



Farmaco Therapeutisch Bijblijven

Dosering van DOACs

Prof. dr. Tine De Backer, cardiologie UZ Gent

Prof. dr. apr. Annemie Somers, apotheek UZ Gent

10/02/2021



Inleiding



Indicaties

Vitamine K Antagonisten (VKA)

- ▶ Behandeling en secundaire preventie van DVT en LE
- ▶ Preventie van trombo-embolische complicaties bij **hartklepprothesen**
- ▶ Trombo-embolische preventie bij **voorkamerfibrillatie**

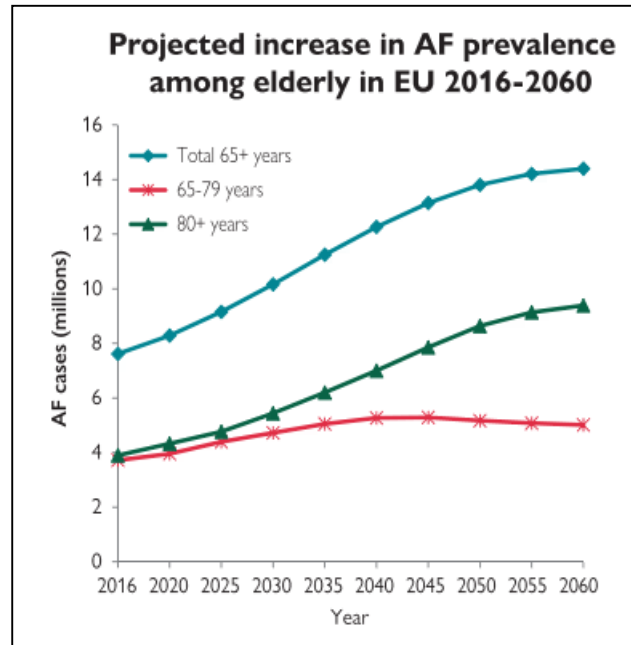
Directe Orale Anticoagulantia (DOAC)

- ▶ Behandeling en secundaire preventie van DVT en LE
- ▶ Trombo-embolische preventie bij **niet-valvulaire** voorkamerfibrillatie
- ▶ Preventie van DVT & LE bij majeure orthopedische chirurgie
- ▶ Rivaroxaban lage dosis: Preventie van atherotrombotische complicaties bij coronaire hartziekte

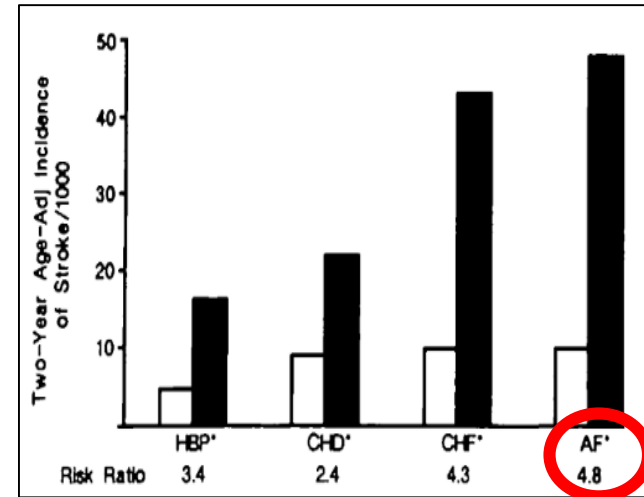
Achtergrond VKF



Globale prevalentie: 2-4%



Incidentie: >2x decennium



Stroke: 5x



OAC: 64%
RRR

Hindricks et al. ESC guidelines. Eur Heart J. 2020.
Wolf et al. Framingham Heart Study. Stroke. 1991.

VKA versus DOAC

VKA

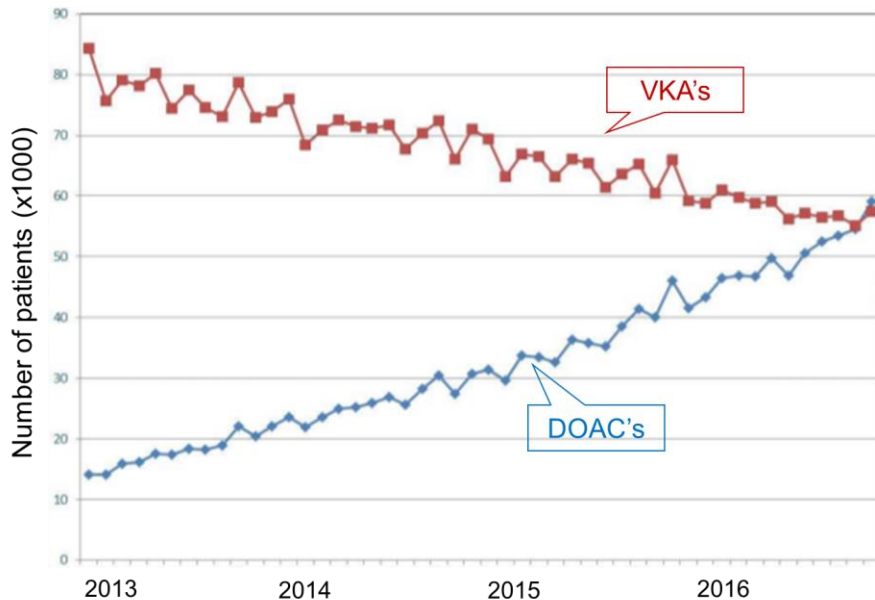
- Zeer lange klinische ervaring
- Lange T 1/2
- 1 inname per dag
- Monitoring mogelijk (INR)
- Dosisaanpassing o.b.v. INR
- Veel interacties (DDI / DFI)
- Hoge drug forgiveness
- Antidoot beschikbaar (vit K)
- Zeer goedkoop

DOAC

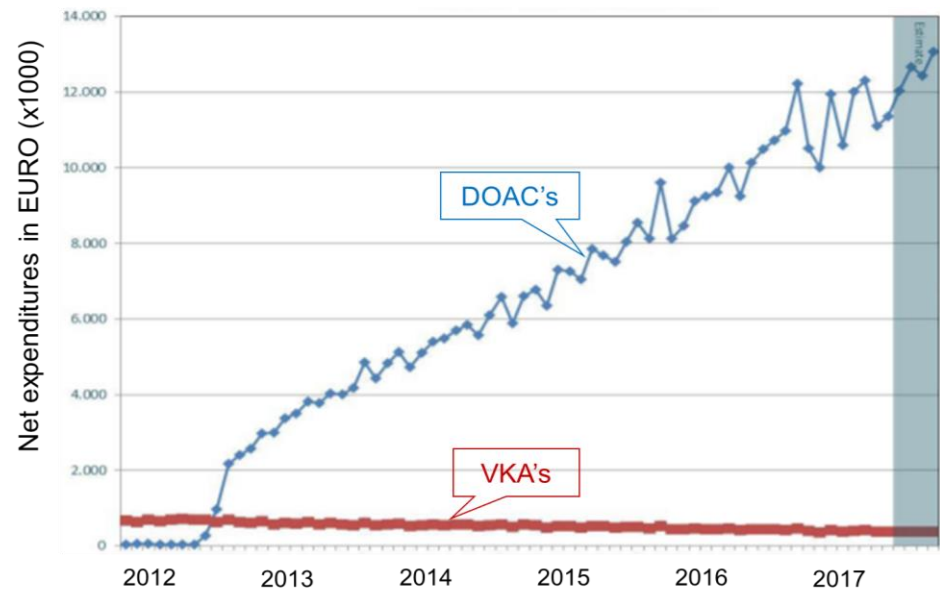
- Zeer veel studies beschikbaar
- Korte T1/2
- 1 of 2 innames per dag
- Geen monitoring mogelijk
- Dosisaanpassing obv criteria (SKP)
- Weinig interacties (DDI)
- Therapietrouw belangrijk
- Dabigatran: antidoot beschikbaar
- Duurder

Gebruik en verbruik in België

Antitrombotica gebruikers



Uitgaven gezondheidszorg



RIZIV 2018

Eigenschappen DOACs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Werking	Trombine inhibitor	Xa – inhibitor	Xa – inhibitor	Xa – inhibitor
Orale biologische beschikbaarheid	3-7%	66% (nuchter); 80-100% (met voedsel)	50%	62%
Prodrug	Ja	Nee	Nee	Nee
Tmax	0,5-2u	2-4u	3-4u	1-2u
Halfwaardetijd	12-14u	5-13u	9-15u	10-14u
Excretie	80% renaal	66% lever; 33% renaal	27% renaal	50% renaal
Substraat	P-gp	P-gp + CYP3A4	P-gp + CYP3A4	P-gp

Dosering DOACs: standaard

Vast doseringsschema, afhankelijk van indicatie

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Trombo-embolische preventie bij VKF	2 x 150 mg	1 x 20 mg	2 x 5 mg	1 x 60 mg
Primaire preventie van VTE na THP/TKP	1 x 220 mg (TKP = 10d, THP = 35d)	1 x 10 mg (TKP = 14d, THP = 35d)	2 x 2,5 mg (TKP = 14d, THP = 38d)	/
Behandeling van DVT en LE	2 x 150 mg (voorafgegaan door 5d LMWH)	2 x 15 mg gedurende 21d, nadien 1 x 20 mg	2 x 10 mg gedurende 7d, nadien 2 x 5 mg	1 x 60 mg (voorafgegaan door 5d LMWH)
Secundaire preventie van DVT en LE (na 6 maand)	2 x 150 mg	1 x 10 mg of 1 x 20 mg (afhankelijk risico op recidief)	2 x 2,5 mg	1 x 60 mg
Preventie van atherotrombotische complicaties bij coronaire hartziekte	/	2 x 2,5 mg; in combinatie met ASA	/	/

Dosering DOACs: aangepast

Gereduceerde dosis afhankelijk van bepaalde dosisreductiecriteria

Dosering DOAC als trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie (VKF)

DOAC	Standaard dosis	Gereduceerde dosis	Dosisreductiecriteria indien			
			Leeftijd	Lichaamsgewicht	Nierfunctie	Co-medicatie
Dabigatran*	2 x 150 mg	2 x 110 mg	≥ 80 jaar	-	-	Verapamil
Rivaroxaban	1 x 20 mg (bij eten)	1 x 15 mg (bij eten)	-	-	CrCl 15-50 mL/min	-
Apixaban	2 x 5 mg	2 x 2.5 mg	≥ 80 jaar	≤ 60 kg	Cr _{serum} ≥ 1.5 mg/dL CrCl 15-30 mL/min	-
Edoxaban	1 x 60 mg	1 x 30 mg	-	≤ 60 kg	CrCl 15-50 mL/min	Ciclosporine, Erythromycine, Ketoconazol

~~2 van de 3~~

* Dosisreductie is te overwegen bij patiënten tussen 75 – 79 jaar, met CrCl tussen 30 – 50 mL/min, met gastritis/oesofagitis/gastro-oesofagale reflux in voorgeschiedenis of met verhoogd risico op bloedingen.

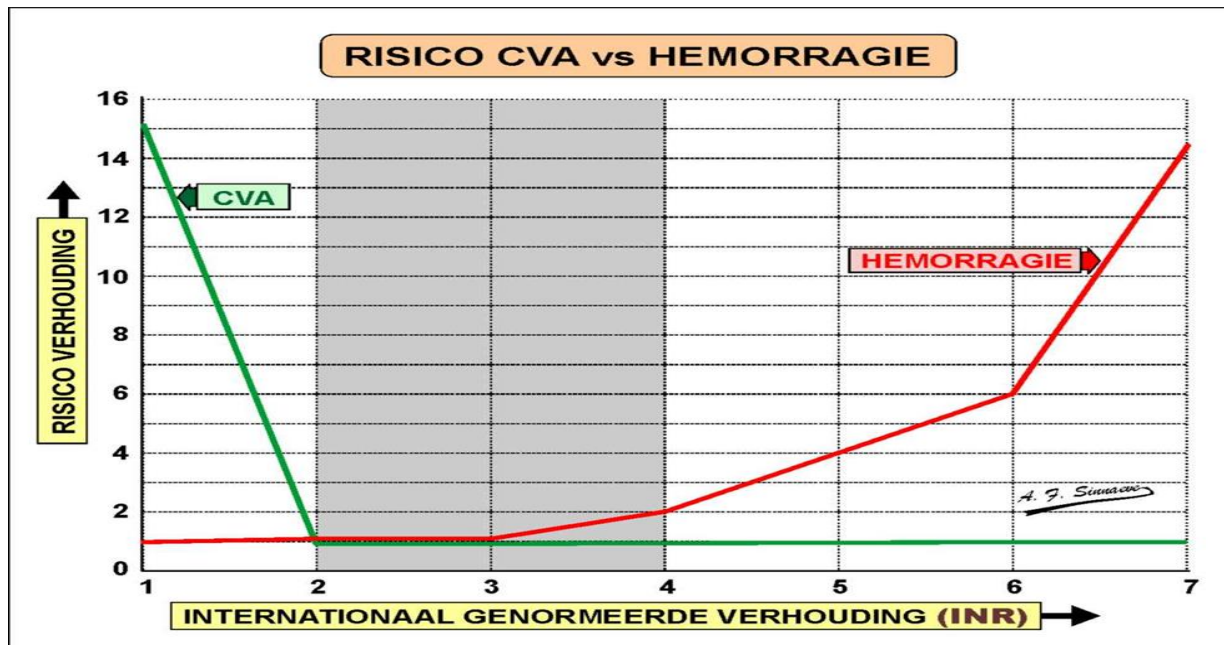
Problematiek

- ▶ Selectie van geschikte DOAC dosis is niet eenvoudig
 - ▶ ≠ dosisreductiecriteria per DOAC
 - ▶ geneesmiddelinteracties via P-gp en CYP3A4 (data beperkt)



- ▶ Suboptimaal doseren is
 - ▶ prevalent: 25 – 50%
 - ▶ geassocieerd met verhoogd risico op majeure bloeding (tgv overdoseren) of trombo-embolie (tgv onderdoseren)

Yao et al., J Am Coll Cardiol. 2017. Steinberg et al., J Am Coll Cardiol. 2019. Kuo et al., Clin Cardiol 2020.



Criteria voor DOAC dosering

- ▶ Bijsluiter: SKP
- ▶ EHRA practical guideline
www.NOACforAF.eu



ESC
European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393
doi:10.1093/eurheartj/ehy136

SPECIAL ARTICLE

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Table 3 Effect of drug–drug interactions and clinical factors on NOAC plasma levels ('area under the curve')

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%) ¹³¹
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12 to 60% ^{SmPC}	No PK data ^a	+40% ^{132–134}	Minor effect ^a
Digoxin	P-gp competition	No effect ^{SmPC}	No effect ¹³⁵	No effect	No effect ^{SmPC}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ^{SmPC}	+40% ¹³⁶	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70 to 100% (US: 2 × 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% ^b	Moderate effect, should be avoided

Other factors					
Age ≥80 years	Potential for Increased plasma levels		b	c	
Age ≥75 years	Potential for Increased plasma levels			c	
Weight ≤60 kg	Potential for Increased plasma levels		b	b	
Renal function	Increased plasma level	See Figure 4			
Other increased bleeding risk		<ul style="list-style-type: none"> • Concomitant antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants • History of GI bleeding • Recent surgery on critical organ (brain; eye) • Frailty/falls risk • St.p bleeding or predisposition (anaemia, thrombocytopenia) 			

Table 3 Effect of drug–drug interactions and clinical factors on NOAC plasma levels ('area under the curve')

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes ($\approx 25\%$)	No ($< 4\%$)	Yes ($\approx 18\%$) ¹³¹
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12 to 60% ^{SmPC}	No PK data ^a	+40% ^{132–134}	Minor effect ^a
Digoxin	P-gp competition	No effect ^{SmPC}	No effect ¹³⁵	No effect	No effect ^{SmPC}
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect ^{SmPC}	+40% ¹³⁶	No data yet	No effect
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70 to 100% (US: 2 \times 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% ^b	Moderate effect, should be avoided
Other factors					
Age ≥ 80 years	Potential for Increased plasma levels		b	c	
Age ≥ 75 years	Potential for Increased plasma levels			c	
Weight ≤ 60 kg	Potential for Increased plasma levels		b	b	
Renal function	Increased plasma level	See Figure 4			
Other increased bleeding risk		<ul style="list-style-type: none"> • Concomitant antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants • History of GI bleeding • Recent surgery on critical organ (brain; eye) • Frailty/falls risk • St.p bleeding or predisposition (anaemia, thrombocytopenia) 			

Yellow: Consider dose adjustment or different NOAC if 2 or more 'yellow' factors are present (see Figure 3).

Orange: Consider dose adjustment or different NOAC (see Figure 3).

Red: contraindicated/not recommended.

Casus 1

Casus 1



Man, 78 jaar



Woont alleen, vrouw in WZC, 3 kinderen



COPD, hypertensie – geen cognitieve achteruitgang
Verminderde mobiliteit (artrosepijnen)



Medicatie	Frequentie
diltiazem 300 mg LA 1x/dag	1x/d
glycopyrronium 50 mcg inh	1x/d
lisinopril 5 mg 1x/dag	1x/d
salmeterol 25 mcg / fluticasone 250 mcg	2x/d



85 kg
BD 135/90 mmHg
Creatinine 0,88 mg/dl
GFR (CG): 75 ml/min



Via spoedopname: diagnose DVT waarvoor opstart antico
Keuze voor rivaroxaban

Casus 1

Man, 78 jaar, nieuwe diagnose DVT met opstart rivaroxaban

Medicatie	Frequentie
diltiazem 300 mg LA 1x/dag	1x/d
glycopyrronium 50 mcg inh	1x/d
lisinopril 5 mg 1x/dag	1x/d
salmeterol 25 mcg / fluticasone 250 mcg	2x/d

85 kg
BD 135/95 mmHg
Creatinine 0,88 mg/dl
GFR (CG): 75 ml/min

Vraag: dosering Rivaroxaban?

- A. 2x/d 20 mg
- B. 1x/d 20 mg
- C. 2x/d 15 mg
- D. 1x/d 15 mg
- E. Geen DOAC

Casus 1

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Trombo-embolische preventie bij VKF	2 x 150 mg	1 x 20 mg	2 x 5 mg	1 x 60 mg
Primaire preventie van VTE na THP/TKP	1 x 220 mg (TKP = 10d, THP = 35d)	1 x 10 mg (TKP = 14d, THP = 35d)	2 x 2,5 mg (TKP = 14d, THP = 38d)	/
Behandeling van DVT en LE	2 x 150 mg (voorafgegaan door 5d LMWH)	2 x 15 mg gedurende 21d, nadien 1 x 20 mg	2 x 10 mg gedurende 7d, nadien 2 x 5 mg	1 x 60 mg (voorafgegaan door 5d LMWH)
Secundaire preventie van DVT en LE (na 6 maand)	2 x 150 mg	1 x 10 mg of 1 x 20 mg (afhankelijk risico op recidief)	2 x 2,5 mg	1 x 60 mg
Preventie van atherotrombotische complicaties bij coronaire hartziekte	/	2 x 2,5 mg; in combinatie met ASA	/	/

Casus 2

Casus 2



Vrouw, 64 jaar



Actief, partner, 3 kinderen



VKF, hypertensie, diabetes – goede algemene conditie



Medicatie	Frequentie	Tijdstip
Bisoprolol 5 mg	1x/d	8h
Dabigatran 150 mg	2x/d	8h-18h
Gliquidon 30 mg	3x/d	8h-12h-18h
Metformine 500 mg	2x/d	8h-18h
Pantoprazole 20 mg	1x/d	Vóór ontbijt
Simvastatine 20 mg	1x/d	18h
Zolpidem 10 mg	1x/d	21h



74 kg

Creatinine 0,9 mg/dl

eGFR (CKD-EPI): 64 ml/min

Casus 2

Vrouw, 74 jaar, VKF, hypertensie, diabetes – goede algemene conditie

Medicatie	Frequentie
Bisoprolol 5 mg	1x/d
Dabigatran 150 mg	2x/d
Gliquidon 30 mg	3x/d
Metformine 500 mg	2x/d
Pantoprazole 20 mg	1x/d
Simvastatine 20 mg	1x/d
Zolpidem 10 mg	1x/d

74 kg
Creatinine 0,9 mg/dl
eGFR (CKD-EPI): 64 ml/min

Vraag: dosering Dabigatran?

- A. Standaard: 150 mg 2x/d
- B. Gereduceerd: 110 mg 2x/d

Dabigatran:

Dosis reductie criteria uit SKP

Standaard dosis	Gereduceerde dosis	Dosisreductie bij:
2x 150 mg	2x 110 mg	- Leeftijd \geq 80 jaar en/of - Gelijktijdig gebruik van verapamil
Contra-indicatie		- CrCl $<$ 30 ml/min

Dosis reductie criteria uit EHRA Practical Guide

DABIGATRAN (PRADAXA®)	Geneesmiddel	Mechanisme (dabigatran = P-gp substraat)	Gevolg	Andere risicofactoren	Voorgeschiedenis van GI bloeding
Immunosuppressiva	Ciclosporine	[dabigatran] \nearrow (P-gp inhibitie)	Bloedingsrisico \nearrow	<ul style="list-style-type: none"> Recente hersen- of oogchirurgie Anemie en/of trombocytopenie Frailty / verhoogd valrisico Gewicht \leq 60 kg Patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux Patiënten met een verhoogd risico op bloedingen Leeftijd 75 – 79 jaar CrCl 30 – 50 mL/min 	
	Tacrolimus	[dabigatran] \nearrow (P-gp inhibitie)	Bloedingsrisico \nearrow		
Anti-epileptica	Carbamazepine	[dabigatran] \searrow (P-gp inductie)	Trombo-embolisch risico \nearrow		
	Fenobarbital/Primidon	[dabigatran] \searrow (P-gp inductie)	Trombo-embolisch risico \nearrow		
	Fenytoïne	[dabigatran] \searrow (P-gp inductie)	Trombo-embolisch risico \nearrow		
Antimicrobiële GM	Itraconazol	[dabigatran] \nearrow met 140 – 150% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \nearrow		
	Ketoconazol	[dabigatran] \nearrow met 140 – 150% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \nearrow		
	Voriconazol	[dabigatran] \nearrow met 140 – 150% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \nearrow		
	Posaconazol	[dabigatran] \nearrow (P-gp inhibitie)	Bloedingsrisico \nearrow		
	Clarithromycine	[dabigatran] \nearrow met 15 – 20% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \nearrow		
	Erythromycine	[dabigatran] \nearrow met 15 – 20% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \nearrow		
	Rifampicine	[dabigatran] \searrow met 66% (P-gp inductie)	Trombo-embolisch risico \nearrow		
Anticoagulantia	LMWH	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \nearrow		
	Vitamine K-antagonist	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \nearrow		
	Heparine	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \nearrow		
Divers	Amiodaron	[dabigatran] \nearrow met 12 – 60% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \nearrow		
	Kinidine	[dabigatran] \nearrow met 53% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \nearrow		
	Antiaggregantia	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \nearrow		
	NSAID	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \nearrow		
	Systemische corticosteroiden	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \nearrow		
	Sint-Janskruid	[dabigatran] \searrow (P-gp inductie)	Trombo-embolisch risico \nearrow		

Casus 2 bis

Casus 2 bis



Vrouw, 74 jaar



Actief, partner, 3 kinderen



VKF, hypertensie, diabetes – goede algemene conditie



Medicatie	Frequentie	Tijdstip
Bisoprolol 5 mg	1x/d	8h
Dabigatran 150 mg	2x/d	8h-18h
Gliquidon 30 mg	3x/d	8h-12h-18h
Metformine 500 mg	2x/d	8h-18h
Pantoprazole 20 mg	1x/d	Vóór ontbijt
Simvastatine 20 mg	1x/d	18h
Zolpidem 10 mg	1x/d	21h



Gevallen met de fiets, heupprothese → hospitalisatie ORTHOPEDIE



74 kg
Creatinine 1,1 mg/dl
eGFR (CKD-EPI): 56 ml/min



Nierfunctie is verlaagd
t.o.v. vorige meting!



Medicatie nazicht door huisarts / huisapotheker na ontslag ziekenhuis

Casus 2 bis

Vrouw, 74 jaar, VKF, hypertensie, diabetes, na opname orthopedie

Medicatie	Frequentie
Bisoprolol 5 mg	1x/d
Dabigatran 150 mg	2x/d
Gliquidon 30 mg	3x/d
Metformine 500 mg	2x/d
Pantoprazole 20 mg	1x/d
Simvastatine 20 mg	1x/d
Zolpidem 10 mg	1x/d

74 kg
Creatinine 1,1 mg/dl
eGFR (CKD-EPI): 56 ml/min

Vraag: dosering Dabigatran?

- A. Standaard: 150 mg 2x/d
- B. Gereduceerd: 110 mg 2x/d
- C. Switch naar andere DOAC
- D. Switch naar VKA

Dabigatran:

Dosis reductie criteria uit SKP:

Standaard dosis	Gereduceerde dosis	Dosisreductie bij:
2x 150 mg	2x 110 mg	- Leeftijd \geq 80 jaar en/of - Gelijktijdig gebruik van verapamil
Contra-indicatie		- CrCl < 30 ml/min

Dosis reductie criteria uit EHRA Practical Guide:

DABIGATRAN (PRADAXA®)	Geneesmiddel	Mechanisme (dabigatran = P-gp substraat)	Gevolg
Immunosuppressiva	Ciclosporine	[dabigatran] \uparrow (P-gp inhibitie)	Bloedingsrisico \uparrow
	Tacrolimus	[dabigatran] \uparrow (P-gp inhibitie)	Bloedingsrisico \uparrow
Anti-epileptica	Carbamazepine	[dabigatran] \downarrow (P-gp inductie)	Trombo-embolisch risico \uparrow
	Fenobarbital/Primidon	[dabigatran] \downarrow (P-gp inductie)	Trombo-embolisch risico \uparrow
	Fenytoïne	[dabigatran] \downarrow (P-gp inductie)	Trombo-embolisch risico \uparrow
Antimicrobiële GM	Itraconazol	[dabigatran] \uparrow met 140 – 150% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \uparrow
	Ketoconazol	[dabigatran] \uparrow met 140 – 150% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \uparrow
	Voriconazol	[dabigatran] \uparrow met 140 – 150% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \uparrow
	Posaconazol	[dabigatran] \uparrow (P-gp inhibitie)	Bloedingsrisico \uparrow
	Clarithromycine	[dabigatran] \uparrow met 15 – 20% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \uparrow
	Erythromycine	[dabigatran] \uparrow met 15 – 20% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \uparrow
	Rifampicine	[dabigatran] \downarrow met 66% (P-gp inductie)	Trombo-embolisch risico \uparrow
Anticoagulantia	LMWH	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \uparrow
	Vitamine K-antagonist	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \uparrow
	Heparine	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \uparrow
Divers	Amiodaron	[dabigatran] \uparrow met 12 – 60% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \uparrow
	Kinidine	[dabigatran] \uparrow met 53% (P-gp competitie)	Bloedingsrisico \uparrow
	Antiaggregantia	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \uparrow
	NSAID	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \uparrow
	Systemische corticosteroiden	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico \uparrow
	Sint-Janskruid	[dabigatran] \downarrow (P-gp inductie)	Trombo-embolisch risico \uparrow

Andere risicofactoren	Voorgeschiedenis van GI bloeding
	Recente hersen- of oogchirurgie
	Anemie en/of trombocytopenie
	Frailty / verhoogd valrisico
	Gewicht \leq 60 kg
	Patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux
	Patiënten met een verhoogd risico op bloedingen
	Leeftijd 75 – 79 jaar
	CrCl 30 – 50 mL/min



- ▶ Berekening CG: 48,9 ml/min → dabigatran 2 x 110mg?
- ▶ Wat was de nierfunctie voorheen? Mogelijks ook al verlaagd voorheen gezien keuze voor gliquidon en lage dosering metformine?
- ▶ Bijsluiter:

<u>Dosisverlaging aanbevolen</u>	
Patiënten van 80 jaar of ouder	dagelijkse dosis Pradaxa 220 mg, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal daags
Patiënten die gelijktijdig verapamil krijgen	
<u>Dosisverlaging ter overweging</u>	
Patiënten in de leeftijd van 75-80 jaar	dagelijkse dosis Pradaxa van 300 mg of 220 mg moet geselecteerd worden op basis van een individuele beoordeling van het risico op trombo-embolische voorvallen en bloedingen
Patiënten met een matige nierinsufficiëntie (CrCL 30-50 ml/min)	
Patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux	
Andere patiënten met een verhoogd risico op bloedingen	



Cfr PPI?

Postop?

CG Creatinineklaring (ml/minuut) = $[(140 - \text{leeftijd}) / (72 \times \text{SCr})] \times \text{gewicht}$
(x 0,85 voor vrouwen)

Casus 3

Casus 3



Vrouw, 81 jaar



Hartfalen, VKF, borstcarcinoom -4 j (mastectomie + radiotherapie), depressie, cognitieve achteruitgang (laatste MMSE 19/30)



Echtgenoot zeer fit en adequaat, zorgt voor zijn vrouw



Medicatie	Frequentie	Tijdstip
Amiodarone 200 mg	1x/d	8h
Apixaban 5 mg	2x/d	8h-18h
Escitalopram 10 mg	1x/d	8h
Lorazepam 2,5 mg	1x/d	21h
Perindopril 5 mg	1x/d	8h
Tamoxifen 20 mg	1x/d	8h
Calcium 1g + vit D 800 IE	1x/d	21h



67 kg

Creatinine 1,19 mg/dl

CrCl (CG): 37,2 ml/min

eGFR (CKD-EPI): 41,7 ml/min

Casus 3

Vrouw, 81 jaar, hartfalen, VKF, borstca, depressie, verminderde cognitie

Medicatie	Frequentie
Amiodarone 200 mg	1x/d
Apixaban 5 mg	2x/d
Escitalopram 10 mg	1x/d
Lorazepam 2,5 mg	1x/d
Perindopril 5 mg	1x/d
Tamoxifen 20 mg	1x/d
Calcium 1g + vit D 800 IE	1x/d

67 kg
Creatinine 1,19 mg/dl
CrCl (CG): 37,2 ml/min
eGFR (CKD-EPI): 41,7 ml/min

Vraag: dosering Apixaban?

- A. Apixaban 5 mg 2x/d behouden
- B. Apixaban 2,5 mg 2x/d
- C. Switch naar Edoxaban

Apixaban:

Dosis reductie criteria SKP:

Standaard dosis	Gereduceerd e dosis	Dosisreductie bij:
2x 5 mg	2x 2,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> - CrCl 15-30 ml/min en/of - 2 of meer van volgende criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Leeftijd ≥ 80 jaar - Gewicht ≤ 60 kg - Crserum ≥ 1.5 mg/dl
Contra-indicatie		- CrCl < 15 ml/min

Dosis reductie criteria EHRA:

APIXABAN (ELIQUIS®)	Geneesmiddel	Mechanisme (apixaban = P-gp en CYP3A4 substraat)	Gevolg
Immunosuppressiva	Ciclosporine	[apixaban] ↗ (P-gp/CYP3A4 inhibitie)	Bloedingsrisico ↗
	Tacrolimus	[apixaban] ↗ (P-gp/CYP3A4 inhibitie)	Bloedingsrisico ↗
Anti-epileptica	Carbamazepine	[apixaban] ↘ met 50% (P-gp/CYP3A4 inductie)	Trombo-embolisch risico ↗
	Fenobarbital/Primidon	[apixaban] ↘ (P-gp/CYP3A4 inductie)	Trombo-embolisch risico ↗
	Fenytoïne	[apixaban] ↘ (P-gp/CYP3A4 inductie)	Trombo-embolisch risico ↗
Antimicrobiële GM	Itraconazol	[apixaban] ↗ met 100% (P-gp competitie + CYP3A4 inhibitie)	Bloedingsrisico ↗
	Ketoconazol	[apixaban] ↗ met 100% (P-gp competitie + CYP3A4 inhibitie)	Bloedingsrisico ↗
	Voriconazol	[apixaban] ↗ met 100% (P-gp competitie + CYP3A4 inhibitie)	Bloedingsrisico ↗
	Posaconazol	[apixaban] ↗ (P-gp inhibitie)	Bloedingsrisico ↗
	Clarithromycine	[apixaban] ↗ met 30 – 60% (P-gp competitie + CYP3A4 inhibitie)	Bloedingsrisico ↗
	Erythromycine	[apixaban] ↗ met 30 – 60% (P-gp competitie + CYP3A4 inhibitie)	Bloedingsrisico ↗
Anticoagulantia	Rifampicine	[apixaban] ↘ met 54% (P-gp/CYP3A4 inductie)	Trombo-embolisch risico ↗
	LMWH	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico ↗
	Vitamine K-antagonist	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico ↗
Divers	Heparine	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico ↗
	Amiodaron	[apixaban] ↗ (P-gp competitie)	Bloedingsrisico ↗
	Diltiazem	[apixaban] ↗ met 40% (P-gp competitie + CYP3A4 inhibitie)	Bloedingsrisico ↗
	Antiaggregantia	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico ↗
	NSAID	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico ↗
	Systemische corticosteroiden	Farmacodynamisch	Bloedingsrisico ↗
	Sint-Janskruid	[apixaban] ↘ (P-gp/CYP3A4 inductie)	Trombo-embolisch risico ↗

Vermijd indien mogelijk deze combinatie gezien risico op subtherapeutische DOAC spiegel. Overleg met arts.

Andere risicofactoren	Voorgeschiedenis van GI bloeding
	Recente hersen- of oogchirurgie
	Anemie en/of trombocytopenie
→	Frailty / verhoogd valrisico
→	Leeftijd ≥ 75 jaar
	Gewicht ≤ 60 kg

Casus 3: discussie

- ▶ Apixaban 2x5 mg kan in theorie behouden worden
- ▶ Voorzichtigheid bij oudere patiënten en bij verminderd gewicht → toch al aanpassen naar 2x2,5 mg?
- ▶ Combinatie met SSRI?
- ▶ Combinatie met amiodarone = geel criterium voor alle DOACs
- ▶ EHRA: 3 gele criteria?

- ▶ Frailty: verlaagde MMSE
- ▶ Opgelet valrisico en BZD gebruik → voorstel afbouw tot stop

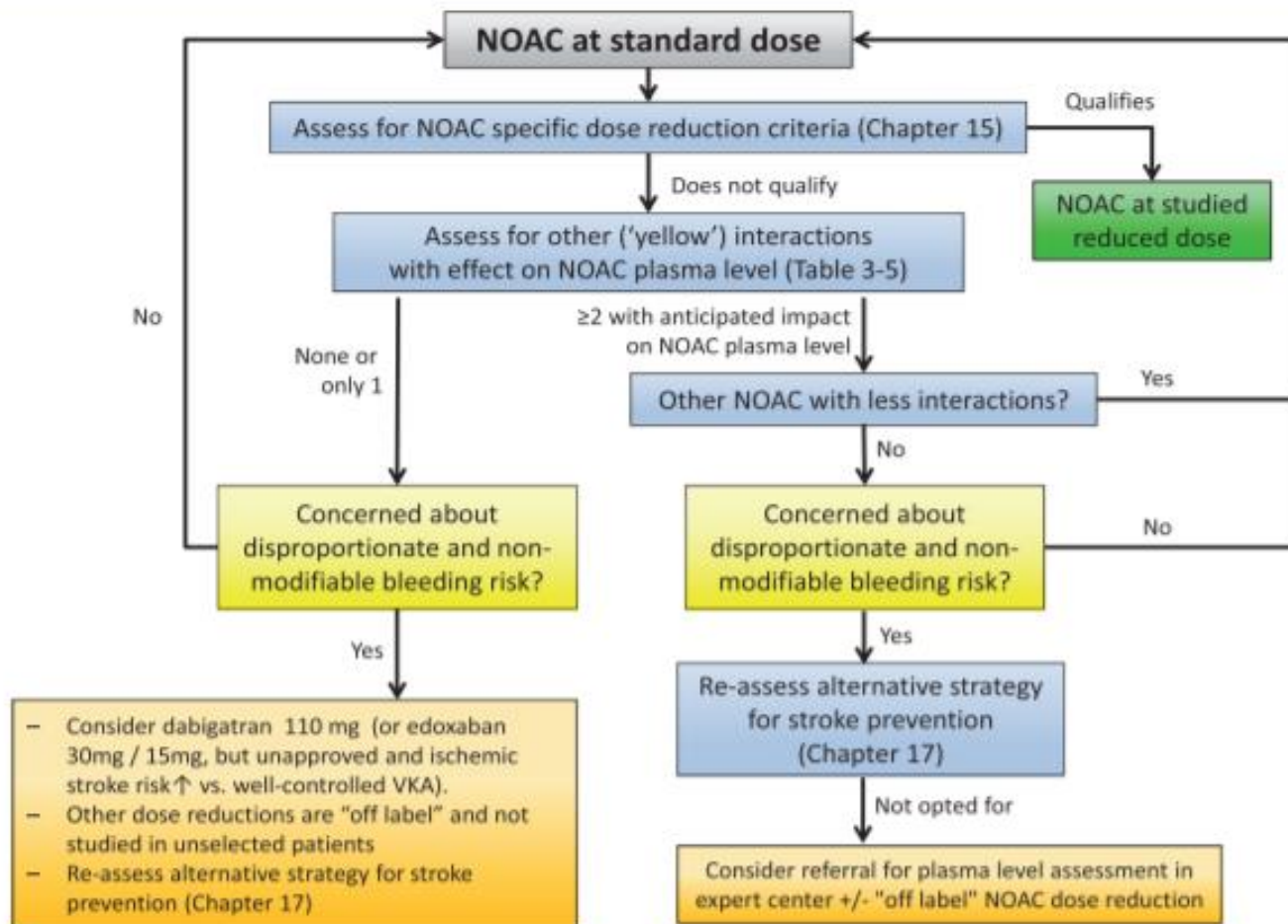


Figure 3 NOAC selection based on drug–drug interactions and/or risk of bleeding. Use of plasma level measurements to guide dosing is generally discouraged and should only be used in rare cases of potentially substantial interactions or special situations, and only in centres with great experience in the performance and interpretation of such assays as well as the care of NOAC-treated patients.

Invloed van nierfunctie

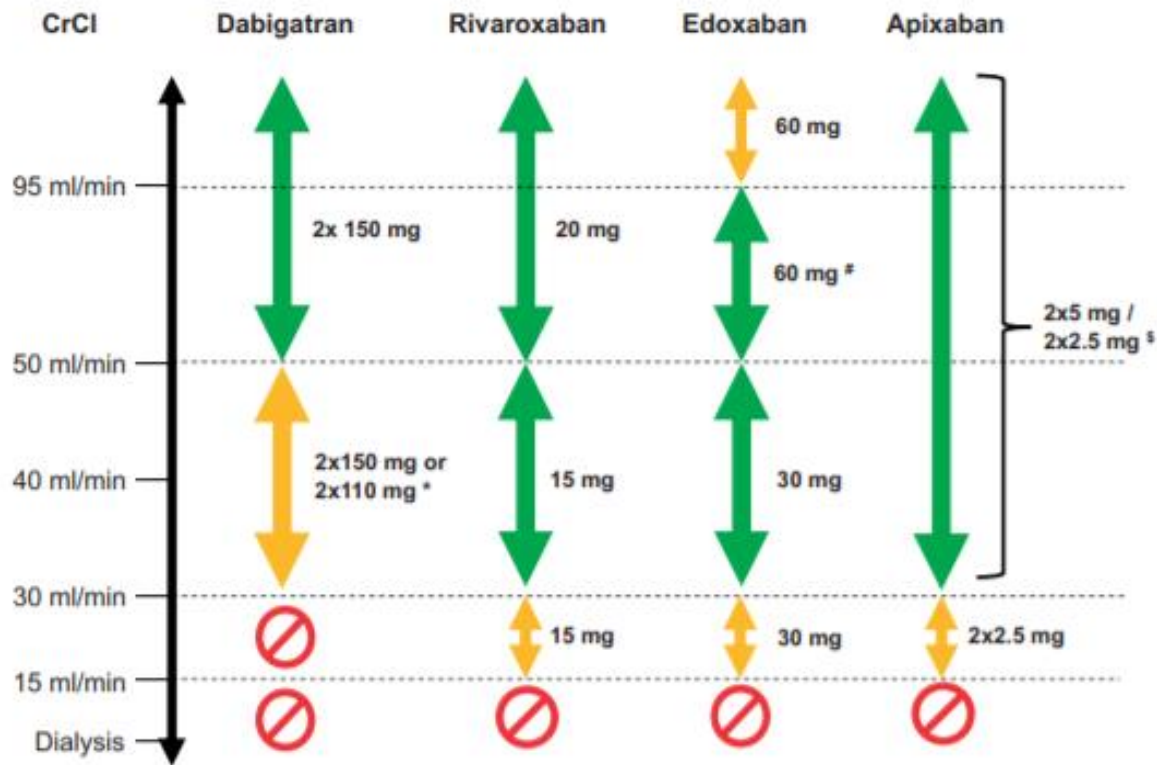


Figure 4 Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants according to renal function. * 2×110 mg in patients at high risk of bleeding (per SmPc). [#]Other dose reduction criteria may apply (weight ≤ 60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). [§] 2×2.5 mg only if at least two out of three fulfilled: age ≥ 80 years, body weight ≤ 60 kg, creatinine ≥ 1.5 mg/dL ($133 \mu\text{mol/L}$). Orange arrows indicate cautionary use (dabigatran in moderate renal insufficiency, FXa inhibitors in severe renal insufficiency, edoxaban in 'supranormal' renal function); see text for details.

Conclusie

DOAC DOSERING

- DOACs hebben DDI (CYP3A4, P-gp, BRCP)

<u>Potent</u> CYP3A4 + P-gp INHIBITORS	<u>Moderate</u> CYP3A4 + P-gp INHIBITORS	CYP3A4 + P-gp INDUCERS
Azoles HIV protease inhibitors Ciclosporin Tacrolimus	Amiodarone Verapamil Diltiazem Macrolides	Rifampicin St John's wort Carbamazepine Phenytoin

- Doseer criteria SmPC + EHRA Practical Guide

DDIs

+

Klinische factoren: gewicht, nierfunctie, bloedingsdiathesen, therapietrouw ..



[Home](#)[Sectoren & diensten](#)[Bedrijfswijzer](#)[Zorgwijzer](#)[Over UZ Gent](#)[Onze campus](#)[Documentenbeheer / IML](#)[Samenwerken](#)U bent hier: [UZ Gent - Intranet](#) > [Zorgwijzer](#)

Zorgwijzer

Antibioticabeleid en Infectiepreventie

Infectiepreventie
(ziekenhuishygiëne)

Antibioticagids IGGI (BVIKM)

Interne antibioticarijlijnen

Antibioticabeleidsgroep

Griepvaccinatie

Antithrombotica

LMWH profylaxe

LMWH conversieschema

LMWH therapeutisch

NOAC

Bridging Widget

Apotheek

Geneesmiddeleninformatie

Inhoud reservekasten

Databank Pletmedicatie

Stockbreuken

MFC: richtlijnen en
documenten

CoZo

Resultaten zichtbaar in CoZo

Veelgestelde vragen

Website CoZo

Externe zorglinks

RIZIV

eCoNoDat

UpToDate

BCFI

NCBI