



Cardio Actueel

Een uitgave van Academic Pharmaceutical Productions bv

jaargang 23 | nr. 1 | juni 2018

INTERVIEW MET V.R. RAMBHAROSE, KADERHUISARTS HART- EN VAATZIEKTEN, DEN HAAG

Opsporing en aanpak van ongediagnosticeerd AF

D. Dresden, medisch journalist

Review: dr. E. Ronner, cardioloog, Reinier de Graaf Ziekenhuis, Delft

Inleiding

Er is een noodzaak om atriumfibrilleren (AF) te detecteren en te behandelen. Het kan namelijk tot ernstige en vaak irreversible complicaties leiden. Herseninfarcten zijn over het algemeen de meest invaliderende en dodelijke complicaties van AF. Vaak is AF beperkt symptomatisch of zelfs asymptomatisch. Bij minstens een kwart van de AF-patiënten is de diagnose dan ook niet vastgesteld.¹ Ravee Rambharose, kaderhuisarts hart- en vaatziekten in Den Haag, vertelt dat met een nieuwe, niet-invasieve methode op een gemakkelijke manier AF is vast te stellen, bijvoorbeeld tijdens de griepvaccinatie. Een ander probleem is dat één op de vijf AF-patiënten niet de juiste medicatie krijgt, hoewel volgens de internationale richtlijnen wordt geadviseerd dat bij de meesten wordt gestart met antistolling.^{2,3}

De belasting ten gevolge van ongediagnosticeerd AF wordt vooral veroorzaakt door de herseninfarcten die deze patiënten kunnen krijgen. Materiële en immateriële kosten die AF

met zich meebrengt, zijn bijvoorbeeld de spoedzorg gedurende de uren na het herseninfarct, de revalidatie gedurende de periode daarna, verlies van arbeidsproductiviteit en *last but not least* een verminderde kwaliteit van leven van de patiënt.^{1,2}

Screening op AF

Bij veel AF-patiënten is de hartritmestoornis niet vastgesteld en zodoende niet behandeld. Daarom is het advies in de richtlijnen, onder andere die van de European Society of Cardiology (ESC),² om te screenen op AF. De ESC-richtlijn wordt door de Nederlandse cardiologen onderschreven, maar het screenen gebeurt in de praktijk echter onvoldoende.

De belangrijkste barrière voor het grootschalig uitvoeren van screening op AF is de praktische uitvoerbaarheid ervan. 'Je zou alle mensen met een verhoogd risico (tabel 1) moeten oproepen. Er zijn verschillende praktische medische devices om deze screening vorm te geven, zoals MyDiagnostick of AliveCor. De diverse varianten hebben verschillende praktische voor- en nadelen. De validiteit van deze voorbeelden is vergelijkbaar.^{4,11} Op basis van een cohortstudie, waarbij screening plaatsvond met de MyDiagnostick (zie verderop),

UITGEVER

Academic Pharmaceutical Productions bv
Postbus 17230, 2502 CE Den Haag
T 070-3060190 | F 070-3061449
info@appnl.nl | www.appnl.nl

REDACTIERAAD

prof.dr. W.H. van Gilst, Groningen/dr. M.G. Niemeijer, Groningen/dr. J.J. Schipperheijn, Den Haag/prof.dr. P.D. Verdouw, Doorn/prof.dr. F.W.A. Verheugt, Amsterdam/prof.dr. A.A. Voors, Groningen

DOELGROEP

Cardiologen + i.o. en cardiologisch geïnteresseerde internisten

Redactie en uitgever zijn niet aansprakelijk voor de inhoud van de onder auteursnaam opgenomen artikelen of van de advertenties. Uw gegevens zijn afkomstig van IMS Health (035-6955355).

© 2018 Academic Pharmaceutical Productions bv. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt op welke wijze ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

Tabel 1 Risicofactoren voor trombo-embolische events bij AF-patiënten conform de CHA₂DS₂-VASC-score (voorheen CHADS₂-score).

	Aandoening	Punten
C	congestief hartfalen (of systolisch disfunctioneren van het linkerventrikel)	1
H	hypertensie: bloeddruk constant boven 140/90 mmHg (of medicamenteus behandelde hypertensie)	1
A ₂	leeftijd ≥ 75 jaar	2
D	diabetes mellitus	1
S ₂	herseneninfarct, TIA of trombo-embolisch event in het verleden	2
V	vaatliden (bijv. perifere arteriële aandoening, myocardinfaarct, aortaplaque)	1
A	leeftijd 65-74 jaar	1
Sc	seksescategorie (d.w.z. vrouwelijk geslacht)	1

kan een schatting gemaakt worden van het aantal mensen met AF dat antistolling moet krijgen.⁵ In dat cohort had bijna 2% van de 65-plussers een indicatie voor antistolling. Zij hadden ofwel nieuw gediagnosticeerd AF of een indicatie om Ascal[®] om te zetten in antistolling, zoals aanbevolen in de ESC-richtlijn en de NHG-Standaard.^{2,6} Aangezien er 4,5 miljoen 65-plussers in Nederland zijn, zou dat op basis van deze onderzoeksgegevens erop neerkomen dat 90.000 nieuwe patiënten antistolling moeten gaan krijgen.⁷ Een andere beperkende factor voor grootschalige screening op AF is dat de gouden standaard voor het stellen van deze diagnose bestaat uit het maken van een ECG. Echter, niet alle huisartsen kunnen ECG's maken. Bovendien kost het maken van een ECG tijd, waaraan zoals bekend tijdens de drukke spreekuren een chronisch gebrek is. Als op het ECG een toevalsbevinding, zoals een bundeltakblok, wordt gevonden, dan moet de huisarts dat kunnen interpreteren en eventueel overleggen met de cardioloog, wat eveneens tijd in beslag neemt. Daarbij is er een afweging tussen het missen van andere ritmestoornissen enerzijds en het tijdig consulteren van de cardioloog, met een mogelijke kans op het onnodig medicaliseren. Daarnaast kunnen op het ECG onverwachte diagnoses, zoals een onschuldig rechterbundeltakblok, gevonden worden. Veel huisartsen weten niet wat ze daarmee moeten doen. De kans op dergelijke nevenbevindingen vormt een extra barrière om ECG's te maken.

Diagnostische adviezen

De diagnose AF is op basis van een ECG of ritmestroom te stellen. Het lastige is dat lang niet alle onregelmatigheden wijzen op AF. Er is dus vaak vals alarm. Rambharose adviseert om bij de controles door de praktijkondersteuner naast het meten van de bloeddruk ook even aan de pols te voelen.

Tijdens een recent bezoek aan Denemarken namens de Anticoagulation Foundation (ACF) Learning Exchange zag hij dat patiënten niet alleen een ECG, maar ook een hartecho kregen. In Denemarken is een polikliniek opgericht waar gespecialiseerde verpleegkundigen werken onder leiding van cardiologen. De hartecho wordt gemaakt om te kijken of sprake is van klepliden. Dat heeft namelijk implicaties voor de daaropvolgende antistollingstherapie. Bij aanwezigheid van bepaalde vormen van klepliden (valvulair AF), zoals een mitralisstenose of kunstklep, mogen de direct-werkende orale anticoagulantia (DOAC's, zie kader) niet voorgeschreven worden (zie de SmPC's van deze medicatie). Daarentegen is er bij de behandeling van patiënten met niet-valvulair AF in Nederland een vrije keuze tussen een vitamine-K-antagonist (VKA) of een DOAC (zie uitgebreider verderop). Daarom vindt Rambharose dat na het vaststellen van AF naar de harttonen geluisterd moet worden, bijvoorbeeld voor het vaststellen van een mitralisklepstenose. 'Meestal weten huisartsen wel of iemand een kunstklep heeft. Bij auscultatie kan de huisarts vaststellen of de patiënt een kunstklep heeft. Indien dat het geval is, is dat een contra-indicatie voor het starten van een DOAC.'

Invasief of non-invasief?

De meest nauwkeurige methode om AF vast te stellen, is het gebruik van een subcutaan geïmplantéerd apparaatje, dat ruim twee jaar continu het hartritme in de gaten houdt. Dat is echter invasief en duur. Daarom zijn minder of niet-invasieve, goedkopere methoden voor de opsporing van niet-gediagnosticeerd AF ontwikkeld. In een groot bevolkingsonderzoek in Zweden (STROKESTOP-studie), dat momenteel loopt, zijn alle 75-plussers opgeroepen voor een meting met een vergelijkbaar ECG-apparaatje

Terminologie van DOAC's of NOAC's

Nederlandse huisartsen en internisten hanteren de naam direct-werkende orale anticoagulantia (DOAC's), omdat ze op directe wijze stollingsfactor IIa of Xa remmen. Cardiologen en de internationale richtlijnen spreken vaak van niet-vitamine-K-afhankelijke orale anticoagulantia (NOAC's). De stollingsfactor die ze remmen, zit bij de factor-Xa-remmers in de naam 'ingebakken', te weten rivaroxaban, apixaban en edoxaban. De vierde momenteel beschikbare DOAC, dabigatran, remt factor IIa. In dit artikel wordt de term DOAC gehanteerd.

als de MyDiagnostick.⁸ Daarbij vindt echter geen automatische analyse plaats. De deelnemers kregen dat apparaatje mee naar huis en moesten twee weken lang 's ochtends en 's avonds een opname maken. Een voordeel van screening op AF rondom de grieprik, wat bijvoorbeeld is uitgevoerd in de hieronder beschreven studie naar de MyDiagnostick, is dat dat programma elk jaar plaatsvindt.⁵ Daardoor is het niet nodig om voor de screening een separaat bevolkingsonderzoek op te zetten.

In de praktijk gebruikt Rambharose zelf een bloeddrukmeter die AF kan detecteren. Daarbij moet de meting wel minimaal drie keer achter elkaar plaatsvinden. Het apparaat geeft aan of mogelijk AF aanwezig is. Vervolgens moet een ECG gemaakt worden om AF daadwerkelijk vast te stellen. Deze methode vormt net als de AliveCor en MyDiagnostick een geschikt screeningsinstrument.

Ook is het meer en meer gebruikelijk dat patiënten zelf hartslag, inclusief ritmestroken en zelfs ECG's vastleggen. Dit kan met diverse apparaten, al dan niet met een abonnement voor feedback. Zo zijn er apparaten voor bedragen onder de € 150, zoals de AliveCor, waarbij de losse sensor met elektroden door middel van een sticker op een smartphone kan worden bevestigd. Ook holterkastjes worden voor vergelijkbare bedragen door patiënten via onder andere Chinese websites aangeschaft. Zelfs de nieuwste Apple Watch kan voorzien worden van elektroden voor registratie van een ritmestroom. Deze opties worden in Nederland nog nauwelijks in klinische routine toegepast voor detectie van AF, maar zullen ongetwijfeld verder helpen in detectie van meer mensen met AF. De devices die in Nederland het meest gangbaar zijn in gebruik, zijn goed gevalideerd.⁵ Een ECG en eventueel echo kan dan later volgen.

Screening tijdens de griepvaccinatie

De griepvaccinatie is een ideaal moment om hoogrisicogroepen te screenen op AF. Dat zijn namelijk personen met onder andere een hogere leeftijd en vaak met comorbide hypertensie, diabetes en/of vaatlijden; kortom, de risicofactoren voor een herseninfarct, die zijn meegewogen in de CHA₂DS₂-VASc-score (tabel 1).

De MyDiagnostick is vorig jaar geëvalueerd bij Nederlandse patiënten die in de huisartsenpraktijk op consult kwamen voor de jaarlijkse influenzavaccinatie. Dit betrof dus een risicogroep waarin vaak ook cardiovasculaire comorbiditeit, zoals AF, aanwezig kan zijn. De MyDiagnostick bleek een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 96% voor het vaststellen van AF te hebben. Deze test miste geen geval van AF, wat voor een screeningstool erg belangrijk is. Door de hoge sensitiviteit hoeven alleen de positieve uitslagen door de cardioloog beoordeeld te worden, bijvoorbeeld via een digitaal meekijkconsult, ter bevestiging van de diagnose. De huisarts en de patiënt hebben daardoor binnen korte termijn zekerheid over de diagnose. Bij de onderzochte hoogrisicogroep van > 65 jaar vonden de onderzoekers een incidentie

van stil of asymptomatisch AF van 1,3%.⁵ Eerder onderzoek naar dit screeningsinstrument verscheen in 2014.¹ In dat fase II diagnostisch nauwkeurigheidsonderzoek in de huisartsenpraktijk werd een prevalentie van 54% vastgesteld. Een combinatie van drie metingen met de MyDiagnostick voor elke patiënt toonde een sensitiviteit van 94% en een specificiteit van 93%. 'De MyDiagnostick is al een tijdje beschikbaar', laat Rambharose weten. 'In de afgelopen periode werd dit device steeds vaker toegepast.' Bovendien is het uitermate praktisch en snel in gebruik. De MyDiagnostick is zeker niet het enige device en kent verschillende praktische voor- en nadelen.

Starten van antistolling

AF kan leiden tot stolselvorming in het linkerhartoor. Dit stolsel kan losschieten en een herseninfarct veroorzaken. Om dit te voorkomen, moeten de meeste AF-patiënten antistolling krijgen.² Echter, op het moment dat AF is vastgesteld, blijken veel patiënten, naar schatting één op de vijf personen, helemaal geen of geen adequate antistolling te krijgen.³ Het besluit om wel of geen antistolling te starten, zou gebaseerd moeten zijn op een rationele afweging tussen het risico op trombo-embolische complicaties, onder andere herseninfarcten in het kader van AF, en het risico op bloedingen. Die risico's op trombo-embolieën en bloedingen moeten voor de twee mogelijke scenario's op een 'goudschaaltje' gewogen worden, dus voor het scenario dat wordt afgezien van antistolling versus het scenario dat wordt gestart met antistolling. De grote klinische studies hebben getoond dat de winst in het voorkomen van infarcten groter is dan het bloedingsrisico. De *numbers needed to treat* (NNT) zijn lager dan de *numbers needed to harm* (NNH). Dat is zelfs het geval voor zeer kwetsbare ouderen. Ook bij 80-plussers kun je volgens Rambharose vaak beter wel behandelen. Door de antistolling kunnen weliswaar bloedingen optreden, maar het aantal voorkomen herseninfarcten is groter.⁹ Voorafgaand aan de startbehandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd. Tijdens de behandelperiode moet de nierfunctiecontrole minstens één keer per jaar plaatsvinden. Bij een verminderde nierfunctie zijn vaak dosisaanpassingen noodzakelijk.²

De CHA₂DS₂-VASc-score

Om de noodzaak van antistolling vast te stellen, wordt tegenwoordig gebruikgemaakt van de CHA₂DS₂-VASc-score (voorheen CHADS₂-score, tabel 1). Het advies van Rambharose – conform de huidige NHG-Standaard⁶ – is dat bij een CHA₂DS₂-VASc-score < 1 geen antistollingstherapie nodig is. 'Bij een score van 1 kun je antistolling overwegen en bij een score > 1 moet je sowieso behandelen.'

Er zit wel een kleine discrepantie tussen de NHG-Standaard⁶ en de ESC-richtlijn.² 'Dat heeft ermee te maken dat cardiologen over het algemeen patiënten met een iets hoger risico

zien, ten opzichte van de patiënten in de eerste lijn', legt Rambharose uit. De ESC-richtlijn stelt dat naast het AF minstens één extra risicofactor² en de NHG-Standaard stelt dat minstens twee risicofactoren aanwezig moeten zijn om met antistolling te starten.⁶

Geen plek meer voor acetylsalicylzuur

In het verleden werd bij een lage CHA₂DS₂-VASc-score geadviseerd om acetylsalicylzuur te geven. Dat advies is tegenwoordig obsoleet. Acetylsalicylzuur werkt wel antistollend, maar het beschermt niet voldoende tegen het optreden van een eerste of nieuw herseninfarct. Daarom is acetylsalicylzuur tegenwoordig uit de richtlijnen verdwenen.² 'Het oude advies is wellicht bij sommigen blijven hangen', vertelt Rambharose. 'We geven bijvoorbeeld nog wel acetylsalicylzuur in het kader van een hartinfarct, want het heeft wel degelijk een antistollend effect. Het voorkomt echter geen herseninfarcten.'

Desalniettemin kwam uit het onderzoek van de MyDiagnostick naar voren dat 0,7% van de onderzochte patiënten niet goed behandeld AF had.⁵ Zij kregen bijvoorbeeld nog acetylsalicylzuur, omdat ze daar ooit op gezet waren. Omdat het verder goed ging met die mensen, is die medicatie niet gecontroleerd en stilzwijgend verlengd. Op basis van de huidige richtlijnen moeten deze patiënten dus overgezet worden.²

Keuzes in antistolling

Na het vaststellen van het AF moet op basis van de CHA₂DS₂-VASc-score vastgesteld worden of antistolling nodig is. Daarbij is er een keuze tussen een VKA, zoals fenprocoumon en acenocoumarol, of een DOAC. Sinds de aanpassing van de NHG-Standaard eind vorig jaar mogen huisartsen op eigen initiatief, dat wil zeggen zonder verklaring van een medisch specialist, de DOAC's voorschrijven. DOAC's worden door de NHG-Standaard uit 2017 als gelijkwaardig beschouwd aan VKA's in het voorkomen van trombo-embolische events en gaven minder ernstige intracraniele bloedingen.¹⁰ Alle DOAC's laten in internationale onderzoeken (ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE en ENGAGE-AF) minder intracraniele bloedingen en afname van mortaliteit zien ten opzichte van VKA's.

Voor- en nadelen voor de patiënt

Het gebruik van DOAC's kent enkele praktische voordelen voor de patiënt. Ten eerste hebben ze een standaarddosering, die eventueel verlaagd of aangepast kan worden in geval van bijvoorbeeld een verminderde nierfunctie of op basis van leeftijd of gewicht. Daarnaast is er geen noodzaak tot regelmatig bloedprikken om de stolling te controleren. In tegen-

stelling tot VKA's is het niet noodzakelijk om de DOAC's door de trombosedienst te laten instellen. Bovendien kennen sommige DOAC's minder interacties met voedsel en overige medicatie dan VKA's. Daarnaast resulteren de DOAC's direct na het starten in een antistollend effect, terwijl het bij de VKA's een aantal dagen duurt voordat adequate antistolling wordt bereikt. Dit maakt het gebruik van DOAC's minder belastend en de acceptatie makkelijker.

Bij niet-ernstige bloedingen kunnen de DOAC's gecontinueerd worden en bij ernstigere bloedingen zijn ze sneller uitgewerkt dan de VKA's. Bovendien is voor dabigatran een antidotum beschikbaar en voor de overige DOAC's zijn de gebruikelijke middelen, zoals vierfactorenconcentraat, ter beschikking. Een belangrijk nadeel van de DOAC's is dat het gebruik ervan meer discipline van de patiënt vergt, omdat stoppen en 'vergeten' van de medicatie sneller tot stolselvorming leiden en de controle op de therapietrouw door de trombosedienst ontbreekt.

Gebruik in de praktijk

In Europa worden volgens Rambharose meer DOAC's voorgeschreven dan in Nederland, ook in de eerste lijn. Hij denkt dat dat vooral met de medicijnkosten heeft te maken. 'Als je ziet wat de gezondheidswinst van het voorkomen van een herseninfarct is, dan weegt dat ruim op tegen de kosten van de medicatie. De kosten door bijvoorbeeld spoedzorg na een herseninfarct, revalidatie, verlies van arbeidsproductiviteit en kwaliteit van leven moeten ook meegewogen worden. Ook uit kosten oogpunt is het interessant om AF op te sporen, want één cerebrovasculair accident (CVA) kost gedurende het eerste jaar circa 30.000 euro aan zorg.'

Conclusies

Het is belangrijk om AF te diagnosticeren, omdat op grond van die diagnose in veel gevallen met antistolling gestart wordt. Met de MyDiagnostick, AliveCor of de nieuwste Apple Watch en andere vergelijkbare non-invasieve devices is het bijvoorbeeld mogelijk om op een makkelijke manier AF op te sporen. Die screening kan plaatsvinden tijdens de griepvacinatie, maar kan ook buiten de griepperiode om gebeuren, bijvoorbeeld als standaard tijdens een CVRM-spreekuur. Na het vaststellen van AF is de vervolgstap het starten van antistollingstherapie. In Nederlands onderzoek is gevonden dat driekwart van de AF-patiënten die vanwege een herseninfarct opgenomen waren, niet de juiste antistolling krijgt. Patiënten met vastgesteld AF moeten geen acetylsalicylzuur meer krijgen voor de preventie van herseninfarcten.² Eind 2017 heeft het NHG een herziene Standaard gepubliceerd waarin staat dat DOAC's gelijkwaardig zijn aan VKA's en ook door de huisarts gestart mogen worden.

Literatuur

- 1 Vaes B, Stalpaert S, Tavernier K, et al. The diagnostic accuracy of the MyDiagnostick to detect atrial fibrillation in primary care. BMC Fam Pract. 2014;15:113.
- 2 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893-962.
- 3 Averlant L, Ficheur G, Ferret L, et al. Underuse of oral anticoagulants and inappropriate prescription of antiplatelet therapy in older inpatients with atrial fibrillation. Drugs Aging. 2017;34:701-10.
- 4 McManus DD, Lee J, Maitas O, et al. A novel application for the detection of an irregular pulse using an iPhone 4S in patients with atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2013;10:315-9.
- 5 Kaasenbrood F, Hollander M, Rutten FH, et al. Yield of screening for atrial fibrillation in primary care with a hand-held, single-lead electrocardiogram device during influenza vaccination. Europace. 2016;18:1514-20.
- 6 NHG-Standaard Atriumfibrilleren (derde partiële herziening). Utrecht: NHG, 2017.
- 7 Kruijff R de, Langenberg H. De Nederlandse economie. Vergrijzing en de Nederlandse economie. Den Haag: CBS, 2017. p. 5.
- 8 Sennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass screening for untreated atrial fibrillation: the STROKESTOP study. Circulation. 2015;131:2176-84.
- 9 Jaspers Focks J, Vugt SP van, Albers-Akkers MT, et al. Low performance of bleeding risk models in the very elderly with atrial fibrillation using vitamin K antagonists. J Thromb Haemost. 2016;14:1715-24.
- 10 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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. Lancet. 2014;383:955-62.
- 11 Kaasenbrood F, Hollander M, Rutten FH, et al. Yield of screening for atrial fibrillation in primary care with a hand-held, single-lead electrocardiogram device during influenza vaccination EuroPace 2016; Febr: 1-7
- 12 Kotecha D, Ahmed A, Calvert M, et al. Patient-Reported Outcomes for Quality of Life Assessment in Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Measurement Properties. PlosOne 2016; nov: https://doi.org/10.1371

Verkorte productinformatie Eliquis 2,5 en 5 mg filmomhulde tabletten

Samenvatting: elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg of 5 mg apixaban. **Farmacotherapeutische categorie:** Antithrombotica, direct factor Xa inhibitors ATC-code: B01AF02. **Indicaties 2,5 mg:** Preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie hebben ondergaan. **Indicaties 2,5 en 5 mg:** Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF), met een of meer risicofactoren, zoals een eerdere beroerte of transiente ischemische aanval (TIA); leeftijd ≥ 75 jaar, hypertensie, diabetes mellitus; symptomatisch hartfalen (NYHA klasse $\geq$ II). Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen (zie rubriek 4.4 voor hemodynamisch instabiele PE patiënten). **Dosering en toediening:** **Preventie van VTE (VTEp):** electieve heup- of knievervangingsoperatie: De aanbevolen dosis apixaban is tweemaal daags 2,5 mg, oraal in te nemen. De aanvangsdosis dient 12 tot 24 uur na de operatie te worden ingenomen. Artsen kunnen de mogelijke voordelen van eerdere antistolling voor VTE profylaxe en het postoperatieve bloedingsrisico in overweging nemen bij het besluit inzake toediening binnen dit tijdsinterval. De aanbevolen duur van de behandeling is 32 tot 38 dagen bij heupvervangende en 10 tot 14 dagen bij knievervangende. **Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF):** De aanbevolen dosis van apixaban is tweemaal daags 5 mg oraal. Bij patiënten met nvAF en minstens twee van de volgende eigenschappen: leeftijd ≥ 80 jaar, lichaamsgewicht ≤ 60 kg, of serumcreatinine $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l) is de aanbevolen dosis van apixaban tweemaal daags 2,5 mg oraal. **Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEi):** De aanbevolen dosis van apixaban voor de behandeling van acute DVT en behandeling van PE is tweemaal daags 10 mg oraal genomen gedurende de eerste 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg oraal genomen. Zoals volgens de beschikbare medische richtlijnen dient een korte behandelingsduur (minstens 3 maanden) gebaseerd te zijn op transiente risicofactoren (bijvoorbeeld operatie, trauma, immobilisatie). De aanbevolen dosis van apixaban voor de preventie van herhaalde DVT en PE is tweemaal daags 2,5 mg oraal genomen. Als preventie van herhaalde DVT is geïndiceerd, dient tweemaal daags 2,5 mg te worden gestart na het afronden van de 6 maanden behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags of met een andere anticoagulans, zoals hieronder weergegeven: - Behandeling van DVT of PE: doseringsschema 10 mg tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen (maximale dagelijkse dosering 20 mg) gevolgd door 5 mg tweemaal daags; - Preventie van herhaalde DVT en/of PE na afronden van 6 maanden behandeling van DVT of PE: doseringsschema 2,5 mg tweemaal daags (maximale dagelijkse dosering 5 mg). De duur van de totale behandeling dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen. Klinisch significante actieve bloedingen. Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico. Laesie of aandoening met een verhoogd risico op ernstige bloedingen zoals huidige of recente gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg, recente operatie aan hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracraniale bloeding, aanwezigheid van of verdenking van oesofageale varices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysma's of ernstige vasculaire afwijkingen in de hersenen of in het ruggenmerg. Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen (ongefractioneerde heparine, laag moleculair gewicht heparine, heparinderivaten, orale antistollingsmiddelen), behalve in het specifieke geval van veranderingen van anticoagulans of indien ongefractioneerde heparine bij een centraal veneuze of arteriële katheter. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Eliquis-patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van bloedingen. Het wordt aangeraden het middel met voorzichtigheid te gebruiken bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloeding. Toediening dient te worden stopgezet als ernstige bloeding optreedt. Het gelijktijdig gebruik van Eliquis met plaatjesaggregatiemiddelen verhoogt het risico op bloedingen. Voorzichtigheid moet worden betracht als patiënten gelijktijdig behandeld worden met NSAID's, waaronder acetylsalicylzuur. De veiligheid en werkzaamheid van Eliquis zijn niet onderzocht bij patiënten met een prothetische hartklep, met of zonder atriumfibrilleren. Het gebruik van Eliquis wordt daarom niet aanbevolen onder deze omstandigheden. Behandeling met Eliquis dient minstens 48 uur gestaakt te worden voorafgaand aan een electieve operatie of invasieve procedures met een matig of hoog bloedingsrisico en 24 uur in het geval van een laag bloedingsrisico. Behandeling met apixaban dient zo snel mogelijk opnieuw te worden gestart na de invasieve procedure of operatieve interventie (zodra de klinische situatie dit toestaat en adequate hemostase bereikt is). Wanneer neurale anesthesie of spinale/epidurale punctie wordt toegepast, lopen patiënten die ter preventie van trombo-embolische complicaties met antithrombotica worden behandeld, het risico op een epiduraal of spinaal hematoom dat kan resulteren in langdurige of permanente paralyse. Eliquis wordt niet aanbevolen als een alternatief voor ongefractioneerde heparine bij patiënten met pulmonaire embolie die hemodynamisch instabiel zijn of die trombolyse of pulmonale embolotomie ondergaan, omdat de veiligheid en werkzaamheid van apixaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties. De werkzaamheid en veiligheid van apixaban in de behandeling van DVT, behandeling van PE en de preventie van herhaalde DVT en PE (VTEi) bij patiënten met actieve kanker zijn niet vastgesteld. Beperkte klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) toont aan dat apixabanplasmaconcentraties zijn verhoogd bij deze patiënten en dit kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Voor de preventie van VTE bij electieve knie- of heupvervangingsoperatie (VTEp), voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEi), dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 5.2). Voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met NVAF dienen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) en patiënten met serumcreatinine $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l), in combinatie met een leeftijd ≥ 80 jaar of een lichaamsgewicht ≤ 60 kg, ook de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen (zie rubriek 4.2). Omdat er geen klinische ervaring is bij patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Een laag lichaamsgewicht (< 60 kg) kan het risico op bloedingen doen toenemen. Eliquis is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico. Het middel wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Het dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B) en bij patiënten met verhoogde leverenzymen ALAT/ASAT $> 2 \times$ ULN of totaal bilirubine $\geq 1,5 \times$ ULN. Voordat de behandeling met Eliquis wordt gestart, dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd. Bij patiënten die gelijktijdige systemische behandeling met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen, zijn de volgende aanbevelingen van toepassing: - voor de preventie van VTE bij electieve heup- of knievervangingsoperatie, voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met NVAF en voor de preventie van herhaalde DVT en PE dient apixaban niet te worden gebruikt; - voor de behandeling van DVT en PE dient apixaban niet te worden gebruikt omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn. Apixaban wordt niet aangeraden tijdens zwangerschap of borstvoeding. **Bijwerkingen:** Vaak voorkomende bijwerkingen waren bloedingen, contusie, epistaxis en hematoom (zie tabel 2 van de SPC voor het bijwerkingenprofiel en frequenties per indicatie). Het gebruik van Eliquis kan gepaard gaan met een verhoogd risico op occulte of met het blote oog zichtbare bloedingen vanuit een weefsel of orgaan, wat kan resulteren in posthemorrhagische anemie. **Afleverstatus:** U.R. **Vergoeding en prijs:** Volledig vergoed. **Voor volledige productinformatie, zie geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) op www.b-ms.nl. Bristol-Myers Squibb B.V., Orteluslaan 1000, 3528 BD Utrecht, versie december 2017 (SPC oktober 2017).**

AF = atriumfibrilleren

Eliquis® (apixaban): een orale, directe factor Xa-remmer, geïndiceerd voor:

- Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met een of meer risicofactoren, zoals een eerder doorgemaakt(e) CVA of transient ischaemic attack (TIA), leeftijd ≥ 75 jaar, hypertensie, diabetes mellitus, symptomatisch hartfalen (NYHA-klasse $\geq$ II),⁶
- Behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen,⁵
- Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangende operatie hebben ondergaan.

Goedgekeurd in alle lidstaten van de Europese Unie (EU), IJsland en Noorwegen.

Referenties: 1. Granger et al. N Engl J Med 2011; 365:981-92 2. Halvorsen S, et al. Eur Heart J. 2014; 35(28):1864-72 3. Hohnloser SH, et al. Eur Heart J. 2012; 33(22):2821-30 4. Easton JD et al. Lancet Neurol 2012; 11: 503-11 5. De Catarina et al. Am Heart J 2016;175:175-83 6. SPC Eliquis, Februari 2017 7. Frost C et al. Br J Clin Pharmacol 2013; 76: 776-786 8. Frost C et al. Clin Pharmacol. 2014; 6: 179-876 9. Lassen MR et al. J Thromb Haemost 2007;5(12):2368-75 10. IMS Market data NOAC's Nederland March 2017

Mocht u m.b.t. Eliquis® (apixaban) medische vragen hebben of een bijwerking of productklacht willen melden, gelieve te bellen naar 030 - 300 22 22 of mail naar medischeafdeling@bms.com.

Wilt u meer informatie over de mogelijkheden van Eliquis® (apixaban) in de behandeling van uw patiënten? Bezoek dan de website www.eliquis.nl. U vindt er een schat aan informatie.

Aanmaakdatum: oktober 2017 job code: PP-ELI-EUR-1046
www.eliquis.nl PP-ELI-NLD-0431



Eliquis®
apixaban

WAT ZOU U VOOR UZÉLF KIEZEN?



- Superieure effectiviteit en **superieur bloedingsprofiel** t.o.v. VKA bij patiënten met niet-valvulair AF¹
- **Oók** bij hoog-risico patiënten, lichte tot matige nierinsufficiëntie en ouderen²⁻⁵
- Eenvoudig toepasbaar^{6*}

Eliquis®
apixaban

*De aanbevolen dosis van apixaban is 2dd 5 mg oraal voor nvAF. Dosisverlaging; de aanbevolen dosis van apixaban is 2dd 2,5 mg oraal bij patiënten met nvAF en minstens twee van de volgende eigenschappen: leeftijd ≥80 jaar, lichaamsgewicht ≤60 kg, of serumcreatinine ≥1,5 mg/dl (133 micromol/l).

De brede bescherming van ELIQUIS®: eenvoudig en voorspelbaar¹⁻⁹