

# NOACs: een update.

NECF symposium antistolling 27-9-2016

Emilie Gieling, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog i.o.

Jenneke Leentjens, internist-vasculair geneeskundige, klinisch farmacoloog i.o.

- 
- Landmarkstudies
  - Richtlijnen
  - Welke NOAC (obv farmacokinetiek/-dynamiek)
  - Contra-indicaties

→ Bij atriumfibrilleren

→ Bij behandeling van veneuze trombose

- Beleid bij bloedingen

---

# CASUS 1

Man 80 jaar, bekend met DM2 en hypertensie, nu nieuwe AF. Hoe gaat u behandelen?

a. VKA

b. NOAC:

- Apixaban
- Dabigatran
- Edoxaban
- Rivaroxaban

c. LMWH

---

## CASUS 2

Vrouw 56 jaar, blanco voorgeschiedenis, DVT na vliegreis. Hoe gaat u behandelen?

a. VKA

b. NOAC:

- Apixaban
- Dabigatran
- Edoxaban
- Rivaroxaban

c. LMWH

---

## CASUS 3

Man 70 jaar, heeft een prostaatcarcinoom, krijgt een DVT. Hoe gaat u behandelen?

a. VKA

b. NOAC:

- Apixaban
- Dabigatran
- Edoxaban
- Rivaroxaban

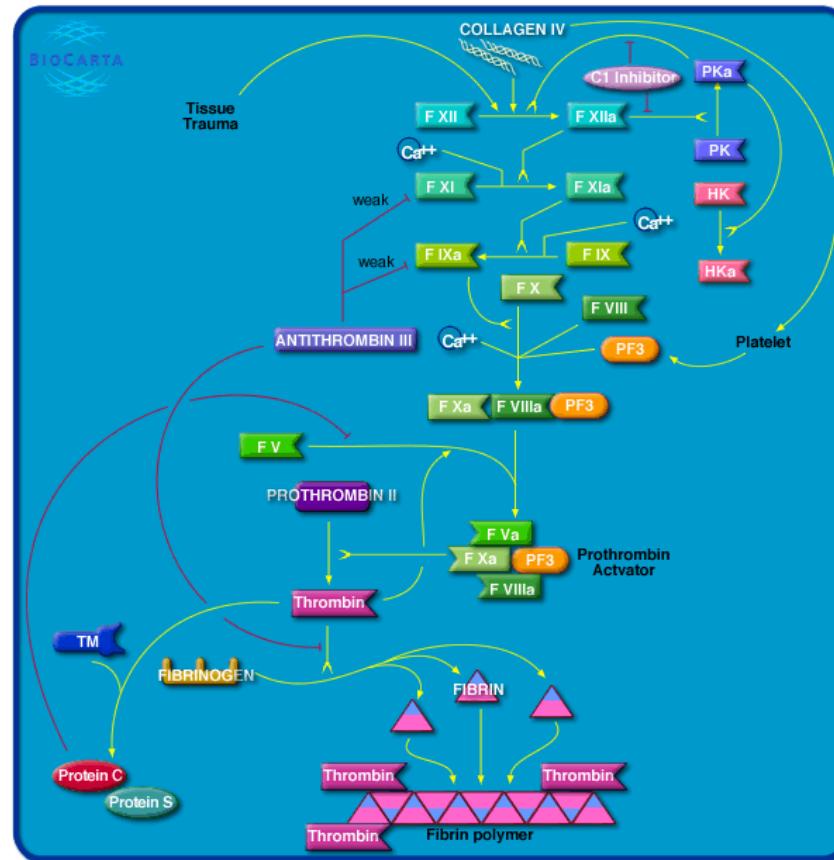
c. LMWH

---

# CASUS 4

- Wat als patiënt daarnaast ook:
  - HIV heeft?
  - een gestoorde nierfunctie heeft?
  - leverenzymstoornissen heeft?
  - voriconazol onderhoud therapie heeft?
  - bewezen atherosclerose heeft?

# Hoe zat het ook al weer met de stollingscascade?



# De NOAC's

Orale trombineremmer

dabigatran



rivaroxaban



Orale antiXa remmer

apixaban

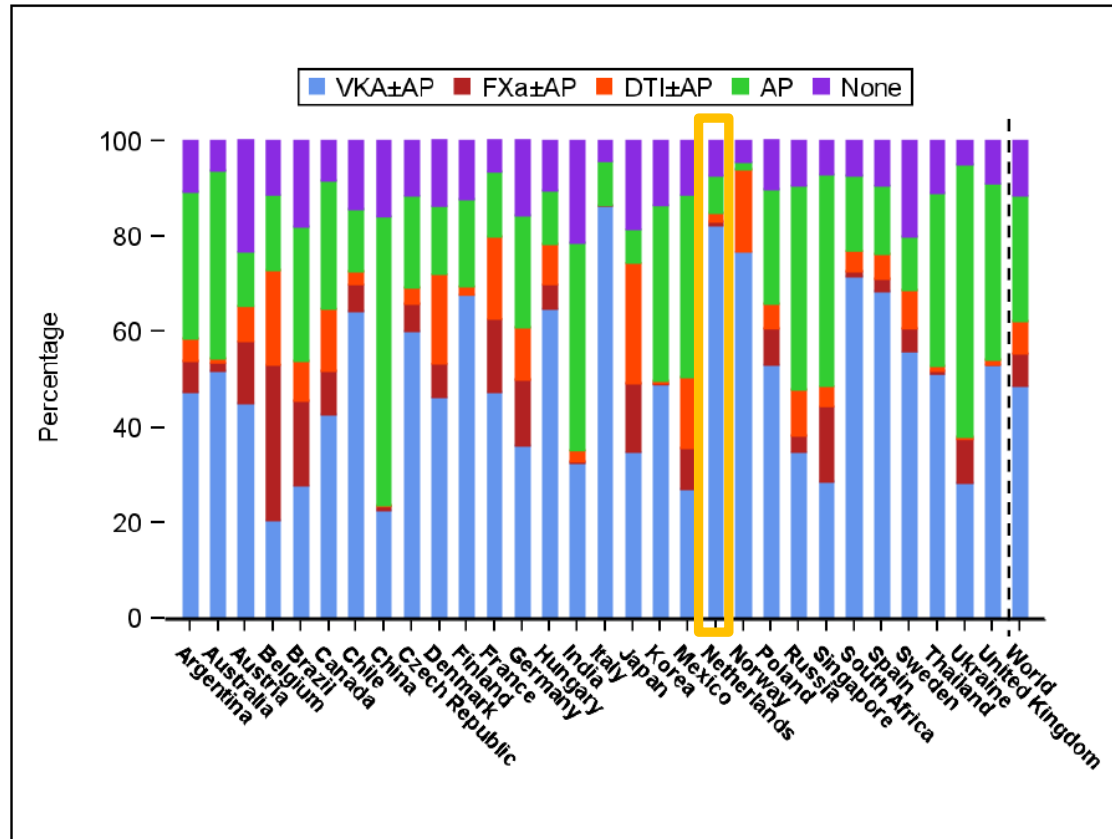


edoxaban



# NOAC erving

- AF studies: 75.000
- VTE-studies: 30.000



---

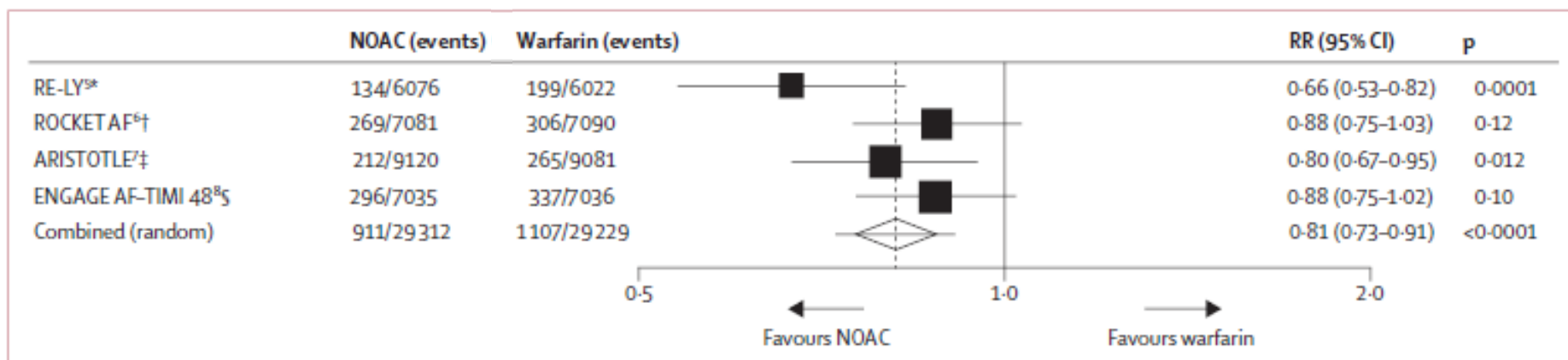
# LANDMARKSTUDIES

- Atriumfibrilleren
- Venieuze trombose

# Fase III trials NOAC's in AF

|                   | Apixaban                | Dabigatran                | Edoxaban                 | Rivaroxaban            |
|-------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|
|                   | ARISTOTLE               | RE-LY                     | ENGAGE                   | ROCKET-AF              |
| NOAC              | 5mg 2dd<br>of 2,5mg 2dd | 150mg 2dd<br>of 110mg 2dd | 60 mg 1dd<br>of 30mg 1dd | 20mg 1dd of<br>15mg1dd |
| Comparator<br>arm | Warfarin                | Warfarin                  | Warfarin                 | Warfarin               |
| Follow-up         | 1,8 jaar                | 2 jaar                    | 2,8 jaar                 | 1,9 jaar               |
| N                 | 18.201                  | 18.113                    | 21.105                   | 14.264                 |

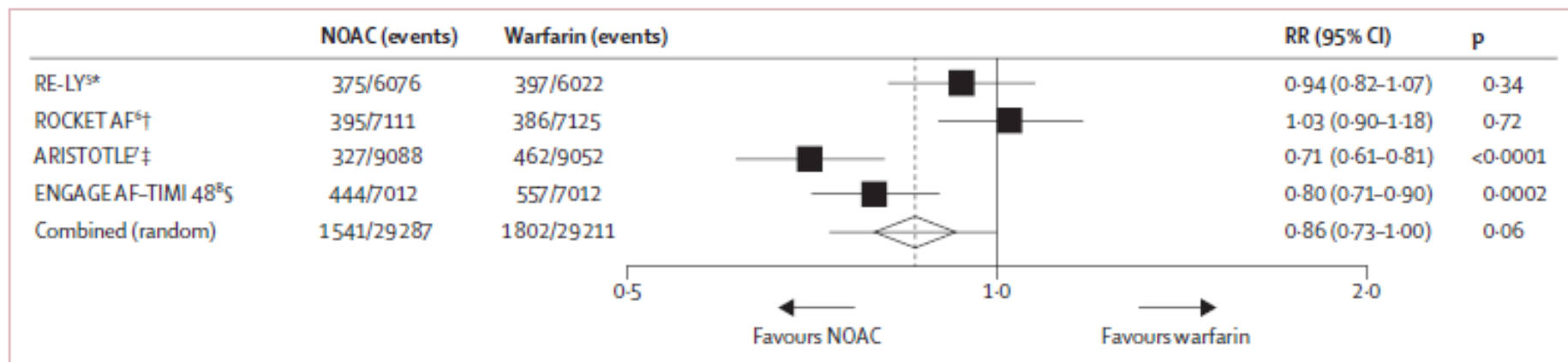
# Stroke



**Figure 1: Stroke or systemic embolic events**

Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity:  $I^2=47\%$ ;  $p=0.13$ . NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio. \*Dabigatran 150 mg twice daily. †Rivaroxaban 20 mg once daily. ‡Apixaban 5 mg twice daily. §Edoxaban 60 mg once daily.

# Major bleeding



**Figure 3: Major bleeding**

Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity:  $I^2=83\%$ ;  $p=0.001$ . NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio. \*Dabigatran 150 mg twice daily. †Rivaroxaban 20 mg once daily. ‡Apixaban 5 mg twice daily. §Edoxaban 60 mg once daily.

# Fase III trials NOAC's in VTE

|                   | Apixaban                           | Dabigatran           | Edoxaban             | Rivaroxaban                           |
|-------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|
|                   | AMPLIFY                            | RECOVER I - II       | HOKUSAI-VTE          | EINSTEIN DVT<br>EINSTEIN PE           |
| NOAC              | 10 mg 2dd<br>Na 7 dagen 5mg<br>2dd | 150 mg 2dd           | 60 mg 1dd            | 15 mg 2dd<br>na 21 dagen 20<br>mg 1dd |
| Comparator<br>arm | Enoxaparin/VKA                     | Heparin/<br>Warfarin | Heparin/<br>warfarin | Enoxaparin/VKA                        |
| Behandel<br>duur  | 6 maanden                          | 6 maanden            | 3-12 maanden         | 3, 6 of 12<br>maanden                 |
| N                 | 2609-2635                          | 2553-2554            | 4118-4122            | 4130-4116                             |

# Recidief VTE



**blood**

2014 124: 1968-1975  
doi:10.1182/blood-2014-04-571232 originally published  
online June 24, 2014

**Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials**

Nick van Es, Michiel Coppens, Sam Schulman, Saskia Middeldorp and Harry R. Büller

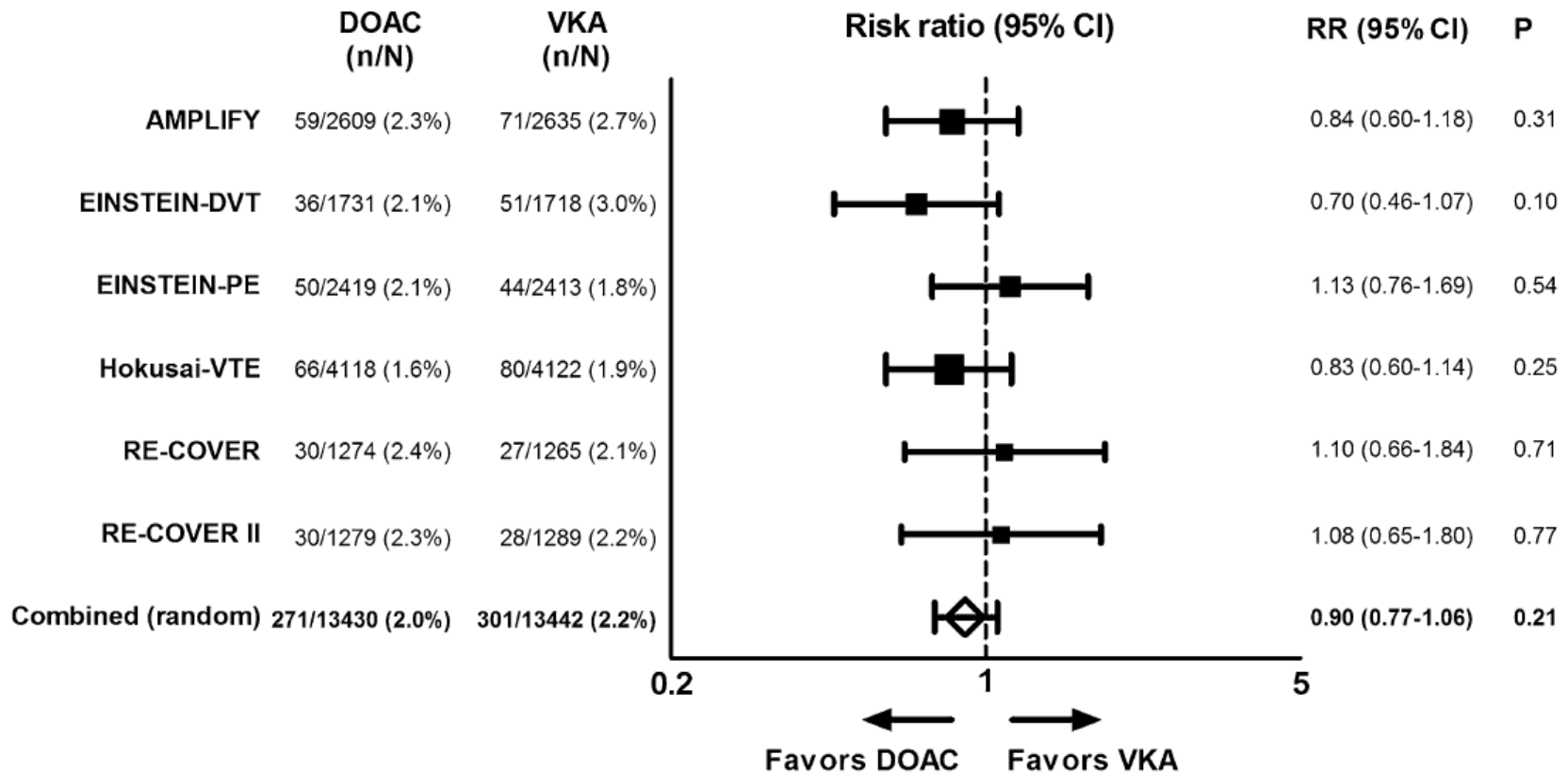


Figure 1. First recurrent VTE or VTE-related death. For Hokusai-VTE, we used event data for the on-treatment period. Heterogeneity:  $I^2 = 0\%$ ;  $P = .53$ .

# Major bleeding

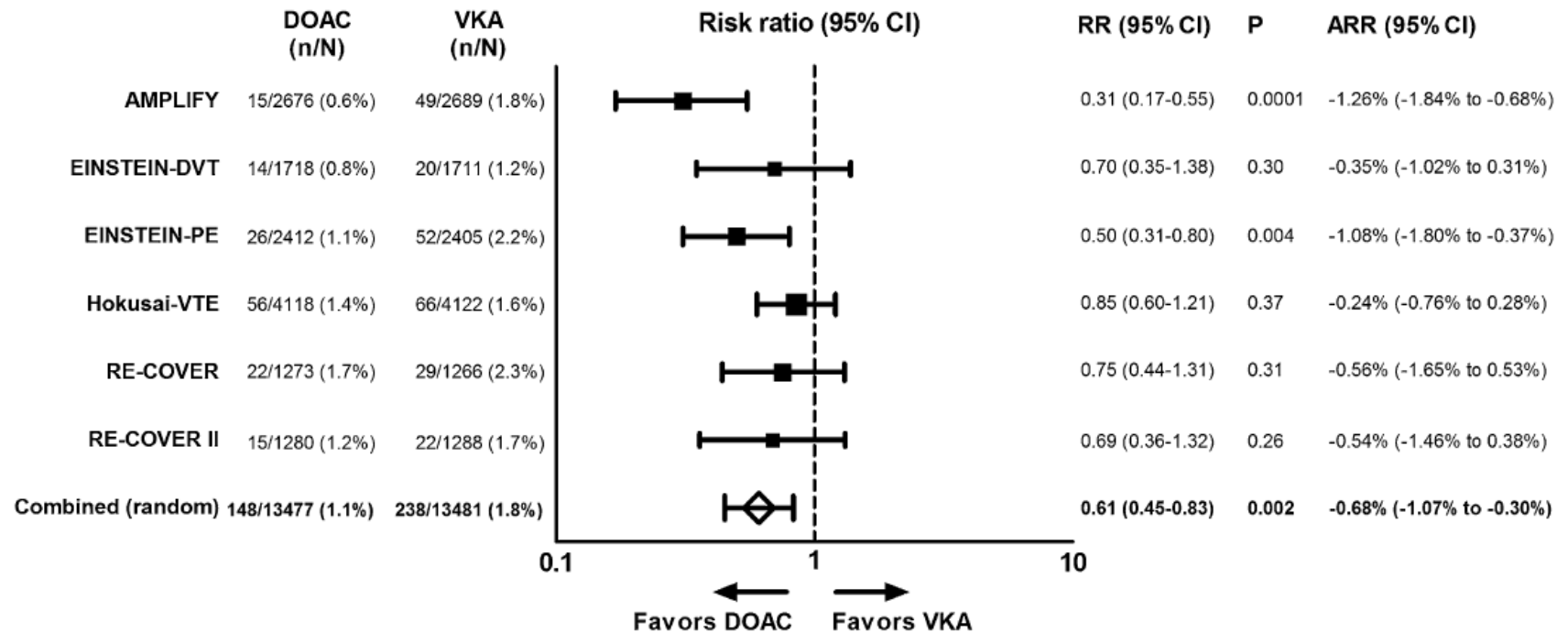


**blood**

2014 124: 1968-1975  
doi:10.1182/blood-2014-04-571232 originally published  
online June 24, 2014

## Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials

Nick van Es, Michiel Coppens, Sam Schulman, Saskia Middeldorp and Harry R. Büller



**Figure 2. Major bleeding.** The sums of numbers of events from RE-COVER and RE-COVER II with respect to major bleeding slightly differ from those in the pooled analysis. We used data from the pooled analysis because these were most accurate. Heterogeneity:  $I^2 = 51\%$ ,  $P = .07$ . ARR, absolute risk reduction.

# Bleeding

## Pooled data

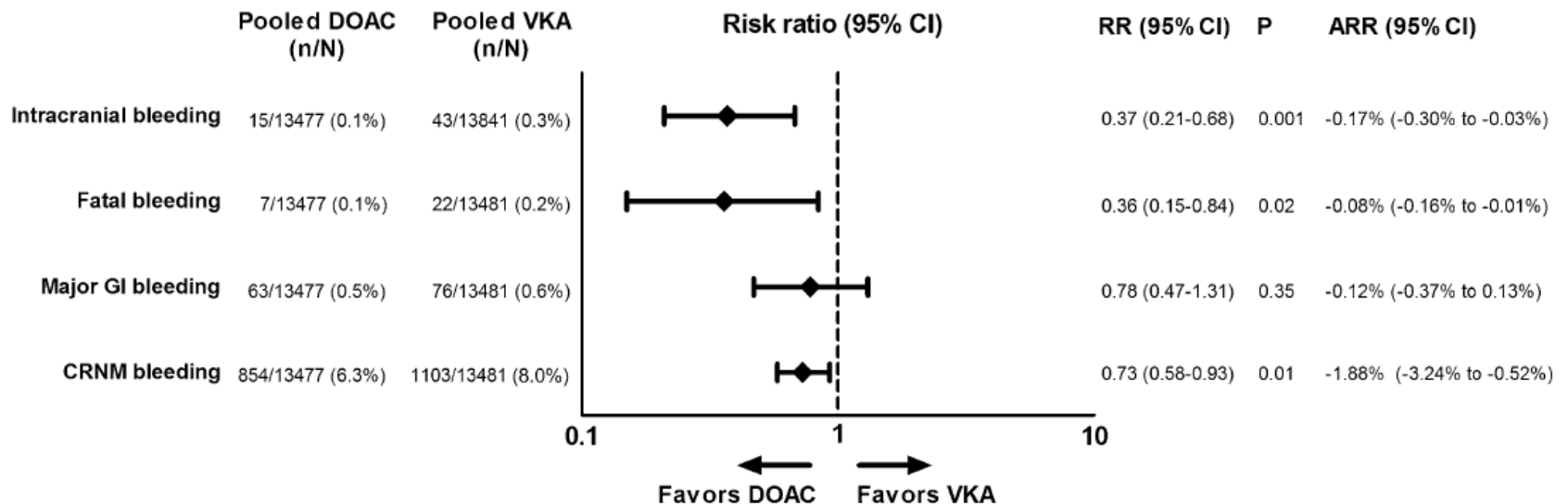


blood

2014 124: 1968-1975  
doi:10.1182/blood-2014-04-571232 originally published  
online June 24, 2014

Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for  
acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials

Nick van Es, Michiel Coppens, Sam Schulman, Saskia Middeldorp and Harry R. Büller



**Figure 3. Intracranial, major gastrointestinal, fatal, and clinically relevant nonmajor bleeding.** Intracranial bleeding numbers comprise fatal and nonfatal events. Because CRNM bleeding was not a predefined outcome on its own in both RE-COVER studies, we obtained these numbers by subtracting major bleeding numbers from the composite of major and CRNM bleeding. Heterogeneity: intracranial bleeding  $I^2 = 0\%$ ,  $P = .66$ ; major GI bleeding  $I^2 = 51\%$ ,  $P = .07$ ; fatal bleeding  $I^2 = 0\%$ ,  $P = .86$ ; CRNM bleeding  $I^2 = 85\%$ ,  $P < .00001$ . GI, gastrointestinal.

# Real life data NOACs

|               | Study type | NOAC                      | number      | Major bleeding        | Other Bleeding                    | Fatal bleeding             |
|---------------|------------|---------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Beyer-W Ee al | Prosp      | Dabigatran                | 303 AF      | 3.2%/year             | Any 5.4%                          | 0                          |
| Fontaine      | Retrosp    | Rivaroxaban<br>Dabigatran | 2579 AF     | 0.5%                  | ICH 0.2%                          | < 0.1%                     |
| Sorenson      | Retrosp    | Dabigatran                | 52366 AF    | NR                    | any 3.9%                          | NR                         |
| Larsen        | Retrosp    | Dabigatran                | 33945 AF    | 2.1-2.2%              | ICH 0.2-0.3%<br>Warfarin 0.7-1.0% | Dab 0.2-0.3<br>War 0.4-0.5 |
| Vaughan       | Retrosp    | Dabigatran                | 85344 AF    | NR                    | ICH dab 0.4%<br>Warf 0.3%         | NR                         |
| Hernandez     | Retrosp    | Dabigatran                | 9404 AF     | Dab 9.0%<br>Warf 5.9% | ICH dab 0.6%<br>Warf 1.8%         | NR                         |
| FDA           | Restrop    | Dabigatran                | >134.000AF  | ICH 0.3%<br>Warf 1.0% | NR                                | NR                         |
| Beyer-W et al | prosp      | Rivaroxaban               | 1766 VTE/AF | 3,4%/year             | CRNM 19.9%                        | 6.3%<br>In MB              |
| Camm          | Prosp      | Rivaroxaban               | 6 784 AF    | 2.1%/year             |                                   |                            |
| Tamayo        | Retrosp    | Rivaroxaban               | 27 467 AF   | 2.9%/year             |                                   | 0.08%/year                 |
| Ageno         | Prosp      | Rivaroxaban               | 5142 VTE    | 0,7%                  | 11,4%                             |                            |

# Real life data NOACs

|               | Study type | NOAC                      | number      | Major bleeding        | Other Bleeding                    | Fatal bleeding             |
|---------------|------------|---------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Beyer-W Ee al | Prosp      | Dabigatran                | 303 AF      | 3.2%/year             | Any 5.4%                          | 0                          |
| Fontaine      | Retrosp    | Rivaroxaban<br>Dabigatran | 2579 AF     | 0.5%                  | ICH 0.2%                          | < 0.1%                     |
| Sorenson      | Retrosp    | Dabigatran                | 52366 AF    | NR                    | any 3.9%                          | NR                         |
| Larsen        | Retrosp    | Dabigatran                | 33945 AF    | 2.1-2.2%              | ICH 0.2-0.3%<br>Warfarin 0.7-1.0% | Dab 0.2-0.3<br>War 0.4-0.5 |
| Vaughan       | Retrosp    | Dabigatran                | 85344 AF    | NR                    | ICH dab 0.4%<br>Warf 0.3%         | NR                         |
| Hernandez     | Retrosp    | Dabigatran                | 9404 AF     | Dab 9.0%<br>Warf 5.9% | ICH dab 0.6%<br>Warf 1.8%         | NR                         |
| FDA           | Restrop    | Dabigatran                | >134.000AF  | ICH 0.3%<br>Warf 1.0% | NR                                | NR                         |
| Beyer-W et al | prosp      | Rivaroxaban               | 1766 VTE/AF | 3,4%/year             | CRNM 19.9%                        | 6.3%<br>In MB              |
| Camm          | Prosp      | Rivaroxaban               | 6 784 AF    | 2.1%/year             |                                   |                            |
| Tamayo        | Retrosp    | Rivaroxaban               | 27 467 AF   | 2.9%/year             |                                   | 0.08%/year                 |
| Ageno         | Prosp      | Rivaroxaban               | 5142 VTE    | 0,7%                  | 11,4%                             |                            |

# Real life data NOACs

|               | Study type | NOAC                      | number      | Major bleeding        | Other Bleeding                    | Fatal bleeding             |
|---------------|------------|---------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Beyer-W Ee al | Prosp      | Dabigatran                | 303 AF      | 3.2%/year             | Any 5.4%                          | 0                          |
| Fontaine      | Retrosp    | Rivaroxaban<br>Dabigatran | 2579 AF     | 0.5%                  | ICH 0.2%                          | < 0.1%                     |
| Sorenson      | Retrosp    | Dabigatran                | 52366 AF    | NR                    | any 3.9%                          | NR                         |
| Larsen        | Retrosp    | Dabigatran                | 33945 AF    | 2.1-2.2%              | ICH 0.2-0.3%<br>Warfarin 0.7-1.0% | Dab 0.2-0.3<br>War 0.4-0.5 |
| Vaughan       | Retrosp    | Dabigatran                | 85344 AF    | NR                    | ICH dab 0.4%<br>Warf 0.3%         | NR                         |
| Hernandez     | Retrosp    | Dabigatran                | 9404 AF     | Dab 9.0%<br>Warf 5.9% | ICH dab 0.6%<br>Warf 1.8%         | NR                         |
| FDA           | Restrop    | Dabigatran                | >134.000AF  | ICH 0.3%<br>Warf 1.0% | NR                                | NR                         |
| Beyer-W et al | prosp      | Rivaroxaban               | 1766 VTE/AF | 3,4%/year             | CRNM 19.9%                        | 6.3%<br>In MB              |
| Camm          | Prosp      | Rivaroxaban               | 6 784 AF    | 2.1%/year             |                                   |                            |
| Tamayo        | Retrosp    | Rivaroxaban               | 27 467 AF   | 2.9%/year             |                                   | 0.08%/year                 |
| Ageno         | Prosp      | Rivaroxaban               | 5142 VTE    | 0,7%                  | 11,4%                             |                            |

|                                        | Combined           |                        |
|----------------------------------------|--------------------|------------------------|
|                                        | NOAC<br>(n=42 411) | Warfarin<br>(n=29 272) |
| Age (years)                            | 71.6               | 71.5                   |
| ≥75 years                              | 38%                | 38%                    |
| Women                                  | 38%                | 37%                    |
| Atrial fibrillation type               |                    |                        |
| Persistent or permanent                | 76%                | 77%                    |
| Paroxysmal                             | 24%                | 22%                    |
| CHADS <sub>2</sub> <sup>*</sup>        | 2.6 (1.0)          | 2.6 (1.0)              |
| 0-1                                    | 17%                | 17%                    |
| 2                                      | 35%                | 33%                    |
| 3-6                                    | 48%                | 50%                    |
| Previous stroke or TIA <sup>*</sup>    | 29%                | 30%                    |
| Heart failure <sup>†</sup>             | 46%                | 47%                    |
| Diabetes                               | 31%                | 31%                    |
| Hypertension                           | 88%                | 88%                    |
| Prior myocardial infarction            | 15%                | 15%                    |
| Creatinine clearance <sup>‡</sup>      |                    |                        |
| <50 mL/min                             | 19%                | 19%                    |
| 50-80 mL/min                           | 45%                | 45%                    |
| >80 mL/min                             | 36%                | 36%                    |
| Previous VKA use <sup>§</sup>          | 57%                | 57%                    |
| Aspirin at baseline                    | 34%                | 34%                    |
| Median follow-up (years) <sup>  </sup> | 2.2                | 2.2                    |
| Individual median TTR                  | NA                 | 65 (51-76)             |

| Characteristics                                                    | All              |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|
| No in group                                                        | 61 678           |
| Women                                                              | 39.8 (24 524)    |
| Median (interquartile range) age (years)                           | 70.9 (64.3-77.7) |
| Age >65                                                            | 73.0 (45 032)    |
| Age >75                                                            | 34.5 (21 298)    |
| Previous atrial fibrillation diagnose                              | 58.1 (35 839)    |
| Mean (SD) CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc score <sup>†</sup> | 2.7 (1.6)        |
| Mean (SD) HAS-BLED score <sup>‡</sup>                              | 2.2 (1.2)        |
| Cancer                                                             | 15.5 (9537)      |
| Ischaemic stroke, or systemic embolism, or TIA                     | 15.3 (9463)      |
| Heart failure or LVD                                               | 11.0 (6803)      |
| Vascular disease                                                   | 15.4 (9487)      |
| Renal dysfunction                                                  | 4.5 (2777)       |
| COPD                                                               | 8.7 (5390)       |
| Previous bleeding                                                  | 11.8 (7251)      |
| Hypertension                                                       | 49.4 (30 494)    |
| Diabetes                                                           | 15.0 (9273)      |

---

# RICHTLIJNEN

- Atriumfibrilleren
- Venieuze trombose

---

# ESC guidelines Atrial fibrillation



- 2010:
  - New OAC drugs, which may be viable alternatives to a VKA, may ultimately be considered.
- 2012 Focused update:
  - Patients with AF are recommended to receive effective stroke prevention therapy, with either well-controlled VKA therapy or one of the NOACs
- 2016
  - When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a Vitamin K antagonist.

# Antithrombotic Therapy for VTE Disease

## Richtlijn antitrombotisch beleid

Behandel diepe veneuze trombose, van het been of de arm, of longembolie initieel bij voorkeur met een DOAC met of zonder voorafgaande behandeling met LMWH, op basis van samenvatting producteigenschappen (bijsluiter).

*and COL Lisa Moores, MD, FCCP*  
Mei 2016

---

# Laboratoriumbepalingen

- Routine controle niet nodig
- Overwegen bij
  - Falen therapie
  - Therapieontrouw
  - Intoxicaties
  - Acute chirurgie
  - Ernstige of levensbedreigende bloedingen
  - BMI >40 kg/m<sup>2</sup> of gewicht >120 kg
- Piekspiegel 3 uur na inname
- NOAC's kunnen andere diagnostische stollingstesten beïnvloeden. Dit dient voor elk laboratorium afzonderlijk in kaart te worden gebracht

---

# Welke NOAC?

- Atriumfibrilleren
- Venieuze trombose

# PHARMACOKINETIEK/-DYNAMIEK

|                                   | Apixaban   | Dabigatran             | Edoxaban          | Rivaroxaban           |
|-----------------------------------|------------|------------------------|-------------------|-----------------------|
| Stofnaam                          | Eliquis    | Pradaxa                | Lixiana           | Xarelto               |
| Mechanisme                        | Xa remming | IIa remming            | Xa remming        | Xa remming            |
| Biologische beschikbaarheid       | 50%        | 6%                     | 62%               | 66% <sup>a</sup>      |
| Piek na inname                    | 3-4 uur    | 2-4 uur                | 1-2               | 2-4 uur               |
| Halfwaardetijd T $\frac{1}{2}$    |            |                        |                   |                       |
| MDRD > 50 ml/min                  | 8 - 15 uur | 13-17 uur              | 10-14             | 5-13 uur <sup>c</sup> |
| MDRD 30-50 ml/min                 | 15-18 uur  | 16-18 uur              | 9-10              | 9-13 uur              |
| MDRD < 30 ml/min                  | 18 uur     | 27-34 uur <sup>e</sup> | 16.9 <sup>h</sup> | Onbekend <sup>f</sup> |
| Renale klaring actieve metaboliet | 27%        | 80%                    | 35%               | 33%                   |
| Metabolisme                       | CYP3A4     | P-gp                   | CYP3A4 en P-gp    | CYP3A4 en P-gp        |

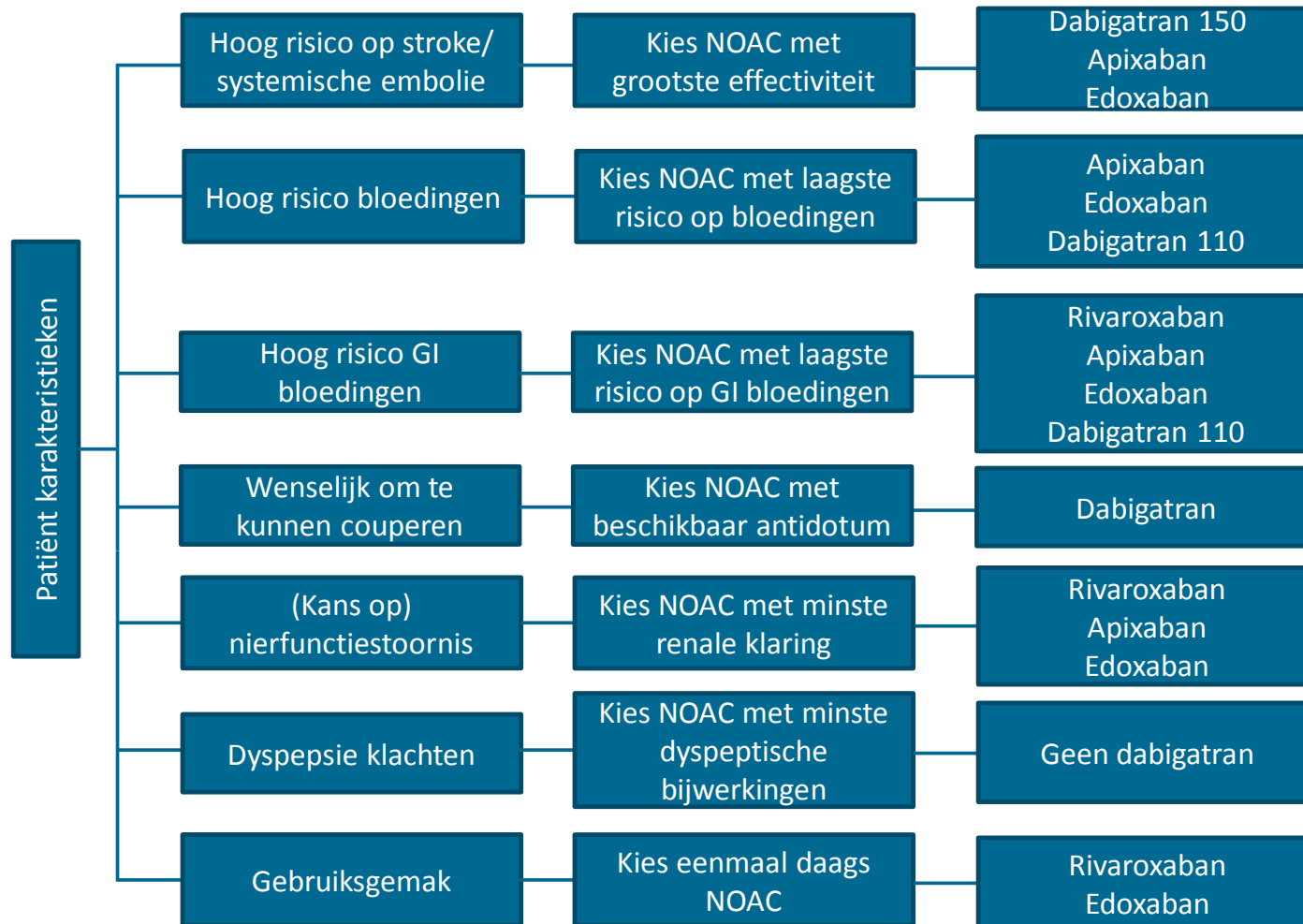
---

# Welke NOAC?

- Atriumfibrilleren

# Fase III trials NOAC's in AF

|                   | Apixaban                | Dabigatran                | Edoxaban                 | Rivaroxaban            |
|-------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|
|                   | ARISTOTLE               | RE-LY                     | ENGAGE                   | ROCKET-AF              |
| NOAC              | 5mg 2dd<br>of 2,5mg 2dd | 150mg 2dd<br>of 110mg 2dd | 60 mg 1dd<br>of 30mg 1dd | 20mg 1dd of<br>15mg1dd |
| Comparator<br>arm | Warfarin                | Warfarin                  | Warfarin                 | Warfarin               |
| Follow-up         | 1,8 jaar                | 2 jaar                    | 2,8 jaar                 | 1,9 jaar               |
| N                 | 18.201                  | 18.113                    | 21.105                   | 14.264                 |
| RR stroke         | 0,80 (0,67–0,95)        | 0,66 (0,53-0,82)          | 0,88 (0,75–1,02)         | 0,88 (0,75–1,03)       |
| RR Major<br>bleed | 0,71 (0,61-0,81)        | 0,94 (0,82-1,07)          | 0,80 (0,71–0,90)         | 1,03 (0,90-1,18)       |
| RR GI bleed       | 0,88 (0,68-1,14)        | 1,50 (1,20-1,89)          | 1,23 (1,02–1,50)         | 1,46 (1,19-1,78)       |



---

# CASUS 1

Man 80 jaar, bekend met DM2 en hypertensie, nu nieuwe AF. Hoe gaat u behandelen?

a. VKA

b. NOAC:

- Apixaban
- Dabigatran
- Edoxaban
- Rivaroxaban

c. LMWH

---

# Heeft de patiënt een baxterrol?

## Recente waarschuwing:

- Dabigatran verliest werking binnen enkele uren als uit verpakking wordt gehaald.

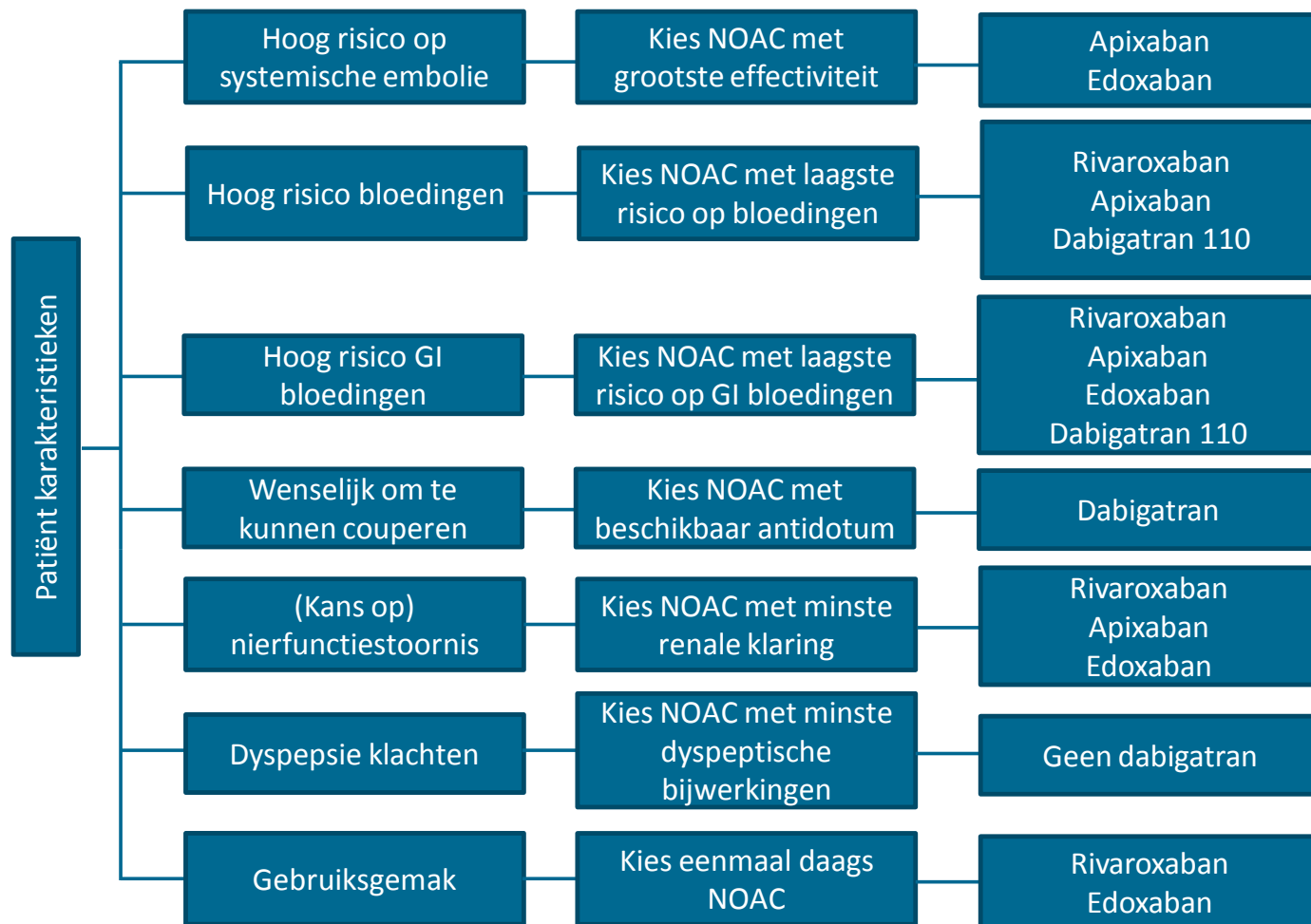
---

# Welke NOAC?

- Veneuze trombose

# Fase III trials NOAC's in VTE

|                   | Apixaban                           | Dabigatran           | Edoxaban             | Rivaroxaban                           |
|-------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|
|                   | AMPLIFY                            | RECOVER I - II       | HOKUSAI-VTE          | EINSTEIN DVT<br>EINSTEIN PE           |
| NOAC              | 10 mg 2dd<br>Na 7 dagen 5mg<br>2dd | 150 mg 2dd           | 60 mg 1dd            | 15 mg 2dd<br>na 21 dagen 20<br>mg 1dd |
| Comparator<br>arm | Enoxaparin/VKA                     | Heparin/<br>Warfarin | Heparin/<br>warfarin | Enoxaparin/VKA                        |
| Behandel<br>duur  | 6 maanden                          | 6 maanden            | 3-12 maanden         | 3, 6 of 12<br>maanden                 |
| N                 | 2609-2635                          | 2553-2554            | 4118-4122            | 4130-4116                             |
| RR rec VTE        | 0.84 (0.60-1.18)                   | 1.09 (0.76-1.57)     | 0.83 (0.60-1.14)     | 0.89 (0.66-1.19)                      |
| RR bleeding       | 0.31 (0.17-0.55)                   | 0.73 (0.48-1.11)     | 0.85 (0.60-1.21)     | 0.54 (.37-0.54)                       |



---

## CASUS 2

Vrouw 56 jaar, blanco voorgeschiedenis, DVT na vliegreis. Hoe gaat u behandelen?

a. VKA

b. NOAC:

- Apixaban
- Dabigatran
- Edoxaban
- Rivaroxaban

c. LMWH

---

# CONTRA-INDICATIES

- Leeftijd < 18 jaar
- Nierfunctiestoornissen (MDRD < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- Leverenzymstoornissen (>2x ULN)
- Zwangerschap(swens)/borstvoeding
- Epiduraal in situ
- Invasieve ingreep/interventie < 48 uur
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie
- Mechanoprotheses
- Antifosfolipiden syndroom (ASTRO-APS)

---

# RELATIEVE CONTRA-INDICATIES

- Nierfunctiestoornis (MDRD  $>30 - < 50$  ml/min)
- Twijfel aan therapietrouw
- Obesitas
- Actieve maligniteit (voorkeur voor LMWH bij VTE)

---

## CASUS 3

Man 70 jaar, heeft een prostaatcarcinoom, krijgt een DVT. Hoe gaat u behandelen?

a. VKA

b. NOAC:

- Apixaban
- Dabigatran
- Edoxaban
- Rivaroxaban

c. LMWH

# Dosisaanpassingen verminderde nierfunctie

|     |              | Apixaban             | Dabigatran                | Edoxaban | Rivaroxaban          |
|-----|--------------|----------------------|---------------------------|----------|----------------------|
| AF  | 30-50 ml/min | Aanpassen niet nodig | Standaard (evt 2dd 110mg) | 1dd 30mg | 1dd 15mg             |
|     | 10-30 ml/min | 2dd 2,5mg            | Gecontraïndiceerd         | 1dd 30mg | 1dd 15mg             |
| VTE | 30-50 ml/min | Aanpassen niet nodig | Standaard (evt 2dd 110mg) | 1dd 30mg | Aanpassen niet nodig |
|     | 10-30 ml/min | Aanpassen niet nodig | Gecontraïndiceerd         | 1dd 30mg | Aanpassen niet nodig |

# Dosisaanpassingen overig

|         |                                           | Apixaban      | Dabigatran                      | Edoxaban                | Rivaroxaban             |
|---------|-------------------------------------------|---------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Ouderen | >80 jaar                                  | * (2dd 2,5mg) | 2dd 110mg                       | Aanpassen<br>niet nodig | Aanpassen<br>niet nodig |
| Gewicht | < 60kg                                    | * (2dd 2,5mg) | Aanpassen<br>niet nodig         | 1dd 30mg                | Aanpassen<br>niet nodig |
| NF #    | < Serumcreat<br>1,5 mg/dl<br>(132 µmol/L) | * (2dd 2,5mg) | Standaard<br>(evt 2dd<br>110mg) | 1dd 30mg                | 1dd 15mg                |

\*Bij twee of meer van de genoemde risicofactoren: 2dd 2,5mg

# INTERACTIES

| Gevolg                                                                 | Dabigatran                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Rivaroxaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Apixaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Edoxaban                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gecontra-indiceerd</b><br><br><b>Toename in plasma-concentratie</b> | Azolen <ul style="list-style-type: none"> <li>Ketoconazol<sup>a</sup></li> <li>Posaconazol<sup>a</sup></li> <li>Voriconazol<sup>a</sup></li> <li>Itraconazol<sup>a</sup></li> </ul> HIV protease remmers <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ritonavir e.a.</li> </ul> Dronedarone <sup>a</sup> Ticagrelor <sup>a, f</sup> Tacrolimus <sup>a</sup> Cyclosporine <sup>a</sup> | Azolen <ul style="list-style-type: none"> <li>Ketoconazol<sup>a,b</sup></li> <li>Posaconazol<sup>a,b</sup></li> <li>Voriconazol<sup>a,b</sup></li> <li>Itraconazol<sup>a,b</sup></li> </ul> HIV protease remmers <sup>a,b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ritonavir e.a.</li> </ul> Dronedarone <sup>a,b</sup> Ticagrelor <sup>a,b,f</sup> | Azolen <ul style="list-style-type: none"> <li>Ketoconazol<sup>a,b</sup></li> <li>Posaconazol<sup>a,b</sup></li> <li>Voriconazol<sup>a,b</sup></li> <li>Itraconazol<sup>a,b</sup></li> </ul> HIV protease remmers <sup>a,b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ritonavir e.a.</li> </ul> Dronedarone <sup>a,b,e</sup> Ticagrelor <sup>a,b,f</sup> | HIV protease remmers <sup>a,b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ritonavir e.a.</li> </ul> Ticagrelor <sup>a,b,f</sup>             |
| <b>Gecontra-indiceerd</b><br><br><b>Afname in plasma-concentratie</b>  | Carbamazepine <sup>c</sup> Rifampicine <sup>c</sup> St Jan's kruid <sup>c</sup> Fenytoine <sup>c</sup> Fenobarbital <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             | Carbamazepine <sup>c,d</sup> Rifampicine <sup>c,d</sup> St Jan's kruid <sup>c,d</sup> Fenytoine <sup>c, d</sup> Fenobarbital <sup>c, d</sup>                                                                                                                                                                                                            | Carbamazepine <sup>c,d</sup> Rifampicine <sup>c,d</sup> St Jan's kruid <sup>c,d</sup> Fenytoine <sup>c, d</sup> Fenobarbital <sup>c, d</sup>                                                                                                                                                                                                              | Carbamazepine <sup>c,d</sup> Rifampicine <sup>c,d</sup> St Jan's kruid <sup>c,d</sup> Fenytoine <sup>c, d</sup> Fenobarbital <sup>c, d</sup> |

---

# INTERACTIES

| <b>Gevolg</b>                                       | <b>Dabigatran</b>                                                                      | <b>Rivaroxaban</b> | <b>Apixaban</b> | <b>Edoxaban</b>                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dosis<br/>aanpassing<br/>anti-<br/>coagulans</b> | Verapamil (2dd 110<br>mg bij gelijktijdige<br>inname) <sup>a</sup><br>Leeftijd > 80 jr |                    |                 | Cyclosporine,<br>dronedarone,<br>erytromycine,<br>ketoconazol<br>(1dd30mg)<br>(geldt dus ook voor<br>andere azolen) |

---

# CASUS 4

Wat als patiënt daarnaast ook:

- HIV heeft?
- een gestoorde nierfunctie heeft?
- leverenzymstoornissen heeft?
- voriconazol onderhoud therapie heeft?
- bewezen atherosclerose heeft?

# Beleid bij bloedingen

## DABIGATRAN

Beoordeel relatie bloeding gebruik Dabigatran: bloedingsfocus, hemodynamisch stabiel/ instabiel, tijdstip laatste dosis, co medicatie en nierfunctie

**Aanvullend lab onderzoek indien bloeding matig ernstig-levensbedreigend of intracranieel**

Hb, trombocyten, MDRD, kruisbloed. Dabigatran- anti-IIa, aPTT + (op indicatie) PT, Fibrinogeen.

### Milde bloeding

- Lokale hemostase
- mechanische compressie
- Dabigatran continueren (max 1-2 dosis overslaan)
- Co-medicatie heroverwegen (plaatjesremmers)

### (Matig)ernstige bloedingen

Overleg met stollingsdeskundige 86939

### STOP DABIGATRAN

- Lokale hemostase eventueel mbv chirurgische, radiologische, endoscopische of obstetrische interventie
- Optimaliseer circulerend volume en diurese
- Overweeg Tranexaminezuur 1g i.v. gevolgd door 1 gram a 8 uur.
- Overweeg actieve kool indien inname < 2-6 uur voor presentatie
- Bloedproducten (inclusief MTP) op indicatie

### Levensbedreigende bloedingen

Overleg direct met stollingsdeskundige 86939

### Intracraniele bloeding

Overleg direct met stollingsdeskundige 86939

- Idarucizumab (5 gram IV),
- Indien Idarucizumab niet beschikbaar: vierstollingsfactor concentraat (Cofact, Beriplex) 50 IE/kg of geactiveerd protrombinecomplex (FEIBA<sup>R</sup>) 50 IE/kg
- Trombocytentransfusie bij trombo's < 100 x 10<sup>9</sup>/L en/of TAR

# Beleid bij bloedingen

## RIVAROXABAN-APIXABAN-EDOXYABAN

Beoordeel relatie bloeding gebruik Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban, bloedingsfocus, hemodynamisch stabiel/ instabiel, tijdstip laatste dosis, co medicatie en nierfunctie

**Aanvullend lab onderzoek indien bloeding matig ernstig-levensbedreigend of intracranieel:**

Hb, trombocyten, MDRD, kruisbloed. Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban- anti-Xa, + (op indicatie) PT, APTT, fibrinogeen.

### Milde bloeding

- Lokale hemostase
- mechanische compressie
- Dabigatran continueren (max 1-2 dosis overslaan)
- Co-medicatie heroverwegen (plaatjesremmers)

### (Matig)ernstige bloedingen

Overleg met stollingsdeskundige 86939

#### STOP Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban

- Lokale hemostase eventueel mbv chirurgische, radiologische, endoscopische of obstetrische interventie
- Optimaliseer circulerend volume en diurese
- Overweeg Tranexaminezuur 1g i.v. gevolgd door 1 gram a 8 uur.
- Overweeg actieve kool indien inname < 2-6 uur voor presentatie
- Bloedproducten (inclusief MTP) op indicatie

### Levensbedreigende bloedingen

Overleg direct met stollingsdeskundige 86939

### Intracraniele bloeding

Overleg direct met stollingsdeskundige 86939

- Vierstollingsfactor concentraat (Cofact, Beriplex) (25-)50 IE/kg
- Trombocyten transfusie bij trombo's <  $100 \times 10^9/L$  en/of TAR

---

# CONCLUSIE

- NOAC's zijn eerste keus behandeling voor zowel AF als VTE
- Bespreek voorkeur patiënt en houd rekening met effectiviteit, bloedingsrisico, contra-indicaties en interacties
- [WWW.NECF.NL](http://WWW.NECF.NL)

# Time in therapeutic range

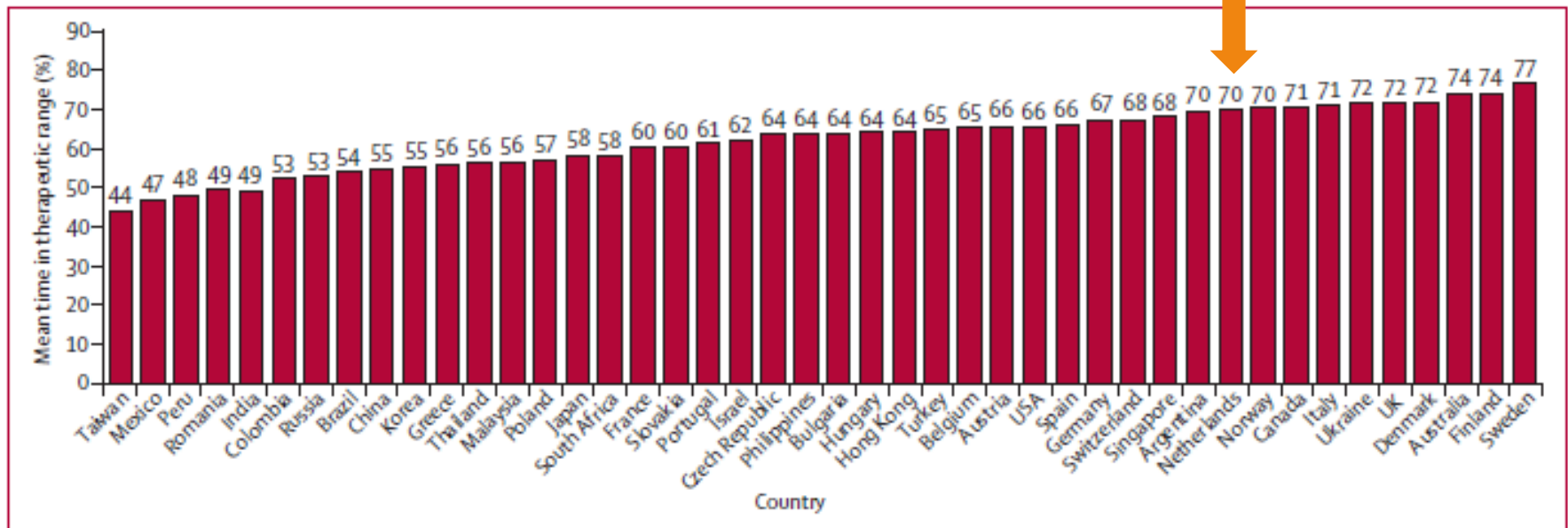
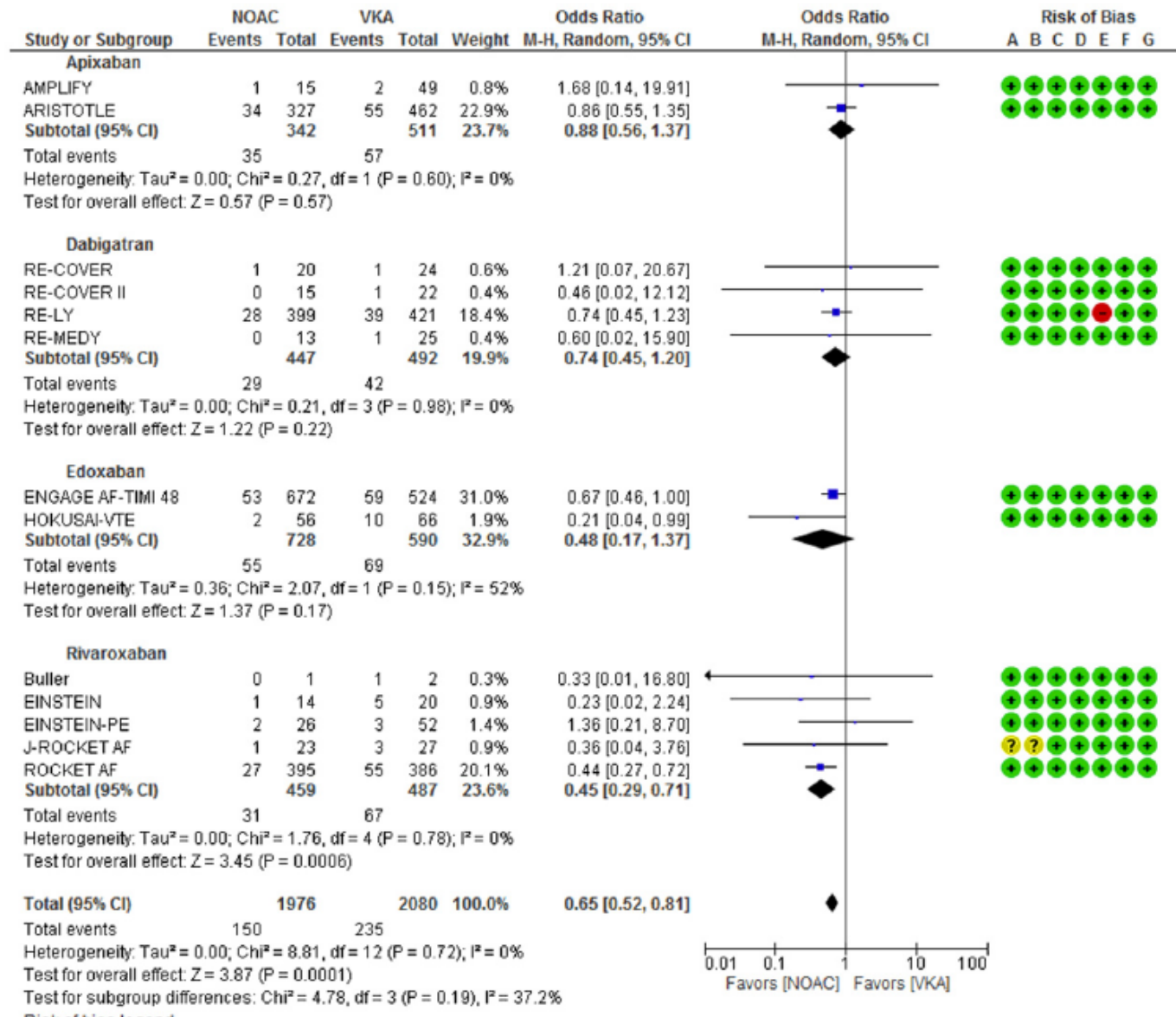
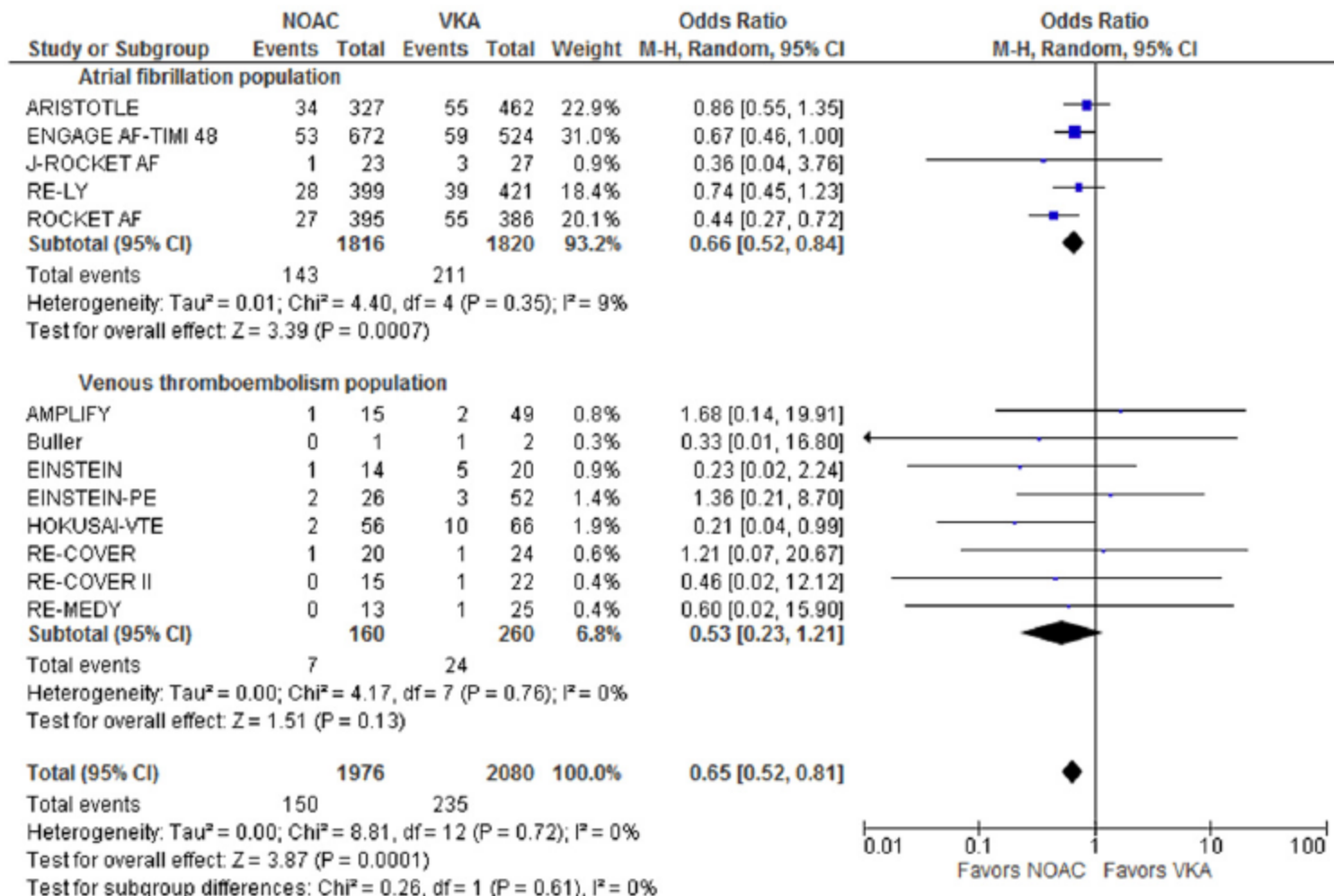


Figure 1: Country distribution of mean time in therapeutic range in the RE-LY trial

# Risk of fatal bleeding in case of major bleed



# Risico op fatale bloedingen



**Fig 3. Relative Odds for fatal bleeding in treatment indication subgroups. Odds ratios and 95%**