uur ^g	27-34 uur ^e	16.9 ^h	Onbekend ^f
Renale klaring actieve metaboliet	27%	80%	35%	33%

^a bijna 100%. Voor doses > 10 mg mits inname met voeding.

^b In de literatuur worden diverse halfwaardetijden aangegeven. Bovenstaande waarden zijn een schatting van de halfwaardetijd, overgenomen uit Spyropoulos and Doukatis 2012², Heidbuchel 2013³, Mueck 2014⁴, Chang⁵, Klindt Poulsen 2012⁶, Stangier 2010⁷, Kubitza⁸

^c T_½ 5-9 uur in jonge populatie (20-45 jr), bij ouderen (voornaamste doelgroep) T_½ 11-13 uur⁴

^d T_½ van 8 uur met name bij jonge proefpersonen (18-45 jr)

^e Data afkomstig beperkte onderzoeksgroep (n= 17)⁷

^f Data uit beperkte onderzoeksgroep (n=8) : de AUC neemt bij klaring < 30 nauwelijks toe⁸

^g Data afkomstig beperkte onderzoeksgroep (n = 7); echter op basis van de beperkte renale klaring van apixaban lijkt het aannemelijk dat dit juist is⁵

^h Data afkomstig beperkte onderzoeksgroep (n = 8);

Zie referentie [7] voor in deze tabel genoemde details.

BIJLAGE 2

Keuzetabel NOAC's

De werkgroep heeft besloten alleen voor Dabigatran, Apixaban en Rivaroxaban te kiezen.

Ivm met het ontbreken van voldoende data wordt op dit moment Edoxaban niet aanbevolen maar is voor de volledigheid wel opgenomen in het overzicht.

De tabel is gebaseerd op de update van het NECF document van maart 2017.

Overzicht obv patiëntenkarakteristieken bij patiënten met atriumfibrilleren [7]

Activerend gegeven	Keuze op basis van	NOAC van voorkeur				
		Dabigatran 150	Dabigatran 110	Rivaroxaban 20	Apixaban 5	Edoxaban 60
<i>Hoog-risico stroke/trombotische complicaties</i>	Beste effectiviteit t.o.v. VKA	X				
<i>Hoog bloedingsrisico</i>	Minder major bleeding t.o.v. VKA		X		X	X
<i>Hoog GI-bloedingsrisico</i>	Minder GI-bloedingen t.o.v. VKA		X		X	
<i>Wens tot couperen</i>	Geregistreerd antidotum	X	X			
<i>Eenmaal daags voorkeur</i>	Eenmaal daags preparaten			X		X
<i>Dyspepsieklachten</i>	Bijwerkingenprofiel			X	X	X
<i>Baxter of blister</i>	Dabigatran mogelijk verminderd werkzaam			X	X	X
<i>Kans op nierfunctie stoornis</i>		Voor doseringen zie tabel hieronder				

Aanpassingen bij verminderde nierfunctie

	Criteria
Dabigatran	Geen 150mg bij MDRD <50 mL/min (nb dabigatran wordt voor 80% renaal geklaard en heeft dus de minste voorkeur bij kans op nierfunctiestoornissen).
Apixaban	Bij 2 van onderstaande factoren naar 2.5mg 2dd <ul style="list-style-type: none"> - Leeftijd >80 jaar - Gewicht <60kg - Kreatinine >133 mmol/L
Edoxaban	Bij 1 van onderstaande factoren naar 30mg 1dd <ul style="list-style-type: none"> - Gewicht <60kg - MDRD <50 mL/min
Rivaroxaban	Verlaag naar 15mg 1dd bij MDRD <50 mL/min

BIJLAGE 3

BELEID BIJ BLOEDINGEN

Bij een milde bloeding (bijvoorbeeld kortdurende neusbloeding, tandvleesbloeding) volstaat in het algemeen lokale hemostase of mechanische compressie en is er geen reden de NOAC te staken (maximaal kan 1 gift worden overgeslagen). Bij alle andere bloedingen dient overleg plaats te vinden met de dienstdoende cardioloog

Door de korte halfwaardetijd van de NOACs zal de stolling snel normaliseren, afhankelijk van de nierfunctie.

Bij ernstige of levensbedreigende bloedingen moet er, naast het stoppen van de DOAC, op een andere manier worden ingegrepen. Per NOAC zijn hiervoor strategieën ontwikkeld [Richtlijn Antitrombotisch beleid (NIV, 2015)]:

- *Dabigatran*
Een specifiek antidotum is beschikbaar, zijnde idarucizumab (Praxbind®). Dit monoklonale antilichaam bindt met zeer hoge affiniteit aan (ongebonden) dabigatran. Indien uitstel van een spoedingreep tot een levensbedreigende situatie leidt of wanneer er sprake is van een levensbedreigende bloeding, kan toedienen van 5g idarucizumab overwogen worden.
- *Rivaroxaban / apixaban/edoxaban*
Er is (nog) geen specifiek antidotum beschikbaar. Bij ernstige en levensbedreigende bloedingen onder een factor Xa remmer kan overwogen worden protrombine complex concentraat (Cofact®, Beriplex®) toe te dienen (25E/kg of 50E/kg).

BELEID BIJ VERGETEN DOSERING

Bij dabigatran en apixaban:

Een gemiste dosis inhalen indien de volgende geplande dosis minimaal 6 uur later is, indien de volgende dosis minder dan 6 uur later is, de gemiste dosis niet meer inhalen. Bij inname van een dubbele dosis dient de volgende dosis pas 24 uur later ingenomen te worden. Bij een overdosis van meer dan de dubbele dosis kan er bij het ontbreken van bloedingen afgewacht worden vanwege de zeer korte halfwaardetijd van beide medicamenten. Indien de inname zeer recent is geweest (tot 4-6 uur na inname) kan er actieve kool gegeven worden.

Bij rivaroxaban en edoxaban:

Neem het tablet direct in en neem de volgende dag het tablet op het gebruikelijke moment. Neem nooit 2 tabletten op een dag.

INGREPEN IN DE HUISARTSENPRAKTIJK:

Voor kleine chirurgische ingrepen hoeft de NOAC van tevoren niet gestopt te worden. Dit geldt ook voor vaccinaties.

BIJLAGE 4

Table 2.			
Assessment of Stroke (CHA ₂ DS ₂ -VASC) ¹⁴ and Bleeding Risk (HAS-BLED) ¹⁵ in Atrial Fibrillation Patients			
CHA ₂ DS ₂ -VASC	Score	HAS-BLED	Score
Congestive heart failure	1	Hypertension (systolic blood pressure >160 mm Hg)	1
Hypertension	1	Abnormal renal and liver function* (1 point each)	1 or 2
Age ≥75 y	2	Stroke	1
Diabetes mellitus	1	Bleeding tendency/predisposition*	1
Stroke/TIA/TE	2	Labile INRs (if on warfarin)*	1
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1	Elderly (eg, age >65 y)	1
		Drugs or alcohol (1 point each)*	1 or 2
Aged 65 to 74 y	1		
Sex category (ie, female sex)	1		
Maximum score	9	Maximum score	9

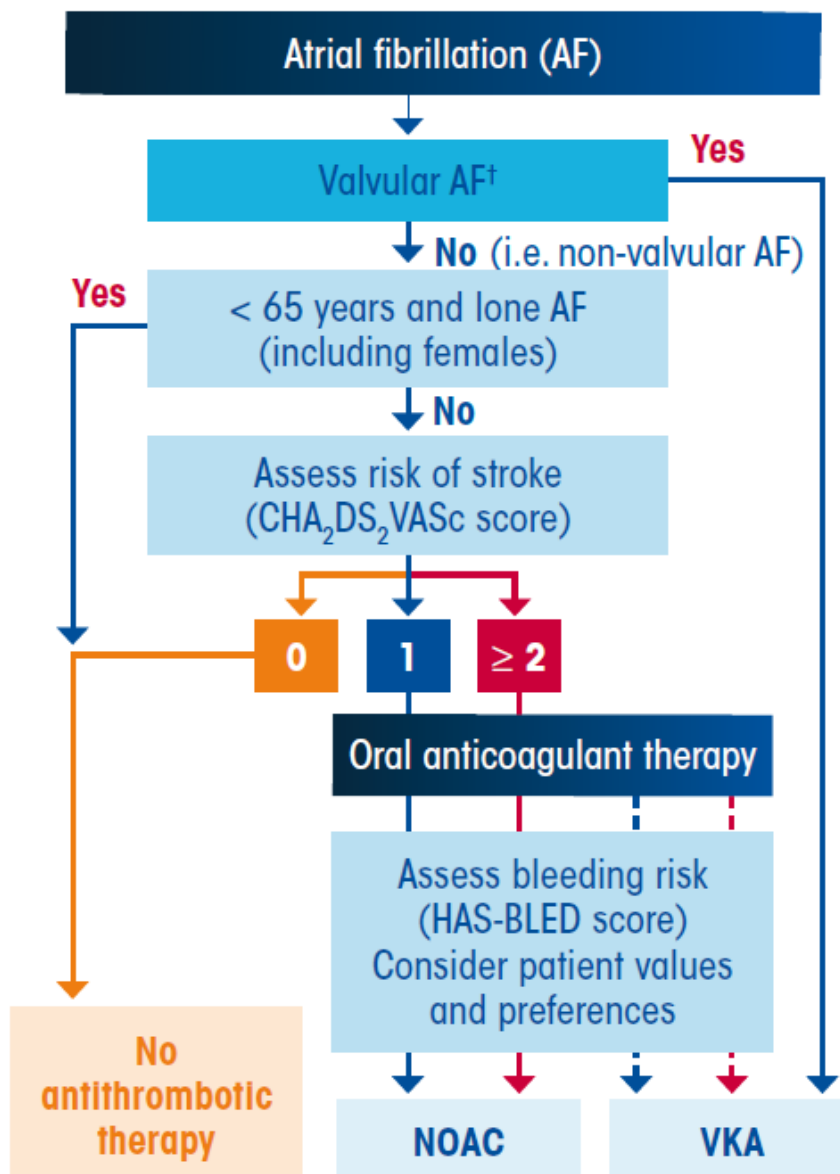
- TIA indicates transient ischemic attack; TE, thromboembolic; INR, international normalized ratio; MI, myocardial infarction; and PAD, peripheral artery disease. CHA₂DS₂-VASC score of 0: recommend no antithrombotic therapy. CHA₂DS₂-VASC score of 1: recommend antithrombotic therapy with oral anticoagulation or antiplatelet therapy but preferably oral anticoagulation. CHA₂DS₂-VASC score ≥2: recommend oral anticoagulation.² A HAS-BLED score of ≥3 indicates that caution is warranted when prescribing oral anticoagulation and regular review is recommended.²

⌋* Abnormal renal function is classified as the presence of chronic dialysis, renal transplantation, or serum creatinine ≥200 mmol/L. Abnormal liver function is defined as chronic hepatic disease (eg, cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (bilirubin 2 to 3 times the upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase 3 times the upper limit normal, etc), history of bleeding or predisposition (anemia), labile INR (ie, time in therapeutic range <60%), concomitant antiplatelets or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or excess alcohol.

NB: Tegenwoordig is voor behandeling van atriumfibrilleren met acetylsalicylzuur geen plaats meer!

BIJLAGE 5

Keuze van anticoagulantia bij AF volgens de ESCrichtlijn




BIJLAGE 6

Tabel Dosering NOAC bij verschillende indicaties⁷

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
Acute diepe veneuze trombose en longembolie	2 dd 10 mg gedurende de eerste 7 dagen; daarna 2 dd 5 mg Na 6 maanden 2 dd 2,5 mg (secundaire preventie)	Start met LMWH, na minimaal 5 dagen LMWH verder gaan met 2 dd 150 mg 2 dd 110 mg bij creat. klaring 30- 50 ml/min en bij leeftijd > 75-80 jaar	Start met LMWH, na minimaal 5 dagen LMWH verder gaan met 1 dd 60 mg 1 dd 30 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min of lichaamsgewicht ≤60kg	2 dd 15 mg gedurende eerste drie weken; nadien 1 dd 20 mg 1 dd 15 mg bij creat. klaring 30-50 ml/min

BIJLAGE 7

Voorbeeld Vervolg artsenverklaring

ARTSENVERKLARING		IN TE VULLEN DOOR DE VOORSCHRIJVEND HUISARTS OF MEDISCH SPECIALIST																				
DABIGATRAN APIXABAN		B																				
ingevuld formulier is bestemd voor apothek		doelgroep onderzochte criteria en kruis aan, teken dit formulier bij 'C', toevoeging/correcties maken dit formulier ongeldig.																				
NB: Uitsluitend de laatste versie van de (artsen)verklaring wordt geaccepteerd door de zorgverzekeraar. Controleer dit op http://www.znformulieren.nl		C																				
VERSIE: 2.9 ingangsdatum: 19-10-2016 NUMMER: 101		Deze artsenverklaring is naar waarheid ingevuld																				
A		D																				
VERZEKERDEGEGEVENS vul de gevraagde gegevens volledig in		IN TE VULLEN DOOR APOTHEEKHOUDENDE																				
naam: _____ geboortedatum: _____ verzekeringsnummer: _____ adres: _____	Ondergebende, huisarts of medisch specialist, die dabigatran of apixaban aan deze verzekerde voorschrijft, verkiart dat	naam: _____ praktijkadres: _____ telefoon: _____ datum: _____	De apothekhoudende verklaart dat het voorgeschreven geneesmiddel o.k.v. deze artsenverklaring en de bijbehorende apothekinstructie is: <input type="checkbox"/> a) afgeleverd, ten laste van de zorgverzekeraar <input type="checkbox"/> b) afgeleverd, NIET ten laste van de zorgverzekeraar <input type="checkbox"/> c) NIET afgeleverd																			
ruimte voor patiëntenteljevoorschrijft	<table border="1"> <thead> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>verzekerde is 18 jaar of ouder</td> <td><input type="checkbox"/> JA, ga naar 2 <input type="checkbox"/> NEE</td> <td>kolom 1* 1*</td> <td>kolom 2*</td> </tr> <tr> <td>de verzekerde op dit geneesmiddel is aangewezen voor de preventie van venetuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie</td> <td><input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 3</td> <td>12</td> <td></td> </tr> <tr> <td>de verzekerde normaal atambileren heeft en een of meer risicofactoren, en dit geneesmiddel krijgt voorgeschreven ter preventie van een cerebrovasculair accident of systemische embolie overeenkomstig de productinformatie die in Nederland door de desbetreffende beroepsorganisatie is aangevuld.</td> <td><input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 4</td> <td>12</td> <td></td> </tr> <tr> <td>de verzekerde op dit geneesmiddel is aangewezen voor de behandeling van deprevenuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en de preventie van recidiverende DVT en PE.</td> <td><input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE</td> <td>12</td> <td>X0</td> </tr> </tbody> </table>	1	2	3	4	verzekerde is 18 jaar of ouder	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 2 <input type="checkbox"/> NEE	kolom 1* 1*	kolom 2*	de verzekerde op dit geneesmiddel is aangewezen voor de preventie van venetuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 3	12		de verzekerde normaal atambileren heeft en een of meer risicofactoren, en dit geneesmiddel krijgt voorgeschreven ter preventie van een cerebrovasculair accident of systemische embolie overeenkomstig de productinformatie die in Nederland door de desbetreffende beroepsorganisatie is aangevuld.	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 4	12		de verzekerde op dit geneesmiddel is aangewezen voor de behandeling van deprevenuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en de preventie van recidiverende DVT en PE.	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE	12	X0	AGB-code apothekhoudende: datum: handtekening apothekhoudende: _____
1	2	3	4																			
verzekerde is 18 jaar of ouder	<input type="checkbox"/> JA, ga naar 2 <input type="checkbox"/> NEE	kolom 1* 1*	kolom 2*																			
de verzekerde op dit geneesmiddel is aangewezen voor de preventie van venetuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 3	12																				
de verzekerde normaal atambileren heeft en een of meer risicofactoren, en dit geneesmiddel krijgt voorgeschreven ter preventie van een cerebrovasculair accident of systemische embolie overeenkomstig de productinformatie die in Nederland door de desbetreffende beroepsorganisatie is aangevuld.	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE, ga naar 4	12																				
de verzekerde op dit geneesmiddel is aangewezen voor de behandeling van deprevenuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en de preventie van recidiverende DVT en PE.	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEE	12	X0																			
*		1. Indicatie eindigend in kolom 1 veldken wél aan de ver- goedtigsvoorwaarden zoals vastgelegd in nummer 101 van Bijlage 2 van de Regeling Zorgverzekering. 2. Indicatie eindigend in kolom 2 veldken NIET aan. 3. Een verklevende lijn voor de vergoedingsperiode in kolom 1 en 2 kunt u vinden op www.znformulieren.nl . 4. Voor eventuele aanvullende instructies bij 'NEE' andere indicatie*, kijkt u op www.znformulieren.nl .																				
Zorgverzekeraars Nederland																						
© 2009 ZORVERZEKERMAARS NEDERLAND		© 2009 ZORVERZEKERMAARS NEDERLAND																				

De Vervolg Artsenverklaringen zijn te downloaden op <https://www.znformulieren.nl>. Hier zijn de meest recente versies van de verschillende NOACs te vinden.