

DOAC in de apotheek



Educatie voor apothekersassistenten

Educatie ondersteund door de alliantie Bristol-Myers Squibb en Pfizer

Inhoud

DEEL 1 – Een casus

DEEL 2 – Antistollingsbehandeling met DOAC

- Welke DOAC zijn er?
- Werkingsmechanisme
- Indicaties
- DOAC in de apotheek



DEEL 1



Een casus

Mevrouw Alberse, 81 jaar



"Ik voel mij al tijden zo snel vermoeid! Voorheen liep ik makkelijk met de rollator naar de supermarkt en terug, nu is dat opeens teveel. Het laatste stuk ben ik erg moe en soms voel ik dan mijn hart slaan in mijn borst, vrij beangstigend!"

Dossier mevrouw Alberse

Diabetes mellitus type 2

Bekend met hoge bloeddruk

TIA 5 jaar geleden

Medicatie

Metformine 500mg - 1x/dag

Amlodipine 5mg - 1x/dag

Aspirine 80mg - 1x/dag



Mevrouw Alberse, 81 jaar



"Hartkloppingen heb ik gelukkig pas twee keer gehad. Ze zijn dan ook zo weer weg want de keren dat ik mijn hart voelde kloppen, hield dat ongeveer een minuut aan."



Wat kan er aan de hand zijn?

Atriumfibrilleren, hartfalen of angina pectoris.....

Vaak is er sprake van vergelijkbare presentatie van symptomen tussen verschillende hartaandoeningen zoals atriumfibrilleren, hartfalen of angina pectoris!

Kenmerkend voor hartfalen:

- Vermoeidheid
- Kortademigheid / benauwdheid
- Vocht vasthouden

Kenmerkend voor angina pectoris:

- Pijn op de borst: beklemming, drukkend, samensnoerend gevoel op de borst
- Verergering van klachten door inspanning of emoties



Mogelijke klachten bij eerste presentatie van AF

- **Vaak geen klachten** (geldt met name voor ouderen)
- **Hartkloppingen** (onregelmatige pols met vaak versneld hartritme)
- **Kortademigheid**
- **Verminderde inspanningstolerantie**
- **Duizeligheid** (licht gevoel in het hoofd of gevoel flauw te vallen)
- **Wegrakingen**
- **Druk op de borst**



Kans op een beroerte



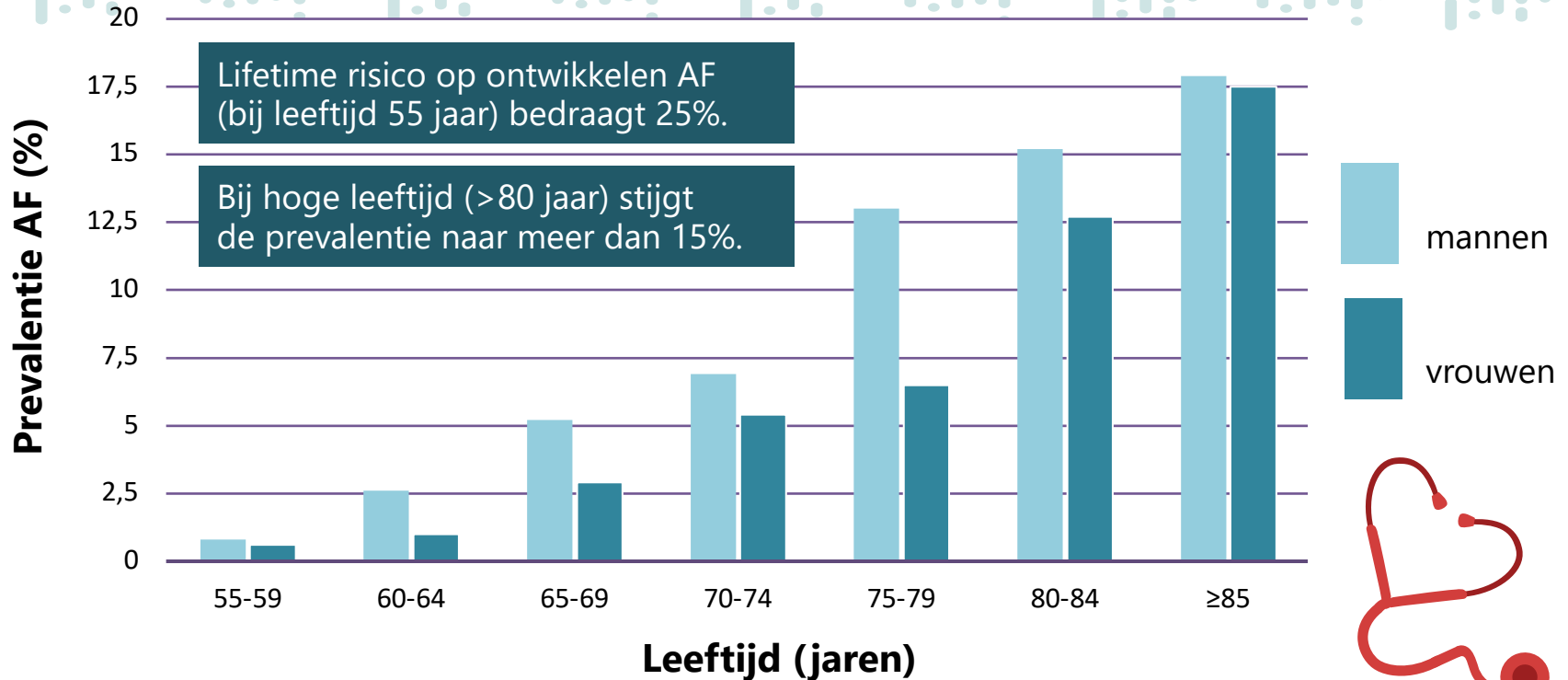
**Risico op een beroerte
is vervijfvoudigd**

**Veroorzaakt tenminste
25% van de beroertes**



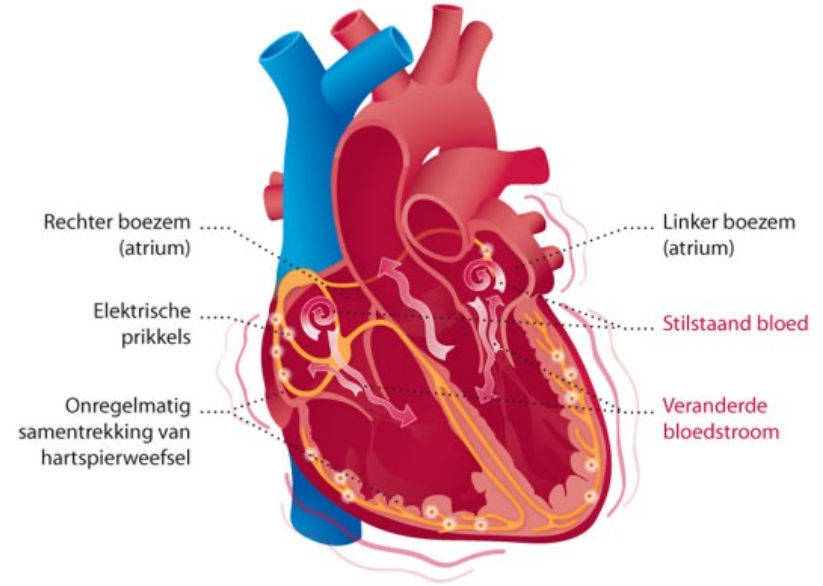
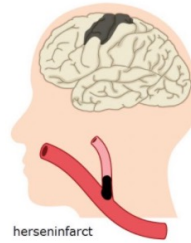
*Wolf et al. Stroke 1991;22(8):983-8. (Framingham data)
Marini C et al. Stroke 2005;36(6):1115-9.*

Atriumfibrilleren naar leeftijd

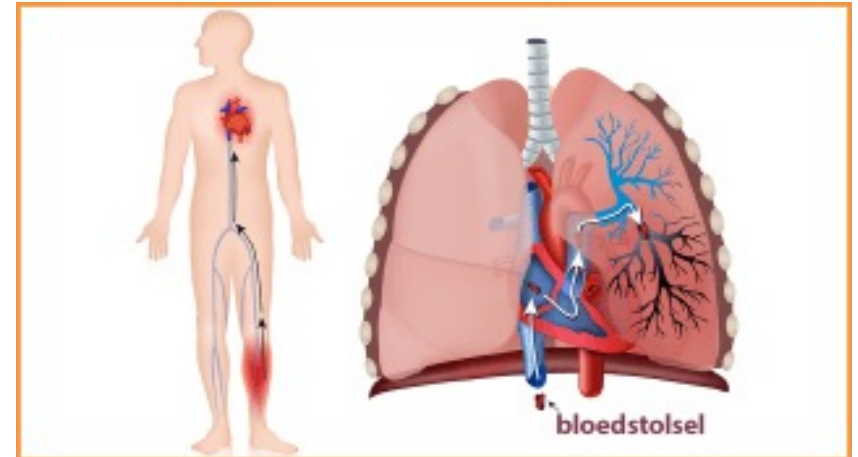
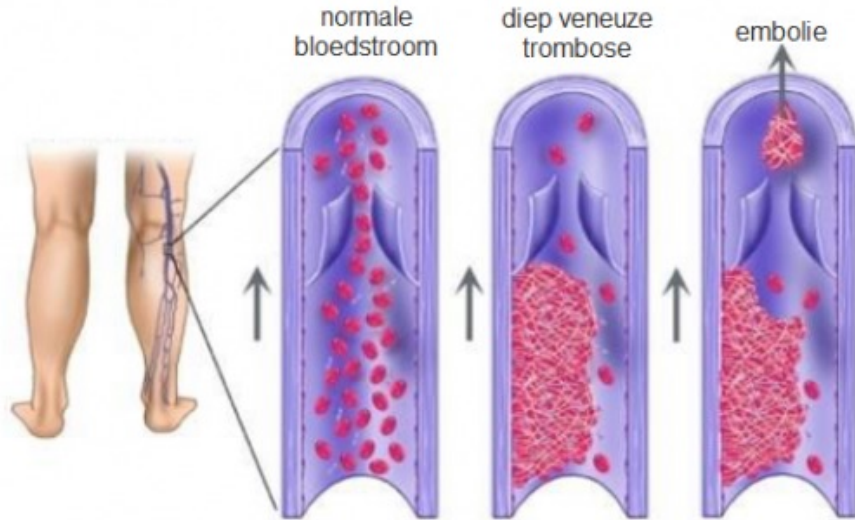


Bloedstolsels in hart door AF

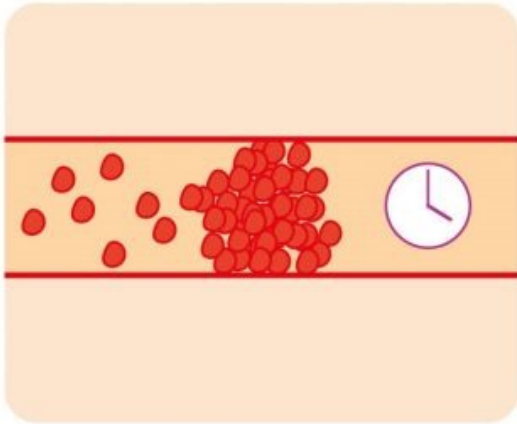
- Bloed stroomt **langzaam** of **staat stil** in hart door AF
- Als bloed langzamer stroomt of stilstaat, dan gaat het **stollen**
- Bloedstolsels schieten vaak naar de hersens: **beroerte/herseninfarct**



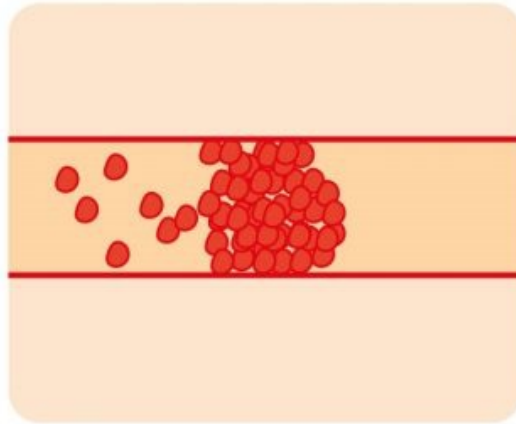
Trombosebeen/longembolie



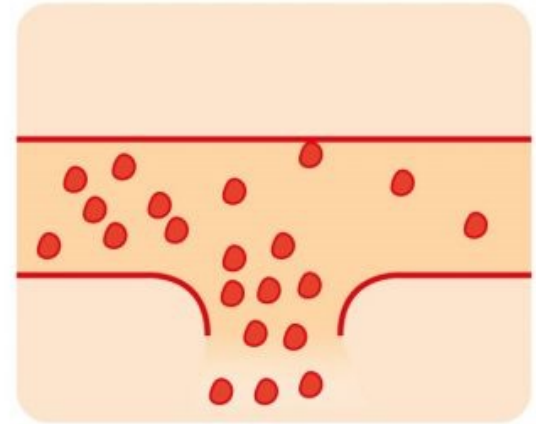
TIA/herseneninfarct (CVA)



TIA (tijdelijke herseneninfarct)



Herseninfarct



Hersenbloeding

Terug naar de casus

Anamnese:

Vermoeden hartproblematiek vanwege o.a. **hartkloppingen** en (inspannings)**vermoeidheid**.

Onderzoek:

Polsmeting met **versnelde** en **onregelmatige hartslag**.

Vervolg:

Doorsturen naar huisarts of specialist die AF met **ECG bevestigt**.



Atriumfibrilleren en risico op beroerte: de CHA₂DS₂-VASc score

Letter	Risico factor	Score
C	Hartfalen (Congestive heartfailure)	1
H	H ypertensie	1
A ₂	Leeftijd ≥ 75 (A)ge	2
D	D iabetes	1
S ₂	Beroerte/TIA/trombo-embolie in VG (S)troke	2
V	V aatlijden	1
A	Leeftijd 65-74 (A)ge	1
Sc	Vrouwelijk geslacht (S)ex category)*	1
Maximale score		9



CHA₂DS₂-VASc score en risico op beroerte

CHA ₂ DS ₂ -VASc score	No patiënten in study	Yearly stroke risk*
0	5.343	0,2%
1	6.770	0,6%
2	11.240	2,5%
3	17.689	3,7%
4	19.091	5,5%
5	14.488	8,4%
6	9.577	11,4%
7	4.465	13,1%
8	1.559	12,6%
9	268	14,4%
All	90.490	5,0%



Indicatie voor antistolling ter bescherming

- Adviseer een cumarinederivaat of DOAC aan alle vrouwen van 65 jaar en ouder en aan alle mannen van 75 jaar en ouder (patiënten met een CHA₂DS₂-VASc-score van 2 of hoger).³⁷

2017 NHG standaard atriumfibrilleren

Gemiddeld onbehandeld risico 5%

Yearly stroke risk in relation to CHA₂DS₂-VASc scores
Swedish Atrial Fibrillation cohort study

Mevrouw Alberse, 81 jaar



CHA₂DS₂-VASc bij ouderen vaak 5 (of hoger).
Kans op beroerte 8,4% per jaar (of hoger).

CHA₂DS₂-VASc bij mevr. Alberse = 7.
Kans op beroerte > 10% per jaar.

Mevrouw Alberse is op basis van AF en de CHA₂DS₂-VASc score geïndiceerd voor behandeling met antistolling!



Medicamenteuze behandeling

- De arts van mevrouw Alberse kiest voor **acenocoumarol** als bloedverdunner bij AF.
- Voor de andere medicatie gebruik mevrouw en **baxterrol**.
- Haar zoon is mantelzorger en komt altijd haar medicatie ophalen. Na drie maanden, bij een vervolgitgifte van de acenocoumarol, klaagt hij over het **onregelmatige schema van de trombosedienst** en dat hij 2x per week met zijn moeder **naar de bloedprikpost** moet voor het bepalen van de INR.
- Hij vraagt of de acenocoumarol tabletten toch niet in de baxterrol kunnen, samen met de andere medicijnen, en of jij weet of de trombosedienst ook aan huis komt voor het bloedprikken.

Wat zou je voor deze mevrouw adviseren?

- In overleg met de huisarts omzetten naar een DOAC
- Overleg met de trombosedienst of ze aan huis willen komen
- In overleg met de apotheker en de huisarts omzetten naar een DOAC
- In overleg met de huisarts omzetten naar fenprocoumon

Mevrouw Alberse, 81 jaar



Naar aanleiding van jouw advies aan de zoon van mevrouw Alberse wordt mevrouw Alberse omgezet van acenocoumarol op een **DOAC**.



DEEL 2



Antistollingsbehandeling met DOAC

- **Welke DOAC zijn er?**
- **Werkingsmechanisme**
- **Indicaties**
- **DOAC in de apotheek**

Terminologie: NOAC of DOAC?

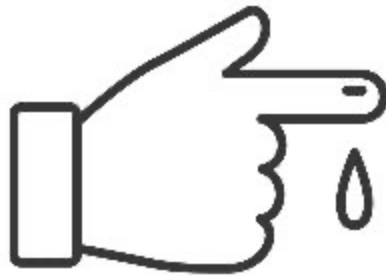
- NOAC: **Nieuwe** Orale Anti Coagulantia
- DOAC: **Directe** Orale Anti Coagulantia

DOAC

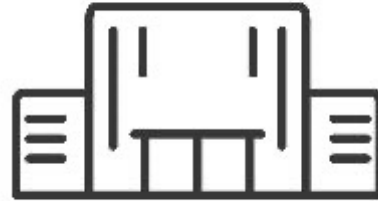
- Welke zijn er in Nederland op de markt
- Waar worden ze voor gebruikt
- Wat is belangrijk voor patiënten die behandeld worden met een DOAC in de apotheek
 - Nierfunctie/dosisreductie
 - Baxter
 - Dosering verschilt per indicatie

Waarom zijn die DOAC er 'opeens'?

- **Tot 2012:** vitamine K-antagonist (acenocoumarol, fenprocoumon) als enige optie voor orale antistolling
- **Na 2012:** introductie DOAC op Nederlandse markt in 2012
- **Gevolg:** verschuiving antistollingszorg van trombosedienst naar huisartsenpraktijk



INR



Soorten antistollingsmiddelen in Nederland

- Anticoagulantia:
 - Vitamine K-antagonisten (acenocoumarol, fenprocoumon)
 - Heparines incl. LMWH's (dalteparine, enoxaparine, nadroparine, tinzaparine)
 - Directe-trombinremmer (dabigatran (Pradaxa®))
 - Factor Xa remmers (apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®), rivaroxaban (Xarelto®))
- Trombocytenaggregatieremmers (TAR) (aspirine, carbasalaatcalcium, clopidogrel, prasugrel, dipyridamol)
- Trombolytica (alteplase)

Welke DOAC hebben we?

- Apixaban (Eliquis[®]) – BMS/Pfizer
- Dabigatran (Pradaxa[®]) – Boehringer Ingelheim
- Edoxaban (Lixiana[®]) – Daiichi Sankyo
- Rivaroxaban (Xarelto[®]) – Bayer

Eigenschappen van de DOAC

	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Middel	dabigatran	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Werking	Directe selectieve trombine factor IIa remmer	Directe selectieve factor Xa remmer	Directe selectieve factor Xa remmer	Directe selectieve factor Xa remmer
Dosering	2 dd 110mg of 2 dd 150mg	1 dd 20 mg	2 dd 5 mg	1 dd 60mg
T _{1/2}	12-17 uur (nierfunctie)	5-9 uur (jongeren) 11-13 uur (ouderen)	12 uur	10-14 uur
Uitscheiding	80% nier 20% darm	35% nier 65% darm	27% nier 73% darm	50% nier 50% darm
In te nemen met voedsel	Nee	Ja	Nee	Nee
Interactie PPI?	-12-30%	Nee	Nee	Nee
Maagbezwaren	Dyspepsie (5-10%)	Nee	Nee	Nee



Heidbuchel H et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patiënts with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507.

Verschillen DOAC en VKA

DOAC	VKA
Werkt snel: 1-4 uur na inname	Werkt langzaam: 36-72 uur na inname
Na laatste inname is effect snel verdwenen	Na laatste inname houdt effect lang aan
Weinig interacties	Veel interacties
Geen voedselinteracties	Interacties met vitamine K-rijk voedsel
Vaste dosering, geen INR-controles nodig	Trombosedienst voor INR-controles nodig
Minder hersenbloedingen dan bij VKA	Minder gastro-intestinale bloedingen dan bij DOAC
Antidotum beschikbaar: andexanet alfa voor Xa-remmers en idarucizumab voor dabigatran	Antidotum beschikbaar: protrombinecomplexconcentraat

Algemeen bij antistolling: twee kanten van de medaille

- Antistolling verkleint de kans op stolselvorming, maar verhoogt de kans op bloedingen.
- Waar geen of te weinig antistollingsmedicatie kan leiden tot een beroerte, kan teveel antistollingsmedicatie leiden tot bloedingen.
- Maar risico op bloedingen weegt vaak niet op tegen het risico op een beroerte door stolselvorming



Dosering DOAC verschilt per indicatie

	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Edoxaban (Lixiana®)	Rivaroxaban (Xarelto®)
Beroertepreventie AF	2 dd 5 mg	2 dd 150 mg	1 dd 60 mg	1 dd 20 mg
Behandeling DVT/longembolie	7 dagen: 2 dd 10 mg v.a. dag 8: 2 dd 5 mg	2 dd 150 mg	1 dd 60 mg	21 dagen: 2 dd 15 mg v.a. dag 22: 1 dd 20 mg
Secundaire preventie DVT/longembolie	2 dd 2,5 mg	2 dd 150 mg	1 dd 60 mg	1 dd 10 mg 1 dd 20 mg*
Preventie DVT na knie- of heupoperatie	2 dd 2,5 mg	1 dd 220 mg		1 dd 10 mg
Acuut coronair syndroom				2 dd 2,5 mg

*bij grote kans op recidief

De genoemde doseringen in de tabel zijn doseringen waarbij er geen redenen zijn om de dosering aan te passen op basis van factoren als leeftijd, nierfunctie, lichaamsgewicht of interacterende medicatie.

Aanpassen van de DOAC dosering



Serum
creatinine

Tenminste twee van de drie factoren

≥80 jaar
A

≤60kg
B

≥133 μmol/l
C



Eliquis®

Apixaban

15-30ml/min

Naar 2,5 mg BID

Pradaxa®

Dabigatran

30-50ml/min

Naar 110 mg BID

≥80 jaar

Verapamil

Lixiana®

Edoxaban

15-50ml/min

Naar 30 mg OD

≤60kg

PgP-remmers*

Xarelto®

Rivaroxaban

15-50ml/min

Naar 15 mg OD

* dronedarone, erythromycine, ketokonazol, ciclosporine

Praktische kanttekeningen van de DOAC: algemeen

- Als klasse zijn DOAC tenminste gelijkwaardig aan VKA in het voorkomen van stolsels die kunnen leiden tot beroertes of longembolieën.^{1,2,3,4}
- Alle DOAC leiden tot minder hersenbloedingen dan VKA,
 - maar ook DOAC kunnen bloedingen veroorzaken.^{1,2,3,4}
- Bij DOAC hoef je het antistollende effect niet te controleren met INR metingen.
- Doseringsintervallen verschillen tussen DOAC:
 - eenmaal daags edoxaban (Lixiana[®]) en rivaroxaban (Xarelto[®]);
 - tweemaal daags apixaban (Eliquis[®]) en dabigatran (Pradaxa[®]).

1. ARISTOTLE study apixaban, Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92

2. ROCKET AF studie rivaroxaban, Patel MR et al. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91

3. RE-LY studie dabigatran, Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51

4. ENGAGE AF studie edoxaban, Giugliano RP et al. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104



Praktische kanttekeningen van de DOAC: de apotheek

- Jaarlijkse nierfunctie check
- Dosiscontrole: past de dosering nog bij de patiënt en de indicatie? (*ondersteuning vanuit AIS*)
- Therapietrouw controle
- Controle interacties:
 - Itraconazol bij apixaban (Eliquis[®]) / rivaroxaban (Xarelto[®])
 - P-gp remmers (amiodaron) bij dabigatran (Pradaxa[®])

Optimalisering DOAC behandeling in de apotheek

Wat vertel je aan de balie bij EU, TU, VU?

Optimalisering DOAC behandeling in de apotheek

Eerste uitgifte:

- Indicatie
- Werking
- Bijwerkingen
- Gebruiksadviezen
- Medicijnen vergeten

Tweede uitgifte:

- Ervaringen: bloedingen?
- Therapietrouw

Vervolg uitgifte:

- Monitoring persistentie (EU → TU en TU → VU)
- Monitoring therapietrouw
- Monitoring dosering o.b.v. leeftijd of gebruiksduur:
 - Dabigatran > 80 jaar
 - Dosering DOAC bij DVT > 6 maanden gebruiksduur

Pollvraag: Is er een rol voor de apothekersassistenten bij de behandeling met bloedverdunners

- Ja, alleen als de patiënt op een VKA staat
- Nee, dit is iets voor de apotheker
- Ja, alleen bij de eerste of tweede uitgifte
- Ja, gedurende de hele behandeling met bloedverdunners

Om te onthouden

- Er zijn **verschillende soorten** antistollingsmiddelen waarvan de DOAC er één zijn
- De DOAC (voorheen de vitamine K-antagonisten) worden het meest gebruikt in de **eerste lijn** voor **preventie van beroertes bij atriumfibrilleren**
- Er geldt altijd: zoek de **ideale balans** tussen enerzijds het risico op **trombose** en anderzijds het risico op **bloedingen**
- Er is een belangrijke rol weggelegd voor de apothekersassistente en de apotheker om DOAC therapie te **optimaliseren**

Regio Twente



Twentse
Apothekers
Organisatie[®]

Thoon



Federatie
Eerstelijnszorg
Almelo e.o.

Protocol atriumfibrilleren



Vraag:

- Wat is belangrijk bij de uitgifte van een DOAC?
(antwoord met 1 woord)



Inhoud protocol Atriumfibrilleren

- DOAC
 - Aandachtspunten eerste uitgifte
 - Doseringscontrole
 - Medicatiebewaking
 - Therapietrouw
- Anti-aritmica
 - Afspraken tussen 1^e en 2^e lijn
 - Doseringsadviezen Digoxine



Aandachtspunten 1e uitgifte

- Indicatie DOAC achterhalen
 - 1^e lijn vaak Atriumfibrilleren
 - 2^e lijn komt voor trombose vaker voor
- Doseringscontrole
 - Nierfunctie, leeftijd, gewicht



Aandachtspunten 1e uitgifte

- Medicatiebewaking, Interactie met andere geneesmiddelen:

Carbamazepine, Fenytoïne, Sint-Janskruid, Fenobarbital, Rifampicine, Amiodaron, Claritromycine, Cyclosporine, Diltiazem, Erytromycine, Fluconazol, HIV-proteaseremmers, Itraconazol, Ketoconazol, Tacrolimus, Verapamil.

- Medicatiebewaking door AIS (pharmacom/CGM)
- Bij interactie altijd overleg tussen apotheker en voorschrijvende arts



Aandachtspunten 1e uitgifte

- Nierfunctie:
 - Recente nierfunctie (< 12 maanden)
 - Jaarlijkse controle, vaker bij verminderde nierfunctie

LSP
recepten
+

```
R1/ 365 ST BUMETANIDE TABLET 1MG
Start gebruik: 18-10-2021 , Gebruiksduur: geen
PRK 4219 GPK 13242
1 x per dag 1 stuk (ORAAL) Lab: eGFR CKD-epi: 55
(13-10-2021)
```

nierfunctie

- Nierfunctie in te zien in AIS of ZorgNetoost, anders opvragen bij de voorschrijver



Aandachtspunten bij de indicatie diep veneuze trombose (DVT)

- Let op: bij DVT kan het gebruik van een DOAC een beperkte gebruiksduur hebben
- Let op de indicatie en op de dosering



Therapietrouw - Aan de balie

- Informeer de patient het belang van therapietrouw.
 - Een dag niet gebruiken zorgt voor een verhoogd risico op beroerte
 - EU, 15 dagen verstrekken,
 - TU, 30 dagen verstrekken
 - Let op de doseringsfrequentie: 1x daags of 2x daags
- Monitor therapietrouw
 - Actiepunten/FPZ etiketten/SFK selectie
 - Ga het gesprek met patient aan, maak melding bij voorschrijver
 - Na 6 maanden pas aan HHS toevoegen
 - Bijwerkingen melden bij LAREB



Afleverafspraken Anti-aritmica

- Onderstaande anti-aritmica worden niet voorgeschreven of herhaald in de 1ste lijn:
 - o **Amiodaron**
 - o Disopyramide
 - o **Flecaïnide**
 - o Kinidine
 - o Procainamide
 - o Propafenon
 - o **Sotalol**
- Toch een (herhaal)recept ontvangen uit de 1ste lijn?
 - o Neem contact op met de voorschrijver en verstrek het recept niet
- Uitzondering is een aanvalsbehandeling. Pill in the pocket
 - Bijvoorbeeld zonodig sotalol gebruik



Digoxine - adviesdosering

Digoxine

- Leeftijd \geq 70 jaar
 - Voorstel voor 0,125mg (1/8^e)
- Leeftijd \geq 85 jaar
 - Voorstel voor 0,0625 mg (1/16^e)
- Let op de nierfunctie en kalium
 - Minimaal 1 keer per jaar controleren
- Leg overleg over dosering vast in patientdossier.



Take Home message

- Neem in je uitgiftegesprek mee:
 - Therapietrouw & doseringsfrequentie
 - Controle op nierfunctie
 - Let ook op leeftijd en gewicht
 - Controle op indicatie
 - Controleer ook of de dosering klopt met de indicatie
- Denk je dat er medicatie optimalisatie mogelijk is of signaleer je problemen? → Overleg met de apotheker
- Raadpleeg het TAO-UA Atriumfibrilleren protocol

