Aandachtspunten bij gebruik van nieuwe orale anticoagulantia bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie: opvolgrapport in de huisartspraktijk

Huisarts-in-opleiding: Dr. Cornette Benoît, K.U. Leuven

Promotor: Prof. Dr. Verhamme Peter, K.U. Leuven

Copromotor: Dr. Dujardin Karl, H. Hart Roeselare

ICHO
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Voorwoord/Dankwoord

Graag wil ik ook mijn dank betuigen aan een aantal personen. Zonder hun hulp zou het realiseren van deze scriptie onmogelijk geweest zijn.

Vooreerst mijn dank aan mijn promotor Prof. Dr. Peter Verhamme en copromotor Dr. Karl Dujardin voor hun steun en begeleiding tijdens het verloop van deze studie.

Daarnaast mijn praktijkopleider Dr. Jan Leire voor de vele reflecties rondom voorstellen omtrent mijn scriptie.

Ook m'n dankbetuiging aan alle huisartsen van de Huisartsenkring Jan Yperman en wachtkring Groot-Zonnebeke die hebben deelgenomen aan de vragenlijst.

Tot slot mijn speciale dank aan alle collega-huisartsen die voor mij tijd hebben vrijgemaakt om samen met hen de medische dossiers in te kijken en alle registraties te doen rondom hun VKF-patiënten.

Abstract

Context

De frequentie van voorkamerfibrillatie blijft alsmaar stijgen, met een prevalentie van 1-2 % over de algehele populatie. Tot voor kort werd ter preventie van thrombo-embolische events steeds voor vitamine K-antagonisten gekozen als standaardtherapie. Door de komst van de nieuwe orale anticoagulantia in België (dabigatran, rivaroxaban & apixaban) in kunnen volgens de studies patiënten veiliger worden behandeld. Er is echter nog geen antidotum beschikbaar voor deze nieuwe moleculen in geval van nood en ook echte real-life bijwerkingen worden in de literatuur nauwelijks beschreven.

Onderzoeksvraag

Voldoet de kennis van huisartsen omtrent deze nieuwe orale anticoagulantia wel aan de noden van de patiënt? Kunnen bijwerkingen of complicaties worden verwacht met deze medicatie? Zijn huisartsen voldoende vertrouwd met deze bijwerkingen en weten ze wat te ondernemen bij het optreden ervan?

Methode

Gedurende de periode van 1 jaar werden 81 patiënten onder dabigatran en rivaroxaban uit het patiëntenbestand van 8 huisartsen en 3 HAIO's opgevolgd bij patiënten met niet-valvulaire VKF. Daarnaast werden ook 33 huisartsen ondervraagd ter evaluatie van hun kennis omtrent het gebruik van NOAC voor deze indicatie.

Resultaten

Bij 49 patiënten werden geen problemen geregistreerd met verderzetting van hun therapie. Vijf patiënten slaagden hier ook in, maar met complicaties van voorbijgaande aard. Bij 22 patiënten werd de therapie om diverse redenen gestopt (myocardinfarct, gastro-intestinale complicaties, CVA/stroke, bloedingen, heelkunde,…) Daarnaast werden ook 5 sterfgevallen geregistreerd. Daarnaast is het opvolgen van parameters zoals de nierfunctie, therapietrouw,… met aanpassing van de dosis bij het gebruik van NOAC uitermate belangrijk.

Conclusie

Een nauwe opvolging van NOAC patiënten door de huisarts is dus van primordiaal belang. Zowel de huisarts als patiënt dienen zich voldoende bewust te zijn van de voordelen, maar tevens ook van de gevaren van deze therapie. Een blijvende bijscholing van beide partijen is dan ook van cruciaal belang.

Keywords

Voorkamerfibrillatie, NOAC, dabigatran, rivaroxaban, huisarts, veiligheid.

Inleiding

Algemeen

In de dagelijkse huisartspraktijk is voorkamerfibrillatie (VKF) één van de meest voorkomende cardiale aritmieën. De prevalentie wordt geschat op 1-2% van de algehele populatie met over meer dan 6 miljoen Europeanen[1]. Vele studies (Framingham Heart Study, MayoClinic Data,…[2-4]) tonen aan dat deze proportie van VKF-patiënten nog drastisch zal stijgen in de komende jaren, gezien de toenemende vergrijzing van de bevolking en de verbeterde globale medische zorg.

Patiënten met voorkamerfibrillatie hebben, gezien de ongecoördineerde asynchrone atriale activiteit, een duidelijk verhoogd risico op de vorming van intra-auriculaire thrombi. Ze worden dan ook geassocieerd met verhoogd risico op CVA, thrombo-embolische accidenten, hartfalen, hospitalisaties en overlijden[5-7]. Preventie van deze VKF-gerelateerde complicaties is dus primordiaal.

De introductie van de orale anticoagulantia is hierbij baanbrekend geweest. Per patiënt kan een risicoprofiel worden opgesteld op basis van Europees erkende scoresystemen (ESC) waarbij een afweging wordt gemaakt tussen het risico op thrombo-embolische complicaties ($CHA_{(2)}DS_2$(-VaSc)-score) en het risico op bloeding (HAS-BLED-score)[1,8,9]. Indien hiervoor aanwijzingen zijn kan een oraal anticoagulans worden voorgeschreven.

Tot voor kort werden daarvoor vitamine K antagonisten (acenocoumarol/Sintrom®, fenprocoumon/Marcoumar® en warfarine/Marevan®) aanzien als de steunpijlers ter preventie, met duidelijke risicoreductie op de VKF-gerelateerde comorbiditeiten.

Uit verschillende studies is echter gebleken dat het aanwenden van vitamine-K-antagonisten (VKA) niet steeds zonder gevaar is[10]. Er bestaan vele medicamenteuze en niet-medicamenteuze interacties, ze hebben een lange halfwaardetijd en dienen binnen een strikt therapeutische INR range (International Normalised Ratio) worden gehouden. Daarbij komt dat, ondanks de intensieve monitoring van de coagulatie, om deze INR binnenin de therapeutische range te behouden, deze slechts in ongeveer 64% van de tijd tussen de 2 en 3 ligt, wat op zich het risico op bloeding verhoogt [7,11,12].

Deze beperkingen legden daarom het pad open voor de ontwikkeling van nieuwe moleculen, de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC) met een behoefte naar dezelfde efficaciteit, maar veiliger en gemakkelijker in gebruik.

De nieuwe orale anticoagulantia

Verschillende nieuwe orale anticoagulantia werden ontwikkeld die op bepaalde factoren van de stollingscascade inwerken, namelijk thrombine en factor Xa. Momenteel zijn op de Belgische markt drie nieuwe orale anticoagulantia beschikbaar: Dabigatran etexilaat (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) en Apixaban (Eliquis®). De voordelen van deze nieuwe medicatie ten opzichte van de gekende vitamine K antagonisten bestaan uit: snellere anti coagulerende werking met kleinere halfwaardetijd, eenduidige vaste dosering, minder interacties met andere medicatie, vitamine K-rijke voeding & alcohol,… Daarbij komt ook nog dat het effect van deze medicatie vrijwel goed te voorspellen is, wat routine monitoring overbodig maakt.

Ze vormen geen indicatie ter behandeling van patiënten met reumatisch kleplijden en hartklepprothesen. Volgens de ESC richtlijnen genieten vitamine K antagonisten daar nog steeds te voorkeur[9].

<u>Dabigatran</u>

Dabigatran etexilaat is een prodrug van dabigatran, dat thrombine en dus de vorming van fibrine vanuit fibrinogeen inhibeert. Na inname wordt dabigatran slechts 6-7% biologisch beschikbaar en dit voornamelijk doordat de absorptie in de darm afhankelijk is van een zuur milieu, wat bereikt wordt door middel van tartaarzuur-gecoate-gelules. Dabigatran etexilaat wordt daarbij getransformeerd naar dabigatran door hepatische en plasma esterase-gemedieerde hydrolysis. De piek plasma concentraties worden binnen de 2 à 3u bereikt en excretie van de molecules gebeurt voornamelijk door de nieren (80%). Vandaar dat zijn halfwaardetijd afhankelijk is van de creatinine clearance (CrCl) (12-14u bij normale creatinine clearance, 18u bij 30-50 ml/min en >24u bij creatinine clearance van minder dan 30 ml/min). Voorzichtigheid dient daarom geboden te worden met verhoogde plasma concentraties en dus verhoogd risico op bloeding. Een creatinine clearance van minder dan 30 ml/min vormt een absolute contra-indicatie voor dabigatran. Daarnaast dient ook rekening te houden worden met mogelijke schommelingen in plasmaconcentraties door farmacokinetische interacties (P-glycoproteine & CYP3A4) met andere medicatie zoals bijvoorbeeld verapamil, rifampicine, St-Janskruid, carbamazepine, phenytoine,…[9]

De Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapY (RE-LY studie) onderzocht dan ook de efficaciteit van dit molecule via een vergelijkende prospectieve, gerandomiseerde en open-label studie waarbij 2 dosissen van dabigatran werden vergeleken met warfarine in 18113 patiënten met niet-valvulaire VKF met minstens 1 risicofactor voor

stroke. Deze toonde aan dat dabigatran 110 mg 2 maal daags niet inferieur is aan VKA voor de preventie van CVA en systemische embolie, maar wel een lager bloedingsrisico aantoonde. Daarnaast werd aangetoond dat dabigatran 150 mg 2 maal daags zelfs superieur was ten opzichte van behandeling met VKA voor de preventie van CVA en systemische embolie, met een vergelijkbaar bloedingsrisico als bij VKA-therapie[11,13].

Rivaroxaban

Rivaroxaban is een directe factor Xa inhibitor met een snelle absorptie na 2-4u. De biologische beschikbaarheid van de 20 mg dosis bedraagt ongeveer 66%, maar stijgt met de inname bij voedsel. Daarom is het aangewezen de medicatie met de voeding in te nemen. Één derde van het molecule wordt geëxcreteerd door de nieren en twee derde wordt gemetaboliseerd door Cytochroom P3A4 en CYP2J2 in de lever met excretie van de inactieve metabolieten in de urine en stoelgang. Bij VKF-patiënten met een verminderde nierfunctie is dus ook voorzichtigheid geboden, met dosisreductie naar 15 mg eenmaal daags bij patiënten met een creatinine clearance tussen de 15 en 49 ml/min. Rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinine clearance onder 15 ml/min en bij patiënten met leverlijden. Het is tevens een substraat voor het P-glycoproteine, waarbij opnieuw aandacht dient geschonken te worden aan mogelijke interacties met moleculen die via deze route worden gemetaboliseerd[9]. Rivaroxaban kent een halfleven van 7-11u en wordt éénmaal daags ingenomen in de setting van VKF[11].

De ROCKET-AF studie (Rivaroxaban-Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) bestudeerde het effect van rivaroxaban aan warfarine in een dubbelblind gestuurd onderzoek bij 14264 VKF-patiënten met hoog risico op stroke ($CHADS_2 \geq 2$). Rivaroxaban was hierbij niet-inferieur ten opzichte van warfarine wat betreft de totale mortaliteit, het risico op myocardinfarct en risico op majeure bloeding. Echter was er duidelijk lagere incidentie van intracraniale bloeding (0,5% vs. 0,7% per jaar) en fatale bloeding (0,24% vs. 0,48% per jaar) in de groep behandeld met rivaroxaban. Deze studie toonde ook een verhoogd voorkomen van gastro-intestinale bloedingen (3,15% vs. 2,16% per jaar) in de groep behandeld met rivaroxaban[14].

Apixaban

Apixaban is een directe factor Xa inhibitor met gelijkaardige farmacologische eigenschappen als deze van rivaroxaban. Maximale plasma concentraties worden na 3-4u na inname reeds bereikt en de biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 50% voor dosis van 10 mg dagelijks. Apixaban wordt tweemaal daags toegediend en kent een halfleven van 8-15u. Het wordt gemetaboliseerd in de lever door CYP3A4-afhankelijke en –onafhankelijke mechanismen en slechts 27% wordt door de nieren geëxcreteerd. Voorzichtigheid dient in dit geval geboden te worden bij patiënten met een CrCl tussen de 15 en 29 ml/min met dosisreductie tot maximaal tweemaal daagse toediening van 2,5 mg apixaban. Het molecule wordt tevens afgeraden voor gebruik bij VKF-patiënten met CrCl van minder dan 15 ml/min en bij leverziekten die gepaard gaan met coagulopathie en verhoogde kans op bloeding[11].

Het effect van apixaban werd in de ARISTOTLE studie (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) vergeleken met warfarine bij 18201 VKF-patiënten. Er werd aangetoond dat apixaban superieur was ten opzichte van warfarine wat betreft het risico op CVA of systemische embolie (1,27% vs. 1,60% per jaar). Tevens werd minder risico op majeure bloedingen (2,13% vs. 3,09% per jaar), een lagere incidentie van hemorragisch CVA en intracraniale bloeding (0,33% vs. 0,80% per jaar), een verminderde totale mortaliteit (3,52% vs. 3,94% per jaar) en een gelijklopend risico op gastro-intestinale bloeding aangetoond[15].

Ten opzichte van de VKA kan therapie met NOAC dus duidelijke voordelen bieden, doch gaan er ook enkele nadelen mee gepaard.

Zo is er op dit moment nog geen specifiek antidotum beschikbaar in geval van overdosering of bloeding. Alhoewel de halfwaardetijd beduidend korter is dan bij de VKA, kan dit toch serieuze implicaties met zich meebrengen.

Daarbij komt ook nog dat aan deze nieuwe therapeutische mogelijkheden een hogere kostprijs vasthangt, waarbij rekening moet gehouden worden met een grote maatschappelijke kost gezien de frequente en langdurige toepassing van de NOAC therapie als preventie bij VKF-patiënten. De huidige jaarlijkse kostprijs ter behandeling van VKF in West-Europa ligt namelijk tussen de 450-3000€ per patiënt, met een vermoeden van 20% bijtelling wanneer ook de indirecte kosten in rekening worden gebracht (INR controles,…). Echter ligt de directe kost van VKF-gerelateerde stroke nog veel hoger (£24000 per patiënt in Verenigd Koninkrijk en tot 12000€ per patiënt in Duitsland)[16,17]. Gezien de grote impact van

VKF en zijn gevolgen, kan een kosten-baten analyse opgemaakt worden. Dit probeerden A.R. Kansal et al. in 2013 met een poging een overzicht te bieden van de systematische reviews door ze te bundelen en te analyseren, waarbij ze tot de conclusie kwamen dat elk van de NOAC kosteneffectief is ten opzichte van warfarine of aspirine in de behandeling van VKF[12].

Doelstelling van het project

Gezien de toenemende prevalentie van VKF en de lancering van de nieuwe orale anticoagulantia, vroeg ik me af of de kennis van huisartsen omtrent deze nieuwe moleculen wel toereikend is. Ikzelf had er bij de start van mijn HAIO-schap weinig ervaring mee en aangezien deze therapie toch serieuze implicaties kan hebben op de gezondheid van de patiënt wilde ik een prospectief observationeel onderzoek aangaan voor de VKF-patiënten die onder de NOAC worden opgevolgd.

Uit de masterproef van Dr. Phyline Van De Bruaene blijkt ook dat een mindere compliance bij VKF patiënten reeds een grote impact had op de Time Within Therapeutic Range (TWTR) en dus een slechte INR controle. Gezien de NOAC niet meer gemonitord dienen te worden via een 2-4 wekelijks consult, kan dit enorme gevolgen hebben voor de patiënt als hij/zij de NOAC niet correct inneemt of therapie-ontrouw is. Daarbij is er tot op heden ook geen direct antidotum beschikbaar voor deze preparaten[7].

Uit een publicatie van de Lareb (Nederlands centrum voor bijwerkingen) en een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) blijkt ook dat er reeds heel wat bijwerkingen en risicofactoren worden gemeld rondom deze NOAC[18,19]. Zoals reeds aangegeven zijn interacties met andere medicatie niet onbestaand met NOAC. Dosisaanpassingen dienen ook correct te gebeuren en de patiënt dient ook voldoende op de hoogte te zijn van wat hij/zij precies inneemt.

Methode

Gedurende de periode van 1 jaar werden niet-valvulaire VKF-patiënten onder NOAC therapie retrospectief opgevolgd en dit voor de periode van maart 2013 tot en met maart 2014. Deze patiënten werden bekomen door het patiëntenbestand van 8 huisartsen en 3 HAIO's te doorzoeken op gebruik van rivaroxaban of dabigatran in het kader van chronische voorkamerfibrillatie. Patiënten die deze medicatie namen in het kader van andere pathologie werden geëxcludeerd uit deze studie. Gezien de studies omtrent apixaban bij het begin van deze studie nog lopende waren en apixaban voor de indicatie 'preventie van

thrombo-embolie bij patiënten met VKF' slechts vanaf september 2013 op de Belgische markt werd geregistreerd, werden ook deze patiënten niet opgenomen in de studie. De EMD pakketten die gebruikt werden zijn Accrimed®, Windoc® en Medsoft®. Het dossier van iedere geïncludeerde patiënt werd afzonderlijk uitgekiemd en er werd gekeken of zij de therapie hebben moeten onderbreken gedurende dit jaar, om gelijke welke reden dan ook. Zo dit het geval was, werd gekeken welke de reden van drop-out was en geregistreerd (bloedingen, interacties, opnames, bijwerkingen,…).

Daarnaast werden ook leeftijd, geslacht, type preparaat, nierfunctie en startdatum van therapie geregistreerd. Gezien er diverse laboratoria werden gebruikt zijn sommige voorspelde glomerulaire filtration rates (eGFR) uitgedrukt in absolute waarden en andere als 'boven de 60 ml/min'.

Om daarnaast de kennis bij huisartsen omtrent de NOAC te objectiveren werd een enquête opgesteld (appendix 1) dewelke werd verspreid onder huisartsen van de regio en dit op 3 verschillende LOK-avonden/vergaderingen. Alle gegevens werden uiteindelijk verwerkt in een overzicht met behulp van Microsoft Office Excel 2011®.

Oriënterend literatuuronderzoek

Bestaande literatuur omtrent dit onderwerp werd verkregen, gebruik makend van de watervalmetafoor (Prof. Degryse, 2007). In de quaternaire bronnen verkregen we algemene informatie en richtlijnen omtrent de behandeling van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie, aldus in de Domus Medica-richtlijn met diens opvolgrapport van 2012, de NHG-standaard en de ESC richtlijn.

Vervolgens werd gezocht in de tertiaire bronnen (Tripdatabase, Cochrane en Minerva) met de volgende trefwoorden: "novel anticoagulants", "dabigatran", "rivaroxaban", "general practitioner".

In de secundaire bronnen werd uiteindelijk het meeste informatie gevonden. Hiervoor werd voornamelijk gezocht in de Pubmed/Medline database met de MESH-termen "atrial fibrillation", "novel anticoagulants", "direct thrombin inhibitors (DTI's)", "bleeding", "stroke", "complications", "side effects", "cost",…

Verder werd ook veel informatie verzameld volgens de zogeheten sneeuwbalmethode: Het zoeken van nieuwe artikels met behulp van referenties uit de bibliografie van gevonden artikels.

Uiteindelijk werden ook nog bestaande MANAMA-thesissen gelezen vanop het ICHO-archief om hierop verder te bouwen.

Resultaten

Dossieronderzoek

Na het uitvoeren van een systematische screening van de EMD pakketten werden er in totaal 81 patiënten weerhouden die voor hun voorkamerfibrillatie ofwel Xarelto ofwel Pradaxa innamen gedurende de afgebakende periode van 365 therapiedagen. Gezien het specifieke opzet van de studie, werden daarom geen patiënten geëxcludeerd gezien dit een bias kan vormen voor de uitkomst. Alle redenen voor drop-out of onderbreking van therapie dienen namelijk in rekening te worden gebracht. De verdeling van de preparaten, leeftijd en geslacht van de patiënten zijn terug te vinden in tabel 1.

De gemiddelde leeftijd van de onderzochte studiepopulatie bij opstart van de therapie bedraagt 77,42 ±6,79 jaar, waarbij de jongste patiënt 55 jaar en de oudste 93 jaar is. De populatie omsluit 39 vrouwen en 42 mannen. Van deze populatie werden er 52 patiënten behandeld met rivaroxaban (21 met Xarelto 20 mg en 30 met Xarelto 15 mg) en 30 patiënten met dabigatran (9 met Pradaxa 2 x 150 mg en 21 met Pradaxa 2 x 110 mg).

Tabel 1 toont verder aan welke patiënten de therapie probleemloos konden continueren en welke de therapie dienden te onderbreken met duiding van de reden hiervan. Daarnaast wordt ook aangegeven wat de laatst gemeten glomerulaire filtratiesnelheid bedraagt, berekend volgens de Cockroft-Gault formule (eGFR).

Gedurende dit jaar werden volgens het opzet van de studie bij 49 patiënten van de onderzochte studiepopulatie (60,49%) geen problemen geregistreerd en zij konden dan ook probleemloos hun therapie verderzetten. Vijf patiënten (6,17%) zijn hierin ook geslaagd, doch kenden complicaties gedurende dit tijdsinterval met voornamelijk pyrosis en veralgemeende jeuk als grootste klacht. Deze klachten waren echter van voorbijgaande aard of konden symptomatisch behandeld worden, waardoor hun therapie met de NOAC niet diende onderbroken te worden.
Er werden ook 5 sterfgevallen geregistreerd, waarvan 4 een oorzaak kenden zonder weinig oorzakelijk verband met de NOAC (pneumonie, COPD exacerbatie & hartdecompensatie) en 1 patiënte waarbij de NOAC waarschijnlijk het overlijden heeft gemedieerd. Deze 82-jarige vrouw stierf aan de gevolgen van een intra ventriculaire bloeding.

Verder werden 22 patiënten geregistreerd waarbij de NOAC therapie ofwel tijdelijk ofwel volledig gestopt werd op basis van diverse redenen. Tabel 2 geeft een overzicht van deze resultaten met hun percentuele verhouding ten opzichte van het aantal onderbrekingen.
Uit deze gegevens blijkt ook dat 5 personen (6,17% van de studiepopulatie) een cerebrovasculair accident kenden en dat het in deze studie allemaal vrouwen betrof met een gemiddelde leeftijd van 80,4 jaar. Twee patiënten werden hierna terug overgeschakeld op fenprocoumon volgens INR, één vrouw stierf aan de gevolgen van haar bloeding en de twee overige patiënten continueerden de NOAC therapie mits dosisaanpassing of overschakeling naar apixaban 2 x 5 mg.
Van deze studiepopulatie noteren we ook 2 personen met een gastro-intestinale bloeding en enkelen met klachten van gastro-intestinale aard.

Therapie met nieuwe orale anticoagulantia vergt ook nauwkeurige monitoring van de nierfunctie. Patiënten met chronische nierinsufficiëntie hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van thrombo-embolische events of bloedingen. De richtlijnen uit 2013 van de European Society of Cardiology geven ons duidelijke praktische instructies naar de opvolging van dergelijke patiënten[9]. De nierfunctie, berekend volgens de Cockroft-Gault functie, van de onderzochte populatie werd geregistreerd en opgetekend in tabel 1. Over het algemeen werd door deze huisartsen vrij goed rekening gehouden met verminderde nierfuncties van hun patiënten, met dosisaanpassingen zo nodig. Maar in 3 gevallen werden geen dosisaanpassingen opgetekend, wat in 2 op 3 van de gevallen geassocieerd was met complicaties: een 79-jarige man kreeg een CVA onder dabigatran 2 x 150 mg (CrCl 28 ml/min) en een 82-jarige vrouw stierf aan de gevolgen van een intra ventriculaire bloeding onder rivaroxaban 15 mg (CrCl 14 ml/min).

Artsenondervraging

In totaal werden 33 vragenlijsten zoals in appendix 1 ingevuld door huisartsen van de streek. De verdeling van de mannelijke huisartsen ten opzichte van de vrouwelijke huisartsen in deze screening bedroeg 82% mannen tegenover 18% vrouwen. Verdere karakteristieken omtrent de huisartsen die deze gestructureerde vragenlijst hebben ingevuld zijn te vinden in tabel 3. De resultaten bekomen uit de enquête omtrent specifieke NOAC therapie zijn terug te vinden in de figuren.

Discussie

Essentieel betreft de onderzoeksvraag van deze studie de opvolging van de patiënten die met NOAC worden behandeld in het kader van niet-valvulaire VKF. Het opvolgrapport van Domus Medica, daterende van januari 2012 als antwoord op de richtlijn van 2009, geeft enkele duidelijke voorzorgen mee aan de huisartsen. De grote studies (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE,…) zoals hier reeds beschreven werden namelijk door de fabrikant gesponsord en effecten & veiligheid op lange termijn in een Belgische 'real-life' populatie zijn nog niet gekend[20]. Belgische richtlijnen en hun commentaren hierop, geven voor de praktijkvoering dan ook aan om iedere patiënt individueel te gaan evalueren en voor ieder van hen de pro's en contra's van de NOAC therapie af te wegen. Patiënten die goed gecontroleerd zijn met VKA therapie dienen dan ook niet actief overgeschakeld te worden op een NOAC, althans als de TWTR meer dan 65% bedraagt[20,21].

Dit vertaalt zich ook in de observationele PREFER in AF studie van Kirchhof P. et al uit 2014, waarbij in 7 Europese landen werd nagegaan met welke therapie werd gestart na de lancering van de 2010 ESC richtlijnen[1,22]. Een totaal van 7243 patiënten werd onderzocht over de periode van januari 2012 tot januari 2013. Na de goedkeuring in Europa sedert 2012 heeft slechts een minderheid van 442 patiënten (6,1%) hierbij nieuwe orale anticoagulantia gekregen, met een overwicht voor behandeling met dabigatran (4%). De EORP-AF studie van Lip G.Y. et al vertoont gelijklopende resultaten met overwicht voor VKA (71,6%) ten opzichte van NOAC (8,4%) bij een totaal van 3119 VKF-patiënten[23].

Data omtrent het gebruik van de NOAC bij VKF-patiënten blijft dus schaars. De grootste bron van dergelijke data blijft de Global Registry on Long-Term Oral Anti-thrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF)[24]. Hierbij wordt de keuze van NOAC, thrombo-embolische events en complicaties geregistreerd binnen de eerste 3 jaar na opstart met NOAC therapie. Gezien men een populatiegrootte van 50.000 patiënten wil bekomen, zal deze studie jammer genoeg waarschijnlijk niet vóór 2020 worden gepubliceerd. Daarnaast zullen de GARFIELD en ORBIT-AF registraties mogelijks nog extra informatie kunnen verschaffen omtrent therapietrouw, complicaties,… doch opnieuw worden de resultaten pas in 2014-2015 verwacht.

Uit deze studie met 81 patiënten blijkt dat slechts 60,49% van de patiënten hun therapie probleemloos konden verderzetten gedurende dit jaar. We identificeerden dan ook heel wat complicaties en nevenwerkingen in de toepassing van de NOAC therapie. Ook Pfeilschifter et al hebben reeds getracht dit aan te tonen in een kwalitatieve meta-analyse bij gebruik van

dabigatran en rivaroxaban. Zij toonden aan dat enkele risicofactoren verband houden met het optreden van hemorragische complicaties: therapietrouw, interacties met andere geneesmiddelen, nierfunctieproblemen, leeftijd ≥ 80 jaar en laag gewicht van de patiënt.
Daarbij komt dat onoordeelkundig of onoplettend voorschrijven van antistollingstherapie een oorzaak kan zijn van vermijdbare bloedingscomplicaties en thrombo-embolische events. De meerderheid van hun onderzochte studiepopulatie had dan ook minstens één van bovenstaande risicofactoren, wat opnieuw het belang onderstreept van het individueel afwegen bij de opstart van een NOAC[25].
Dit is tevens een bevinding uit een recente meta-analyse van randomised controlled trials door Ruff CT et al uit de Lancet. Vooral kwetsbare patiënten (leeftijd ≥ 75 jaar, nierfunctieproblemen, voorafgaande stroke & bloeding,…) zijn vatbaarder voor grote events zoals bloedingen, ischemie of overlijden[26].
Deze conclusies kunnen we ook doortrekken tot ons onderzoek, maar meestal betreft het een samenloop van risicofactoren. Noteren we hierbij de 82-jarige dame die onder rivaroxaban 15 mg een intra ventriculaire bloeding heeft gehad en stierf aan de gevolgen van de bloeding. De nierfunctie van deze dame was de laatste tijd echter onder de 15 ml/min gezakt, wat op zich een contra-indicatie voor rivaroxaban vormt. Investigaties over de veiligheid van NOAC bij dialyse patiënten is momenteel namelijk nog niet gekend[1,9]. In dit specifieke geval ligt dus mogelijks een samenloop van risicofactoren met name nierfunctieproblemen, hogere leeftijd, voorschrijffout door de arts,… aan de oorsprong.
We zien tevens dat de gemiddelde leeftijd van onze studiepopulatie met grote events (bloedingen, ischemie, overlijden,…) 81,54 jaar bedraagt, wat de bovenstaande bevindingen confirmeert.

Cerebrovasculaire aandoening/stroke

Vijf patiënten of te 15,63% van onze studiepopulatie hebben gedurende dit jaar een CVA of stroke ontwikkeld. Het betrof hier 3 personen met een ischemisch CVA (3,70%) en 2 met een hemorragisch CVA (2,46%). Dit percentage events ligt vrij hoog in dit onderzoek, vooral als we het vergelijken met de beschikbare gepoolde data uit de meta-analyse van Ruff CT waarbij 42411 patiënten onder de NOAC werden geobserveerd. Ook hier werd een hoger percentage aan ischemisch CVA (2,27%) ten opzichte van hemorragisch CVA (0,44%) gezien[26], alleen ligt het relatief percentage beduidend hoger in onze studiepopulatie ten opzichte van de bevindingen uit de meta-analyse.

Wanneer we gaan kijken naar de dosis van de preparaten, merken we in onze studie ook een hogere verdeling van ischemische stroke bij lage dosis NOAC ten opzichte van hoge dosering. Dit werd tevens ontdekt door Ruff et al waar er met de lage dosis NOAC meer ischemische CVA's opgetreden waren ten opzichte van behandeling met warfarine. Althans werd een significante daling aan hemorragisch CVA genoteerd met de lage dosis ten opzichte van therapie met warfarine.
Over het algemeen dient wel opgemerkt te worden dat bij deze meta-analyse een duidelijk voordeel werd opgetekend met de NOAC: Er ontstonden ongeveer 50% minder hemorragische events dan met warfarine en voor de preventie van ischemisch CVA werd een daling met ongeveer 66% genoteerd ten opzichte van warfarine.

Over het algemeen kunnen we dus stellen dat er duidelijk minder cerebrovasculaire events worden gezien bij NOAC ten opzichte van warfarine[26]. In dit onderzoek blijft het percentage althans niet onverwaarloosbaar, doch dit beeld kan vertekend zijn door de veel kleinere studiepopulatie (5 patiënten op een totaal van 81 patiënten).

Gastro-intestinale complicaties

Het optreden van gastro-intestinale bloedingen is ook in dit onderzoek niet te onderschatten. Maar liefst 2,47% van de patiënten heeft gedurende dit jaar een gastro-intestinale bloeding gehad, waarbij de therapie onmiddellijk diende gestopt. Dit is een bevinding die ook meermaals wordt beschreven bij de NOAC[26-29]. Wanneer we dit extrapoleren naar de meta-analyse van Ruff et al, zien we vergelijkbare resultaten over de gepoolde data (2,56%).
Daarnaast bemerken we in ons onderzoek een grote verdeling van patiënten met gastro-intestinale last zoals pyrosis en algehele maaglast. Dit is een klacht die in de helft van de gevallen onder controle werd gebracht door het toevoegen van een protonpomp-inhibitor (PPI) aan de therapie, zodoende de klachten te stoppen. Deze klachten zijn weinig beschreven in de literatuur, alhoewel dit ook aanwezig is in de RELY-studie, waarbij 21,1% van de patiënten dyspeptische klachten ervoer[13]. Ook geven verschillende richtlijnen aan dat een PPI overwogen dient te worden toegevoegd aan de therapie, wanneer een persoon een risicofactor heeft tot het ontwikkelen van een gastro-intestinale bloeding.

In de ESC richtlijnen wordt het concomitant gebruik van een PPI en een NOAC beschreven: Dit leidt tot een verminderde biologische beschikbaarheid, maar heeft geen implicaties op de werkzaamheid van het preparaat[9].

Veel belangrijker is het namelijk om het correct gebruik van de NOAC goed te instrueren aan de patiënt. Voor dabigatran oefent het gelijktijdig innemen van de voeding geen effect uit op de absorptie van het molecule, waardoor de twee dagelijkse inname van het product onafhankelijk van de voeding kan gebeuren. Daarentegen dient volgens de officiële aanbeveling rivaroxaban wél met de voeding te worden ingenomen, wat de biologische beschikbaarheid van rivaroxaban van 39% naar bijna 100% brengt. Indien dit dus niet wordt toegepast, kan een verminderde werking van rivaroxaban optreden, met alle mogelijke gevolgen van dien.

De bevindingen uit de bevraging van de huisartsen (figuur 11) vertonen hierdoor wel onthutsende resultaten. Niet minder dan 54% van de bevraagde huisartsen meent dat de inname van beide preparaten onafhankelijk is van de maaltijd en slechts 6% wist dat enkel rivaroxaban met de maaltijd ingenomen dient te worden.

Myocardinfarct & algehele mortaliteit

Ons onderzoek toont bij één van de patiënten het optreden van een myocardinfarct bij 1 van de patiënten onder NOAC en dit bij een 90-jarige dame onder een tweemaal daagse toediening van een lage dosis dabigatran (1,23% van de algehele studiepopulatie). Vergelijkbare verhoudingen werden gevonden bij de meta-analyse van Ruff et al (1,41% van de gevallen met een totaal van 413 gevallen). Algeheel werd gesteld dat er significant meer kans is op het optreden van een myocardinfarct bij de toediening van een lage dosis van de nieuwe orale anticoagulantia[26,30].

Daarnaast werden vergelijkbare resultaten gevonden wat betreft globale mortaliteit tussen ons onderzoek en dat van Ruff et al (6,17% en 6,90%), waar een significante reductie werd gezien van het aantal sterfgevallen bij de NOAC ten opzichte van warfarine, onafhankelijk van de dosis[26].

Nierfunctieproblemen

Patiënten met chronische nierinsufficiëntie blijven potentiële risicopatiënten voor het ontwikkelen van thrombo-embolische events of bloedingen, wanneer zij een NOAC

innemen. Uit de opvolging van de patiënten blijkt dat deze huisartsen er vrij goed in zijn geslaagd om dosisaanpassingen door te voeren bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Tevens werd ook rekening gehouden met de contra-indicatie bij het toedienen van dabigatran in een dosis van 2x150 mg bij patiënten die ouder zijn dan 80 jaar. Alhoewel hun inspanningen, merken we dat bij 3 patiënten geen dosisaanpassingen werden opgetekend, wat bij 2 mensen tot een stroke heeft geleid.
Deze dosisaanpassingen werden ook bevraagd bij de 33 huisartsen, waarbij we vooral figuur 8a willen belichten. De antwoorden op een fictieve casus van een 76 jarige vrouw met eGFR van 25 ml/min toont aan dat meer dan de helft van de artsen in dit geval nog voor een VKA kiest als eerste keuze preparaat. Wanneer dan toch voor een NOAC wordt gekozen, zien we dat slechts één achtste van de artsen het juiste preparaat verkiest. De patiënte in kwestie heeft namelijk een eGFR onder de 30 ml/min, waardoor enkel rivaroxaban 15 mg éénmaal daags een correcte keuze als NOAC zou zijn.

Toch dienen we steeds voorzichtig te zijn met alle conclusies die we trekken. Zo dienden reeds in september 2013 vier Franse families klacht in tegen een producent van de NOAC omwille van onvrijwillige doodslag, nadat in elk van de gezinnen iemand was gestorven die ook onder deze NOAC stonden. Volgens Eeckhout A. van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) bestaat geen rechtstreeks verband tussen deze sterfgevallen en het gebruik van de producten[31]. Wat we wel kunnen concluderen is dat het steeds nuttig blijft om bijwerkingen te blijven melden bij de bevoegde instanties. Daar wordt effectief gekeken of er een mogelijk rechtstreeks verband heerst. Uiteraard blijft het daarnaast van uitermate belang om patiënten en omstaanders duidelijk te informeren over de implicaties van hun behandeling. Velen vergeten al te vaak dat het hier om potentieel gevaarlijke moleculen gaat, gezien ze de typische INR controles zoals bij de VKA niet meer nodig zijn. Het meegeven van een anticoagulantiakaart aan de patiënt kan hierbij een valabele optie zijn. Zo wordt iedere mogelijke hulpverlener steeds onmiddellijk geïnformeerd over de NOAC therapie.

Beperkingen van het onderzoek

Aan ons onderzoek hangen ook enkele beperkingen vast. Alle data werden verkregen door nauwe samenwerking met collega huisartsen uit de streek en dit door inzage in het medisch dossier van deze populatie. Dit impliceert dat, indien sommige events niet werden geregistreerd, zij ook aan de specifieke vragen van het onderzoek ontsnappen en een vertekend beeld kunnen geven voor het eindresultaat.

Daarnaast werden ook een aantal comorbiditeiten of parameters niet opgenomen in het onderzoek, die mogelijks invloed kunnen hebben op de bekomen resultaten: Andere medicamenteuze behandelingen werden bij deze patiënten niet geregistreerd (die mogelijke interacties kunnen hebben met de NOAC), alsook het lichaamsgewicht van de patiënten werd niet geregistreerd, voorafgaande cerebrovasculaire accidenten, eventuele voorafgaande anti coagulerende therapie, individuele ($CHA_{(2)}DS_2$(-VaSc)- en HAS-BLED scores,…

Tot slot dienen we ook te onthouden dat dit een steekproef betreft onder huisartsen, waarbij de omvang van de studiepopulatie relatief beperkt blijft, dit in tegenstelling tot de grote literatuurstudies waarbij grotere cohortes werden onderzocht. In deze studies werd ook steeds de vergelijking gemaakt met VKA therapie, wat in deze studie ontbreekt.

Besluit

Dit onderzoek toont ons nogmaals dat een nauwe opvolging van NOAC patiënten primordiaal is. Deze nieuwe moleculen kunnen door onzorgvuldig gebruik al snel desastreuze gevolgen met zich meebrengen. Vandaar dat zowel arts als patiënt uitermate goed moeten geïnformeerd zijn omtrent de potentiele valkuilen van de therapie. Meestal ontbreekt vaak nog de ervaring met deze preparaten bij beide partijen. Daarom lijkt het zeker nuttig om de patiënt ruim te informeren omtrent zijn/haar therapie en aan hen eventueel een anticoagulantie kaart mee te geven, die hen en omstaanders notie geeft van de anticoagulerende therapie.

Maar ook huisartsen dienen zich te blijven bijscholen omtrent deze nieuwe behandelingsmogelijkheden om zo een correcte behandeling aan hun patiënten te kunnen verschaffen. De Europese ESC richtlijnen kunnen hierbij een perfecte leidraad vormen om tot een optimale behandeling te komen. Deze bestaan ook in pocket formaat, waardoor ook vrij snel mogelijke interacties met andere medicatie kunnen worden ingekeken. Het lijkt me daarom zeker nuttig een oproep te doen aan collega HAIO's om eventueel een afdoende en summiere flow-chart uit te werken als onderwerp voor een MaNaMa thesis, om huisartsen snel en zorgvuldig inzage te geven omtrent deze nieuwe orale anticoagulantia met aandacht voor opvolging, mogelijke interacties, aanpak bij overdosis, (dringende) ingrepen,…

Referenties

1. Camm AJ, Kirchof P, Lip GY *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).Eur Heart J 2010; 19: 2369-429.
2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, *et al.* Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation – The Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110: 1042-1046.
3. Lip GY, Kakar P, Watson T. Atrial Fibrillation – the growing epidemic. Heart 2007; 93(5): 542-543.
4. Miyasaka Y, Barnes M E, Gersh B J, *et al.* Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on projections for future prevalence. Circulation 2006; 114(2): 119–25.
5. Emelia JB, Wolf PA, *et al*. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham heart study. Circulation 1998; 98: 946-952.
6. Wolf PA, Abbott RA, *et al*. Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. Stroke 1991; 22: 983-988.
7. Van De Bruaene P, Verhamme P, De Bliquy M, et al. Anticoagulantia bij patiënten met VKF: Gevolgen van de nieuwe richtlijnen en impact van de nieuwe molecules voor de huisartsenpraktijk. Beschikbaar via: www.icho-info.be/masterproefpdf/thesis/%7Bc078ec8a-6dbf-e272-33e9-1193e006cb29%7D_VanDeBruaene-Phyline-scriptie.pdf
8. Camm AJ, Lip GY, De Catarina R, *et al.* 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eurospace 2012; 14(10): 1385-413.
9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J 2013; 34(27): 2094-106.
10. Ansell J, Hirsch J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6): 160S-198S.
11. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, *et al.* New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes: ESC Working Group on Thrombosis – task force on anticoagulatns in heart disease position paper. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(16):1413-25.
12. Kansal AR, Zheng Y, Pokora T, *et al.* Cost-effectiveness of new oral anticoagulants in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Best Pract Res Clin Haematol. 2013; 26(2): 225-37.
13. Connolly SJ, Ezekowtiz MD, Yusuf S, *et al.* RELY-trial: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-51.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* ROCKET AF trial: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 883-91.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, *et al.* ARISTOTLE trial: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-92.
16. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, *et al.* The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review on the recent literature. Eurospace 2011; 13(10): 1375-85.
17. Luengo-Fernandez R, Yiin GS, Gray AM, *et al.* Population-based study of acute- and long-term care costs after stroke in patients with AF. Int J Stroke 2013; 8(5): 308-14.
18. Kant AC, directeur Lareb, *et al.* Overzicht gemelde bijwerkingen bij de nieuwe orale anticoagulantia dabigatran en rivaroxaban.

Beschikbaar via: www.lareb.nl/getmedia/13ca2b80-b86c-4b09-87e0-d994a522fa9b/NOACs_overzicht-20-juni-2013.pdf
19. Lacante P, Deckers F, Houbracken K, et al. De nieuwe orale anticoagulantia Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto®. Wees u bewust van de risicofactoren voor bloeding, let goed op de dosering, contra-indicaties, en waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik om het risico op bloeding t e verlagen. Beschikbaar via: www.fagg-afmps.be/nl/binaries/Eliquis%20-%20Pradaxa%20-%20Xarelto%202013%2009%2011%20NL_tcm290-232808.pdf
20. Michels J, Goethals M, Mermans D, *et al.* Eerste opvolgrapport: Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering; Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. Domus Medica 2012 Beschikbaar via: www.domusmedica.be/images/stories/aanbevelingen/opvolgrapporten/orale_anticoagulantia_jan_2012.pdf
21. Chevalier P, redacteur. Commentaren op de studies over de nieuwe orale anticoagulantia bij VKF en plaatsbepaling in de praktijk. Minerva 2012
22. Kircchof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the Prevention of thromboemolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Eurospace 2013; 16(1): 6-14.
23. Lip GY, Laroche C, Dan GA, *et al.* A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. Eurospace 2014; 16: 308-19.
24. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. Am Heart J 2014; 167(3): 329-34.
25. Pfeilschifter W, Luger S, Brunkhorst R, et al. The gap between trial data and clinical practice -- an analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation. Cerebrovasc Dis 2013; 36(2): 115-9.
26. 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; 383(9921): 955-62.
27. Holster, IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, *et al.* Nieuwe orale anticoagulantia verhogen risico op gastro-intestinale bloedingen; een systematische review en meta-analyse. Ned Tijdschr Geneeskd. 2013; 157: A6500.
28. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, *et al.* New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastrenenterology 2013; 145: 105-12.
29. Beyer-Westendorf J, Pannach S. Increase of Gastrointestinal Bleeding With New Oral Anticoagulants: Problems of a Meta-analysis. Gastroenterology 2013; 145(5): 1162-3.
30. Artang R, Rome E, Nielsen JD, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. Am J Cardiol. 2013; 112(12); 1973-9.
31. Redactie Mediplanet. Moeilijk om verband te leggen tussen orale anticoagulantia en sterfgevallen (FAGG). Beschikbaar via: www.mediplanet.be/nl/content/moeilijk-om-verband-te-leggen-tussen-orale-anticoagulantia-en-sterfgevallen-fagg

Tabel 1:
Opvolging van 81 patiënten onder dabigatran of rivaroxaban met beschrijving van geslacht, leeftijd, voortzetting van de therapie, nierfunctie (eGFR) en reden van onderbreking

	Geslacht	Leeftijd (jaar)	Preparaat	Continuering	Reden onderbreking	Laatste eGFR (ml/min)
Patiënt 1	vrouw	72	Pradaxa 2x150 mg	nee	Pyrosis	84
Patiënt 2	vrouw	84	Xarelto 20 mg	ja		36
Patiënt 3	man	72	Pradaxa 2x150 mg	ja	Pyrosis; onder controle met PPI	57
Patiënt 4	man	88	Pradaxa 2x110mg	ja		>60
Patiënt 5	man	69	Xarelto 20 mg	nee	Maaglast	79
Patiënt 6	man	82	Xarelto 15 mg	ja		49
Patiënt 7	vrouw	71	Xarelto 20 mg	ja		90
Patiënt 8	man	83	Pradaxa 2x110mg	ja		57
Patiënt 9	man	71	Xarelto 20 mg	ja		>60
Patiënt 10	man	66	Xarelto 20 mg	ja		>60
Patiënt 11	vrouw	87	Pradaxa 2x110mg	nee	ischemisch CVA	54
Patiënt 12	vrouw	90	Pradaxa 2x110mg	nee	Myocardinfarct	>60
Patiënt 13	vrouw	75	Pradaxa 2x110mg	ja		71
Patiënt 14	vrouw	85	Pradaxa 2x110mg	ja	Veralgemeende jeuk	79
Patiënt 15	man	87	Xarelto 15 mg	nee	Opnieuw sinusaal ritme	67
Patiënt 16	vrouw	83	Pradaxa 2x110mg	ja		68
Patiënt 17	vrouw	83	Xarelto 15 mg	ja		61
Patiënt 18	vrouw	89	Xarelto 15 mg	ja		44
Patiënt 19	man	67	Xarelto 20 mg	ja		76
Patiënt 20	man	82	Xarelto 15 mg	ja		85
Patiënt 21	vrouw	89	Xarelto 15 mg	nee	Opnieuw sinusaal ritme	35
Patiënt 22	man	81	Pradaxa 2x110mg	nee	Bemoeilijkte slikfunctie; te grote pillen	40
Patiënt 23	man	76	Xarelto 20 mg	ja		>90
Patiënt 24	vrouw	86	Pradaxa 2x110mg	ja		62
Patiënt 25	man	71	Xarelto 20 mg	ja		55
Patiënt 26	man	71	Xarelto 20 mg	ja		86
Patiënt 27	vrouw	79	Pradaxa 2x150mg	nee	hemorragisch CVA	28
Patiënt 28	vrouw	82	Xarelto 15 mg	nee	Gestorven na hemorragisch CVA	14
Patiënt 29	man	80	Xarelto 15 mg	ja		47
Patiënt 30	vrouw	93	Xarelto 15 mg	ja		28
Patiënt 31	man	82	Xarelto 15 mg	ja		38
Patiënt 32	man	79	Xarelto 15 mg	ja		53
Patiënt 33	man	89	Xarelto 15 mg	ja		77
Patiënt 34	vrouw	86	Pradaxa 2x110mg	nee	Bemoeilijkte slikfunctie; te grote pillen	31
Patiënt 35	man	76	Pradaxa 2x150mg	ja		81
Patiënt 36	vrouw	86	Pradaxa 2x110mg	ja		60
Patiënt 37	man	76	Xarelto 20 mg	ja		81
Patiënt 38	man	67	Pradaxa 2x150mg	pauze	Colonbloeding op tumor	77
Patiënt 39	vrouw	76	Pradaxa 2x150mg	nee	Ischemisch CVA	>90

Patiënt 40	vrouw	80	Pradaxa 2x110mg	ja		67
Patiënt 41	man	76	Xarelto 15 mg	ja		>60
Patiënt 42	man	78	Xarelto 20 mg	ja		75
Patiënt 43	vrouw	76	Xarelto 20 mg	ja		79
Patiënt 44	vrouw	77	Xarelto 15 mg	ja	Veralgemeende jeuk	>60
Patiënt 45	man	60	Xarelto 15 mg	ja		48
Patiënt 46	man	67	Xarelto 20 mg	ja		>60
Patiënt 47	man	60	Xarelto 20 mg	ja		>60
Patiënt 48	vrouw	78	Xarelto 15 mg	ja	Ischemisch CVA	50
Patiënt 49	man	68	Xarelto 20 mg	ja		>60
Patiënt 50	man	55	Xarelto 20 mg	ja		>60
Patiënt 51	vrouw	81	Xarelto 15 mg	ja		>60
Patiënt 52	vrouw	75	Xarelto 20 mg	pauze	enkele ESWT's schouder	>60
Patiënt 53	vrouw	93	Xarelto 15 mg	pauze	Indeukingsfractuur, dropvoet en verhoogd valrisico	>60
Patiënt 54	man	78	Xarelto 15 mg	ja		>60
Patiënt 55	vrouw	66	Xarelto 15 mg	ja		>60
Patiënt 56	man	71	Xarelto 15 mg	ja		42
Patiënt 57	vrouw	86	Xarelto 20 mg	ja		>60
Patiënt 58	vrouw	79	Xarelto 15 mg	nee	Opnieuw sinusaal ritme	22
Patiënt 59	vrouw	73	Pradaxa 2x110mg	nee	Lage gastro-intestinale bloeding en sinusaal ritme	>60
Patiënt 60	man	76	Xarelto 20 mg	ja		>60
Patiënt 61	vrouw	77	Xarelto 15 mg	ja		>60
Patiënt 62	vrouw	80	Xarelto 15 mg	nee	Gestorven owv cardiale cachexie	54
Patiënt 63	man	84	Xarelto 15 mg	ja	Gestorven aan COPD exacerbatie	48
Patiënt 64	man	70	Xarelto 15 mg	pauze	Schouderoperatie	>60
Patiënt 65	man	80	Xarelto 20 mg	ja		>60
Patiënt 66	man	79	Xarelto 15 mg	ja		58
Patiënt 67	man	83	Xarelto 15 mg	ja		54
Patiënt 68	vrouw	82	Pradaxa 2x110mg	pauze	Pubistakfractuur	45
Patiënt 69	man	84	Xarelto 15 mg	ja	Gestorven aan slikpneumonie	>60
Patiënt 70	man	64	Pradaxa 2x150mg	nee	Oedemen onderste ledematen	>60
Patiënt 71	vrouw	80	Pradaxa 2x110mg	pauze	Tibiafractuur	>60
Patiënt 72	vrouw	91	Pradaxa 2x110mg	ja	Overleden aan pneumonie	>60
Patiënt 73	vrouw	60	Pradaxa 2x150mg	pauze	Partieel complexe epilepsie met valrisico	>60
Patiënt 74	vrouw	71	Pradaxa 2x110mg	pauze	Fibulafractuur, dyspnoe en venenablatie	>60
Patiënt 75	vrouw	89	Pradaxa 2x110mg	ja		31
Patiënt 76	man	79	Pradaxa 2x110mg	ja		>60
Patiënt 77	vrouw	68	Xarelto 20 mg	ja	Pyrosis; onder controle met PPI	>60
Patiënt 78	vrouw	82	Pradaxa 2x110mg	ja		58
Patiënt 79	man	63	Pradaxa 2x110mg	ja		44
Patiënt 80	man	63	Pradaxa 2x150mg	ja		>60
Patiënt 81	man	78	Xarelto 15 mg	pauze	Rectumresectie	58

Tabel 2:
Overzicht van de karakteristieken van de NOAC populatie en complicaties. Data verkregen uit tabel 1.

Totaal		n = 81	Percentage (%)
Geslacht	Man	42	51,85
	Vrouw	39	48,15
Opvolging NOAC therapie	Probleemloos	49	60,49
	Continuering ondanks complicaties	5	6,17
	Onderbreking	22	27,16
	Overlijden	5	6,17
Reden voor therapie onderbreking	Heelkunde of interventie	7	21,88
	CVA/stroke	5	15,63
	Sinusaal geworden	4	12,50
	niet NOAC-gemedieerd overlijden	4	12,50
	Mogelijks NOAC-gemedieerd overlijden	1	3,13
	Pyrosis	3	9,38
	Slikproblemen owv grootte van de pillen	2	6,25
	Jeuk	2	6,25
	Gastro-intestinale bloeding	2	6,25
	Blijvende maaglast	1	3,13
	Myocardinfarct	1	3,13
	Oedemen onderste ledematen	1	3,13

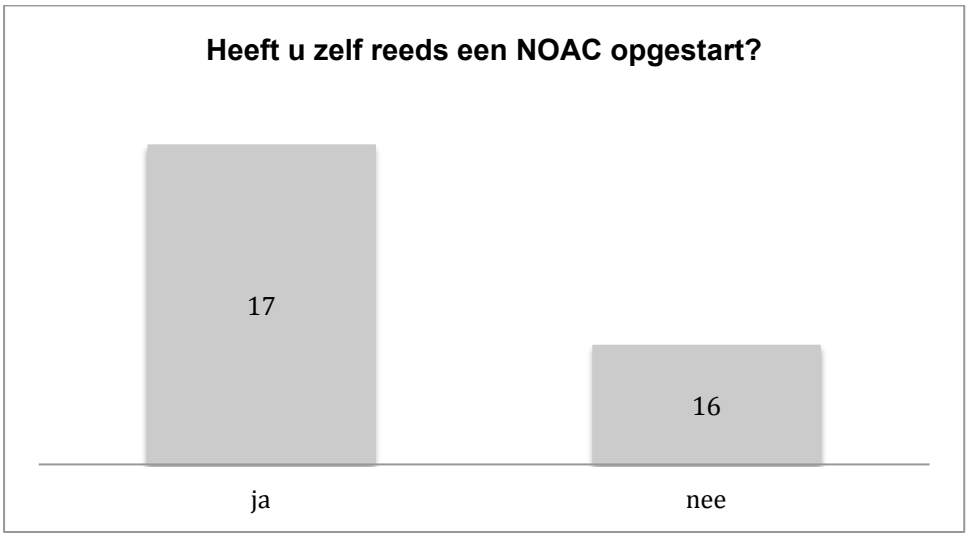
Tabel 3:
Overzicht van de karakteristieken van de onderzochte artsenpopulatie. Data verkregen uit enquêtes uitgedeeld aan de huisartsen (appendix 1).

	Aantal	Percentage (%)
Leeftijdscategorie		
25-30j	3	9,09
30-35j	2	6,06
35-40j	1	3,03
40-45j	6	18,18
45-50j	4	12,12
50-55j	4	12,12
55-60j	5	15,15
>60j	8	24,24
Geslacht		
man	27	81,82
vrouw	6	18,18
Soort praktijk		
solo	19	57,58
duo	4	12,12
groep	10	30,30
Opleidingspraktijk voor HAIO's		
ja	11	33,33
nee	22	66,67

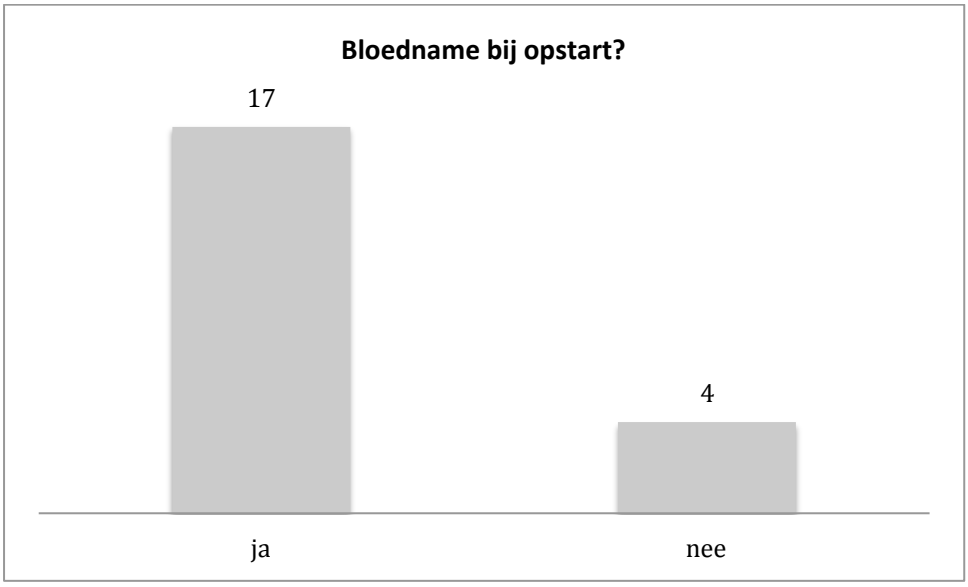
Figuren

De hieronder weergegeven grafieken geven de verdeling weer van de antwoorden van de huisartsen die deelnamen aan de enquête (uit appendix 1)

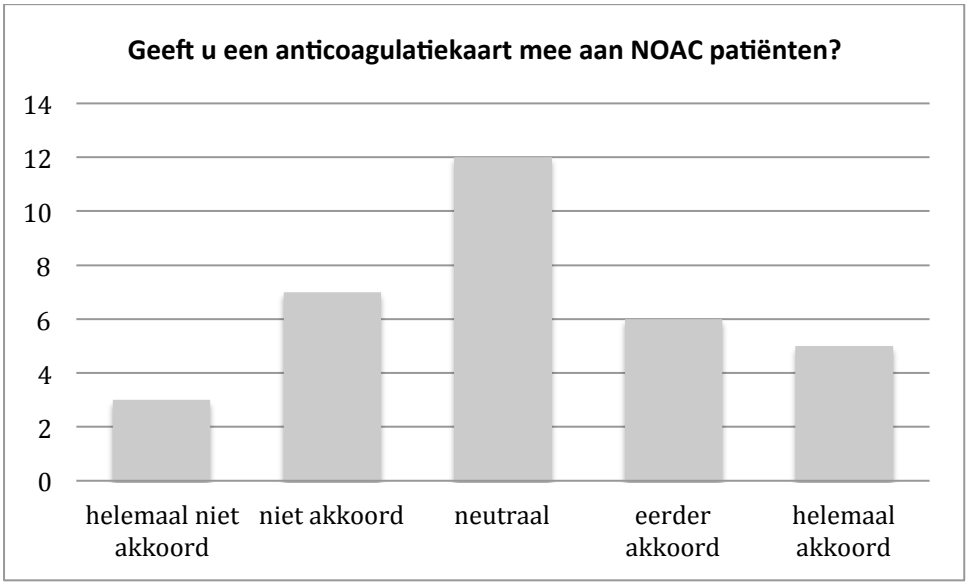
Figuur 1a:



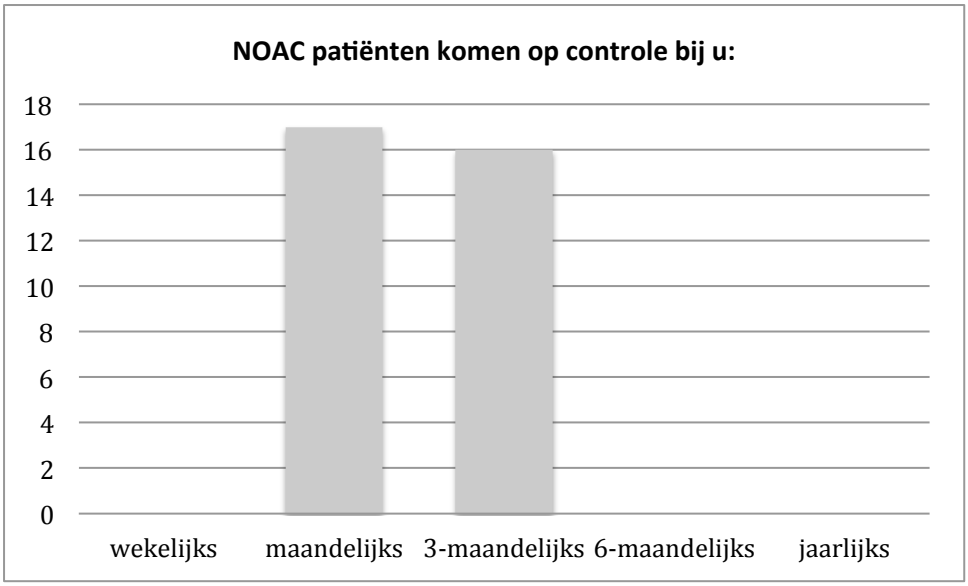
Figuur 1b:



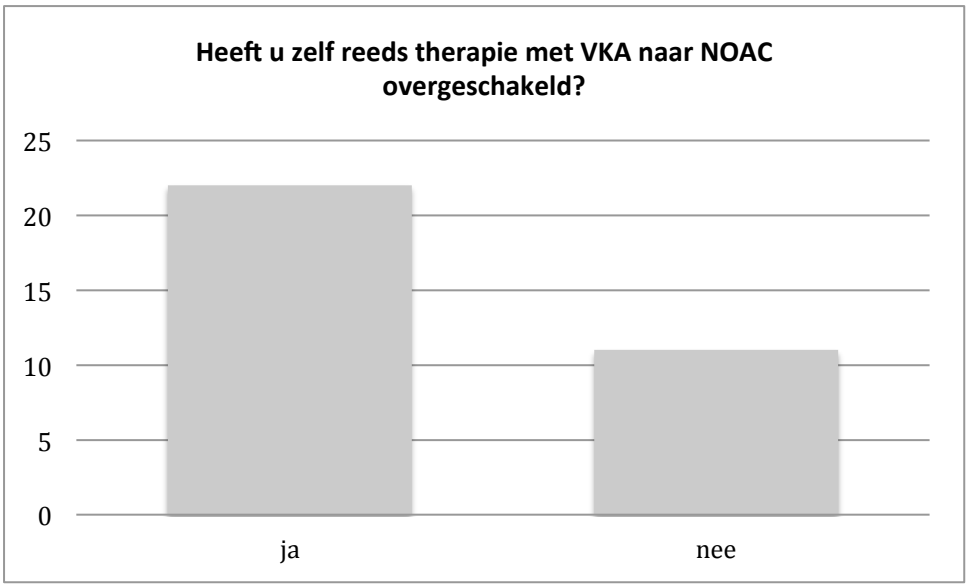
Figuur 2:



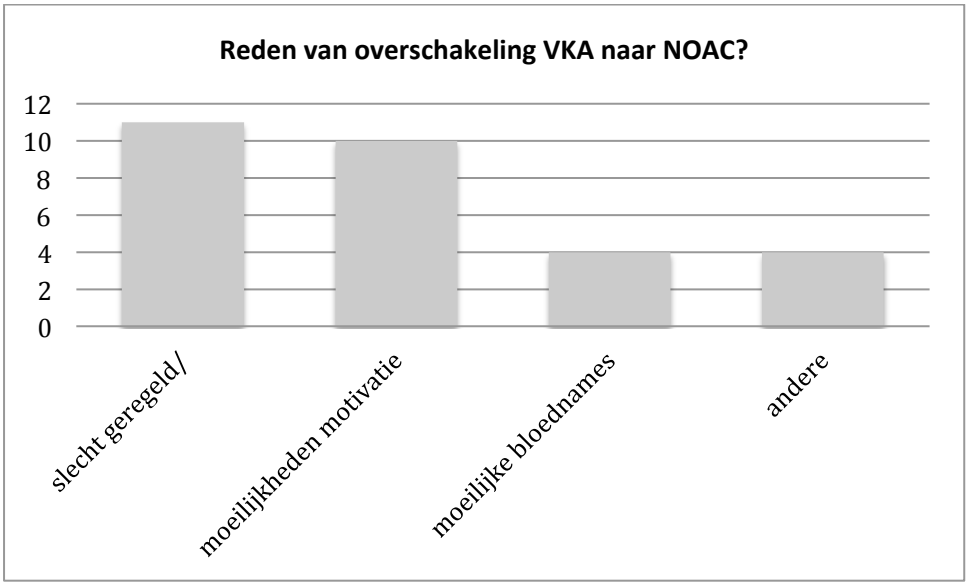
Figuur 3:



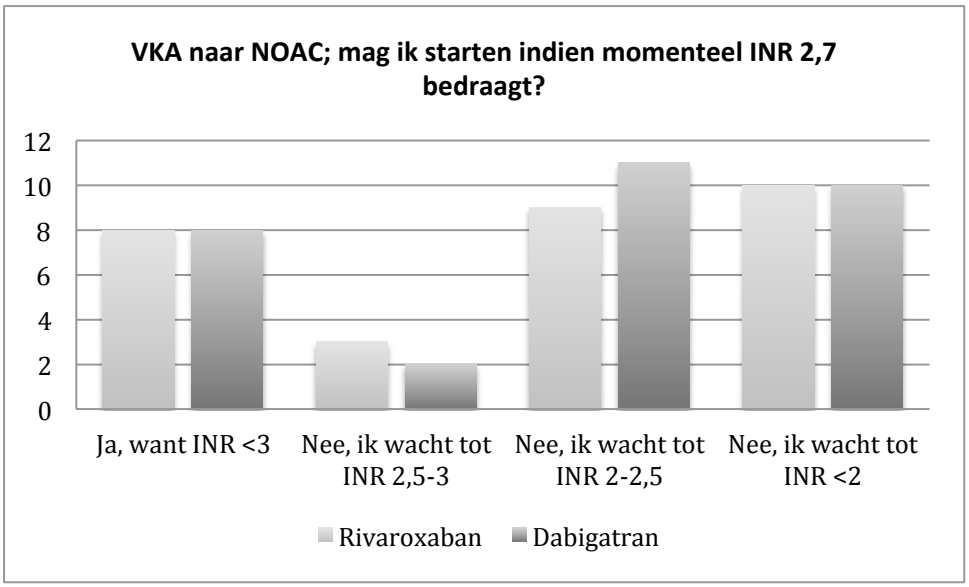
Figuur 4a:



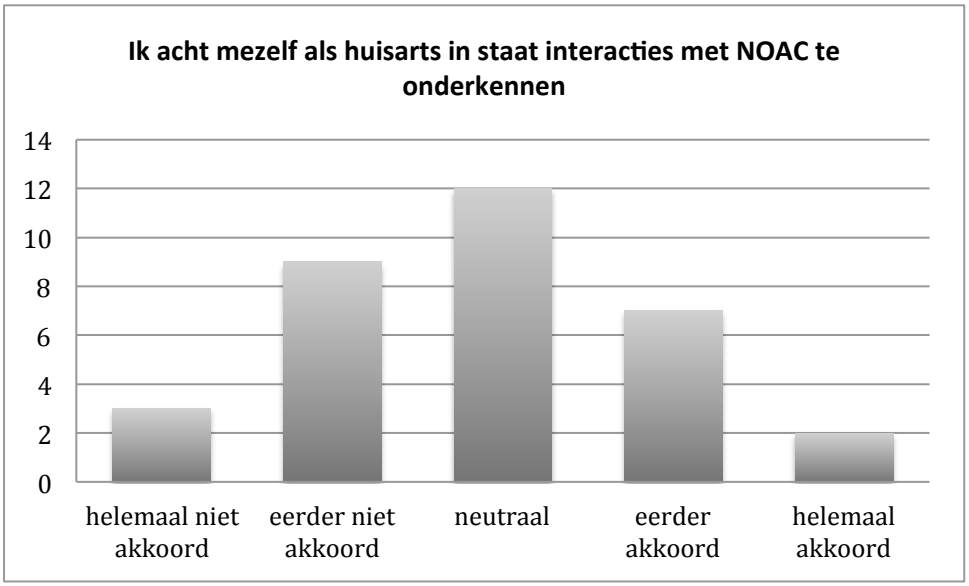
Figuur 4b:



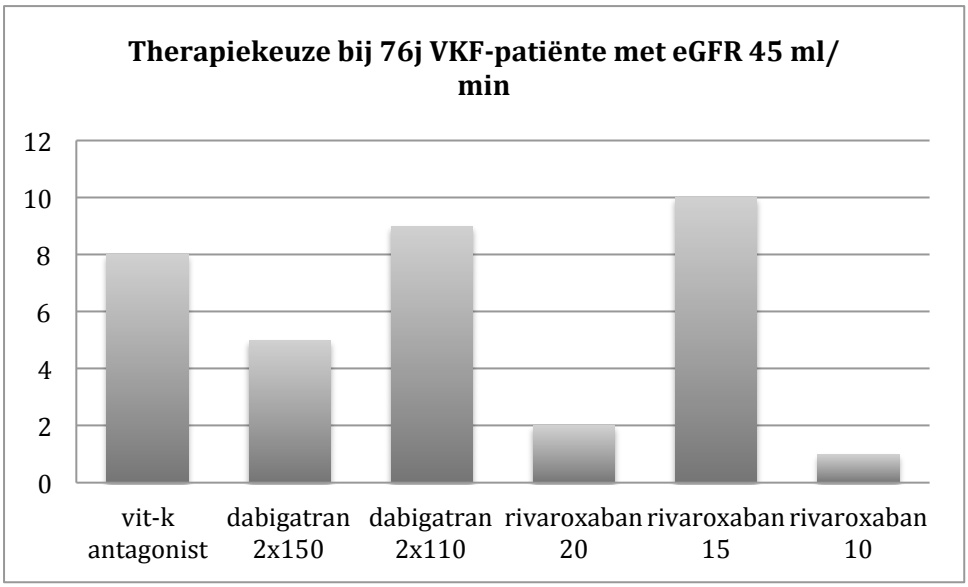
Figuur 5:



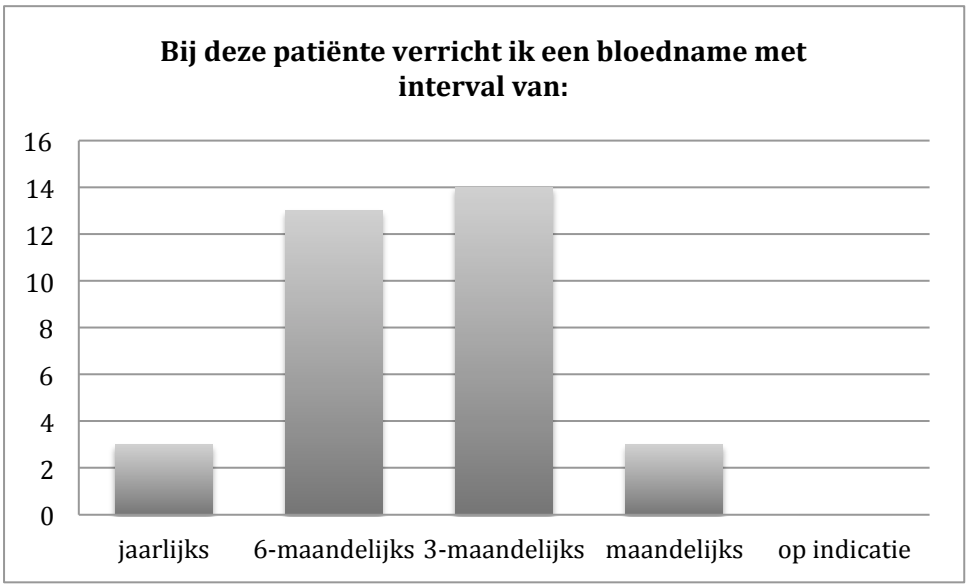
Figuur 6:



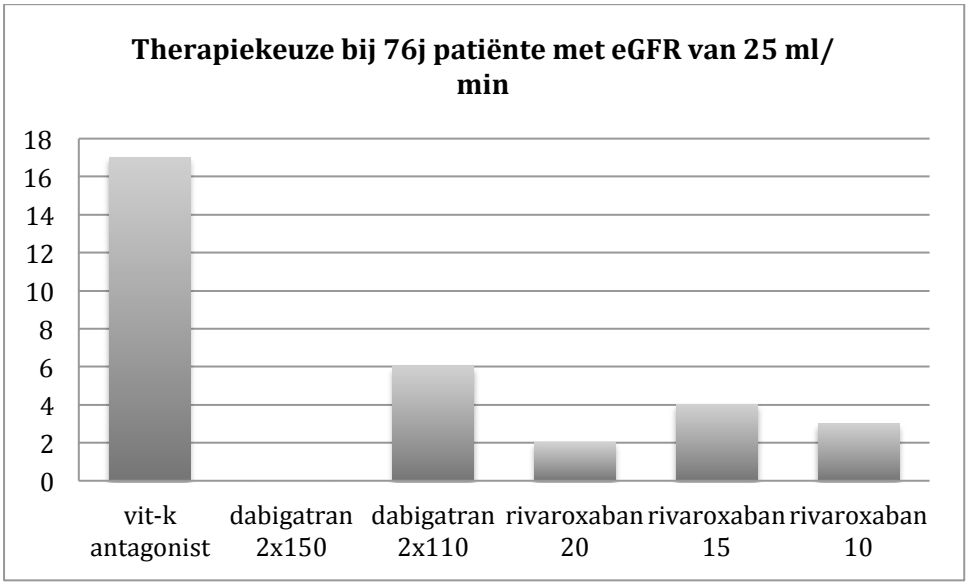
Figuur 7a:



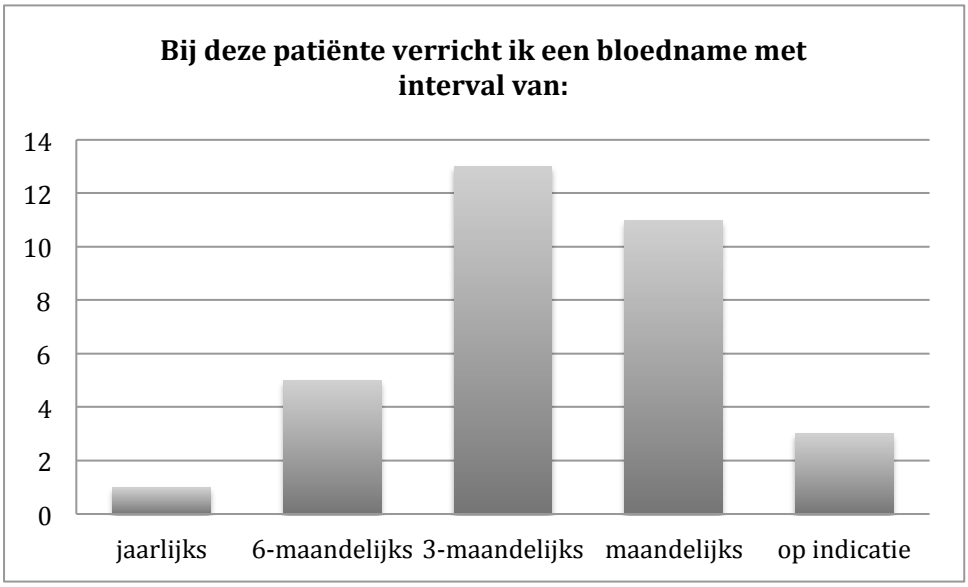
Figuur 7b:



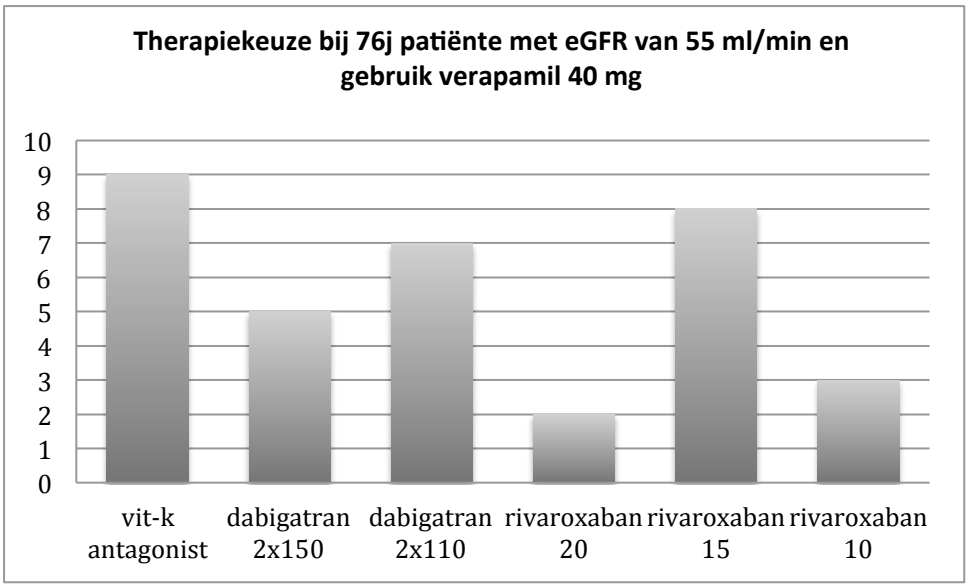
Figuur 8a:



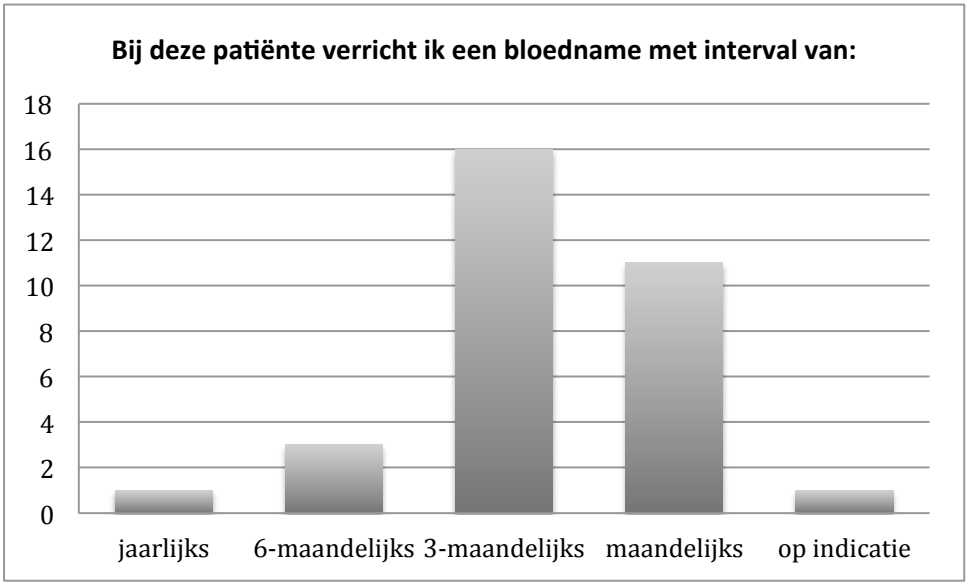
Figuur 8b:



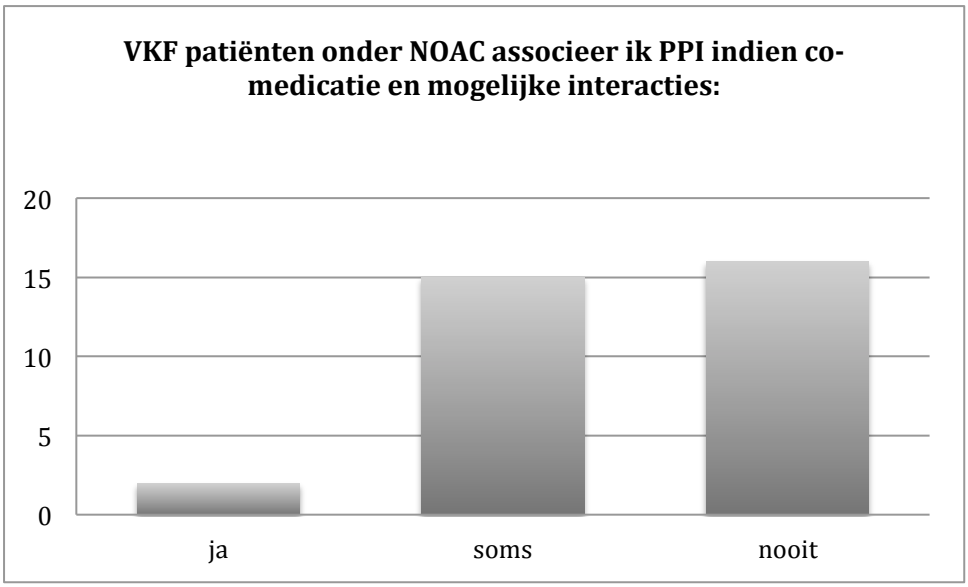
Figuur 9a:



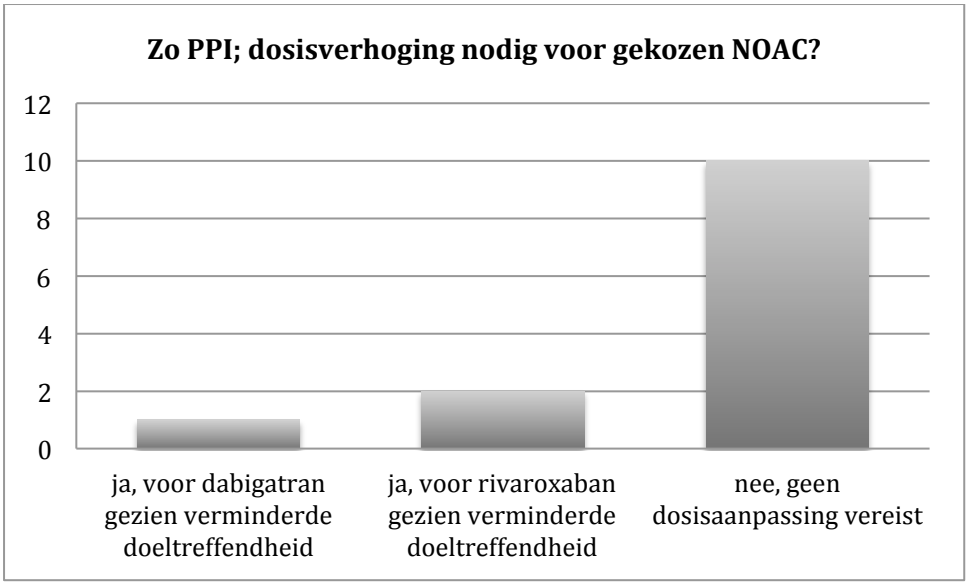
Figuur 9b:



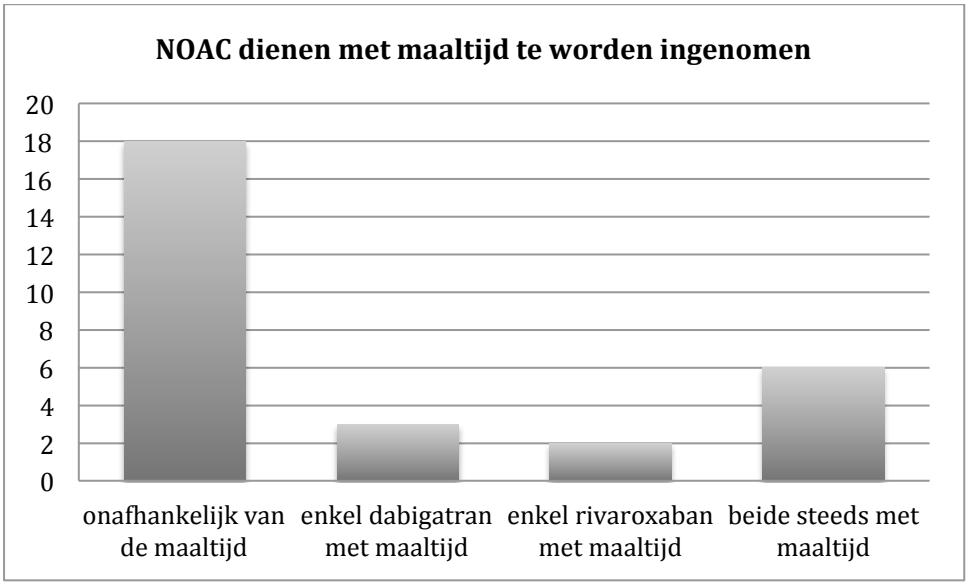
Figuur 10a:



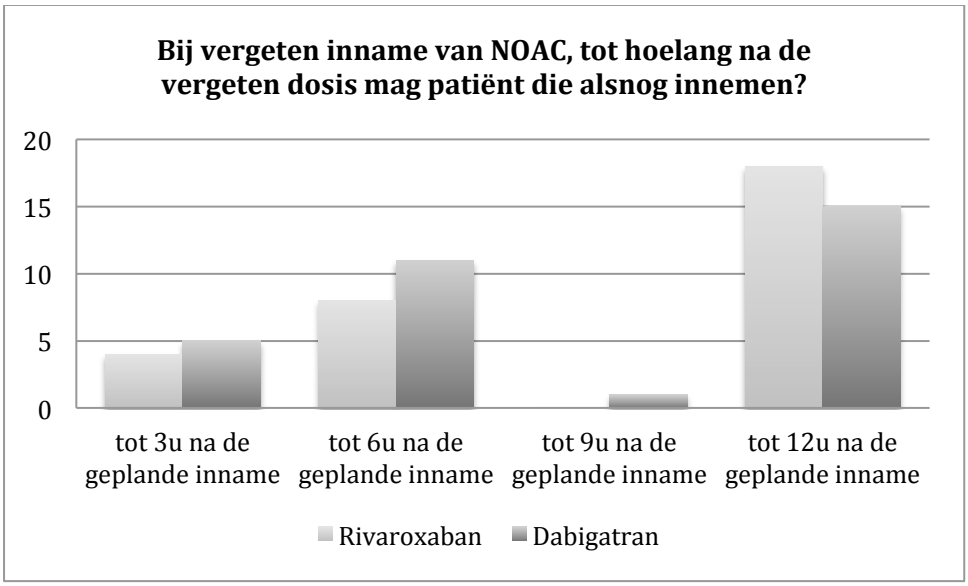
Figuur 11b:



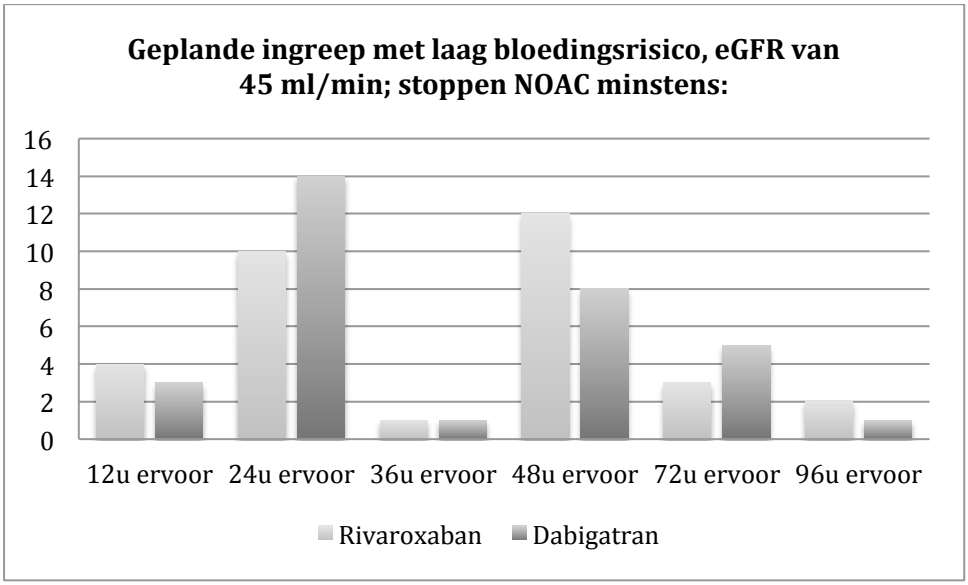
Figuur 11:



Figuur 12:



Figuur 13:


Geplande ingreep met laag bloedingsrisico, eGFR van 45 ml/min; stoppen NOAC minstens:
16
14
12
10
8
6
4
2
0
12u ervoor
24u ervoor
36u ervoor
48u ervoor
72u ervoor
96u ervoor
Rivaroxaban
Dabigatran

Appendix 1: Vragenlijst dewelke afgegeven en ingevuld door huisartsen uit de streek.

Algemene info betreffende uzelf:

1. Leeftijdscategorie:
    - 25-30j
    - 30-35j
    - 35-40j
    - 40-45j
    - 45-50j
    - 50-55j
    - 55-60j
    - >60j

2. Geslacht:
    - Man
    - Vrouw

3. Soort huisartspraktijk?
    - Solo
    - Duo
    - Groep aantal artsen:

4. Is uw praktijk een opleidingspraktijk voor huisartsen-in-opleiding?
    - Ja
    - Nee

Kennis betreffende de NOAC dabigatran (Pradaxa) en rivaroxaban (Xarelto)

1. a.) Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde non-valvulaire VKF en wanneer de HASBLED/CHA2DS2-VASc-score dit toelaat, heb ik reeds zelf een NOAC opgestart:
    - Ja
    - Nee (bv ik laat dit over aan specialist)

    b.) Zoja, bij de opstart verricht ik ook standaard een bloedname:
    - Ja
    - Nee

2. Ik geef iedere patiënt die onder een behandeling met NOAC staat ook steeds een anticoagulatiekaart mee?
    - Helemaal niet akkoord
    - Niet akkoord
    - Neutraal
    - Eerder akkoord
    - Helemaal akkoord
3. De periode waarover patiënten onder NOAC op controle van hun behandeling komen bedraagt in de praktijk:
    - Wekelijks
    - Maandelijks
    - 3-maandelijks
    - 6-maandelijks
    - jaarlijks

4.

a. Hebt u reeds zelf patiënten overgeschakeld van een therapie met vitamine K-antagonisten naar dabigatran of rivaroxaban?

- o Ja
- o Nee

b. Zoja, wat is de voornaamste reden van overschakeling geweest:

- o Slecht geregelde of sterk variërende INR
- o Moeilijkheden om patiënt te motiveren tot frequente bloednames
- o Moeilijke bloednames
- o Andere (gelieve te specifiëren):

….

5. U wil een patiënt overschakelen van een vitamine K antagonist naar een NOAC therapie. Zijn/haar INR bedraagt momenteel 2,7.

a. Kan ik onmiddellijk met dabigatran starten?

- o Ja, aangezien INR < 3 bedraagt
- o Nee, ik wacht tot de INR tussen 2,5 en 3 bedraagt
- o Nee, ik wacht tot de INR tussen 2 en 2,5 bedraagt
- o Nee, ik wacht tot de INR lager is dan 2

b. Kan ik onmiddellijk met rivaroxaban starten?

- o Ja, aangezien INR < 3 bedraagt
- o Nee, ik wacht tot de INR tussen 2,5 en 3 bedraagt
- o Nee, ik wacht tot de INR tussen 2 en 2,5 bedraagt
- o Nee, ik wacht tot de INR lager is dan 2

6. Ik acht mezelf in staat om mogelijke interacties met dabigatran en rivaroxaban te onderkennen, ook op huisbezoek:

- o Helemaal niet akkoord
- o Eerder niet akkoord
- o Neutraal
- o Eerder akkoord
- o Helemaal akkoord

7. Stel, voor u zit een 76-jarige patiënt met niet-valvulaire VKF. Zij heeft een volgens de Cockroft formule een creatinine clearance van 45 ml/min en neemt verder geen medicatie. CHA_2DS_2-VASc score 2, HASBLED score 3

a. De therapie die ik voor haar verkies is:

- o Vit K-antagonist
- o Dabigatran 2 x 150 mg/dag
- o Dabigatran 2 x 110 mg/dag
- o Rivaroxaban 20 mg/dag
- o Rivaroxaban 15 mg/dag
- o Rivaroxaban 10 mg/dag

b. Ik plan bij haar een bloedname met bepaling van hemoglobine, nier- en leverfunctie:

- o Jaarlijks
- o 6-maandelijks
- o 3-maandelijks
- o Maandelijks
- o Op indicatie

8. Stel, voor u zit een 76-jarige patiënt met niet-valvulaire VKF. Zij heeft een volgens de Cockroft formule een creatinine clearance van 25 ml/min en neemt verder geen medicatie.
   CHA_2DS_2-VASc score 2, HASBLED score 3
   a. De therapie die ik voor haar verkies is:
      - Vit K-antagonist
      - Dabigatran 2 x 150 mg/dag
      - Dabigatran 2 x 110 mg/dag
      - Rivaroxaban 20 mg/dag
      - Rivaroxaban 15 mg/dag
      - Rivaroxaban 10 mg/dag

   b. Ik plan bij haar een bloedname met bepaling van hemoglobine, nier- en leverfunctie:
      - Jaarlijks
      - 6-maandelijks
      - 3-maandelijks
      - Maandelijks
      - Op indicatie

9. Stel, voor u zit een 76-jarige patiënte met niet-valvulaire VKF en diabetes mellitus type II. Zij heeft een volgens de Cockroft formule een creatinine clearance van 55 ml/min en neemt verder Zocor 20 mg (simvastatine), Metformax 850 mg 2x/dag (metformine), Isoptine 40 mg (verapamil) en Lanoxin 0,125 mg (digoxine).
   CHA_2DS_2-VASc score 4, HASBLED score 2.
   a. De therapie die ik voor haar verkies is:
      - Vit K-antagonist
      - Dabigatran 2 x 150 mg/dag
      - Dabigatran 2 x 110 mg/dag
      - Rivaroxaban 20 mg/dag
      - Rivaroxaban 15 mg/dag
      - Rivaroxaban 10 mg/dag

   b. Ik plan bij haar een bloedname met bepaling van hemoglobine, nier- en leverfunctie:
      - Jaarlijks
      - 6-maandelijks
      - 3-maandelijks
      - Maandelijks
      - Op indicatie

10. Ik associeer bij patiënten met comedicatie en mogelijke interacties naast de behandeling met NOAC ook standaard een PPI (proton pomp inhibitor):
    - Ja
    - Soms
    - Nooit

    Zoja of soms; Dien ik hierbij de dosis van de gekozen NOAC te verhogen?
    - Ja, voor dabigatran gezien verminderde doeltreffendheid
    - Ja, voor rivaroxaban gezien verminderde doeltreffendheid
    - Nee, noch dabigatran noch rivaroxaban heeft dosisaanpassing nodig voor z'n doeltreffendheid
    -
11. NOAC dienen steeds bij de maaltijd ingenomen worden
    - Nee, zowel dabigatran als rivaroxaban mogen onafhankelijk van de maaltijd ingenomen worden
    - Nee, enkel dabigatran 110 of 150 mg moet steeds bij de maaltijd worden ingenomen
    - Nee, enkel rivaroxaban 15 of 20 mg dient steeds bij de maaltijd worden ingenomen
    - Ja, dabigatran en rivaroxaban moeten steeds bij de maaltijd worden ingenomen.

12.

a. Patiënt (met normale CrCl) is zijn/haar inname van dabigatran vergeten. Tot hoelang na de geplande inname mag hij/zij die alsnog innemen?

- Tot 3u na de geplande inname
- Tot 6u na de geplande inname
- Tot 9u na de geplande inname
- Tot 12u na de geplande inname

b. Patiënt (met normale CrCl) is zijn/haar inname van rivaroxaban vergeten. Tot hoe lang na de geplande inname mag hij/zij die alsnog innemen?

- Tot 3u na de geplande inname
- Tot 6u na de geplande inname
- Tot 9u na de geplande inname
- Tot 12u na de geplande inname

13. Mijn patiënt onder **dabigatran** dient een ingreep te krijgen met laag bloedingsrisico (bv een endoscopie met biopsie). Hij heeft volgens de creatinine clearance van 45 ml/min. Ik onderbreek de behandeling tijdelijk *minstens*:
    - 12u ervoor
    - 24u ervoor
    - 36u ervoor
    - 48u ervoor
    - 72u ervoor
    - 96u ervoor

14. Mijn patiënt onder **rivaroxaban** dient een ingreep te krijgen met laag bloedingsrisico (bv een endoscopie met biopsie). Hij heeft volgens de creatinine clearance van 45 ml/min. Ik onderbreek de behandeling tijdelijk *minstens*:
    - 12u ervoor
    - 24u ervoor
    - 36u ervoor
    - 48u ervoor
    - 72u ervoor
    - 96u ervoor