

**KWALITEITSBEVORDEREND PROGRAMMA VOOR EEN
MEDISCH FARMACEUTISCH OVERLEG (MFO):**

**OPTIMALISEREN VAN EEN GOED EN VEILIG
GENEESMIDDELENGEBRUIK BIJ PATIËNTEN OP
DIRECTE ORALE ANTICOAGULANTIA (DOAC)**

Werkmateriaal voor een MFO tussen artsen en apothekers

KAVA – Dienst Farmaceutische Zorg

Auteur

Apr. Silas Rydant, verantwoordelijke farmaceutische zorg KAVA

Met medewerking van

Prof. Dr. Apr. Stephane Steurbaut (VUB)

Prof. Dr. Apr. Guido De Meyer (UA)

Apr. Dirk Olyslager (apotheker titularis – medewerker KAVA)

Apr. Wim Aerts (apotheker titularis – medewerker KAVA)

Apr. Anneleen Robberechts (apotheker – kennisdomein verantwoordelijke officina)

Apr. Georges Verpraet (RvB Vlaams Apothekers Netwerk)

Dr. Peter Dieleman (huisarts medewerker Domus Medica)

Correspondentie:

KAVA – tav Silas Rydant

Lange Leemstraat 187

2018 Antwerpen

03/280.15.12

Silas.rydant@kava.be

Het redactieteam heeft de grootst mogelijke zorg besteed om dit kwaliteit bevorderend programma samen te stellen vanuit wetenschappelijke, objectieve bronnen. Het kan evenwel niet aansprakelijk worden gesteld voor directe of indirecte schade die het gevolg is van het gebruik van de informatie uit dit document. Van zodra zich een uitbreiding voordoet in indicatie, posologie of andere noodzakelijke informatie, worden de materialen geüpdatet.

Niets uit deze uitgave mag worden gebruikt, op welke wijze ook, zonder de voorafgaande en uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de auteur.

Afkortingen

BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie

COX-1: cyclo-oxygenase

CrCl: creatinineklaring

CVA: cerebrovasculair accident

DDD: *daily defined dose*

DOAC: directe orale anticoagulantia

DVT: diep veneuze trombose

EHRA: *European Heart Rythm Association*

ESC: *European Society of Cardiology*

GGG: goed geneesmiddelen gebruik, een begeleidingsgesprek bij chronische medicatie

GGP: geneesmiddelen gebonden problemen

MFO: medisch farmaceutisch overleg

NICE: *national institute for health and care excellence*

NSAID: niet-steroidale anti-inflammatoire derivaten

NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap

nvAF: niet-valvulair atriumfibrilleren

PE: pulmonaire embolie

PGE: prostaglandine

P-gp: P-glycoproteïne

PPI: protonpompinhibitoren

RIZIV: Rijks Instituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering

TXA: tromboxaan

VKA: vitamine K antagonisten

VTE: veneuze trombo-embolie

Inhoud

Afkortingen.....	3
1. INLEIDING	1
1.1. Actueel thema	1
1.2. Verschillende stakeholders	2
1.3. Doel	2
2. INDICATIE & STANDAARDDOSERING.....	3
2.1. Omstandigheden die een dosisaanpassing vereisen.....	3
2.1.1. Pradaxa®	3
2.1.2. Eliquis®	4
2.1.3. Xarelto®	4
2.1.4. Lixiana®	4
3. NIERINSUFFICIËNTIE	5
4. INTERACTIES	6
4.1. Interactie met azoolderivaten	6
4.1.1. Interactiemechanisme	6
4.1.2. Voorstel tot afhandeling interactie	6
4.2. Interactie met niet-steroïdale anti-inflammatoire derivaten (NSAID).....	7
4.2.1. Interactiemechanisme.....	7
4.2.2. Voorstel tot afhandeling.....	7
4.3. Interactie met andere antitrombotica	7
5. DRAAIBOEK.....	8
5.1. Voorbereiding.....	8
5.2. Medisch Farmaceutisch Overleg	8
5.2.1. Ontvangst en toelichting	8
5.2.2. Achtergrond DOAC	8
5.2.3. Visie huisarts.....	8
5.2.4. DOAC in de apotheek	9
5.2.5. Casuïstiek.....	9
5.2.6. Afspraken.....	13
6. E-LEARNING	14
7. HOE DIT MFO PROGRAMMA OPTIMAAL VOORBEREIDEN?	15
8. BRONNEN EN REFERENTIES.....	17
8.1. Gebruikte referenties	17
8.2. Nuttige informatie.....	17
9. BIJLAGEN EN WERKMATERIAAL	18

a. PowerPoint	18
b. Bronmateriaal.....	18
c. Figuren en tabellen.....	18

1. INLEIDING

1.1. Actueel thema

Directe orale anticoagulantia (DOAC) (Xarelto®, Eliquis®; Pradaxa®, Lixiana®) zijn relatief nieuwe en dure antitrombotica, die worden voorgeschreven bij: preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) na een knie-of heupoperatie, preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) en de preventie en behandeling van (recidiverende) diep veneuze trombose (DVT en pulmonaire embolie (PE) ^(1,2,3,4).

DOAC bieden een aantal voordelen ten opzichte van de klassieke vitamine K-antagonisten (VKA), (minder interacties, geen routine monitoring nodig, vaste dosis) en ze vertonen een gunstige *benefit/risk* verhouding⁽⁵⁾ ten opzichte van VKA¹ met:

- een significante daling van de totale mortaliteit
- minder intracranieële bloedingen
- een significante toename in gastro-intestinale bloedingen bij hoog gedoseerde² DOAC en een vergelijkbaar effect bij de laag gedoseerde³ DOAC
- een significante daling in CVA en systemische embolie bij hoog gedoseerde² DOAC
- een daling in hemorragische CVA, maar stijging in ischemische vasculaire accidenten bij de laag gedoseerde³ DOAC
- een gelijkaardig risico op myocardinfarct bij hoog gedoseerde² DOAC en een verhoogd risico bij de laag gedoseerde³ DOAC

Daarnaast hebben zij een voorspelbaar farmacokinetisch profiel met een korte halfwaardetijd^(1,2,3,4), waardoor een goede therapietrouw vereist is om het risico op thrombusvorming te verminderen.

Hoewel niet alle richtlijnen DOAC als eerste keuze aanbevelen bij de verschillende indicaties (noch wordt er aanbevolen om patiënten op VKA over te schakelen op DOAC), worden ze door de meeste nationale organisaties als gelijkwaardig alternatief voor de klassieke VKA beschouwd^(6,7,8,9). Het aantal patiënten dat wordt behandeld met een DOAC blijft in België jaar na jaar toenemen van 33,213 patiënten in 2012 tot 107,582 patiënten in 2014⁽¹⁰⁾. Ook de kosten hieraan gespaard zullen blijven stijgen (€ 68,179,621 in 2014)⁽¹⁰⁾.

¹ deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd aangezien in deze studies de meer kwetsbare patiënten (bv. personen > 75 jaar, patiënten met antecedenten van cerebrovasculair accident of met nierinsufficiëntie) meestal ondervertegenwoordigd waren. Daarnaast worden in het kader van klinische studies de patiënten strikt opgevolgd, en het is dus moeilijk om deze resultaten zomaar te extrapoleren naar de populatie in de algemene praktijk. Daarenboven was de behandeling met warfarine in de controlegroepen van deze studies niet optimaal (INR in 58 à 68 % van de tijd binnen de therapeutische waarden), wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Ten slotte handelen de resultaten van deze meta-analyse over het geheel van de NOAC's en er zijn geen vergelijkende studies tussen de verschillende NOAC's; het is dus moeilijk om harde conclusies te trekken in termen van relatieve doeltreffendheid en veiligheid.

² dabigatran etexilaat 300 mg p.d., rivaroxaban 20 mg p.d., apixaban 10 mg p.d. en edoxaban 60 mg p.d.

³ dabigatran etexilaat 220 mg p.d., edoxaban 30 mg p.d.

Een recente studie⁽¹¹⁾ toont aan dat 3,1% van de geregistreerde GGP in de apotheek over antitrombotica gaat. Meer dan de helft van deze geregistreerde GGP bestond uit **onvolledige voorschriften**, waardoor de apotheker veel tijd verliest om deze wettelijk in orde te brengen voor de terugbetaling, tijd die beter kan geïnvesteerd worden in farmaceutische zorg. De tweede grootste oorzaak van de GGP zijn **interacties** tussen DOAC en andere geneesmiddelen, die eventueel kunnen leiden tot ernstige bloedingen of het falen van de therapie. De meeste GGP werden echter gedetecteerd, en opgelost door de apotheker, maar nemen veel tijd in beslag en kunnen vermeden worden.

Indien een patiënt een behandeling op DOAC opstart, moet er dus, zowel bij het voorschrijven als afleveren van deze hoog risico geneesmiddelen aandacht worden besteed aan verschillende aspecten zoals interacties, bijwerkingen, comediatie, nierinsufficiëntie, correcte dosering, bloedingen en correct voorschrijven om geneesmiddel gebonden problemen (GGP) te vermijden^(12,13). Hij zal daarnaast rekening moeten houden dat de patiënt niet meer frequent gemonitord wordt en met de kostprijs van de behandeling met DOAC, die met € 2,51 per dag gemiddeld 8,7 keer duurder is in vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten (€ 0,29/dag)^{4 (14)}.

1.2. Verschillende stakeholders

Zowel de specialist, huisarts als apotheker zullen een invloed kunnen uitoefenen op de behandeling (en dus de therapietrouw) van de patiënt. Enerzijds zal de **voorschrijver** een rationele keuze moeten maken tussen de klassieke VKA en de DOAC, maar anderzijds ook tussen de DOAC onderling. Daarnaast zal de **apotheker** de patiënt ondersteunen met een begeleidingsgesprek (GGG), waarin de belangrijkste zaken worden uitgelegd aan de patiënt, zodat hij de noodzaak van de therapie beter begrijpt. Een optimale **wisselwerking** en communicatie tussen de voorschrijver, apotheker en patiënt is dus noodzakelijk om de therapie op te volgen (interacties, bijwerkingen, gemiste dosis...), éénduidige informatie te verstrekken aan de patiënt en GGP te vermijden^(11,12).

1.3. Doel

Het doel van dit MFO is om het geneesmiddelengebruik van DOAC te optimaliseren. Dit willen we bereiken door lokaal afspraken te stimuleren rond het goed gebruik en het veilig afleveren van DOAC, om zo het aantal GGP te verminderen^(11,12). We proberen in dit MFO ook om alle objectieve bronnen aan te reiken over het rationeel voorschrijven en afleveren van DOAC.

Dit MFO heeft dus niet tot doel om een pleidooi te houden voor de DOAC ten nadele van de VKA, aangezien de voorschrijver de therapeutische vrijheid heeft om de patiënt te behandelen.

⁴ Dit is gebaseerd op de berekening van het RIZIV, op basis van de daily defined dose (DDD).

2. INDICATIE & STANDAARDDOSERING

Een belangrijke controle die dient te gebeuren vooraleer een DOAC wordt afgeleverd is de **controle van de indicatie**. Niet alleen naar de terugbetalingsvoorwaarden toe is dit essentieel, maar vooral naar de *dosering, de bijhorende posologie en behandelingsduur* van DOAC. Niet elke DOAC heeft immers hetzelfde toedieningsschema. Daarnaast zijn er ook factoren die een dosisaanpassing vergen (vb. leeftijd, gewicht, comedicaatie...).

Voor een overzicht van de indicaties van alle DOAC en de bijhorende standaarddosering verwijzen we naar de praktische gids 'Veilig afleveren van DOAC' en de verschillende bijsluiters.

2.1. Omstandigheden die een dosisaanpassing vereisen^(1,2,3,4,12,13)

2.1.1. Pradaxa®

- Preventie van VTE na knie-heup vervangende operatie:
De aanbevolen dosis van 220 mg eenmaal daags wordt verlaagd naar 150 mg eenmaal daags (2 capsules van 75 mg) voor de volgende patiënten:
 - matig verminderde nierfunctie (CrCl 30-49 ml/min
 - gelijktijdig gebruik amiodaron, verapamil of kinidine
 - 75 jaar of ouder*Gastritis, oesofagiale reflux of oesofagitis: overweeg dosisreductie naar 110 mg, tweemaal daags*

- Preventie van CVA bij nvAF en behandeling en preventie van recidiverende VTE
De aanbevolen dosis van 300 mg wordt verlaagd naar 220 mg, ingenomen als 1 capsule van 110 mg tweemaal daags voor de volgende patiënten⁵:
 - 80 jaar of ouder
 - Gelijktijdig gebruik verapamil

⁵ Het staat de arts echter vrij om voor een bepaalde patiënt 110 mg tweemaal daags te kiezen onafhankelijk van klinische criteria.

2.1.2. Eliquis®

- Preventie van VTE na knie-heup vervangende operatie of behandeling en preventie van recidiverende VTE:
Er zijn geen specifieke omstandigheden waar de dosis dient verlaagd te worden. Apixaban dient wel voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 15-29 ml/min).

- Preventie van CVA bij nvAF
De aanbevolen dosis wordt echter verlaagd naar 2,5 mg tweemaal daags bij patiënten met:
 - minstens twee van de volgende klinische factoren:
 - 80 jaar of ouder
 - lichaamsgewicht van 60 kg of minder
 - serumcreatinine van 1,5 mg/dl (133 micromol/l) of meer
 - ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 15-29 ml/min)

2.1.3. Xarelto®

- Preventie van VTE na knie-heup vervangende operatie of behandeling en preventie van recidiverende VTE:
Er zijn geen specifieke omstandigheden waar de dosis dient verlaagd te worden.

- Preventie van CVA bij nvAF:
Hier is de aanbevolen dosis eenmaal daags 20 mg. De aanbevolen dosis wordt echter verlaagd naar 15 mg eenmaal daags voor de volgende patiënten:
 - verminderde nierfunctie (CrCl 15-49 ml/min)

- Behandeling en preventie van recidiverende VTE:
De dosis kan verlaagd worden als men het risico op bloedingen hoger inschat dan het risico op recidiverende VTE bij patiënten met een verminderde nierfunctie (CrCl 15-49 ml/min)

2.1.4. Lixiana®

- Preventie van CVA bij nvAF of behandeling en preventie van recidiverende VTE:
Hier is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30mg bij patiënten met één of meerdere van de volgende klinische factoren:
 - matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCL) 15-50 ml/min)
 - laag lichaamsgewicht ≤ 60 kg
 - gelijktijdig gebruik van de volgende P-glycoproteïne (P-gp)-remmers: ciclosporine, erythromycine of ketoconazol

3. NIERINSUFFICIËNTIE

Alle DOAC worden in meer of mindere mate via de nieren geëlimineerd. Bijgevolg zal een verminderde nierfunctie het plasmagehalte van de verschillende DOAC verhogen, wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. Rivaroxaban (Xarelto®), edoxaban (Lixiana®) en apixaban (Eliquis®) zijn goedgekeurd voor het gebruik bij patiënten met een creatinine klaring (CrCl) tussen 15-29 mL/min mits eventuele dosisaanpassing^(1,2,3,4,12,13). Aangezien er echter slechts beperkte klinische gegevens zijn, wordt het gebruik van DOAC bij deze patiënten volgens de huidige European Society of Cardiology (ESC) richtlijnen⁽⁹⁾ afgeraden.

Tot slot is het belangrijk op te merken dat bij alle patiënten op DOAC, de nierfunctie van nabij moet worden opgevolgd, zodat veranderingen in nierfunctie worden gedetecteerd en het mogelijk is de dosis hieraan aan te passen. Bij een klaring boven 50 mL/min dient de nierfunctie (CrCl) van de patiënt éénmaal per jaar gecontroleerd te worden en twee (tot drie) keer per jaar bij een CrCl minder dan 49 mL/min⁽¹²⁾. Bij dabigatran en edoxaban moet de nierfunctie 6 maandelijks gecontroleerd worden in geval de patiënt ouder is dan 75 jaar of fragiel is⁽¹²⁾.

4. INTERACTIES

De plasmaspiegel van DOAC kan worden beïnvloed door de aanwezigheid van andere geneesmiddelen in het lichaam. Afhankelijk van het interactiemechanisme kan de plasmaconcentratiespiegel van DOAC stijgen of dalen, met een verhoogd bloedingsrisico of verhoogd tromboserisico tot gevolg. Een correcte opvolging, bewaking en afhandeling van mogelijke interacties is dus noodzakelijk.

4.1. Interactie met azoolderivaten

4.1.1. Interactiemechanisme^(1,2,3,4,12,13)

Rivaroxaban en apixaban worden gemetaboliseerd door het enzym cytochroom P3A4 (CYP3A4) en de effluxtransporter P-glycoproteïne (P-gp). Aangezien de azoolderivaten (itraconazol, posaconazol, voriconazol) de werking van het enzym CYP3A4 zullen inhiberen (verminderen), kan er een verminderde excretie optreden van rivaroxaban en apixaban, met een verhoogde bloedplasmaconcentratie tot gevolg (apixaban tot 100%, rivaroxaban tot 160%). Dit kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico.

Dabigatran en dabigatranetexilaat worden niet gemetaboliseerd door CYP3A4, maar dabigatran is wel een substraat van P-gp. Aangezien de azoolderivaten de werking van het P-gp zullen inhiberen (verminderen), kan er een verminderde metabolisatie optreden van dabigatran met een verhoogde bloedplasmaconcentratie (tot 140%) tot gevolg. Dit kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico.

4.1.2. Voorstel tot afhandeling interactie^(1,2,3,4,12,13,15)

Lever het azoolderivaat niet af en contacteer de voorschrijvende arts. Stel de vervanging voor van het azoolderivaat door, bij voorkeur, terbinafine en eventueel fluconazole. Wanneer een azoolderivaat wordt voorgeschreven voor onychomycose, wordt zowieso terbinafine als eerste keuze voorgesteld⁽¹⁵⁾

4.2. Interactie met niet-steroïdale anti-inflammatoire derivaten (NSAID)

4.2.1. Interactiemechanisme

Klassieke NSAIDs remmen het enzym cyclo-oxygenase (COX-1), wat de vorming van prostaglandine (PGE₂) en tromboxaan A₂ (TXA₂) vermindert.

⇒ PGE₂ speelt een belangrijke rol bij de bescherming van het maag- en duodenumslimvlies:

- het vermindert de maagzuurproductie
- het verhoogt de slijmvlies- en bicarbonaatproductie in de maag
- het verhoogt de bloedtoevoer naar de maag

Een intact slijmvlies in de maag en het duodenum voorkomt beschadiging door o.a. maagzuur. NSAIDs kunnen het maagslijmvlies beschadigen door het beschermend effect van prostaglandines te remmen.

Het feit dat NSAIDs resulteren in een verminderde bescherming en een langzamer herstel van het gastro-intestinale slijmvlies, verklaart dat NSAIDs kunnen leiden tot gastro-intestinale ulcera en/of bloedingen. Deze gastro-intestinale bloedingen zullen door gelijktijdig gebruik van DOAC ernstiger verlopen.

4.2.2. Voorstel tot afhandeling^(1,2,3,4,12,13).

Indien de patiënt niet-steroïdale anti-inflammatoire (NSAID) inneemt, vraag dan na bij de behandelende arts of deze NSAID kan worden stopgezet. Indien dit niet het geval is, stel voor om een proton-pompinhibitor (PPI) op te starten. Omeprazol en pantoprazol genieten de voorkeur. Pantoprazol heeft het laagste potentieel voor interactie met andere geneesmiddelen. Patiënten op combinatietherapie (anti-aggregantia + anticoagulantia) moeten best altijd een protonpompinhibitor voorgeschreven krijgen.

4.3. Interactie met andere antitrombotica

Indien DOAC worden gecombineerd met andere antitrombotica (aspirin, clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, laag molecuulair gewicht heparines (LMGH) kunnen er farmacodynamische interacties optreden met een verhoogd bloedingsrisico tot gevolg. In combinatie met anti-aggregantia stijgt het bloedingsrisico zelfs met minstens 60%^(9,12). Daarom moet het gelijktijdig gebruik zorgvuldig worden afgewogen ten opzichte van de mogelijke winst. Contacteer steeds de voorschrijver van de DOAC ter bevestiging en de huisarts om te informeren⁽¹³⁾.

5. DRAAIBOEK

5.1. Voorbereiding

Cfr. hoofdstuk 7: hoe dit MFO programma optimaal voorbereiden

5.2. Medisch Farmaceutisch Overleg

De duur van het programma is ongeveer 01u30 en bestaat uit verschillende onderdelen (achtergrond DOAC, visie huisarts, DOAC in de apotheek, casuïstiek, afspraken).

5.2.1. Ontvangst en toelichting

Ontvangst van de deelnemers met het invullen van de aanwezigheidslijst + opdeling van de deelnemers in gelijke en gemengde groepjes (artsen/apothekers). Er wordt verwacht van de moderator of verantwoordelijken om kort het MFO toe te lichten. Waarom hebben ze hiervoor gekozen, wat komt aan bod vandaag en welke afspraken willen ze lokaal maken.

Duur: 5 min

5.2.2. Achtergrond DOAC

Er wordt door de moderator een korte inleiding gegeven over de DOAC, zodat de deelnemers een idee krijgen over:

- wat de DOAC zijn
- hoe te positioneren tov de andere antitrombotica
- mogelijke indicaties en doseringen
- interacties
- andere problematiek die ook belangrijk is, maar niet wordt behandeld in het MFO (bridging, switching, bloedingsmanagement)

Duur: 10 min

5.2.3. Visie huisarts

De verantwoordelijke huisarts licht kort toe welke de uitdagingen zijn in de huisartsenpraktijk.

- Hoe staat de huisarts tegenover anticoagulatie en DOAC in het bijzonder.
- Op welke problemen botst hij/zij?
- Welke afspraken zijn er reeds met lokale ziekenhuizen?
- Welke begeleiding/opvolging geeft de huisarts aan de patiënt?
- Welke tools heeft hij/zij ter beschikking?

Duur: 15 min

5.2.4. DOAC in de apotheek

De verantwoordelijk apotheker licht kort toe welke de uitdagingen zijn in de apotheek en welke tools hij/zij voorhanden heeft.

- Hoe gaat de huisapotheker om met een DOAC-patiënt?
- Op welke problemen botst hij/zij?
- Welke begeleiding geeft de apotheker aan de patiënt?
- Welke tools heeft hij/zij ter beschikking

Duur: 15 min

5.2.5. Casuïstiek

Na de inleiding worden er een viertal casussen besproken in (kleine) groepjes. Op dit moment worden ook de bronmaterialen ter beschikking gesteld van de deelnemers zodat ze eventueel zelf actief op zoek kunnen gaan naar de juiste antwoorden. De lokale kringen mogen uiteraard zelf casussen toevoegen indien ze dit wenselijk vinden.

Duur: 45 min (10-15 min/casus)

Casus 1^(1,12,13):

Josiane, 67 jaar jong, komt met volgend voorschrift van de specialist in de apotheek:

R/ Pradaxa 150 mg éénmaal daags 1 capsule
--

1. Wat kan het probleem zijn?

De dosering Pradaxa® hangt af van o.a. de indicatie. Op dit moment weten we niet over welke indicatie het gaat, dus weten we ook niet welke dosering correct is.

⇒ Het voorschrift is van de orthopedist en bij navraag blijkt dit voor preventie VTE na een knieoperatie te zijn.

2. Controleer of de posologie correct is:

Zoek de standaarddosering op en controleer of de patiënt aan de voorwaarden voldoet voor een verlaging van de standaarddosering.

- a. De standaarddosering is 220 mg eenmaal daags, gedurende tien dagen.
- b. De dosis moet verlaagd worden van 220 mg een maal daags naar 150 mg eenmaal daags indien de nierfunctie tussen 30 en 49 mL/min ligt.

Wat is het probleem?

⇒ **We hebben geen informatie over de nierfunctie**

2. Hoe ga je hiermee om?

Huisarts contacteren om de nierfunctie te weten te komen.

- a. De nierfunctie is 60 mL/min, er is dus geen dosisaanpassing nodig, de dosering is niet juist.
- b. Correcte dosering: 220 mg, éénmaal daags gedurende 10 dagen

⇒ *Hoe ga je dit vermijden in de toekomst?*

Casus 2^(2,12,13):

Jef, 83 jaar oud, komt in de apotheek met volgend voorschrift van de huisarts en moet voor de eerste keer Eliquis® opstarten.

R/ Eliquis 5 mg Dt 1 verpakking tweemaal daags
--

1. Wat kan het probleem zijn?

De dosering Eliquis® hangt af van de indicatie. Op dit moment weten we niet over welke indicatie het gaat, dus weten we ook niet welke dosering correct is.

2. Hoe kom je te weten wat de indicatie is?

- a. Vragen aan de patiënt
- b. Bellen naar de huisarts

⇒ Dit blijkt voor preventie van CVA bij niet valvulair atriumfibrilleren.

3. Is de posologie correct?

Zoek de standaarddosering op en controleer of de patiënt aan de voorwaarden voldoet voor een verlaging van de standaarddosering.

- a. De standaarddosering is 5 mg tweemaal daags, gedurende langere periode.
- b. De dosis moet verlaagd worden van 5 mg tweemaal daags naar 2,5 mg tweemaal daags indien Jef aan twee van de volgende parameters voldoet:
 - Ouder dan 80 jaar
 - Minder dan 60 kg
 - Serumcreatinine >1,5 mg/dl (133 micromol/l)

Jef weegt 58 kg en is ouder dan 80 jaar: stel voor aan de huisarts om de dosis aan te passen naar 2,5 mg BID.

⇒ *Hoe ga je dit vermijden in de toekomst?*

Casus 3^(3,12,13):

Willy, 77 jaar jong, komt in de apotheek met volgend voorschrift. De dokter heeft gezegd dat het zeker twee maanden moet worden ingenomen. Uit de software blijkt dat dit een interactie geeft met Xarelto[®], die Willy nu al enkele maanden inneemt.

R/ Sporanox 100 mg Dt 1 verpakking 60
--

1. Over welke interactie gaat het?

Sporanox[®] (itraconazol) is een sterke inhibitor van CYP3A4. Hierdoor wordt de metabolisatie van Xarelto[®] geremd. Bovendien remmen de azool-antimycotica P-glycoproteïne. Xarelto[®] is hiervan een substraat.

Deze twee mechanismen kunnen leiden tot hogere concentraties van Xarelto[®], met verhoogd risico op bloeding.

2. Klinisch relevant?

De interactie is klinisch relevant aangezien de plasmaconcentratiespiegel van Xarelto[®] tot 160% kan stijgen. Het is een absolute contra-indicatie(!) om Xarelto[®] in combinatie in te nemen met Sporanox[®], ook niet in het geval van een korte kuur, wegens de onvoorspelbare verhoogde concentraties van Xarelto[®].

3. Welke actie onderneem je?

- Je levert beide geneesmiddelen af.
- Je contacteert de arts om te vragen om Sporanox[®] te vervangen door terbinafine.
- Je zegt dat Willy gedurende de behandeling met Sporanox[®] moet stoppen met Xarelto[®].
- Je zegt tegen Willy dat hij tijdens de behandeling met Sporanox[®] maar een halve tablet Xarelto[®] mag nemen in plaats van een volledige tablet.

Sporanox[®] is sowieso niet de eerste keuze bij de behandeling van schimmelnagel. De transparantiefiche BCFI⁽⁸⁾ zegt over de behandeling van onychomycose: "Indien een systemische behandeling gestart wordt is terbinafine oraal de beste keuze." De tabletten Xarelto[®] mogen zeker niet gehalveerd worden!

Casus 4^(1,12,13):

Maria, 84 jaar jong, komt in de apotheek met volgende voorschriften:

Voorschrijver: cardioloog

R/ Pradaxa 150 mg
Dt 1 grote verpakking

05 oktober 2016

Voorschrijver: huisarts

R/ Marevan
Gekend

05 september 2016

1. Wat is het probleem?

Het samen innemen van Marevan[®] en Pradaxa[®] is gecontra-indiceerd en leidt tot een verhoogd risico op bloedingen. Het voorschrift van de huisarts dateert van voor het bezoek aan de cardioloog.

Navraag leert dat Maria moet stoppen met Marevan[®] en overschakelen op Pradaxa[®]. De specialist heeft echter geen feedback gegeven aan de voorschrijver, maar ook niet aan Maria dat ze moet stoppen met Marevan[®] en beginnen met Pradaxa[®].

Belangrijk is dat de patiënt éénduidige informatie en begeleiding krijgt bij het overschakelen van Marevan naar Pradaxa!

2. Hoe kan je hier lokaal mee omgaan?

5.2.6. Afspraken

Na de casuïstiek moeten de deelnemers zelf lokale afspraken maken hoe zij in de toekomst zullen omgaan met deze problemen bij DOAC. Ze zullen een antwoord moeten bieden op volgende vragen:

1. Welke raak- en werkpunten zijn er tussen huisarts & apotheker m.b.t. DOAC?
2. Welke afspraken kunnen er gemaakt worden tussen huisarts & apotheker m.b.t. DOAC?
3. Hoe kan de communicatie naar de patiënt m.b.t. DOAC éénduidig gemaakt worden?

6. E-LEARNING

Na het MFO zal er een e-learning (accreditatie zal worden aangevraagd) beschikbaar zijn met drie modules, die aansluiten op de thema's die behandeld worden in dit MFO. Hierbij zal nog dieper worden ingegaan op de problematiek, waarbij de deelnemers ook verschillende casussen kunnen uitwerken. Deelnemers aan het MFO kunnen hiervoor gedurende drie maanden een gratis login aanvragen via het kwaliteit bevorderend programma.

Indien de accreditatie wordt goedgekeurd, zal elke deelnemer die de cursus succesvol afrondt, hiervoor een certificaat ontvangen.

7. HOE DIT MFO PROGRAMMA OPTIMAAL VOORBEREIDEN?

Om een kwaliteitsvol MFO te organiseren, dienen de kringen zich zo optimaal mogelijk voor te bereiden. Wat kan je als lokale kring verwachten van ondersteuning? Welke stappen onderneem je best, hoe kan je dit best doen en welke zaken moeten zeker in acht genomen worden?

1. Neem ten minste drie maand voor het geplande MFO contact op met de verantwoordelijke van dit MFO-programma Silas Rydant (silas.rydant@kava.be)
2. De lokale verantwoordelijken (huisarts/apotheker) dienen best een voorbereidende sessie te plannen met de verantwoordelijke van dit programma (Silas Rydant) om een zo hoog mogelijke kwaliteit te garanderen. Hierbij wordt:
 - De bedoeling van het MFO-pakket uitgelegd
 - Verwachtingen en noodzaak van de lokale kring op elkaar afgestemd
 - Alle materialen en presentaties overlopen (kleine aanpassingen zijn mogelijk in overleg)

! Er worden vier tot zes (afhankelijk van de interesse) voorbereidende sessies georganiseerd per jaar, waarop de lokale verantwoordelijken aanwezig kunnen zijn (inbegrepen in dit pakket)⁶.

3. Het MFO-programma wordt geleid door een moderator (of combinatie). Dit is bij voorkeur de lokale verantwoordelijke arts en/of apotheker. De moderator ontvangt geen vergoeding vanuit het kwaliteit bevorderend programma⁷. Van de moderator wordt verwacht dat hij/zij:
 - Het MFO in goede banen leidt. Hij/zij kan hiervoor een train-the-trainer sessie volgen.

! Er worden vier tot zes (afhankelijk van de interesse) voorbereidende sessies georganiseerd per jaar, waarop de lokale moderatoren aanwezig kunnen zijn (inbegrepen in dit pakket).
 - Deze worden vier tot zes maal maal per jaar georganiseerd (inbegrepen in dit pakket).
 - Een degelijke basiskennis heeft over anticoagulatie en DOAC. Hij kan deze kennis verwerven via de e-learning (inbegrepen in dit pakket) en de praktische materialen.

4. Na het MFO neemt Silas Rydant terug contact op met de lokale kring om het MFO te evalueren en eventueel onbeantwoorde vragen te formuleren.

⁶ Indien een individuele voorbereiding wordt gevraagd, wordt een forfaitaire onkostenvergoeding van € 250 aangerekend aan de lokale kring

⁷ Indien er geen moderator bereid wordt gevonden, kan er een externe moderator worden ingeschakeld aan een forfaitaire onkostenvergoeding van € 650. Hierin zit dan wel de individuele voorbereiding(€ 250) inbegrepen (6)

5. Na het MFO dient er een lijst doorgegeven te worden van de deelnemers (naam, contactgegevens). Deze data worden uitsluitend gebruikt in het kader van interne evaluatie, accreditatie en de toegang tot de e-learning. Deze gegevens worden dus **niet** gebruikt voor commerciële doeleinden.
6. Het kwaliteit bevorderend programma voorziet niet in logistiek, catering, financiële ondersteuning noch in administratie.

8. BRONNEN EN REFERENTIES

8.1. Gebruikte referenties

1. SKP Pradaxa®
2. SKP Eliquis®
3. SKP Xarelto®
4. SKP Lixiana®
5. Ruff CT 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. *The Lancet* 2014; 383: 955-62
6. Bon usage du médicament - Fibrillation auriculaire non valvulaire, Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine? *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*; 2013
7. Cumarinederivaten en DOAC voortaan gelijkwaardig – NHG standpunt anticoagulantia. *Huisarts wet* 2016; 9:406-409
8. Folia Farmacotherapeutica - Antistollingsbehandeling bij voorkamerfibrillatie: vitamine K-antagonisten of nieuwe orale anticoagulantia? *BCFI* mei 2014
9. Camm J et. al – Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace* 2012;14:1385–413
10. Infospot 'Antitrombotica in de ambulante praktijk'. *RIZIV* 2016
11. Desmaele S et. al – Pharmacists' role in handling problems with prescriptions for antithrombotic medication in Belgian community pharmacies; *Int J Clin Pharm* 2015
12. Heidbuchel H et. al – Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation; *EHRA Practical Guide - Europace* 2015
13. Rydant S. et al – Veilig afleveren van DOAC, een praktische gids;
14. Infospot 'Nieuwe orale anticoagulantia' *RIZIV* 2015
15. Transparantiefiche – Aanpak van dermatomycosen *BCFI* 2007

8.2. Nuttige informatie

1. Pathway – atrial fibrillation (NICE)
2. Pathway – stroke (NICE)
3. Pathway – venous thrombo-embolism (NICE)
4. Consensusvergadering nierinsufficiëntie *RIZIV* 2014
5. <http://www.noacforaf.eu>
6. <http://www.thrombosisguidelinesgroup.be>
7. <http://www.thrombosisadviser.com>
8. <http://www.ipact.org>
9. <http://www.nhg.org>
10. <http://www.geneesmiddelenbulletin.com>

9. BIJLAGEN EN WERKMATERIAAL

Alle bijlagen, PowerPoint, figuren... worden online ter beschikking gesteld van de deelnemers. Daarnaast ontvangt elke deelnemer nog een gratis exemplaar van 'Praktische gids: veilig afleveren van DOAC'.

a. PowerPoint

- a. PowerPoint voorkennis DOAC
- b. PowerPoint mfo pakket DOAC
- c. Online tool: checklist bij DOAC

b. Bronmateriaal

- a. Praktische gids: Veilig afleveren van DOAC (KAVA)
- b. Relevante documenten (oa EHRA practical guide)
- c. Wetenschappelijke artikels

c. Figuren en tabellen

- a. Tabel 1: Overzicht van de dosering van DOAC bij gewijzigde nierfunctie