Academiejaar 2012-2013

Opvolging door de huisarts van patiënten met voorkamerfibrillatie behandeld met dabigatran: een praktijkverbeterend project

Dr. Michaël Saelemans, RUG

Promotor: Prof. Dr. Dirk Avonts, RUG

Co-promotor: Dr. Jan Michels

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Dankwoord:

Deze thesis kon slechts tot stand komen door de hulp en steun van meerdere mensen. Ik wens vooral mijn promotor Prof. Dr. D. Avonts en co-promotor Dr. J. Michels te bedanken voor hun advies, hun commentaren en hun kritische evaluatie bij de verschillende versies van mijn thesis. Daarnaast wens ik ook de collega's in de praktijk Dr. P. Christiaens en Dr. G. Rubbrecht te bedanken voor hun hulp bij de realisatie van dit praktijkproject.

ABSTRACT

Context: Twee nieuwe orale anticoagulantia ter preventie van trombo-embolische processen bij voorkamerfibrillatie zijn onlangs geregistreerd in België: dabigatran etexilaat (prodrug van dabigatran) (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®). Deze nieuwe orale anticoagulantia zijn volgens recent onderzoek minstens even doeltreffend en veilig als warfarine (Marevan®) voor de preventie van cerebrovasculaire accidenten en systemische embolen bij patiënten met voorkamerfibrillatie zonder klepafwijkingen met specifieke risicofactoren voor trombo-embolieën. Routinematige monitoring van het antistollingseffect is bij correcte inname van deze farmaca niet nodig gezien hun voorspelbaar anticoagulerend effect.

Onderzoeksvraag: Hoe moeten we in de huisartsenpraktijk patiënten met voorkamerfibrillatie behandeld met dabigatran opvolgen en begeleiden en is dit haalbaar in de praktijk?

Methode (literatuur & registratiewijze): Op basis van literatuuronderzoek werd een praktijkrichtlijn opgesteld met als kern een elektronische opvolgfiche met items die bij de opvolging van patiënten behandeld met dabigatran dienen aan bod te komen. In de periode 01.12.12 tot en met 31.03.13 werden 2 patiënten opgevolgd met behulp van deze fiche. Na deze proefperiode is de opvolgfiche geëvalueerd. De voor- en nadelen werden besproken en er werd een toekomstplan opgesteld om de opvolging in onze praktijk verder te optimaliseren.

Resultaten: Onze beperkte ervaringen met het invullen van de fiches zijn de volgende: De fiche is een goede houvast voor de opvolging van patiënten behandeld met dabigatran en biedt wat gemoedsrust bij gebrek aan routinematige INR bepalingen. Momenteel is er geen integratie van de fiche mogelijk in ons niet-gehomologeerd elektronisch medisch dossier. Dit maakt dat het invullen van de fiche ingewikkeld en bijgevolg ook tijdrovend is. Het lezen van een handleiding is noodzakelijk om correct en uniform gebruik in de praktijk te garanderen. Door de beperkte evidence is er nog wat twijfel over de onderbouwing.

Conclusies: De gemoedsrust en de houvast die de fiche kan bieden aan de huisarts tijdens de opvolging van patiënten behandeld met dabigatran mag ons geen vals gevoel van veiligheid geven. Door het gebrek aan evidence blijft bij een therapie met dabigatran enige vorm van waakzaamheid aan te raden. Naar de toekomst toe zal de praktijkrichtlijn inclusief de opvolgfiche ook aangepast worden voor de opvolging van rivaroxaban gezien zijn opmars in de praktijk. Nadien is het wenselijk om, in samenwerking met de softwareproducent, de

integratie van de opvolgfiches in een gehomologeerd EMD te bekijken. Door de aankoop van Medidoc door de praktijk is de eerste stap om dit plan te realiseren alvast gezet.

E-mail: michael.saelemans@gmail.com

ICPC-code: K-78 (voorkamerfibrillatie)

LIJST MET AFKORTINGEN DIE MEERMAALS GEBRUIKT WORDEN 7

INLEIDING 8

MOTIVATIE VOOR HET PRAKTIJKVERBETEREND PROJECT 8
DOELSTELLING 9

METHODE 10

POPULATIE EN SETTING 10
LITERATUURONDERZOEK 11
WEERHOUDEN SLEUTELELEMENTEN VOOR DE OPVOLGING 11
OPSTELLEN VAN DE PRAKTIJKRICHTLIJN INCLUSIEF OPVOLGFICHE EN INTEGRATIE ERVAN IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJKVOERING 12
EVALUATIE VAN DE OPVOLGFICHE IN DE PRAKTIJK EN TOEKOMSTPLANNEN 12

PRAKTIJKRICHTLIJN 13

AANVRAGEN EN VERLENGEN VAN DE TERUGBETALING VAN DABIGATRAN 14
AANBEVELINGEN VOOR DE HUISARTS 14
BEPALEN VAN DE MEEST VEILIGE EN DOELTREFFENDE DOSIS DABIGATRAN 15
AANBEVELINGEN VOOR DE HUISARTS 17
1. De nierfunctie als op te volgen item 17
2. De leeftijd als op te volgen item 19
3. / 4. Het bloedings- en trombo-embolisch risico als op te volgen items 19
5. Interfererende aandoeningen als op te volgen item 20
6. Interacties als op te volgen item 20
BEVORDEREN EN EVALUEREN VAN DE THERAPIETROUW 24
AANBEVELINGEN VOOR DE HUISARTS 26
MEEST FREQUENTE BIJWERKINGEN (BLOEDINGEN, DYSPEPSIE, MYOCARDINFARCT) 27
AANBEVELINGEN VOOR DE HUISARTS 29
PLANNING VAN DE OPVOLGCONSULTEN 30
AANBEVELINGEN VOOR DE HUISARTS 30
OPVOLGFICHE 30

INTEGRATIE VAN DE DABIGATRAN-OPVOLGING 32

HANDLEIDING OPVOLGFICHE 33
Item 1: Vervaldatum machtiging tot terugbetaling 33
Item 2: Nierfunctie 33
Item 3 / 4: Bloedings- en trombo-embolisch risico 34
Item 5: Interacties met comedicatie 34
Item 6: Voorgeschiedenis of symptomen van gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux 34
Item 7: Actuele dosis + verantwoording eventuele wijziging 34
Item 8: Therapie-educatie, waarschuwingskaart en evalueren van de therapietrouw 35
Item 9: Optreden van bijwerkingen (bloedingen, dyspepsie, myocardinfarcten) 35
Item 10: Gebruik PPI/H_2-antihistaminicum + reden gebruik 35

TOETSEN OP HAALBAARHEID VAN DE PRAKTIJKRICHTLIJN MET OPVOLGFICHE36

TOEKOMSTPLAN VOOR BLIJVENDE PRAKTIJKVERANDERINGEN 38

REFLECTIE OVER HET PRAKTIJKPROJECT **39**

REFERENTIES: **40**

BIJLAGEN **43**

Bijlage 1: Werkingsmechanismen (N)OAC 43
Bijlage 2: Visgraatdiagram 45
Bijlage 3: HAS-BLED- en $CHADS_2$ score 46
Bijlage 4: Waarschuwingskaart Pradaxa® 47
Bijlage 5: Voorbeeld ingevulde opvolgfiche 49

LIJST MET AFKORTINGEN DIE MEERMAALS GEBRUIKT WORDEN

- **ASA:** Acetylsalicylzuur
- **CrCl:** Creatinine clearance
- **CVA:** Cerebrovasculair(e) accident(en)
- **EMA:** European Medicines Agency
- **EMD:** Elektronisch medisch dossier
- **ESC:** European Society of Cardiology
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **INR:** International Normalized Ratio
- **NOAC:** Nieuwe orale anticoagulantia
- **NSAID:** Niet-steroïdale anti-inflammatoire drug
- **P-gp:** P-glycoproteïne
- **PPI:** Protonpompinhibitor
- **RCT:** Randomized controlled trial
- **SE:** Systemische embolen
- **SNRI's:** Selectieve norepinefrine-heropnameremmers
- **SSRI's:** Selectieve serotonine-heropnameremmers
- **TIA:** Transient ischemic attack
- **VKA:** Vitamine K antagonist(en)
- **VKF:** Voorkamerfibrillatie

INLEIDING

Motivatie voor het praktijkverbeterend project

Twee nieuwe orale anticoagulantia (NOAC) ter preventie van trombo-embolische processen bij VKF (voorkamerfibrillatie) zijn onlangs geregistreerd in België: dabigatran etexilaat (prodrug van dabigatran en verder in de tekst dabigatran genoemd) (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®). Het zijn geen competitieve antagonisten van vitamine K (VKA), zoals warfarine (Marevan®), fenprocoumon (Marcoumar®) of acenocoumarol (Sintrom®). Dabigatran is een directe inhibitor van trombine terwijl rivaroxaban een directe inhibitor van factor Xa is[1,2] (zie bijlage 1, pagina 43-44). Twee goed onderbouwde RCT's (RE-LY[3] en ROCKET-AF[4]) geven aan dat deze nieuwere producten minstens even doeltreffend en veilig zijn als warfarine voor de preventie van cerebrovasculaire accidenten (CVA) en systemische embolen (SE) bij patiënten met VKF zonder klepafwijkingen met specifieke risicofactoren voor trombo-embolieën.

VKA worden reeds meer dan 50 jaar gebruikt bij VKF. Deze moleculen hebben twee nadelen: een vrij nauwe veilige therapeutische range en een soms variabele dosisrespons. INR (International Normalized Ratio) schommelingen kunnen ook optreden ten gevolge van de vele interacties met voeding en geneesmiddelen. Dit verklaart de noodzaak van INR monitoring en daarop gebaseerde dosisaanpassingen om voor iedere individuele patiënt een adequate en veilige antistolling in te stellen[5]. De NOAC hebben, op voorwaarde dat ze correct worden ingenomen, een voorspelbaar anticoagulerend effect waardoor routinematige monitoring van het antistollingseffect niet meer nodig is[1,2]. Dit maakt de NOAC makkelijker in gebruik dan de VKA.

Deze nieuwe producten hebben ook nadelen. De effecten en de veiligheid op lange termijn zijn nog niet volledig gekend, gezien ze nog maar sinds kort beschikbaar zijn. De aanbevelingen omtrent het gebruik van NOAC zijn gebaseerd op slechts enkele (door de farmaceutische industrie gesubsidieerde) RCT's[3,4] en op consensus onder de experts (op grond van de farmacologische eigenschappen van de NOAC)[1,2]. In elk geval wordt therapietrouw bij de NOAC nog belangrijker dan bij de VKA (zie bevorderen en evalueren van de therapietrouw, pagina 24). Er is (nog) geen antidotum beschikbaar wat bij bloedingen en overdosering tot levensgevaarlijke situaties kan leiden.

Doelstelling

Het doel van dit praktijkverbeterend project is het opstellen en toetsen op haalbaarheid van een praktijkrichtlijn die de huisarts helpt bij het opvolgen en begeleiden van patiënten behandeld met dabigatran. We kiezen dabigatran omdat dit medicijn als eerste van de nieuwe orale anticoagulantia is terugbetaald in België voor gebruik bij VKF zonder klepafwijkingen (dabigatran terugbetaald vanaf 01.08.12, rivaroxaban vanaf 01.09.12, beiden in Bf = machtiging tot terugbetaling te verkrijgen onder bepaalde voorwaarden, situatie dabigatran zie pagina 14). Wellicht zal deze praktijkrichtlijn, mits de nodige kleine aanpassingen, ook gebruikt kunnen worden voor rivaroxaban. Onderstaande onderwerpen vallen buiten het bestek van dit praktijkverbeterend project:

- Indicatiestelling voor dabigatran.
- Aanbevelingen omtrent overschakelen van een VKA naar dabigatran.
- Aanbevelingen omtrent onderbreking van een therapie met dabigatran voor een ingreep.
- Aanbevelingen omtrent het meten van het anticoagulerend effect van dabigatran door middel van labotesten.

METHODE

Het praktijkproject is gebaseerd op de PDCA (plan - do - check - act) -cirkel. We zijn de PDCA-cyclus gestart met de vaststelling dat we in onze huisartsenpraktijk onvoorbereid zijn om met dabigatran aan de slag te gaan (kwaliteitsprobleem). Om tot dit kwaliteitsprobleem te komen en beter te begrijpen waar(om) het misloopt in de praktijk werd gebruik gemaakt van een visgraatdiagram (zie bijlage 2, pagina 45). Op basis van dit visgraatdiagram werd beslist een praktijkrichtlijn op te stellen die de huisarts helpt bij het opvolgen en begeleiden van patiënten behandeld met dabigatran en deze te toetsen op haalbaarheid in de praktijk (de beslissing om te starten met dabigatran laten we voorlopig nog over aan de specialist) (plan). In de literatuur vonden we geen bruikbare aanbeveling, dus hebben we zelf een beperkte lijst met aanbevelingen opgesteld en deze zo goed mogelijk trachten te onderbouwen. Op basis van het literatuuronderzoek werd een praktijkrichtlijn opgesteld met als kern een elektronische opvolgfiche met items die bij de opvolging van patiënten behandeld met dabigatran dienen aan bod te komen (do). Deze fiche werd gedurende 4 maanden getest op zijn bruikbaarheid in de praktijk (check) wat leidde tot enkele aanpassingen en tot de afspraak deze definitief te integreren in de opvolging van patiënten behandeld met dabigatran in onze huisartsenpraktijk (act). Daarmee is de PDCA-cirkel rond.

Populatie en setting

De praktijkrichtlijn is opgesteld voor huisartsen en is bedoeld voor de aanpak van volwassen patiënten met VKF zonder klepafwijkingen die moeilijk te regelen zijn met een VKA (deze zullen mogelijks het meeste baat hebben bij de keuze voor een NOAC[6]). Dit geldt zowel voor patiënten waarbij dabigatran meteen werd opgestart als voor patiënten waarbij een behandeling met een VKA omgezet werd naar dabigatran. Naast VKF hebben de patiënten steeds te maken met één of meer van de volgende risicofactoren:

- CVA (cerebrovasculair accident), TIA (transient ischemic attack) of systemische embolie in de voorgeschiedenis,
- linkerventrikel ejectiefractie < 40%,
- symptomatisch hartfalen, New York Heart Association (NYHA) klasse 2 of hoger,
- 75 jaar en ouder,
- 65 jaar en ouder in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie.

Literatuuronderzoek

Op zoek naar een antwoord op de vraag hoe men dabigatran kan opstarten, gebruiken en opvolgen in de 1e-lijn werden volgende opzoekingen verricht: De RCT's betreffende de NOAC (RE-LY[3] en ROCKET-AF[4]) vormen het uitgangspunt en tevens de hoeksteen of basis van mijn literatuuronderzoek. Daarnaast werd in de belangrijkste cardiovasculaire richtlijndatabanken gezocht naar richtlijnen omtrent gebruik van de NOAC bij VKF. De richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC)[7,8], de American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA)[9], de Canadian Cardiovascular Society (CCS)[10] en de NHS (National Health Service): National Library of Guidelines[11] werden weerhouden als achtergrondinformatie voor mijn praktijkproject.

In Medline via Pubmed werd gezocht met de MeSH-termen: 'dabigatran', 'new oral anticoagulants', 'atrial fibrillation', 'therapeutic use', 'general or routine practice' en 'adherence'. Van de artikels die weerhouden zijn op basis van hun titel zijn er zeven[5,12-17,] bruikbaar bevonden na het lezen van hun abstract en het beoordelen van hun relevantie voor dit project.

Het literatuuronderzoek werd aangevuld met publicaties betreffende de NOAC in de folia van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI)[18], de publicaties van het European Medicines Agency (EMA) betreffende de NOAC[1,2] en de RIZIV consensusvergadering van 10 mei 2012 omtrent de doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg[19].

Weerhouden sleutelelementen voor de opvolging

Uit de literatuur zijn volgende sleutelelementen weerhouden die voor de huisarts belangrijk zijn bij de opvolging en begeleiding van patiënten met VKF behandeld met dabigatran:

- Correct aanvragen van de eerste en de verlenging van de terugbetaling van dabigatran.
- Bepalen van de meest veilige en doeltreffende dosis dabigatran.
- Interacties met comedicatie en/of voedsel.
- Bevorderen en evalueren van de therapietrouw.
- Meest frequente bijwerkingen.
- Planning van de opvolgconsulten.

Opstellen van de praktijkrichtlijn inclusief opvolgfiche en integratie ervan in de dagelijkse praktijkvoering

Gezien uit de literatuur is gebleken dat er geen wereldwijde consensus is omtrent het gebruik van dabigatran bij VKF hebben wij ons, bij het opstellen van deze praktijkrichtlijn met opvolgfiche, voornamelijk gebaseerd op de Europese richtlijnen. De aanbevelingen voor de opvolging van patiënten behandeld met dabigatran werden afgeleid uit de literatuurstudie omtrent de te weerhouden sleutelelementen voor de opvolging (zie pagina 11) en vormen de basis van de praktijkrichtlijn. Deze aanbevelingen leveren op hun beurt de op te volgen items (bv. leeftijd blijkt een op te volgen item te zijn gezien de aanbevelingen rond het bepalen van de dosis [sleutelelement] ons leren dat er dosisaanpassingen nodig kunnen zijn op basis van de leeftijd). Om een goed overzicht te hebben over deze items zijn deze gegroepeerd in één opvolgfiche per patiënt. Alle patiënten waarbij dabigatran is gestart in de periode 01.12.12 tot en met 31.03.13 zijn, na informed consent, opgevolgd door middel van deze fiche.

Gezien de beperkingen van het door ons gebruikte, niet-gehomologeerde EMD (elektronisch medisch dossier) kon de opvolgfiche hier niet in geïntegreerd worden. Daarom is er gekozen voor een externe elektronische database voor de opvolgfiches. Deze database zal ondergebracht worden op de server van de praktijk zodat elke huisarts in de praktijk hier steeds toegang toe heeft.

Evaluatie van de opvolgfiche in de praktijk en toekomstplannen

Na een proefperiode van ± 4 maanden is de opvolgfiche geëvalueerd. De voor- en nadelen werden besproken. Op basis van de bevindingen is in overleg met de collega's in de praktijk een toekomstplan opgesteld om de opvolging van patiënten behandeld met dabigatran verder te optimaliseren.

PRAKTIJKRICHTLIJN

De huisarts speelt een cruciale rol in de opvolging en begeleiding van patiënten met VKF waarbij dabigatran werd opgestart (door de specialist). Deze richtlijn is bedoeld om hem/haar in deze opvolging en begeleiding te helpen.

Indien er een juiste indicatie voor een therapie met dabigatran is, contra-indicaties uitgesloten zijn en de patiënt, na goed geïnformeerd te zijn, samen met de huisarts dabigatran verkiest boven een therapie met een VKA, staat de huisarts in voor een kwaliteitsvolle opvolging en begeleiding van de behandeling van deze patiënten.

De aanbevelingen in deze praktijkrichtlijn zijn zoals eerder vermeld afgeleid uit de literatuurstudie omtrent de weerhouden sleutelelementen voor de opvolging (zie pagina 11). Uit deze aanbevelingen kunnen op hun beurt de op te volgen items geselecteerd worden welke de basis vormen van de opvolgfiche. Deze opvolgfiche is de kern van de praktijkrichtlijn (zie pagina 31).

Aanvragen en verlengen van de terugbetaling van dabigatran

Dabigatran voor gebruik bij patiënten met VKF zonder klepafwijkingen met specifieke risicofactoren is in België sinds 01.08.12 enkel te verkrijgen na machtiging van de adviserend geneesheer van de mutualiteit (Bf). Zowel de huisarts als de specialist zijn gemachtigd om de terugbetaling aan te vragen en te verlengen. De beslissing om te starten met dabigatran laten wij voorlopig nog over aan de specialist. De aanvraag tot terugbetaling en de verlenging ervan behoren wel tot het takenpakket van de huisarts. Enkele bemerkingen[20]:

- Er is een verschillend aanvraagformulier voor de 110mg- en de 150mg dosis.
- Basisvoorwaarden waaraan een patiënt moet voldoen voor het verkrijgen van terugbetaling (geldt voor beide dosissen):
    - Patiënt lijdt aan VKF zonder klepafwijkingen met één of meerdere specifieke risicofactoren (zie populatie en setting, pagina 10).
    - De rechthebbende lijdt niet aan een ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min).
- Bijkomende voorwaarden voor het verkrijgen van terugbetaling van de 150mg dosis: De rechthebbende mag zich niet in één van de volgende situaties bevinden:
    - Ouder dan 80 jaar.
    - Behandeld met verapamil (Isoptine®, Lodixal®).
- Na goedkeuring van een eerste aanvraag heeft de patiënt recht op terugbetaling van 3 verpakkingen van 180 capsules (9 maanden behandeling). Nadien kan de goedkeuring verlengd worden voor 12 maanden (4 verpakkingen van 180 capsules). Dit geldt zowel voor de 110mg- als de 150mg dosis.

<u>Aanbevelingen voor de huisarts</u>

Bij de start van de therapie (consult waar men beslist heeft dabigatran te starten):

- ⇨ Stel een aanvraag tot machtiging voor terugbetaling van Pradaxa® op en instrueer de patiënt om dit formulier in te dienen bij zijn/haar mutualiteit.
- ⇨ De vervaldatum van de lopende machtiging (deze staat vermeld op het attest van machtiging van de adviserend geneesheer) is een op te volgen item (weerhouden voor de opvolgfiche, zie pagina 31) .

Tijdens de opvolging:

- ⇨ Zorg ervoor dat er steeds een nieuwe aanvraag tot machtiging wordt ingediend voor de lopende machtiging vervalt (controleer dit aan de hand van de vervaldatum van de lopende machtiging). Dit om de continuïteit van de therapie te kunnen garanderen.

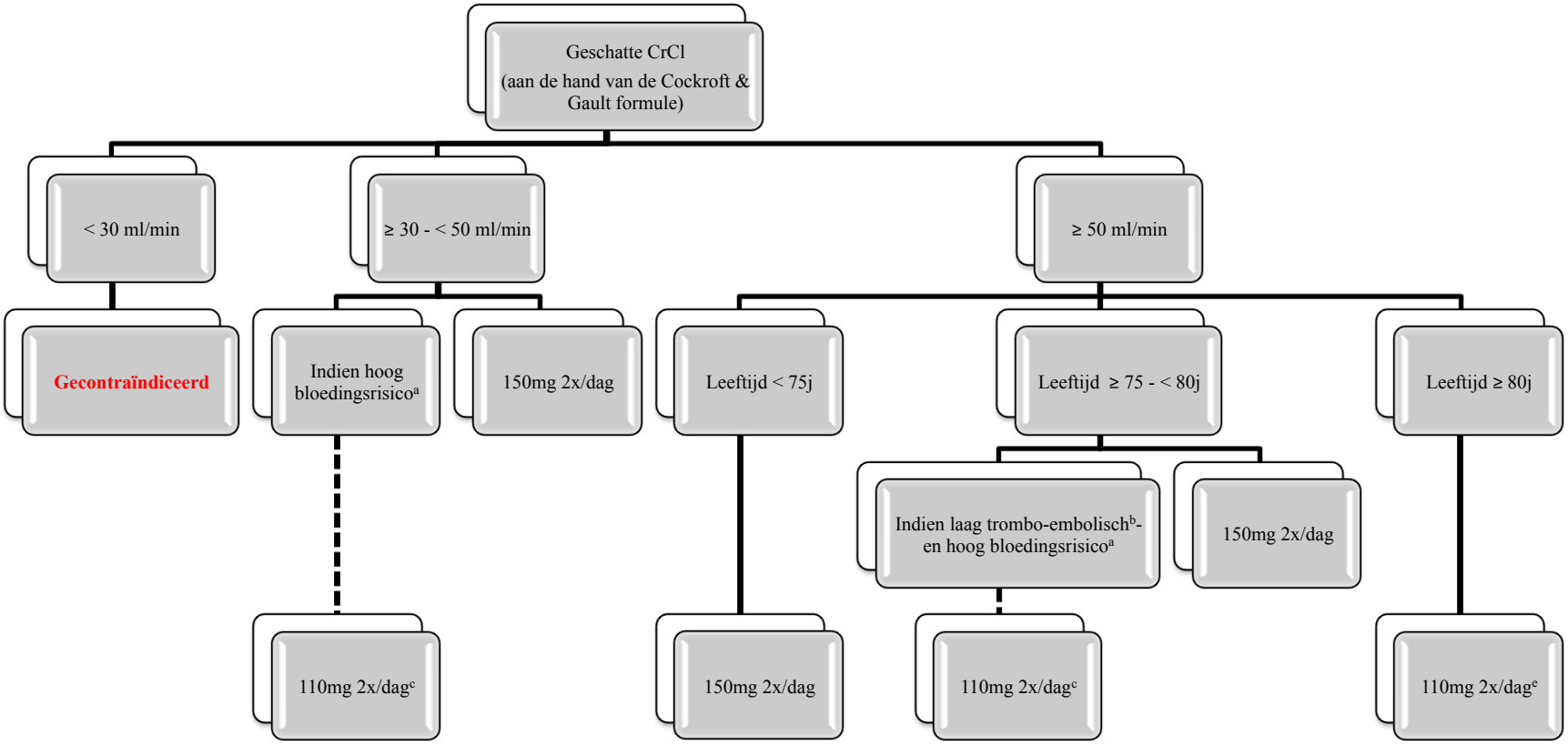
Bepalen van de meest veilige en doeltreffende dosis dabigatran

Dabigatran wordt toegediend als prodrug (dabigatran etexilaat = Pradaxa®) zonder farmacologische activiteit. Na orale inname wordt dabigatran etexilaat snel geabsorbeerd en door een esterase-gekatalyseerde hydrolyse in het plasma en de lever omgezet tot dabigatran. 80% wordt onveranderd uitgescheiden via de urine[1,13]. De aanbevolen dosis dabigatran bedraagt 2x150mg per dag gezien de RE-LY kon aantonen dat deze dosis superieur is ten opzichte van 2x110mg per dag inzake preventie van CVA en SE. De RE-LY toonde echter ook aan dat het totale bloedingsrisico het grootst is met 2x150mg dabigatran per dag (overmatig risico op bloedingen vooral te wijten aan gastro-intestinale bloedingen) en afneemt wanneer de lagere dosis (110mg 2x/dag) wordt gebruikt[1,3,5]. In Europa geldt dat voor sommige, in de RE-LY studie geïdentificeerde, risicofactoren voor bloeding een dosisreductie naar 110mg 2x/dag wordt aanbevolen of kan overwogen worden[1,13]. Deze risicofactoren vindt men terug in tabel 1. Figuur 1 (zie pagina 16) geeft een beslisboom weer voor het bepalen van de meest veilige en doeltreffende dosis dabigatran op basis van de risicofactoren voor bloeding vermeld in tabel 1. De gereduceerde dosis werd niet goedgekeurd voor gebruik in de VS (Verenigde Staten)[21]. In Europa is dabigatran gecontraïndiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min), actieve klinisch significante bloedingen of gelijktijdig gebruik van bepaalde P-gp inhibitoren zoals ketoconazole, cyclosporine, itraconazole en tacrolimus[1].

Tabel 1: Samenvatting van alle huisartsrelevante factoren die de kans op bloeding verhogen[1,13]

Demografische factoren	Leeftijd ≥ 75j
Factoren die de dabigatranplasmaspiegels verhogen	Majeure factoren: • Matige nierinsufficiëntie: CrCl[a] 30-49 ml/min • P-gp[b] inhibitor comedicatie (bv Verapamil) Mineure factoren: • Laag lichaamsgewicht (< 50kg)*
Farmacodynamische interacties	• ASA[c] • NSAID[d] • Clopidogrel • SSRI's[e] of SNRI's[f] • Andere geneesmiddelen die een verminderde hemostase kunnen veroorzaken
Huisartsrelevante aandoeningen met bijzonder risico op bloedingen	• Oesofagitis • Gastritis • Gastro-oesofagale reflux

Legende: [a]CrCl, creatinine clearance; [b]P-gp, P-glycoproteïne; [c]ASA, acetylsalicylzuur; [d]NSAID, niet-steroïdale anti-inflammatoire drugs; [e]SSRI's, selectieve serotonine-heropnameremmers; [f]SNRI's, selectieve norepinefrine-heropnameremmers; * wordt niet besproken wegens gebrek aan RCT data



<u>Figuur 1:</u> Beslisboom voor het bepalen van de meest veilige en doeltreffende dosis dabigatran (volgens de Europese richtlijnen)[13]

<u>Legende:</u> Volle lijn = aanbevolen dosis, stippellijn = dosis kan overwogen worden.

[a]Hoog bloedingsrisico: associatie met factor(en) uit tabel 1 (pagina 15) en/of HAS-BLED score (bijlage 3, pagina 46) van ≥ 3[7,13]; [b]de $CHADS_2$ score (bijlage 3, pagina 46) wordt gebruikt om het risico op trombo-embolische incidenten te evalueren: een $CHADS_2$ score < 2 is geassocieerd met een eerder laag trombo-embolisch risico[7]; [c]110mg 2x/dag is aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig verapamil nemen, ongeacht hun leeftijd of nierfunctie[1,8,13]. [c]110mg 2x/dag kan overwogen worden bij patiënten met oesofagitis, gastritis of gastro-oesofagale reflux, ongeacht hun leeftijd of nierfunctie, op basis van een individuele beoordeling van het risico op trombo-embolische incidenten en bloedingen[1,8,13] (onder welke risicoverhoudingen een dosisreductie dient doorgevoerd te worden is niet beschreven in de literatuur. Afspraak in onze praktijk: enkel dosisreductie naar 110mg 2x/dag indien het bloedingsrisico als hoog wordt ingeschat ongeacht het trombo-embolisch risico.

Aanbevelingen voor de huisarts

Bij de start en tijdens de opvolging:

- ⇨ Bepalen van de meest veilige en doeltreffende dosis dabigatran op basis van onderstaande op te volgen items. Deze items vormen tevens de basis van de opvolgfiche (zie pagina 31).

1. Nierfunctie (berekend aan de hand van de Cockroft & Gault formule)
2. Leeftijd
3. Bloedingsrisico: HAS-BLED score + factoren uit tabel 1 (worden elk apart opgevolgd) (enkel bij matige nierinsufficiëntie of leeftijd tussen 75 en 80j)
4. Trombo-embolisch risico: $CHADS_2$ score (enkel bij leeftijd tussen 75 en 80j)
5. Interfererende aandoeningen: oesofagitis, gastritis en gastro-oesofagale reflux (zie tabel 1, pagina 15)
6. Interacties met comedicatie/voedsel

1. De nierfunctie als op te volgen item

Bij de start van de therapie:

- ⇨ Bereken de nierfunctie aan de hand van de Cockroft & Gault formule om patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min) te kunnen uitsluiten en om over een startwaarde te beschikken[1,8,12,15]:

$$\frac{(140 - \text{leeftijd [in jaren]}) \times \text{gewicht [in kg]} \ (\times 0.85 \text{ indien vrouw})}{72 \times \text{serumcreatinine [in mg/dl]}}$$

- ⇨ Spreek een datum af voor de volgende evaluatie van de nierfunctie. Aanbevelingen volgens de ESC[8]:
  - Bij alle patiënten: nierfunctie jaarlijks bepalen of wanneer een vermindering van de nierfunctie wordt verwacht (bv: bij hypovolemie, dehydratie of gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).
  - Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (CrCl 30-49 ml/min): nierfunctie 2 tot 3x per jaar bepalen en frequenter indien er zich klinische situaties voordoen waarbij een vermindering van de nierfunctie wordt verwacht.

In onze praktijk wordt de nierfunctie echter bij iedereen 2x/jaar gecontroleerd en frequenter wanneer een vermindering van de nierfunctie wordt verwacht.

Tijdens de opvolging:

- ⇨ Zorg voor een tijdige evaluatie van de nierfunctie (datum voor evaluatie is normaliter afgesproken). Patiënten die ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min) ontwikkelen tijdens de behandeling dienen de therapie met dabigatran te stoppen.
- ⇨ Spreek een nieuwe datum af voor de volgende evaluatie op basis van bovenstaande aanbevelingen.

Om de nierfunctie te berekenen aan de hand van de Cockroft & Gault formule moet men de leeftijd, het gewicht, het geslacht en de concentratie van het serumcreatinine van de patiënt kennen. Indien een bloedafname nodig is, zal het resultaat meestal pas na enkele uren gekend zijn. Dit wil zeggen dat de noodzaak voor een eventuele dosiswijziging op basis van de al dan niet gewijzigde nierfunctie niet op het moment van de consultatie zal kunnen beoordeeld worden.

- ⇨ Indien er een recente concentratie van het serumcreatinine gekend is, kan men deze waarde gebruiken voor het bepalen van de nierfunctie.
- ⇨ Indien de concentratie van het serumcreatinine nog moet bepaald worden: laat de patiënt de dag na de consultatie terugbellen, zodat eventuele dosiswijzigingen op basis van de nierfunctie kunnen doorgegeven worden.
- ⇨ De huisarts dient steeds over een recent telefoon en/of GSM-nummer van de patiënt te beschikken. Zo kan men de patiënt zelf contacteren indien hij/zij geen contact opneemt na evaluatie van de nierfunctie (ook nuttig indien de patiënt niet opdaagt voor een opvolgconsult, zie pagina 30).

Opvolging van de nierfunctie is ook belangrijk voor de inschatting van het bloedingsrisico (zie pagina 19).

2. De leeftijd als op te volgen item

- ⇨ De leeftijd dient opgevolgd te worden. Dit kan aan de hand van de geboortedatum. De leeftijd van de patiënt is terug te vinden in de rechterbovenhoek van het consultblad in ons EMD en wordt hier jaarlijks automatisch aangepast op basis van de geboortedatum.

Opvolging van de leeftijd is ook belangrijk voor:

- De berekening van de nierfunctie (zie pagina 17).
- De inschatting van het bloedings- en trombo-embolisch risico (zie pagina 19).

3. / 4. Het bloedings- en trombo-embolisch risico als op te volgen items

De HAS-BLED score en de factoren die de kans op bloeding verhogen (zie tabel 1, pagina 15) laten toe het bloedingsrisico in te schatten en worden beiden opgevolgd. Met de $CHADS_2$ score wordt het trombo-embolisch risico ingeschat. In principe dient de HAS-BLED en de $CHADS_2$ score jaarlijks geëvalueerd te worden of vroeger indien nodig (bv bij majeure incidenten zoals een CVA of een TIA). Niettegenstaande de HAS-BLED en de $CHADS_2$ scores slechts bij specifieke patiëntengroepen gebruikt worden om de meest veilige en doeltreffende dosis dabigatran te bepalen (zie figuur 1, pagina 16), lijkt het toch nuttig om deze scores van bij de start voor alle patiënten te berekenen en op te volgen gezien deze een inschatting geven van het bloedings- en trombo-embolisch risico van de patiënt gedurende de therapie.

Bij de start van de therapie:

- ⇨ Bereken de HAS-BLED en de $CHADS_2$ score, evalueer of het om eerder lage dan wel hoge risicoscores gaat (zie bijlage 3, pagina 46).
- ⇨ Spreek een datum af voor de volgende evaluatie.

Tijdens de opvolging:

- ⇨ Zorg voor een tijdige evaluatie van deze scores (datum voor evaluatie is normaliter afgesproken).
- ⇨ Spreek een nieuwe datum af voor de volgende evaluatie.

5. Interfererende aandoeningen als op te volgen item

Bij de start van de therapie:

- ⇨ Voorgeschiedenis (via het EMD van de patiënt) en huidige symptomen van gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux bij de patiënt navragen.

Tijdens de opvolging:

- ⇨ Tijdens elke controle nagaan of er sprake is van gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux.

6. Interacties als op te volgen item

De kennis omtrent interacties tussen dabigatran en geneesmiddelen of voedsel is beperkt. Tot op heden zijn er geen interacties met voeding gekend en zijn er slechts enkele klinisch relevante interacties met geneesmiddelen gerapporteerd. Naarmate dit geneesmiddel wijdverspreid gebruikt zal worden, kunnen er nog (ernstige) interacties aan het licht komen. Waakzaamheid blijft aanbevolen, zeker bij patiënten met polyfarmacie[5]. Interacties en bijwerkingen worden best gemeld aan het Belgisch centrum voor geneesmiddelenbewaking van het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten). Er zijn drie belangrijke types van interacties gekend met dabigatran:

1. Farmacokinetische interacties
2. Farmacodynamische interacties
3. Interacties met maagzuursecretie-inhibitoren

1. Farmacokinetische interacties:

Omdat dabigatran etexilaat niet gemetaboliseerd wordt via het cytochroom P450 (CYP450) zijn er, in vergelijking met warfarine, veel minder interacties met andere farmaca. Dabigatran etexilaat is een substraat met een matige affiniteit voor P-glycoproteïne (P-gp) (de actieve metaboliet, dabigatran, is geen substraat van P-glycoproteïne) waardoor de belangrijkste klinische interacties voortvloeien uit deze affiniteit (zie tabel 2, pagina 22)[17]. Dabigatran etexilaat maakt gebruik van P-glycoproteïne voor transport doorheen de intestinale wand[14]. Een recente kleine studie bij 100 gehospitaliseerde VKF-patiënten toonde aan dat 42% van deze patiënten en bijna de helft (26 van de 54) van alle patiënten behandeld met een VKA ook farmaca toegediend kregen die ergens interageren met P-glycoproteïne[22].

2. Farmacodynamische interacties:

Anti-aggregantia en NSAID's moeten met enige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten behandeld met dabigatran aangezien ze het bloedingsrisico kunnen verhogen[1].

3. Interacties met maagzuursecretie-inhibitoren:

Geneesmiddelen die de PH in de maag doen toenemen kunnen de absorptie en dus ook het effect van dabigatran doen afnemen (zie tabel 2, pagina 22)[5].

Deze interactie is ook nog van belang omdat:

- Gezien de indicaties voor hun gebruik hebben patiënten die een maagzuursecretie-inhibitor (protonpompinhibitor of H_2-antihistaminicum) nemen een hoger risico op gastro-intestinale bloedingen (zie tabel 1, pagina 15).
- Protonpompinhibitoren (PPI's) kunnen gebruikt worden ter preventie van (majeure) gastro-intestinale bloedingen bij hoogrisico-patiënten (≥ 75 jaar, gelijktijdig gebruik van ASA, clopidogrel of een NSAID of aanwezigheid van oesofagitis, gastritis of gastro-oesofagale reflux) en bij de behandeling van dabigatran gerelateerde dyspepsie (zie meest frequente bijwerkingen, pagina 27)[1].

Omwille van het mogelijk belang van maagzuursecretie-inhibitoren bij een behandeling met dabigatran wordt het gebruik ervan apart opgevolgd in de opvolgfiche (zie pagina 31).

Tabel 2 geeft aanbevelingen en overwegingen voor de praktijk bij de verschillende gekende medicamenteuze interacties met dabigatran. De aanbevelingen voor de huisarts met betrekking tot het opvolgen van medicamenteuze interacties met dabigatran kan men terugvinden op pagina 23.

Tabel 2: Overzicht van de gekende medicamenteuze interacties met dabigatran[5]

Interactie	Geneesmiddel	Aanbeveling/overwegingen voor de praktijk (volgens Europese richtlijnen)[1,5,13,15,17]
Geneesmiddelen die de PH in de maag doen toenemen, verminderen de absorptie van dabigatran: Effect van dabigatran ⇓	**Maagzuursecretie-inhibitoren:** **PPI's** **H_2-antihistaminica**	Geen klinisch significante daling van het effect van dabigatran bij gelijktijdig gebruik van pantoprazole of ranitidine[a]. Gelijktijdig gebruik met dabigatran is dus toegelaten.
P-gp inhibitoren: Effect van dabigatran ⇑	**Ketoconazol** **Itraconazol**	Deze zeer krachtige P-gp inhibitoren veroorzaken een klinisch belangrijke toename van het effect van dabigatran, waardoor gelijktijdig gebruik met dabigatran gecontraïndiceerd is.
	Verapamil	Deze krachtige P-gp inhibitor veroorzaakt een toename van het effect van dabigatran. Bij gelijktijdig gebruik van verapamil en dabigatran wordt een dosisreductie van dabigatran naar 110mg 2x/dag aangeraden. Verapamil en dabigatran dienen op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden
	Amiodarone **Kinidine**	Deze krachtige P-gp inhibitoren veroorzaken een toename van het effect van dabigatran. Geen dosisaanpassing van dabigatran nodig bij gelijktijdig gebruik van dabigatran met deze geneesmiddelen. Nauwgezet medisch toezicht is echter aan te raden.
	Clarithromycine	Gelijktijdig gebruik met dabigatran veroorzaakt een klinisch niet-significante toename van het effect van dabigatran. Toch is nauwgezet medisch toezicht aan te raden bij gelijktijdig gebruik met dabigatran.
P-gp inductoren: Effect van dabigatran ⇓	**Rifampicine**	Vermijd gelijktijdig gebruik met dabigatran aangezien deze P-gp inductor een significante daling van het effect van dabigatran veroorzaakt.
	Carbamazepine **Sint-Janskruid** **Fenytoïne**	Er wordt verwacht dat deze P-gp inductoren het effect van dabigatran doen dalen. Gelijktijdig gebruik met dabigatran dient hierdoor vermeden te worden.
Anti-aggregantia: Antiplaatjes-effect ⇑	**Aspirine (ASA)[b]** **Clopidogrel[b]** **(SSRI's/SNRI's)[c]**	Waakzaamheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van één van deze medicaties met dabigatran, gezien het risico op bloedingen*. Overweeg een dosisreductie naar 110mg 2x/dag bij gelijktijdig gebruik van één van deze medicaties met dabigatran bij patiënten tussen 75 en 80j en/of patiënten met matige nierinsufficiëntie (zie figuur 1, pagina 16).
NSAID's: Antiplaatjes-effect ⇑	**Alle NSAID's[d]**	Aanbevelingen cfr anti-aggregantia. Gebruik paracetamol als analgeticum of antipyreticum.

Legende: [a]Gelijkaardige effecten zijn te verwachten met de overige maagzuursecretie-inhibitoren; [b]In de RE-LY studie kon aangetoond worden dat gelijktijdig gebruik van dabigatran (110mg – of 150mg 2x/dag) en clopidogrel of aspirine het risico op majeure bloedingen verdubbelde (een gelijkaardig effect kon ook waargenomen worden bij warfarine)[3]; [c]In de RE-LY studie verhoogden SSRI's en SNRI's het bloedingsrisico in alle behandelde groepen[3] (verklaring: heropname van serotonine in de plaatjes is noodzakelijk voor hun aggregatie)[23]; [d]Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar omtrent gelijktijdig gebruik van dabigatran en NSAID's. Gelijktijdig gebruik zou theoretisch het bloedingsrisico met dabigatran kunnen verhogen. Bij gelijktijdig gebruik van COX-2 inhibitoren verwacht men (evidentie ontbreekt) een toename van het bloedingsrisico gelijkaardig aan datgene met conventionele NSAID's. *neusbloedingen, wonden die blijven bloeden, melena, spontane hematomen, tandvlees dat meer bloedt dan normaal, enzovoort.

Hieronder volgen de aanbevelingen voor de huisarts met betrekking tot het opvolgen van medicamenteuze interacties met dabigatran.

Voor alle medicamenteuze interacties:

Bij de start van de therapie:

- ⇨ Overloop de onderhoudsmedicatie van de patiënt in het EMD. Controleer op mogelijke interacties met dabigatran.
- ⇨ Indien zich een interactie voordoet, neem de gepaste maatregelen met betrekking tot het bepalen van de dosis dabigatran (zie figuur 1, pagina 16).

Tijdens de opvolging:

- ⇨ In elke situatie waar de behandelende huisarts, al dan niet kortstondig, medicatie wil opstarten (bv antibiotica bij infectie,…) is het aangewezen tabel-2 met de gekende interacties met dabigatran te raadplegen. Op deze manier kan men levensbedreigende interacties vermijden.

Specifiek voor maagzuursecretie-inhibitoren:

Bij de start van de therapie:

- ⇨ Gebruik van een maagzuursecretie-inhibitor van bij de start kan wijzen op een behandelde gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux wat belangrijk kan zijn voor het bepalen van de dosis dabigatran.
- ⇨ Preventief een PPI te starten wegens hoog risico op (majeure) gastro-intestinale bloedingen bij[1]:
  - gelijktijdig gebruik van ASA, clopidogrel of een NSAID (uiteraard eerst de noodzaak nagaan en eventueel stoppen, overleg zo nodig met de 2^{e}-lijn),
  - symptomen van gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux,
  - ouderen ≥ 75j.

Tijdens de opvolging:

- ⇨ Volgende groepen dienen steeds behandeld te worden met een PPI:
  - patiënten met hoog risico voor (majeure) gastro-intestinale bloedingen (zie hierboven),
  - patiënten met symptomen van dabigatran gerelateerde dyspepsie.

Bevorderen en evalueren van de therapietrouw

In de Angelsaksische literatuur wordt de term 'adherence' het vaakst gebruikt om therapietrouw te omschrijven. Adherence geeft de mate aan waarin de afspraken tussen de patiënt en de zorgverlener worden nageleefd[24]. Dabigatran wordt in tegenstelling tot de VKA 2x/dag toegediend om een adequaat antistollingseffect over 24 uur te kunnen garanderen[1]. Gezien studies hebben aangetoond dat de therapietrouw vermindert wanneer de complexiteit van het doseerschema (lees: het aantal innames per dag) toeneemt[24], is dabigatran hier, ten opzichte van de VKA, mogelijks in het nadeel (geen vergelijkende studies beschikbaar).

Indien een patiënt één enkele dosis dabigatran vergeet in te nemen, geldt de regel van 6 uur (vergeten van één enkele dosis kan het risico op CVA en SE verhogen)[1]:

- Een vergeten dosis dabigatran etexilaat kan nog genomen worden tot 6 uur voor de volgende geplande dosis. Vanaf 6 uur voor de volgende geplande dosis dient men de gemiste dosis over te slaan.
- Er mag geen dubbele dosis genomen worden om een vergeten dosis in te halen (wegens gevaar voor overdosering/bloedingen).

Bij een behandeling met een VKA beschikt de huisarts, onder de vorm van geregeld uitgevoerde INR bepalingen, over enige feedback omtrent de therapietrouw op lange termijn. Dit is niet het geval bij dabigatran waar geen enkele stollingstest in staat is de therapietrouw op lange termijn te evalueren (de huidige beschikbare stollingstesten zijn niet gestandaardiseerd voor gebruik bij dabigatran en geven in het beste geval slechts een ruwe inschatting van het antistollingseffect op het moment van de afname). Dit wil zeggen dat de huisarts de therapietrouw klinisch zal moeten nagaan[1,12].

Omwille van bovenstaande redenen zal therapietrouw bij dabigatran nog belangrijker worden dan bij de VKA. Bijgevolg zal het bevorderen van de therapietrouw een belangrijk onderdeel worden in het takenpakket van de huisarts voor opvolging en begeleiding van patiënten behandeld met dabigatran. Een vaak voorgestelde, makkelijke methode om de therapietrouw bij patiënten behandeld met dabigatran te bevorderen is het aanbieden van therapie-educatie[12,13,15,16]. De informatiefolder van de firma (zie pagina 25-26) kan dienen als basis voor de therapie-educatie:

- **Hoe werkt Pradaxa®?** Pradaxa® verhindert de vorming van klonters geassocieerd met voorkamerfibrillatie. Het maakt uw bloed vloeibaarder. Dit kan het risico op bloedingen echter verhogen.
- **Het is belangrijk om Pradaxa® steeds in te nemen zoals het werd voorgeschreven:** 2x/dag 110- of 150mg, de capsules dienen in hun geheel met voedsel of water ingenomen te worden. Niet op de capsules kauwen, de capsules niet openen en de korrels niet uit de capsules halen (doet het effect van dabigatran tot 75% toenemen wat het bloedingsrisico kan verhogen)[13]. Stop niet met het innemen van Pradaxa® zonder eerst uw arts te raadplegen, u riskeert een cerebrovasculair accident of andere complicaties te krijgen als gevolg van de vorming van bloedklonters. Contacteer uw arts voor advies bij vergeten of dubbel ingenomen dosissen.
- **Wanneer moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts?**
    - Bij overvloedige of langdurige bloeding.
    - Bij zwakte, vermoeidheid of uitzonderlijke bleekheid.
    - Bij duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarbare zwelling.
- **Als u een operatie of invasieve procedure moet ondergaan, dient u de arts ervan op de hoogte te stellen dat u Pradaxa® inneemt! (waarschuwingskaart tonen!).**
- **Wat zijn de voornaamste tekenen en symptomen van bloeding (meest voorkomende bijwerking)?** Aangezien Pradaxa® inwerkt op de stolling van het bloed zijn de meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan deze werking, bv: blauwe plekken op de huid, zwarte stoelgang, bloed in de urine, neusbloeding, enz… Indien u symptomen van een bloeding denkt te ervaren, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts voordat u eventueel uw inname van Pradaxa® stopzet.
- **Gebruik Pradaxa® NOOIT als u een geregistreerde contra-indicatie voor dit geneesmiddel heeft (zie bijsluiter).**
- **Gebruik Pradaxa® NIET tijdens de zwangerschap of tijdens de borstvoeding.**
- **Gebruik Pradaxa® NIET samen met bepaalde geneesmiddelen vermeld in de bijsluiter.** Dit kan immers het risico op ernstige bijwerkingen verhogen en/of de werking van Pradaxa® of van het andere geneesmiddel beïnvloeden. Vraag bij twijfel raad aan uw behandelend arts!

- **Lees alvorens te starten met Pradaxa® steeds de bijsluiter.** Raadpleeg in het bijzonder volgende rubrieken (vraag bij onduidelijkheden steeds raad aan uw arts!):
    - Wat moet u weten voordat u Pradaxa® inneemt?
    - Inname van andere geneesmiddelen.
    - Wat zijn de eventuele bijwerkingen?

Al deze informatie kan men ook terugvinden op de waarschuwingskaart voor patiënten (zie bijlage 4, pagina 47-48). De patiënt dient deze kaart steeds bij zich te hebben (bv in portefeuille, bij identiteitskaart) zodat hij/zij deze, indien nodig, kan voorleggen aan zijn/haar (tand)arts, apotheker of zorgverlener.

<u>Aanbevelingen voor de huisarts</u>

Bij de start van de therapie:

- ⇨ Gezien het belang van therapietrouw dient deze bij de start van de therapie gestimuleerd te worden door middel van therapie-educatie.
- ⇨ Therapie-educatie kan gegeven worden aan de hand van de informatie voor de patiënt vermeld op de waarschuwingskaart voor Pradaxa® (zie bijlage 4, pagina 47-48).
- ⇨ Deze waarschuwingskaart moet bij de start, volledig ingevuld, meegegeven worden met de patiënt.

Tijdens de opvolging: volgende op te volgen items weerhouden voor de opvolgfiche (zie pagina 31):

- ⇨ Evalueer of de waarschuwingskaart reeds meegegeven is met de patiënt en of er al therapie-educatie is gegeven (in principe zou dit bij de start reeds moeten gebeurd zijn). Indien dit niet het geval is, dient dit alsnog meteen in orde gebracht te worden.
- ⇨ Evalueer de therapietrouw: vraag naar de frequentie van vergeten en/of dubbel ingenomen dosissen dabigatran.
    - ⇨ Indien nodig bevonden: herhaal therapie-educatie, overweeg eventueel switch naar een VKA.

Meest frequente bijwerkingen (bloedingen, dyspepsie, myocardinfarct)

Verhoging van het bloedingsrisico is inherent aan de werking van een anticoagulans. Bloeding is de meest voorkomende bijwerking van dabigatran (prevalentie van 16.5% in de RE-LY studie). In de RE-LY studie veroorzaakte dabigatran (110mg- of 150mg 2x/dag), ten opzichte van warfarine, significant minder intracraniële en levensbedreigende bloedingen[3]. Er werden echter meer majeure gastro-intestinale bloedingen gezien met dabigatran dan met warfarine. Het totale bloedingsrisico is het grootst met 2x150mg dabigatran per dag en neemt af wanneer de lagere dosis (110mg 2x/dag) wordt gebruikt[3,5]. Gezien het ontbreken van een direct antidotum raadt de fabrikant aan bij het optreden van bloedingen dabigatran te stoppen, de oorsprong van de bloeding te achterhalen en indien nodig bijkomende maatregelen zoals chirurgische hemostase, vervangen van bloedvolume (toedienen vers bloed of vers bevroren plasma), toedienen van stollingsfactoren (protrombinecomplexconcentraat, recombinant geactiveerde factor VII of bloedplaatjesconcentraten in geval van trombocytopenie of wanneer langwerkende antiplaatsjesmiddelen zijn gebruikt) of dialyse te treffen[1,25]. Het opsporen van de oorsprong van de bloeding en het nemen van bijkomende maatregelen zijn eerder werk voor de 2e-lijn vooral gezien de beperkte evidence omtrent de beste aanpak van bloedingen veroorzaakt door dabigatran. Het is dus de taak van de huisarts waakzaam te blijven voor klinische tekenen van bloeding en wanneer zich een bloeding voordoet de behandeling met dabigatran stop te zetten en de patiënt te verwijzen naar de 2e-lijn.

De enige bijwerking die in de RE-LY studie significant vaker bleek voor te komen bij dabigatran dan bij warfarine was dyspepsie. 5.8% van de patiënten op warfarine ten opzichte van 11.8% en 11.3% van de patiënten op respectievelijk 2x110mg- en 2x150mg dabigatran/dag kregen te kampen met een of andere vorm van dyspepsie[3]. Dyspeptische klachten gerelateerd aan dabigatran bleken eerder mild tot matig van intensiteit te zijn, kwamen meer voor in het begin van de therapie, hadden de neiging spontaan te verdwijnen zowel bij stopzetten als bij voortzetten van de therapie en bleken geen voorspellende factor voor gastro-intestinale bloedingen te zijn. Deze klachten zouden mogelijks gerelateerd kunnen zijn aan de samenstelling van de dabigatran etexilaat capsules. Elke capsule bevat een kern van tartaarzuur aangezien optimale absorptie van dabigatran etexilaat een zuur milieu vereist. Men is van mening dat deze zure kern bijdraagt tot het ontwikkelen van dyspepsie. Hierdoor is het mogelijk dat dabigatran niet zo goed getolereerd zal worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale problemen[5,13]. Associatie van een PPI of inname van dabigatran met water of voedsel zouden de klachten mogelijks kunnen verminderen[12,13].

Tenslotte is er in de literatuur ook nog sprake van een verhoogd risico op myocardinfarct. In de RE-LY studie was de totale incidentie van myocardinfarct respectievelijk 0.82%, 0.81% en 0.64% per jaar bij respectievelijk dabigatran 2x110mg/dag, dabigatran 2x150mg/dag en warfarine, een (niet-significante) toename in het relatieve risico voor dabigatran van 29% en 27% ten opzichte van warfarine. Ongeacht de behandeling werd het hoogste absolute risico op een myocardinfarct waargenomen bij de volgende subgroepen, met een vergelijkbaar relatief risico: patiënten met een myocardinfarct in de anamnese, patiënten van 65 jaar en ouder met diabetes dan wel coronair vaatlijden, patiënten met een linkerventrikel ejectiefractie < 40%, patiënten met een matige nierinsufficiëntie.

Verder werd ook een verhoogd risico op myocardinfarct waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met dabigatran ook clopidogrel of acetylsalicylzuur plus clopidogrel gebruikten[1,3,26]. Sommige auteurs menen dat deze toename in myocardinfarcten ten opzichte van warfarine eerder te wijten zou zijn aan een beschermend effect van warfarine dan aan een schadelijk effect van dabigatran[5,27]. Of het gebruik van dabigatran werkelijk geassocieerd is aan een verhoogd risico op myocardinfarct blijft tot op vandaag onduidelijk.

Aanbevelingen voor de huisarts

Bij de start van de therapie:

- ⇨ Informeer de patiënt over de belangrijkste en frequentste bijwerkingen van dabigatran. In volgorde van frequentie:
  - bloedingen,
  - dyspepsie,
  - verhoogde kans op myocardinfarct (beperkte evidence).

Tijdens de opvolging: het al dan niet optreden van bijwerkingen is een op te volgen item weerhouden voor de opvolgfiche (zie pagina 31)

- ⇨ Zijn er (klinische) tekenen van bloeding: onverklaarbare vermoeidheid, bleek uitzicht, spontane hematomen, bloedend tandvlees, epistaxis, melena, hematurie, …?
  - ⇨ Bij aanwezigheid van bloeding:
    1. Stop dabigatran.
    2. Verwijs naar de 2e-lijn gezien het gebrek aan een antidotum.
- ⇨ Zijn er symptomen van dyspepsie: (hoog)-abdominale pijn, abdominale last of dyspepsie?
  - ⇨ Indien dyspepsie: start PPI, evalueer klachten tijdens het volgende opvolgconsult:
    - ⇨ Bij verdwijnen van de klachten: geef levenslang een PPI.
    - ⇨ Bij persisterende klachten: overleg met de 2e-lijn, overweeg switch naar een VKA.
- ⇨ Overweeg overleg met de 2e-lijn omtrent eventuele stopzetting van dabigatran indien er zich tijdens de behandeling een myocardinfarct zou voordoen, dit gezien de onzekere relatie tussen een therapie met dabigatran en het optreden van myocardinfarcten.

Planning van de opvolgconsulten

In tegenstelling tot een behandeling met een VKA is er bij het gebruik van dabigatran geen noodzaak van gestandaardiseerde INR controles. De frequentie van controleafspraken bij patiënten behandeld met dabigatran is zeer individueel en hangt af van de comorbiditeit, comedicatie, eventuele voorafgaande behandeling met een VKA, leeftijd en de mate van zelfredzaamheid. Consensus onder experts stelt dat een eerste controle moet plaatsvinden 3 tot 6 maanden na de start van de therapie. In de regel moeten deze patiënten 2x/jaar op controle komen. Bij ouderen (≥ 75j) of patiënten met enige vorm van nierinsufficiëntie wordt deze controlefrequentie beter opgevoerd tot 4x/jaar (1x/kwartaal)[12].

<u>Aanbevelingen voor de huisarts</u>

De huisarts is verantwoordelijk voor het tijdig inplannen van de opvolgconsulten.

In onze praktijk gelden volgende afspraken:

- ⇨ Plan zesmaandelijks een opvolgconsult voor evaluatie van de nierfunctie (1e maal te plannen ± 6 maanden na de start van de therapie, nadien zesmaandelijks te herhalen).
- ⇨ Plan jaarlijks een opvolgconsult voor verlenging van de terugbetaling en evaluatie van het bloedings- en trombo-embolisch risico (1e maal te plannen ± 9 maanden na de start van de therapie gezien een eerste machtiging tot terugbetaling maar recht geeft op 9 maanden therapie, nadien jaarlijks te herhalen). Plan dit consult telkens 2 tot 3 weken voor de vervaldatum van de machtiging tot terugbetaling zodat de patiënt tijd genoeg heeft om een nieuwe machtiging te verkrijgen voor de oude dreigt te vervallen.
- ⇨ Maak zo snel mogelijk telefonisch een nieuwe afspraak indien de patiënt niet opdaagt.

In de regel betekent dit dat een patiënt behandeld met dabigatran, indien er zich geen majeur incident heeft voorgedaan (CVA, TIA,…), driemaal per jaar bij ons op controle komt (voorbeeld planning zie bijlage 5, pagina 49). Het spreekt voor zich dat ook de andere items uit de fiche tijdens deze opvolgconsulten geëvalueerd en waar nodig aangepast moeten worden.

Opvolgfiche

In de opvolgfiche worden enkel de consultaties opgenomen die hoofdzakelijk gerelateerd zijn aan dabigatran. Een blanco voorbeeld van deze opvolgfiche kan men hieronder (tabel 3, pagina 31) terugvinden.

<u>Tabel 3:</u> Opvolgfiche dabigatran

Naam Patiënt: Geboortedatum: Tel/Gsm-nummer:
Geslacht: Huidige leeftijd:

Consultplanning / **Op te volgen items**	A **Startconsult** <u>Startdatum therapie:</u> ../../..	B **Opvolgconsult 1** **Evaluatie nierfunctie:** ../../..	C **Opvolgconsult 2** **Verlenging terugbetaling en evaluatie bloedings- en trombo-embolisch risico** ../../..
1. Vervaldatum machtiging tot terugbetaling	../../..		
Nierfunctie 2. Gewicht // Serumcreatinine	Gewicht: .. Kg | Serumcreatinine = .. mg/dl		
Nierfunctie volgens de Cockroft & Gault formule http://www.nephron.com/cgi-bin/CGSIdefault.cgi	eGFR = … ml/min		
Afgesproken datum voor het eerstvolgende opvolgconsult voor evaluatie van de nierfunctie	../../..		
Bloedings- en trombo-embolisch risico 3. HAS-BLED score	.. punten Dit is een laag/hoog risico		
4. $CHADS_2$ score	.. punten Dit is een laag/hoog risico		
Afgesproken datum voor het eerstvolgende opvolgconsult voor verlenging van de terugbetaling en evaluatie van het bloedings- en trombo-embolisch risico	../../..		
Interacties met comedicatie en pathologie 5. Interacties met comedicatie	• ….. • …..		
6. Voorgeschiedenis, symptomen van gastritis-oesofagitis, gastro-intestinale reflux	Ja / Neen		
7. **Actuele dosis + verantwoording eventuele wijziging:**	**2x110- of 2x150mg/dag**		
8. Therapie-educatie bij start ontvangen	Ja / Neen		
Waarschuwingskaart meegegeven	Ja / Neen		
Evaluatie therapietrouw			
9. Bijwerkingen (bloedingen, …..)	Ja / Neen		
Zo ja, welke?	.....		
10. Gebruik PPI/H_2-antihistaminicum	Ja / Neen		
Reden gebruik	……		

INTEGRATIE VAN DE DABIGATRAN-OPVOLGING

In onze huisartsenpraktijk is overeengekomen te werken met een elektronische opvolgfiche (zie pagina 31). Deze biedt een overzicht van alle items die bij de start en tijdens elk opvolgconsult aan bod moeten komen. Idealiter wordt deze opvolgfiche geïntegreerd in het EMD. Bij gebrek aan een gehomologeerd EMD is dergelijke rechtstreekse integratie in onze praktijk onmogelijk. Daarom maken we gebruik van een 'externe' elektronische database (naam: 'opvolgfiches_ Pradaxa') die vanuit de server gepusht wordt naar het bureaublad van alle computers in onze huisartsenpraktijk zodat elke huisarts deze van op zijn/haar computer kan raadplegen. Indien een arts een wijziging aanbrengt in deze map op zijn/haar bureaublad wordt dit op de andere computers via de server automatisch gesynchroniseerd (4x/dag). In deze map komen alle opvolgfiches terecht van patiënten in de praktijk die dabigatran nemen. De documentnaam van een opvolgfiche bestaat uit het volgende format: Naam_Voornaam (van de patiënt). Alle fiches in de map worden alfabetisch gerangschikt op naam zodat men de fiche die men nodig heeft steeds snel kan terugvinden. Als een arts in de praktijk het EMD opent van een patiënt die dabigatran neemt, zal hij/zij onmiddellijk een verwijzing krijgen naar de database met opvolgfiches. Dit als geheugensteuntje om bij dergelijke patiënten de opvolgfiche niet uit het oog te verliezen.

In de map met opvolgfiches zullen ook een aantal submappen met handige tools voor de opvolging worden ondergebracht. Een overzicht van deze submappen en hun inhoud:

- Submap 1: Handleiding opvolgfiche (zie pagina 33-35).
- Submap 2: Aanbevelingen voor planning van de opvolgconsulten (zie pagina 30).
- Submap 3: Tools voor het bepalen van de dosis dabigatran:
    - ⇨ beslisboom voor dosisbepaling (zie figuur 1, pagina 16),
    - ⇨ overzicht van de huisartsrelevante factoren die de kans op bloeding verhogen (zie tabel 1, pagina 15).
    - ⇨ HAS-BLED en $CHADS_2$ scoresystemen (zie bijlage 3, pagina 46).
- Submap 4: Aanbevelingen bij de verschillende gekende interacties met dabigatran (zie tabel 2, pagina 22).
- Submap 5: Waarschuwingskaart voor Pradaxa® (zie bijlage 4, pagina 47-48).
- Submap 6: Aanbevelingen bij de meest frequente bijwerkingen (zie pagina 29).

Handleiding opvolgfiche

De kolom met de startgegevens (kolom A) dient bij de start van de therapie volledig ingevuld te worden zodat het nadien tijdens de opvolgconsulten (vanaf kolom B, planning zie submap 2) mogelijk is om de verschillende items, waar nodig, te evalueren. Indien een item niet wijzigt, kan men de informatie overnemen van het vorig opvolgconsult.

Item 1: Vervaldatum machtiging tot terugbetaling

- Noteer de vervaldatum van de eerste machtiging (deze staat vermeld op het attest van machtiging van de adviserend geneesheer) in de startkolom van de opvolgfiche.
- Tijdens de opvolgconsulten voor verlenging van de terugbetaling en evaluatie van het bloedings- en trombo-embolisch risico:
    - ⇨ Geef een aanvraag tot verlenging mee met de patiënt.
    - ⇨ Noteer bij verkrijgen van het nieuwe attest van machtiging de volgende vervaldatum in de opvolgfiche.

Item 2: Nierfunctie

Bij de start van de therapie:

- Bereken de nierfunctie aan de hand van de Cockroft & Gault formule op basis van leeftijd, gewicht, geslacht en concentratie van het serumcreatinine (prik bloed indien niet recent bepaald): (140 – leeftijd [in jaren]) x gewicht [in kg] (x 0.85 indien vrouw)/ 72 x serumcreatinine [in mg/dl]. Link naar online calculator voorzien in de fiche. Noteer dit in de startkolom van de opvolgfiche.
- Na berekenen van de nierfunctie, startdosis dabigatran bepalen en doorgeven aan de patiënt (patiënt dient u hiervoor zelf op te bellen).
- Spreek een datum af voor de volgende evaluatie van de nierfunctie, noteer deze in de startkolom.

Tijdens de opvolgconsulten voor evaluatie van de nierfunctie:

- Bepaal de concentratie van het serumcreatinine, herbereken de nierfunctie en noteer deze in de opvolgfiche.
- Spreek een nieuwe datum af voor de volgende evaluatie van de nierfunctie en noteer deze in de opvolgfiche.

Item 3 / 4: Bloedings- en trombo-embolisch risico

Bij de start van de therapie:

- Bereken en noteer de HAS-BLED en de $CHADS_2$ score in de startkolom. Evalueer of het om eerder lage dan wel hoge risicoscores gaat (tools zie submap 3).
- Spreek een datum af voor de volgende verlenging van de terugbetaling en evaluatie van het bloedings- en trombo-embolisch risico en noteer deze in de opvolgfiche.

Tijdens de opvolgconsulten voor verlenging van de terugbetaling en evaluatie van het bloedings- en trombo-embolisch risico:

- Herbereken de HAS-BLED en de $CHADS_2$ score, evalueer of het om eerder lage dan wel hoge risicoscores gaat en noteer dit in de opvolgfiche.
- Spreek een nieuwe datum af voor de volgende verlenging van de terugbetaling en evaluatie van het bloedings- en trombo-embolisch risico en noteer deze in de opvolgfiche.

Item 5: Interacties met comedicatie

Maak bij de start een oplijsting in de startkolom van de medicaties van de patiënt die interactie geven met dabigatran, neem de gepaste maatregelen (zie submap 4) en hou de wijzigingen bij.

Item 6: Voorgeschiedenis of symptomen van gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux

Bij de start van de therapie:

- Voorgeschiedenis of huidige symptomen van gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux bij de patiënt navragen en noteren in de startkolom (afhankelijk van de situatie: Ja / neen).

Tijdens elk opvolgconsult:

- Steeds vragen naar symptomen van gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux.
    - ⇨ Bij wijzigingen, informatie in de opvolgfiche aanpassen.

Item 7: Actuele dosis + verantwoording eventuele wijziging

Evalueer tijdens elk opvolgconsult de dosis (tools zie submap 3). Noteer de actuele dosis en de reden voor een eventuele wijziging in de opvolgfiche.

Item 8: Therapie-educatie, waarschuwingskaart en evalueren van de therapietrouw

Bij de start van de therapie:

- Geef therapie-educatie en geef de ingevulde waarschuwingskaart mee met de patiënt (zie submap 5).
- Vermeld in de startkolom of dit gebeurd is (Ja / Neen, zou steeds ja moeten zijn!).

Tijdens elk opvolgconsult:

- Evalueer of er therapie-educatie is gegeven en of de waarschuwingskaart is meegegeven. Indien dit niet het geval is, dient dit alsnog meteen te gebeuren. Pas de opvolgfiche aan.
- Evalueer de therapietrouw: vragen naar frequentie van vergeten en/of dubbel ingenomen dosissen dabigatran (vink item af indien dit gebeurd is).
    - ⇨ Indien nodig: herhaal therapie-educatie of overweeg switch naar een VKA.

Item 9: Optreden van bijwerkingen (bloedingen, dyspepsie, myocardinfarcten)

Bij de start van de therapie:

- Informeer de patiënt omtrent de meest frequente bijwerkingen.

Tijdens elk opvolgconsult:

- Noteer in de fiche of er bijwerkingen zijn opgetreden (Ja / Neen) en zo ja welke?
- Neem de gepaste maatregelen bij het optreden van bijwerkingen (zie submap 6).

Item 10: Gebruik PPI/H_2-antihistaminicum + reden gebruik

Gebruik van een maagzuursecretie-inhibitor kan wijzen op een behandelde gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux wat belangrijk kan zijn voor het bepalen van de dosis dabigatran. Zorg steeds voor behandeling met een PPI bij ouderen (≥ 75j), bij gelijktijdig gebruik van ASA, clopidogrel of een NSAID, bij symptomen van gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux of bij optreden van dabigatran gerelateerde dyspepsie.

Bij de start van de therapie:

- Noteer in de startkolom of de patiënt een PPI of H_2-antihistaminicum gebruikt (Ja / Neen). Indien ja: noteer de reden voor gebruik.

Tijdens elk opvolgconsult:

- Evalueer het gebruik van een PPI of H_2-antihistaminicum, pas zo nodig de opvolgfiche aan.

TOETSEN OP HAALBAARHEID VAN DE PRAKTIJKRICHTLIJN MET OPVOLGFICHE

In de periode 01.12.12 tot en met 31.03.13 kwamen twee patiënten in aanmerking voor mijn praktijkproject. Het betrof een 84-jarige (rusthuis setting) en een 78-jarige man (ambulante setting) waarbij ik de opvolgfiche heb ingevuld. De startgegevens konden reeds aangevuld worden (voorbeeld zie bijlage 5, pagina 49). De 78-jarige patiënt werd echter 2 maanden na de start van de therapie door de specialist overgeschakeld naar een VKA wegens persisterende dyspepsie en dit ondanks gebruik van een PPI. Het feit dat slechts twee patiënten konden weerhouden worden voor mijn project wijten we aan drie oorzaken:

1. In onze huisartsenpraktijk werd op voorhand afgesproken om niet zelf een nieuw oraal anticoagulans op te starten maar deze beslissing aan de specialist over te laten.
2. In het begin van het praktijkproject hebben de meeste specialisten waar wij mee samenwerken eerder een afwachtende houding aangenomen ten opzichte van de NOAC waardoor deze slechts in beperkte mate werden opgestart.
3. De laatste maanden hebben we opgemerkt dat indien er toch een nieuw oraal anticoagulans werd opgestart door de specialist er in de regio, om een tot op heden voor ons onbekende reden, eerder werd gekozen voor rivaroxaban dan voor dabigatran. Momenteel hebben we in de praktijk 5 patiënten op rivaroxaban ten opzichte van 1 op dabigatran.

Deze laatste vaststelling heeft gevolgen voor onze toekomstplannen. Indien er in de regio eerder rivaroxaban dan dabigatran wordt opgestart door de specialisten is het wenselijk de praktijkrichtlijn en de opvolgfiche op basis van de literatuur aan te passen zodat deze ook bruikbaar wordt voor de opvolging van rivaroxaban.

Onze beperkte ervaringen met het invullen van deze fiches zijn de volgende:

- Goede houvast voor de opvolging van patiënten behandeld met dabigatran.
- Steeds elektronisch beschikbaar en snel oproepbaar.
- Biedt wat gemoedsrust bij gebrek aan routinematige INR bepalingen.
- De Cockroft & Gault formule is niet altijd voorhanden en zelf invullen is tijdrovend.
- Het bepalen van het bloedings- (HAS-BLED) en trombo-embolisch risico ($CHADS_2$) vraagt wat werk en is tijdrovend, zeker als dit niet in de ontslagbrief van de specialist terug te vinden is.
- Bij gebrek aan een degelijke patiëntenfolder is het geven van informatie aan patiënten tijdrovend.
- De waarschuwingskaart voor Pradaxa® is echt niet handig.
- Duurtijd van één consult bedraagt ± 15 minuten indien men over een goed ingevuld EMD beschikt.
- Handleiding lezen is noodzakelijk om correct en uniform gebruik te garanderen.
- Geen integratie in het EMD mogelijk met het huidige programma.
- Nog wat twijfel over de onderbouwing (beperkte evidence, voornamelijk gebaseerd op één enkele RCT en consensus onder experts).

TOEKOMSTPLAN VOOR BLIJVENDE PRAKTIJKVERANDERINGEN

Dit is de volgende stap in de cirkel van de kwaliteitsverbetering.

Volgende aanpassingen zijn nodig (projectplan):

- Opvolgfiche aanpassen zodat ze ook bruikbaar wordt voor de opvolging van rivaroxaban.
- De opvolgfiche moet samen met de handleiding op een dubbele A4 gebracht worden met een aangename lay-out, die uitnodigt om in te vullen.
- We zoeken naar één kaartjessysteem welke de patiënt bij zich kan houden en waarop genoteerd staat welke bloedverdunner hij/zij neemt, hetzij een VKA, hetzij een nieuw oraal anticoagulans.
- Afspraken maken met de specialisten of zij de HAS-BLED en de $CHADS_2$ score meegeven bij het opstarten van een nieuw oraal anticoagulans.
- Voor het berekenen van de nierfunctie aan de hand van de Cockroft & Gault formule moet uitgemaakt worden of we dit zelf gaan doen of hierover afspraken maken met het labo om dit te doen. Indien we dit zelf doen, moeten we in ons EMD beschikken over een in te vullen formule of andere IT-toepassing.
- Overleg binnen de praktijk en met de lokale specialisten of we ons voor het berekenen van de nierfunctie gaan baseren op de MDRD- (Modification of Diet in Renal Disease) of de Cockroft & Gault formule.
- Aanschaffen van een goed gehomologeerd EMD (aankoop Medidoc is ondertussen een feit).
- Op termijn kan, in samenwerking met de softwareproducent, de mogelijkheid tot integratie van de opvolgfiches voor dabigatran en rivaroxaban in het aangekochte pakket bekeken worden. Hierbij is het wenselijk dat de leeftijd, nierfunctie, inter-agerende medicatie en aandoeningen, HAS-BLED en $CHADS_2$ score en het bepalen van de juiste dosis dabigatran automatisch gegenereerd worden. Eventueel kan hieraan ook een printfunctie voor medicatie, patiëntenfolder en Bf-attest gekoppeld worden. Hier zal zonder twijfel een extra kostenplaatje aan vasthangen.
- Nieuwe evoluties met betrekking tot gebruik van de NOAC bij VKF proberen bijhouden, opvolgfiches aanpassen waar nodig.

REFLECTIE OVER HET PRAKTIJKPROJECT

Het gebrek aan evidence bleek een heikel punt doorheen het hele praktijkproject. Onze aanbevelingen zijn slechts een beknopte synthese van de huidige beschikbare Europese aanbevelingen en consensus en mogen dus niet als de 'gouden standaard' voor de huisarts worden beschouwd. Het feit dat onze praktijk niet beschikt over een gehomologeerd EMD heeft de integratie van de praktijkrichtlijn en de opvolgfiche in de praktijkvoering sterk gehinderd. Gezien de fiches extern van het huidige EMD moeten bewaard worden, gaat een belangrijke kans verloren om sommige items (bv nierfunctie, HAS-BLED-, $CHADS_2$ score,…) in de fiche automatisch te genereren via ingebouwde softwareapplicaties. Dit maakt het invullen van de fiches momenteel nog veel te ingewikkeld en bijgevolg ook te tijdrovend. Met de aankoop van Medidoc door de praktijk kan op dit punt, naar de toekomst toe, in samenwerking met de softwareproducent, nog heel wat verwezenlijkt worden. Niettegenstaande deze tekortkomingen werd de praktijkrichtlijn inclusief de opvolgfiche goed onthaald bij de collega's gezien zij ons de kennis en de mogelijkheid gegeven hebben patiënten behandeld met dabigatran zo goed mogelijk op te volgen. Dit is zeker een meerwaarde voor de praktijk. De gemoedsrust en de houvast die de fiche kan bieden tijdens de opvolging van patiënten behandeld met dabigatran mag ons echter geen vals gevoel van veiligheid geven. Waakzaamheid blijft geboden bij een therapie met dabigatran. Naast dabigatran kent nu ook rivaroxaban ogenschijnlijk een belangrijke opmars in onze praktijk waardoor het wenselijk is om de praktijkrichtlijn en de opvolgfiche ook bruikbaar te maken voor de opvolging van rivaroxaban. Het is mogelijk dat de huisarts naar de toekomst toe steeds meer in contact zal komen met patiënten met VKF die met één van deze NOAC behandeld worden. Daarom is het belangrijk een duidelijk plan te hebben voor de opvolging en begeleiding van deze patiënten en blijven nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot gebruik van NOAC bij VKF op te volgen.

REFERENTIES:

1. EMA fiche dabigatran etexilaat (Pradaxa®). Website link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf (laatst geraadpleegd op 01.04.13).

2. EMA fiche rivaroxaban (Xarelto®). Website link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf (laatst geraadpleegd op 01.12.12).

3. Conelly SJ, Esekowitz MD, Yusuf S, et al. For the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.

4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. For the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med;365:883-91.

5. Geen auteurs bekend. The use of dabigatran in general practice: a cautious approach is recommended. BPJ. 2012;38:10-27.

6. AHQR – Agency for Healthcare Research + Quality. Antithrombotic therapy supplement. Institute for Clinical Systems Improvement. NGC:008501. (Guideline Clearing Report). Website link: http://www.guideline.gov/content.aspx?id=32824 (laatst geraadpleegd op 6 december 2012).

7. Camm JA, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2010;31:2369-429.

8. Camm JA, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2012;33:2719-47.

9. Wann LS, Curtis BA, Ellenbogen AK, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran). Journal of the American College of Cardiology. 2011;11:1330-37.

10. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rythm control. Canadian Journal of Cardiology. 2012;28:125-36.

11. Geen auteurs bekend. National Institute for Health and Clinical Excellence: Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Published March 2012.

12. Ferreira J, Ferreira D, Viana-Baptista M, et al. Dabigatran for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: Answers to challenging "real-world" questions. Thrombosis, 2012;Published online. Website link: http://www.hindawi.com/journals/thromb/2012/867121/ (laatst geraadpleegd op 01.11.12)

13. Huisman MV, Lip GYH, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke preventing in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. Thromb Haemost 2010;107:838-47.

14. Crowther MA, Schulman S. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. Blood. 2012;119:3016-23.

15. Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2011;106:868-76.

16. Bellamy L, Rosencher N, Eriksson B. Adherence to a new oral anticoagulant treatment prescription: dabigatran etexilate. Patient Preference and Adherence. 2009;3:173-77.

17. Spinler S.: The Pharmacology and Therapeutic Use of Dabigatran Etexilate. J Clin Pharmacol Published online 31 jan. 2012. Website link: http://jcp.sagepub.com/content/early/2012/01/30/0091270011432169.full.pdf+html (laatst geraadpleegd op 01.11.12).

18. Publicaties in de folia van het BCFI betreffende de NOAC: Website links: http://www.bcfi.be/search/search.cfm?zone=F&zoekterm=dabigatran & http://www.bcfi.be/search/search.cfm?zone=F&zoekterm=rivaroxaban (laatst geraadpleegd 01.02.13).

19. Consensusvergadering RIZIV: Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg. 10 mei 2012.

20. Bf attesten voor Pradaxa 110- en 150mg. Website link: http://mediwacht.be/MDWonline/Publiek/BFattesten.aspx (laatst geraadpleegd 01.02.13).

21. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options—why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. N Engl J Med. 2011;364(19):1788-90.

22. Jungbauer L, Dobias C, Stollberger C, et al. The frequency of prescription of P-glycoprotein-affecting drugs in atrial fibrillation. J Thromb Haemost. 2010;8(9):2069-70.

23. Geen auteurs bekend. Do SSRI's cause gastrointestinal bleeding? Drug Ther Bull. 2004 Mar;42(3):17-18.

24. Van Onzevoort HA. Therapietrouw. Gebu 2012;46: 49-55.

25. Pradaxa® Samenvatting van de productkenmerken. Boehringer Ingelheim, versie mei 2012.

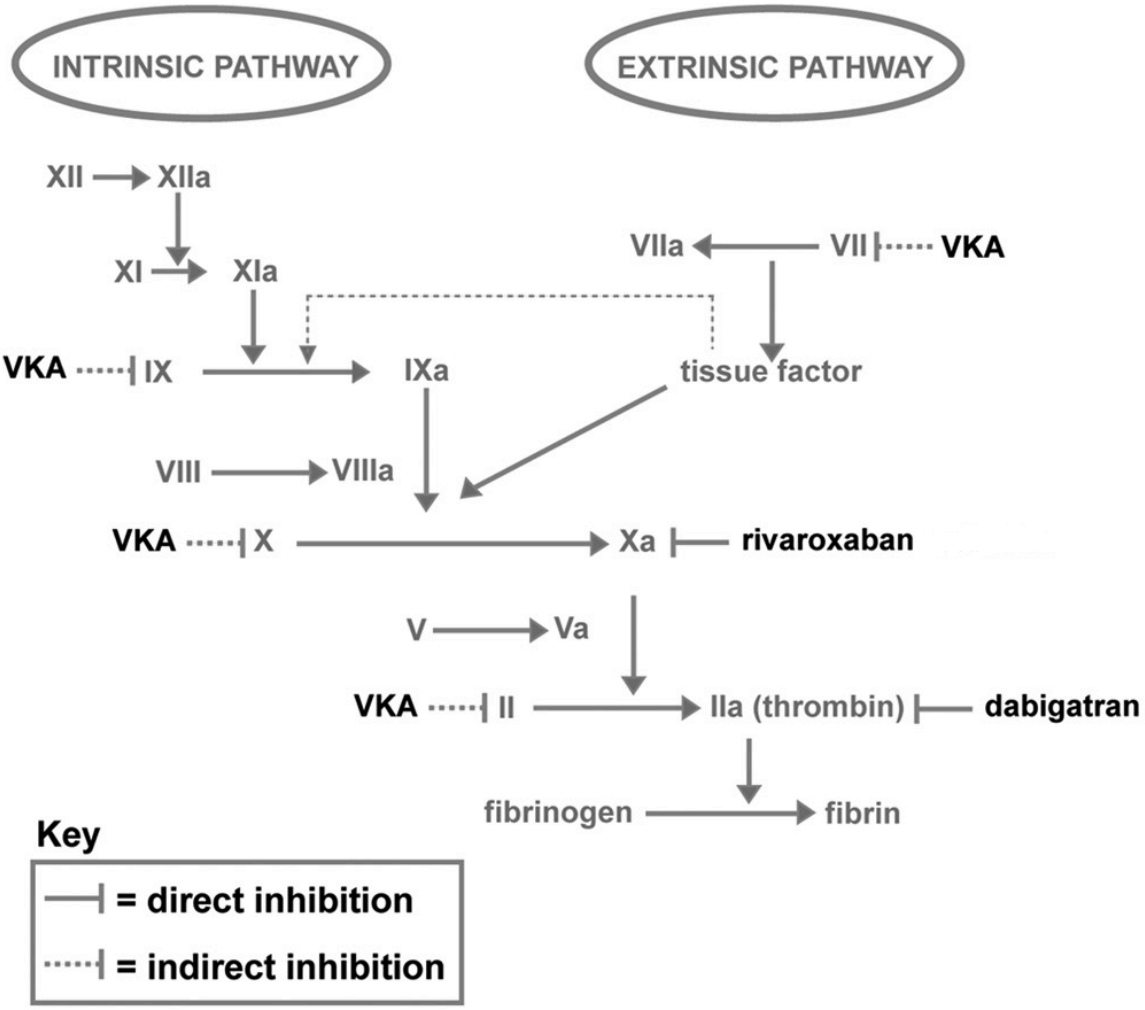
26. Conelly SJ, Esekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. N Engl J Med 2010;363:1875-76.

27. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? Am J Med 2010;123:785-9.

28. Kumar P, Clark M, et al. ; Haemostasis and thrombosis in Internal Medicine. Elsevier Saunder, 6e editie, 2005; pp 466-82.

BIJLAGEN

Bijlage 1: Werkingsmechanismen (N)OAC



Overzicht van de stollingscascade (intrinsieke, extrinsieke en gemeenschappelijke pathways) met de inwerkingspunten van de VKA en de NOAC: rivaroxaban en dabigatran[17]

Vit K antagonisten:

Warfarine (Marevan®), acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) zijn competitieve Vit K antagonisten. Synthese van volgende stollingsfactoren is vitamine K afhankelijk: F II, F VII, F IX en F X. Daling van de plasmaspiegels van deze vitamine K afhankelijke stollingsfactoren veroorzaken tekorten ervan in elk van de drie stollingspathways waardoor er minder makkelijk klonters zullen aangemaakt worden[28].

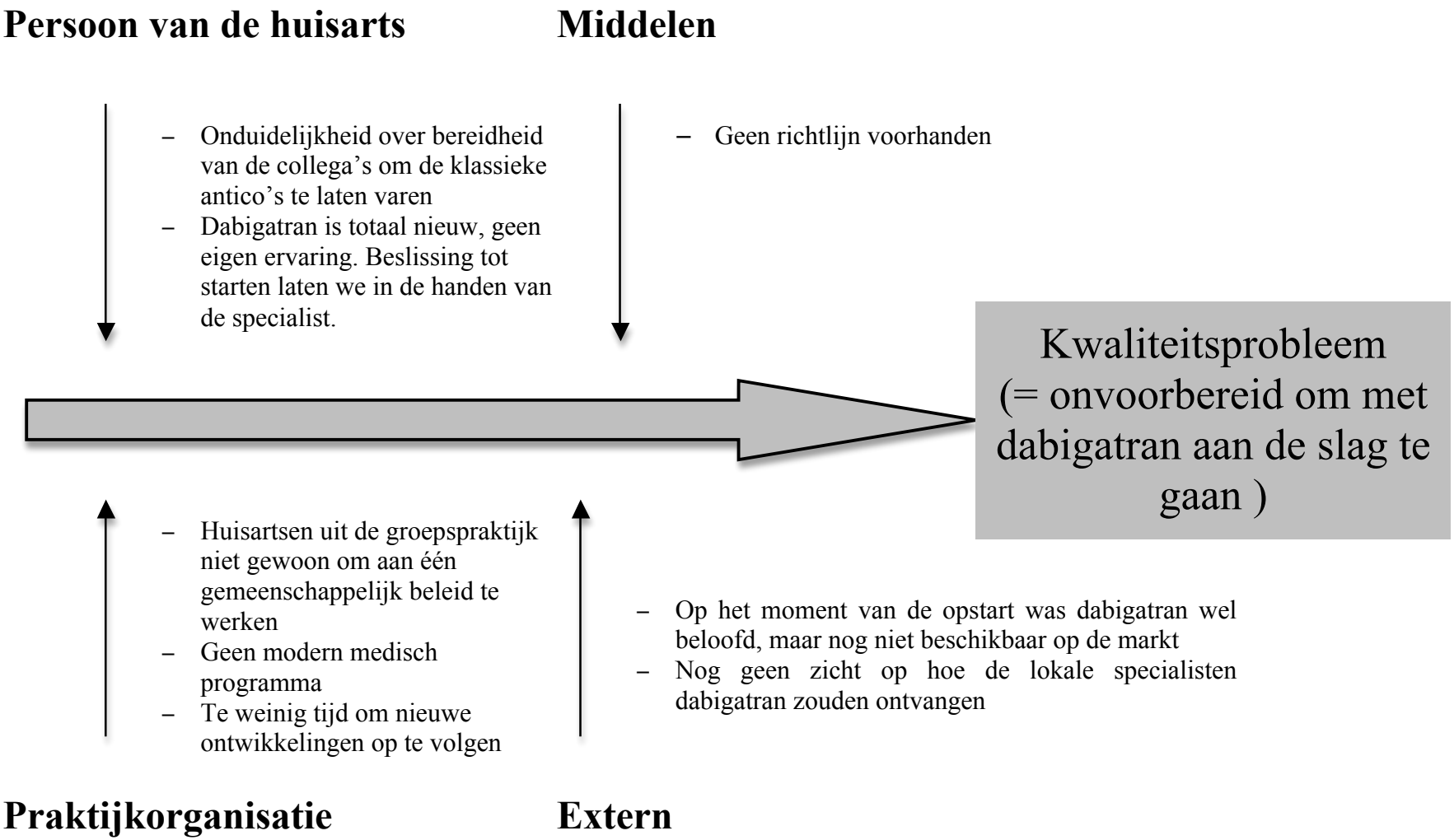
Nieuwe orale anticoagulantia voor gebruik bij VKF:

1) Dabigatran etexilaat (Pradaxa®) is een prodrug zonder farmacologische activiteit. Na orale inname wordt dabigatran etexilaat snel geabsorbeerd en door een esterase-gekatalyseerde hydrolyse in het plasma en de lever omgezet tot dabigatran. Deze molecule is een krachtige, competitieve, reversibele, directe trombine (F IIa) inhibitor. Aangezien trombine fibrinogeen (F I) naar fibrine (F Ia) omzet tijdens de stollingscascade, voorkomt inhibitie van voorgaande stollingsfactor de vorming van klonters. Dabigatran inhibeert eveneens vrij trombine, fibrine-gebonden trombine en trombine-geïnduceerde plaatjesaggregatie[1].

2) Rivaroxaban (Xarelto®) is een orale, hoog selectieve directe inhibitor van factor Xa. Inhibitie van factor Xa onderbreekt zowel de extrinsieke als de intrinsieke pathway in de stollingscascade waardoor de vorming van zowel trombine (F IIa) als klonters wordt gestopt. F IIa (trombine) wordt niet geïnhibeerd door rivaroxaban waardoor geen effect op de bloedplaatjes kon worden aangetoond[2].

Bijlage 2: Visgraatdiagram

Oorzaken zoeken van het vastgestelde kwaliteitsprobleem met visgraatdiagram



Bijlage 3: HAS-BLED- en $CHADS_2$ score

1. HAS-BLED score ter evaluatie van het bloedingsrisico bij VKF-patiënten onder (N)OAC[7]

Letter	Klinische risicofactor[a]	Punten per risicofactor
H	Hypertensie	1
A	Abnormale lever en/of nierfunctie (1punt elk)	1 of 2
S	Stroke = CVA	1
B	Bloeding	1
L	Labiele INR's	1
E	Elderly = ouderen > 65j	1
D	Drugs of alcohol	1 of 2
Maximum score		9 punten

Legende: [a] Hypertensie: systolische bloeddruk van > 160 mmHg; Abnormale nierfunctie: serumcreatinine > 2.26 mg/dl; Abnormale leverfunctie: chronische leverziekte (bv. cirrose) of biochemisch bewijs van een significante achteruitgang in leverfunctie (bv. Bilirubine > 2 de referentiewaarden met aspartaat/alanine aminotransferase AST /ALT of alkalisch fosfatase (AF) > 3 de referentiewaarden; Bloeding: voorgeschiedenis van bloeding(en) en/of een voorbeschiktheid voor bloedingen (bv. anemie, bloedingsdiathese…); Labiele INR's: onstabiele/hoge INR waarden of een TTR (time in therapeutic range) < 60%; Drugs of alcohol: gelijktijdig gebruik van farmaca zoals NSAID's, anti-aggregantia, drugs of alcoholmisbruik

Een HAS-BLED score van ≥ 3 is geassocieerd met een hoog bloedingsrisico.

2. $CHADS_2$ score ter evaluatie van het risico op trombo-embolieën bij VKF-patiënten[7]

Risicofactor	Score
Congestief hartfalen/ Linkerventrikel dysfunctie	1
Hypertensie (RR > 140/90) of antihypertensiva	1
Leeftijd ≥ 75j	1
Diabetes mellitus	1
Voorgeschiedenis van CVA/TIA/Trombo-embolie	2
Maximum score	**6**

Een score van 0 geeft aan dat er een laag risico op trombo-embolie is, een score van 1 komt overeen met een middelmatig risico terwijl een score van ≥ 2 overeenkomt met een hoog risico.

Bijlage 4: Waarschuwingskaart Pradaxa®

PRADAXA® (RMA VERSIE: 05/2012)

WAARSCHUWINGSKAART VOOR DE PATIËNT

De patiënt moet deze kaart altijd bij zich hebben (bv. portefeuille) en deze tonen aan elke arts/apotheker of zorgverlener!

	Dagelijkse dosis	Gebruik: in … inname(s) per dag
PRADAXA® ……. mg	**…… mg**	**……. capsule …….. x dag**

Pradaxa kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel met water worden ingeslikt.

⚠ De patiënten moet worden geïnstrueerd om:
- de capsules niet te openen
- de capsules niet te kauwen
- de korrels niet uit de capsules te halen

omdat dit het risico op bloeding kan verhogen.

Informatie over de patiënt (in te vullen door de arts)

Naam van de patiënt: ……

Geboortedatum: ……../……./……

Indicatie van anticoagulatie: ***(de niet van toepassing zijnde indicatie schrappen)***

- primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen **(VTE)** bij volwassen patiënten die electief een totale heup- of knievervangende operatie hebben ondergaan.
- preventie van cerebrovasculair accident (**CVA)** en systemische embolie **(SE)** bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren.

TEST: Resultaat van de creatinineklaring	
CrCl …….. ml/min	**op datum van ……/……/……**

De nierfunctie (berekening van de creatinineklaring) moet worden bepaald:
- voor het opstarten van de behandeling: bij alle patiënten!
- tijdens de behandeling:
  - als de nierfunctie afneemt of verslechtert
  - minstens 1x/jaar bij 75-plussers
  - of bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Gegevens van de voorschrijvende arts

Naam:……

Adres:……

Bereikbaar op het nummer: ……

(indien niet bereikbaar: contact opnemen met ……)

Voor meer informatie:

• SCS Boehringer Ingelheim Comm.V.: 02/773.33.33
• medinfo.belux@boehringer-ingelheim.com

Boehringer Ingelheim

Informatie voor de beoefenaars van de gezondheidszorg*

- PRADAXA® (dabigatran etexilaat) is een oraal anticoagulans dat via de directe remming van trombine werkt en dat vooral via de nieren wordt uitgescheiden.
- ⚠ PRADAXA® moet worden STOPGEZETvóór een operatie of andere invasieve procedure (zie de SPK voor meer details).
- Aangezien PRADAXA® voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden. PRADAXA® kan worden gedialyseerd maar er is weinig klinische ervaring (er bestaat geen specifiek antidotum voor dabigatran; voor meer details en advies over de reversibiliteit van het antistollingseffect van PRADAXA® (zie rubriek 4.9 van de SPK of rubriek 8 van de richtlijnen voor voorschrijvers).
- ⚠ Bij ernstige bloedingen dient de behandeling met PRADAXA® onmiddellijk te worden STOPGEZET (**en moet de oorzaak van de bloeding worden achterhaald)**

** arts, apotheker, verpleegkundige, kinesist, tandarts, …*

PRADAXA®: informatie voor de patiënten

Volg de instructies van uw arts bij het innemen van PRADAXA®.

- **Hoe werkt het?** PRADAXA® verhindert de vorming van klonters en maakt uw bloed vloeibaarder. Dit kan het risico op bloeding echter verhogen.
- **Wanneer moet u een arts raadplegen?**

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts
(of met het dichtstbijzijnde ziekenhuis)
- **bij overvloedige of langdurige bloeding**
- **bij zwakte, vermoeidheid of uitzonderlijke bleekheid**
- **bij duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarbare zwelling**

Als u een operatie of invasieve procedure moet ondergaan, dient u de arts (tandarts, ...) ervan op de hoogte te brengen dat u PRADAXA® inneemt!

- **WAT ZIJN DE TEKENEN EN SYMPTOMEN VAN BLOEDINGEN** (de **meest voorkomende bijwerkingen**)? Aangezien PRADAXA® inwerkt op het coagulatiesysteem van het bloed zijn de meeste bijwerkingen gerelateerd aan deze werking: "blauwe plek" of bloeding.

De tekenen en symptomen van bloeding kunnen een "blauwe plek" zijn op de huid, zwarte stoelgang, bloed in de urine, neusbloeding, enz. **Als u één van deze bijwerkingen ondervindt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts!** (Opmerking: Deze bloedingen kunnen, onafhankelijk van de plaats, een handicap veroorzaken, een bedreiging vormen voor de vitale prognose en zelfs een fatale afloop kennen. In sommige gevallen zijn deze bloedingen niet zichtbaar.)

- **Het is belangrijk om PRADAXA® precies in te nemen zoals het werd voorgeschreven!**
- Stop niet met het innemen van PRADAXA® zonder eerst uw arts te raadplegen omdat u riskeert een cerebrovasculair accident of andere complicaties te krijgen als gevolg van de vorming van bloedklonters.
- Neem in geval van bloeding contact op met uw arts voordat u eventueel uw inname van PRADAXA® stopzet.

Gebruik PRADAXA® NIET samen met bepaalde geneesmiddelen vermeld in de bijsluiter. Dit kan immers het risico op ernstige bijwerking verhogen en/of de werking van PRADAXA® of van het andere geneesmiddel beïnvloeden (bv. stijging of daling van de concentratie van de stof in het plasma).

Waarschuw uw (behandelende) arts of apotheker dat u PRADAXA® inneemt!
Waarschuw uw arts of apotheker als u nog andere geneesmiddelen gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen zijn waarvoor u geen voorschrift nodig hebt.

Neem nooit PRADAXA®:

- als u allergisch bent voor dabigatran etexilaat, dabigatran, of voor één van de andere bestanddelen in PRADAXA®;
- als u een ernstig verminderde nierwerking hebt;
- als u een overvloedige bloeding hebt;
- als u een ziekte hebt die het risico op ernstige bloeding verhoogt;
- als u gemakkelijk de neiging hebt tot bloeden door een erfelijke oorzaak, het gebruik van een ander geneesmiddel of een onbekende oorzaak;
- als de werking van uw lever ernstig is verminderd of als u een potentieel dodelijke leverziekte hebt;
- als u ketoconazol of itraconazol oraal inneemt, dit zijn geneesmiddelen bestemd om schimmelinfecties te behandelen;
- als u ciclosporine of tacrolimus inneemt, dit zijn geneesmiddelen bestemd om orgaanafstoting na transplantatie te voorkomen;

NIET gebruiken tijdens de zwangerschap behalve indien absoluut noodzakelijk, en een aangepaste anticonceptie gebruiken
(+ BORSTVOEDING moet worden stopgezet tijdens de behandeling met Pradaxa®)

Deze waarschuwingskaart voor de patiënt bevat niet alle informatie; voor volledige informatie: lees aandachtig de bijsluiter (in de verpakking of op www.fagg.be) alvorens PRADAXA® te gebruiken!

Raadpleeg in het bijzonder de rubrieken:
- **Wat moet u weten voordat u PRADAXA® inneemt?**
- **Inname van andere geneesmiddelen**
- **Wat zijn de eventuele bijwerkingen?**

RMA versie: 05/2012

Bijlage 5: Voorbeeld ingevulde opvolgfiche

Naam Patiënt: X Geboortedatum: 20/11/28 Tel/Gsm-nummer: X
Geslacht: M Huidige leeftijd: 84 jaar

Consultplanning / **Op te volgen items**	A **Startconsult** Startdatum therapie: 06/12/12	B **Opvolgconsult 1** **Evaluatie nierfunctie:** 03/05/13	C **Opvolgconsult 2** **Verlenging terugbetaling en evaluatie bloedings- en trombo-embolisch risico** 21/08/13
1. Vervaldatum machtiging tot terugbetaling	06/09/13		
Nierfunctie 2. Gewicht // Serumcreatinine	Gewicht: 87 Kg / Serumcreatinine = 0,9 mg/dl		
Nierfunctie volgens de Cockroft & Gault formule http://www.nephron.com/cgi-bin/CGSIdefault.cgi	eGFR = 75,19 ml/min		
Afgesproken datum voor het eerstvolgende opvolgconsult voor evaluatie van de nierfunctie	03/05/13		
Bloedings- en trombo-embolisch risico 3. HAS-BLED score	3 punten Dit is een hoog risico		
4. $CHADS_2$ score	2 punten Dit is een hoog risico		
Afgesproken datum voor het eerstvolgende opvolgconsult voor verlenging van de terugbetaling en evaluatie van het bloedings- en trombo-embolisch risico	21/08/13		
Interacties met comedicatie en pathologie 5. Interacties met comedicatie	• Serlain 50 mg 1 dd • Omeprazole 40mg 1dd		
6. Voorgeschiedenis, symptomen van gastritis-oesofagitis, gastro-intestinale reflux	Ja		
7. **Actuele dosis + verantwoording eventuele wijziging:**	**2x110 mg/dag cfr leeftijd**		
8. Therapie-educatie bij start ontvangen	Ja		
Waarschuwingskaart meegegeven	Ja		
Evaluatie therapietrouw	-		
9. Bijwerkingen (bloedingen, …..)	-		
Zo ja, welke?	-		
10. Gebruik PPI/H_2-antihistaminicum	Ja		
Reden gebruik	GE-reflux graad B/hoog gastro-intestinaal bloedingsrisico		