

Protocol: NOACs bij boezemfibrilleren en hartfalen

Indicaties:

Boezemfibrilleren met CHADSVASC2 score ≥ 2 bij hartfalen door zowel HFREF (hartfalen door systolische dysfunctie) als bij HFPEF (hartfalen door diastolische LV dysfunctie bij behouden systolische functie).

Zie ook basisprincipes, gebruik van antistollingsmiddelen bij boezemfibrilleren.

NOAC staat voor non-vitamine K antagonisten orale anticoagulantia

De ESC HF richtlijn 2016 geeft de voorkeur aan NOACS boven Vitamine K antagonisten (acenocoumarol, fenprocoumon) bij de behandeling van boezemfibrilleren bij hartfalen, wegens een verlaagd risico op het gecombineerde eindpunt: CVA, intracraniele bloeding en mortaliteit, welke de balans ten gunste van NOAC doet doorslaan ondanks het verhoogde risico op gastrointestinale bloedingen.

Gebaseerd op:

ESC Heart failure Guidelines 2016; Vier substudies van HF patienten binnen de NOAC studies bij boezemfibrilleren:

RE-LY (dabigatran)	Ferreira J et al, Eur J Heart Fail 2013;15:1053-61
ARISTOTLE (apixaban)	McMurray J et al, Circ Heart Fail 2013;6:451-60
ROCKET-AF(rivaroxaban)	van Diepen S, et al, Circ Heart Fail 2013;6:740-47
ENGAGE AF(edoxaban)	Magnani G et al, Eur J Heart Fail 2016;18:1153-61

Werking:

Algemeen over NOACs, en specifieke situaties.

Een NOAC werkt antistollend door directe remming van thrombine (stollingsfactor IIa) (dabigatran), of door directe remming van stollingsfactor Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban).

De uitkomsten (voordelen van NOACs) hangen niet af van de hoogte van de CHADS2 score. Er zijn geen significante behandelinteracties gevonden tussen de uitkomsten en het wel of niet hebben van hartfalen; wel is bekend dat hartfalen patienten minder goed ingesteld zijn voor Vit K antagonisten dan niet-hartfalen patienten (% van de tijd in de therapeutische zone), en dat de verschillen in bloedingsrisico tussen NOACs en Vitamine K antagonisten toenemen bij mensen die niet goed in de therapeutische range zitten (Wallentin et al, RELY, Lancet. 2010;376(9745):975-983 en Wallentin et al, ARISTOTLE, Circulation. 2013;127(22):2166-2176).

Er is een individuele keuzemogelijkheid tussen NOACS voor patienten met verschillende risico profielen (Zie onder).

Effectiviteit van preventie van CVA/ embolisatie bij boezemfibrilleren:

De NOACS zijn ten opzichte van de Vitamine K antagonisten niet-inferieur in de preventie van CVA/ systemische embolisaties (risico afhankelijk van CHADSVASC score, gemiddeld 2% per jaar).

Verminderde bloedingsrisico's van NOACs tov vitamine K antagonisten.

In vrijwel alle studies komen minder majeure bloedingen voor bij NOAC gebruik dan bij Vit K antagonisten. De significantie van minder majeure bloedingen bij hartfalen voor NOACs was in twee studies niet-inferieur (RE-LY en ROCKET-AF), in twee studies zelfs superieur (ARISTOTLE bij patiënten met systolische dysfunctie 3,41% naar 2,77%, bij preserved EF 3,17% naar 1,95% en ENGAGE AF bij patiënten met NYHA I-II 1,73 % naar 1,52% en bij NYHA III-IV 2,18 naar 1,83%). Het voordeel van NOACs boven vitamine K antagonisten zit vooral in minder intracraniele bloedingen.

Contraindicaties NOACS:

1. Nierfunctiestoornis:

- a. Dabigatran etexilaat : eGFR < 30 ml/min
- b. Rivaroxaban, apixaban en edoxaban: eGFR < 15 ml/min. Bij eGFR 15-30 ml/min terughoudendheid t.a.v. gebruik of aanpassing dosis. Gebruik bij deze eGFR is nooit in studies onderzocht, maar werd wel goedgekeurd ovg populatie farmacokinetische analyses.

2. Zwangerschap en lactatie

3. Gelijktijdig gebruik van imidazolen (ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) of HIV proteaseremmers (ritonavir)

4. Voor dabigatran: gelijktijdig gebruik van ciclosporine, tacrolimus en dronedarone

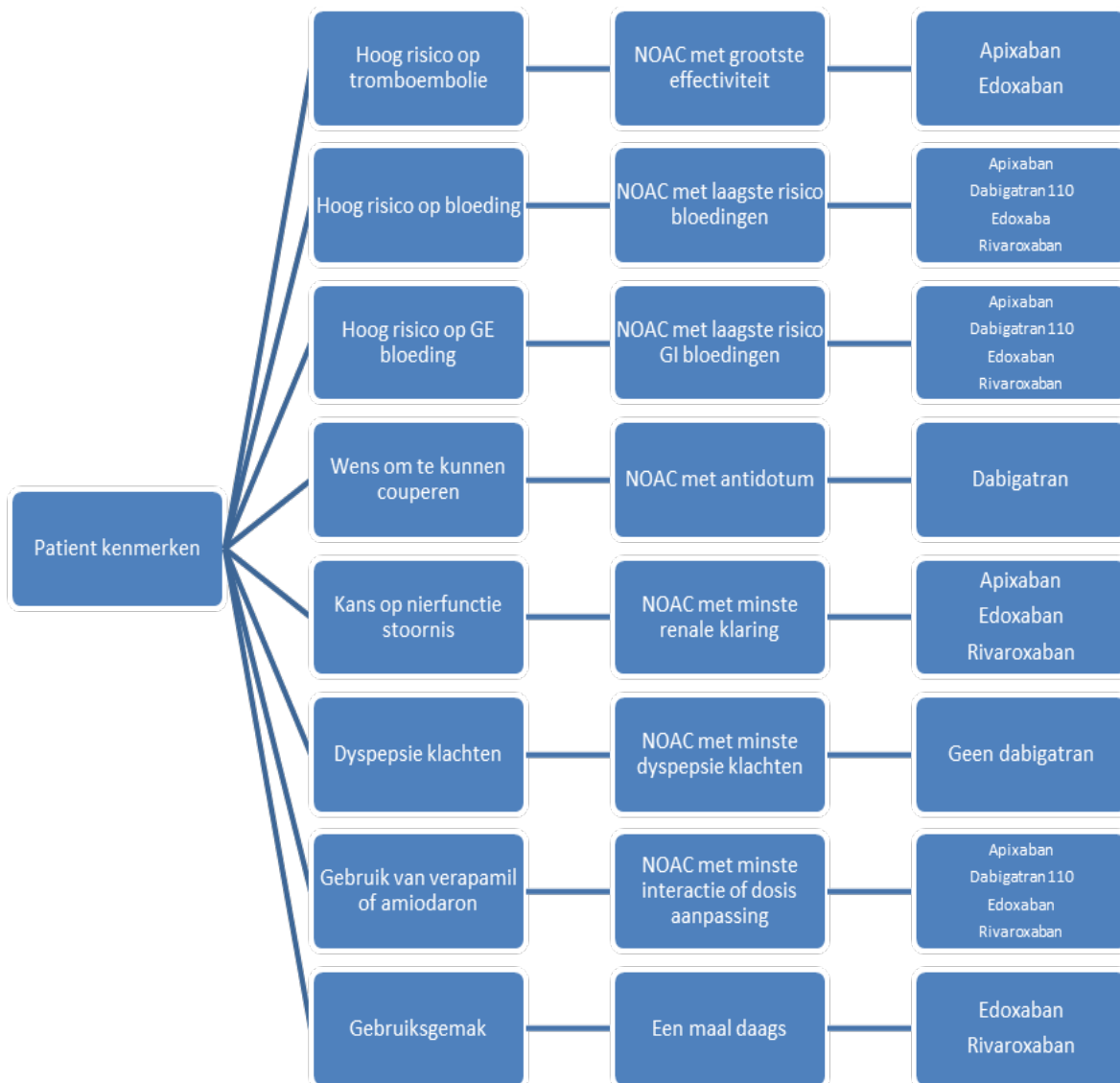
5. Mechanische hartklep

6. Bij behandeling VTE: actieve maligniteit (geen formele contra-indicatie; in dit geval is er een voorkeur voor behandeling met laag moleculair gewichtsheparine/LMWH)

Dosering:

Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
2 dd 5 mg	2 dd 150 mg	1 dd 60 mg	1 dd 20 mg
2 dd 2,5 mg Bij creat klaring 15-30 ml/min; Bij aanwezigheid van 2 factoren: -serumcreat > 133 µmol/l of -leeftijd ≥ 80 jaar of -gewicht ≤ 60 kg	2 dd 110 mg Bij leeftijd > 80 jaar; Bij verapamil gebruik; Bij leeftijd 75-80 jaar EN één van de volgende - eGFR 30-50 ml/min - hoog geschat bloedingsrisico, bv. bij recente bloedingen, oesofagitis of gastrooesofageale reflux.	1 dd 30 mg Bij creat. klaring 15-50 ml/min of Bij lichaamsgewicht ≤60kg Bij - co-medicatie met ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol;	1 dd 15 mg bij creat. klaring 15-49 ml/min

NOAC keuzes bij patient kenmerken:



Ontleend aan protocollen “ Protocol bij behandeling met directe orale anticoagulantia (DOAC’s) jan 2017” AMC, M.P.A. Brekelmans, M. Coppens, S. Middeldorp via internet met regelmatig updates en protocol Nijmegen regio, zie http://www.necf.nl/regionaleNOACrichtlijn_Juli_2016.pdf

Het opstarten van de behandeling met NOACs (ontleend aan AMC protocol jan 2017)

Het opstarten van behandeling met NOACs

- De behandelend arts maakt een afweging omtrent het risico en het verwachte voordeel van starten met antistolling
- Start een proton pomp remmer (PPI) in het geval van
 - o Voorgeschiedenis van peptisch ulcus of hoge tractus digestivus bloeding
 - o Co-medicatie met NSAIDs of prednisolon
 - o Gelijktijdig gebruik van plaatjesaggregatieremmers, als aspirine of clopidogrel
- Geef adequate voorlichting over NOACs
 - o Werking, bijwerkingen
 - o Voordelen
 - o Benadruk het belang van therapietrouw. Het effect van NOAC's is volledig uitgewerkt na 24-48u
- Bepaal voordat therapie wordt gestart
 - o Hemoglobine, trombocyten, ALAT en gamma GT
 - o Kreatinine en eGFR
 - < 3 maanden oud bij eGFR 30-50 ml/min
 - < 6 maanden oud bij eGFR > 50 ml/min

Overzetten van andere anticoagulantia naar NOAC

Acenocoumarol:

- 3 dagen tevoren stoppen
- INR controle niet nodig
- Na 3 dagen, start NOAC

Fenprocoumon:

- Staken fenprocoumon
- Na 3 dagen INR controle
 - o Als INR < 2, dan start NOAC
 - o Als INR ≥ 2, na 3 dagen opnieuw INR controle en zelfde procedure

LMWH naar NOAC

NOAC starten op het moment dat de geplande volgende dosis LMWH zou worden gegeven

Van NOAC naar andere NOAC

Alternatieve NOAC starten op het moment dat de geplande volgende dosis zou worden ingenomen.

Voorschriften voor gebruik

- Dabigatran: capsules geheel innemen met water, niet openmaken
- Rivaroxaban: tabletten innemen met voedsel
- Apixaban en edoxaban: geen specifieke voorschriften.

Bijwerkingen, zoals vermeld in het Farmacotherapeutisch Kompas:

Apixaban

Vaak (1–10%): bloedingen waaronder hematoom, oogbloeding, neusbloeding, maag-darmbloeding, rectale bloeding, gingivale bloeding, hematurie. Kneuzing.

Dabigatran

Vaak (1-10%): anemie. Dyspepsie, diarree, buikpijn, misselijkheid. Gastro-intestinale bloeding, huidbloeding, neusbloeding, urogenitale bloeding (hematurie).

Edoxaban

Vaak (1-10%): bloedingen (gastro-intestinaal (incl. orofaryngeaal), cutaan, vaginaal (vaker bij vrouwen < 50 jaar dan bij vrouwen > 50 jaar), urogenitaal, op een injectieplaats, bloedneus). Anemie. Huiduitslag, jeuk. Misselijkheid. Stijging van bilirubine, γ -GT. Abnormale leverfunctietest.

Rivaroxaban

Vaak (1–10%): anemie. Duizeligheid, hoofdpijn. Hemorragie van de ogen, hemorragie van het maag-darmkanaal, postprocedurele hemorragie (incl. postoperatieve anemie en wondhemorragie), urogenitale hemorragie, epistaxis, tandvleesbloeding. Bloed ophoesten. Hypotensie. Misselijkheid, braken, obstipatie, diarree, abdominale en gastro-intestinale pijn, dyspepsie. (Gegeneraliseerde) pruritus, huiduitslag, ecchymose, (sub-)cutane hemorragie, kneuzing, pijn in extremiteiten, hematoom. Koorts. Perifeer oedeem. Vermoeidheid, asthenie. Verhoogde transaminasenwaarden. Verminderde nierfunctie (incl. verhoogde creatinine-, ureumconcentraties).

Controles:

Follow-up bij patiënten op NOAC's

- Eerste controle na 1 tot 3 maanden
- Vervolgens jaarlijkse controle bij eGFR > 60 ml/min
- Of halfjaarlijkse controle bij eGFR < 60 ml/min
- Tijdens elke visite komen de volgende punten aan bod
 - o Laboratorium testen
 - Kreatinine
 - o Therapietrouw
 - o Optreden van trombo-embolische complicaties
 - o Optreden van bloedingscomplicaties
 - o Andere bijwerkingen
 - o Co-medicatie en over de counter medicatie

- Benadruk dat patiënten contact opnemen met de polikliniek in het geval van complicaties en eventueel voorgenomen ingrepen.

Artsenverklaring:

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