

Antistollingstherapie wacht grote doorbraak

Nog geen antidotum voor dabigatran

door Marc de Leeuw - 09-03-2012

De nieuwe orale antistollingsmiddelen lijken aan de vooravond te staan van een grote doorbraak. Vergeleken met de vitamine K-antagonisten zijn ze veel patiëntvriendelijker in gebruik terwijl hun effectiviteit niet minder is. Maar er zijn nog wat kanttekeningen bij te plaatsen.



“Patiënten vinden prikken van de INR bij de behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA's) vervelend”, zegt prof. dr. Koos Brouwers, werkzaam bij het Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen (Ephor) in Utrecht. Ongetwijfeld had de farmaceutische industrie deze gedachte in het achterhoofd bij de ontwikkeling van nieuwe orale anticoagulantia (NOAC), de trombine- en factor Xa-remmers. Inmiddels zijn er drie beschikbaar: dabigatran, rivaroxaban en apixaban.

Alle drie zijn ze geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of

knievervangingsoperatie hebben ondergaan. Dabigatran is in augustus 2011 door de EMA ook goedgekeurd voor de preventie van beroerten en systemische emboliën bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren [1].

Het grote voordeel van de NOAC is dat ze in een vaste dosering gegeven kunnen worden en dat monitoring van het effect niet nodig is. Ze hebben een

voorspelbare farmacokinetiek bij normale nierfunctie. Ook geven ze minder interacties met andere geneesmiddelen dan de VKA's. Bovendien hebben ze een veel minder nauwe therapeutische breedte dan VKA's. Frequente dosisaanpassing zoals bij VKA's is dus in principe niet meer nodig [2].

Toch gaat de introductie van deze veelbelovende geneesmiddelen niet zonder slag of stoot. Want ze hebben ook nadelen. Zo ontbreekt een specifiek antidotum. Verder is nog onduidelijk wat het bloedingsrisico wordt als dit middel op even grote schaal gebruikt zou worden als de vitamine K-antagonisten. Hiernaar is een extrapolatiestudie gestart.

Hoe de voor- en nadelen van de NOAC tegen elkaar afgewogen moeten worden is nog onderwerp van discussie. In het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTVG) verscheen al een reeks artikelen waarin de ins en outs van deze middelen uitgebreid aan de orde komen. De voorlopige conclusie is dat nieuwe orale antistollingsmiddelen veelbelovend zijn. Maar qua veiligheid moet de vinger voortdurend aan de pols blijven.

Hersenbloedingen

Dabigatran en apixaban zijn effectiever dan warfarine in het voorkomen van VTE bij atriumfibrilleren, stelt Brouwers. "Dat bleek uit studies [3, 4]. Uit de studies met dabigatran kwam ook naar voren dat het aantal maagbloedingen bij nieuwe antistollingmiddelen hetzelfde is als bij warfarine. Maar het lijkt erop dat ze minder hersenbloedingen geven dan warfarine. Dat is winst, want hersenbloedingen induceren vaak een grote ziektelast voor de patiënt. Maagbloedingen daarentegen zijn meestal goed te behandelen als acuut endoscopisch wordt ingegrepen."

Er is echter een minpuntje. De studies waaruit dit blijkt zijn niet uitgevoerd in een brede populatie. "De vraag blijft of deze resultaten ook herhaalbaar zijn bij toepassing in kwetsbare oude patiënten. Deze groep was in de studies ondervertegenwoordigd. Een studie die wel meer risicovolle patiënten includeerde (hogere CHADS2-score) toonde aan dat rivaroxaban therapeutisch gelijkwaardig is aan de VKA's, maar niet beter [5]. Dit middel staat nu op achterstand."

Dabigatran voor de preventie van beroertes bij atriumfibrilleren is zeer recent (februari 2012) opgenomen in een belangrijke richtlijn, de richtlijn van The American College of Chest Physicians (ACCP) [6], zegt Brouwers. "Dat is een doorbraak. De Europese richtlijn, die de Nederlandse cardiologen volgen, is op dat punt nog niet aangepast. Aardig is trouwens dat die ACCP-richtlijn ook hoofdstukken vanuit patiëntenperspectief bevat."

Risicoanalyse

Toch is daarmee de weg voor de NOAC nog niet helemaal geplaveid. Want nog niet iedereen is even overtuigd van de veiligheid van deze medicatie, met name

op het gebied van bloedingen. Eén van deze critici is ziekenhuisapotheker dr. Jan Gerard Maring, werkzaam in Ziekenhuisapothek Meppel-Hoogeveen. “De nieuwe middelen zijn veelbelovend en vanuit patiëntperspectief zeer aantrekkelijk, met name vanwege de eenvoud van gebruik. Echter, het moet nog blijken of bij bredere toepassing bij atriumfibrilleren deze middelen qua veiligheid gelijkwaardig zijn aan de VKA’s. Met name de risico’s van deze middelen bij noodzaak tot een acute interventie en/of bij optreden van een bloeding baart ons zorgen. De cardiologen uit ons ziekenhuis en ook de samenwerkende cardiologen uit de Isala Klinieken in Zwolle zijn terughoudend in de toepassing van nieuwe middelen totdat meer bekend is over de veiligheid.”

Naar Marings idee zijn de verwachtingen over de veiligheid van deze medicatie zoals de industrie die heeft gepubliceerd te optimistisch.

Daarom gaat hij in samenwerking met cardiologen, hematologen en klinisch chemici van het ziekenhuis Meppel-Hoogeveen een prospectieve risicoanalyse uitvoeren. “De bedoeling is om aan de hand van de beschikbare gegevens, bijvoorbeeld uit de RELY-studie, een extrapolatie te maken van de risico’s van de nieuwe orale antistollingsmiddelen. In de RELY-studie zijn patiënten enkele jaren gevolgd. Maar patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken, gebruiken deze vaak levenslang, zeg maar gemiddeld zo’n vijftien jaar. We willen daarom studiegegevens extrapoleren naar het niveau van het VKA-gebruik. Daardoor is een betere vergelijking mogelijk van de risico’s tussen VKA’s en de NOAC. Over enkele maanden hopen we het onderzoek af te ronden.”

Maring is niet de eerste die een dergelijk onderzoek doet. Britse onderzoekers publiceerden onlangs in het British Medical Journal een uitgebreide analyse van baten/risicoverhouding van dabigatran vergeleken met warfarine [7]. Dabigatran bleek hierbij in het voordeel te zijn (zie de rubriek Wetenschap op [pagina 18](#)).

Blijken de NOAC qua veiligheid en effectiviteit inderdaad minimaal gelijkwaardig te zijn aan de VKA’s, dan is de keuze voor een middel aan de patiënt. “Want wat vinden de patiënten van thuisprikken? Dat hebben we beschreven in het Wetenschappelijk Platform van het PW. Patiënten blijken dit lastig te vinden. Alleen een tabletje, zonder INR-bepaling, is een stuk eenvoudiger.”

Therapietrouw

En dat brengt op een volgend punt: het succes van de NOAC, zeker als ze in de toekomst mogelijk breed worden toegepast, staat of valt met therapietrouw. Prof. dr. Koos Brouwers verwacht dat bij mensen die therapietrouw zijn de



kosteneffectiviteit van de nieuwe orale

antistollingsmiddelen groter zal zijn dan bij de vitamine K-antagonisten. “Maar bij mensen die de uitstraling hebben dat ze niet therapietrouw zijn is monitoring van de INR en VKA-gebruik de aangewezen weg. Mensen die VKA's gebruiken zijn, door de monitoring van de INR, therapietrouwer (10-20% therapieontrouw) dan mensen die willekeurige cardiovasculaire medicatie gebruiken (30-40% therapieontrouw).”

Een artikel in het NTVG noemt monitoring van therapietrouw als belangrijke reden om de behandeling met VKA-antagonisten niet af te schaffen. Vooral door de aanwezigheid van trombosediensten kan therapieontrouw onder de ongeveer 400.000 gecontroleerde patiënten worden opgespoord en gecorrigeerd.

Steeds meer oude patiënten krijgen vitamine K-antagonisten voor atriumfibrilleren. Deze groep heeft een aanzienlijke comorbiditeit en gebruikt veel geneesmiddelen. Bovendien zijn deze patiënten gevoelig om fouten te maken bij de inname van medicatie door bijvoorbeeld vergeetachtigheid of slechtziendheid. Bij deze groep moeten de controlemogelijkheden behouden blijven.

Daarnaast is controle van de dosis/responsrelatie, bijvoorbeeld bij een acute ziekte, bloeding, nierinsufficiëntie, diarree en andere afwijkingen belangrijk. Ook is monitoring van de therapietrouw belangrijk om te bepalen hoeveel risico een oude patiënt heeft op complicaties als trombo-embolie en bloedingen [2].

Antidotum

Een nadeel is volgens Maring dat niet bij alle NOAC een antidotum voorhanden is. “Vierstollingsfactorenconcentraat coupeert wel de werking van rivaroxaban, maar niet de werking van dabigatran. Dat blijkt uit een studie van het AMC [8; zie ook de rubriek Wetenschap [in dit PW](#)]. En dat is een groot probleem bij spoedopnames wegens bloedingen. Als arts sta je bij een bloeding door dabigatran met lege handen en kun je letterlijk toekijken hoe een patiënt doodbloedt.” Een antidotum is echter in de maak, diverse bedrijven werken momenteel aan de ontwikkeling hiervan.

Brouwers wijst op een ander punt. “Antidota kunnen ook verkeerd gebruikt worden. Vlak voor de operatie wordt nog even vierstollingsfactorenconcentraat toegediend. Het gevaar van verspilling is aanwezig. Maar ook is er risico op trombose. Trombose als gevolg van doorschietend antidotumgebruik wordt mogelijk ondergerapporteerd omdat antistollingsmedicatie juist dient tegen trombose.”

Bovendien werken vitamine K-antagonisten langer dan de NOAC. “De werking houdt zo'n 2-3 dagen aan, dat is langer dan die van de nieuwe middelen. Dus

is de werking minder makkelijk te couperen dan het effect van de NOAC”, zegt Brouwers.

Niet alleen ontbreekt een goed antidotum, ook is geen methode beschikbaar om vast te stellen hoe lang de ontstolling zal voortduren. “Dit is van belang om vast te stellen of een spoedinterventie veilig kan worden uitgevoerd”, zegt Maring.

Brouwers vindt dit onzin. “Bepaling van de mate van antistolling is overbodig. Dat is juist het voordeel van de NOAC. Bovendien is in onderzoek gebleken dat bijvoorbeeld rivaroxaban in een dosering van 5 tot 80 mg effectief is. Dit middel heeft dus geen nauwe therapeutische breedte zoals de vitamine K-antagonisten. Bovendien is bij de bloedplaatjesaggregatieremmers prasugrel en clopidogrel ook nooit gerept over bepaling van de diepte van antistolling. Het verbaast me dat dit argument nu ineens wel naar voren komt bij de plaatsbepaling van de NOAC.”

Blockbusters

Zowel Brouwers als Maring verwachten dat de NOAC uiteindelijk een plek krijgen in het therapeutisch arsenaal. “Het zijn potentiële blockbusters”, zegt Brouwers. “Er is een enorme markt voor. Deze middelen zullen vooral worden gebruikt door ouderen. Van de 80-plus-populatie heeft 20% atriumfibrilleren. We worden met zijn allen steeds ouder, dus tel uit je winst.”

Maring plaatst kanttekeningen bij de nieuwe middelen. “Maar uiteindelijk zullen ze vooral de patiënten hun diensten bewijzen. Twee jaar geleden waren er al patiënten die aan de trombosediensten vroegen om ook zo’n tabletje te mogen slikken.”

‘Toegroeien naar minder trombosediensten’

Met de komst van de nieuwe orale anticoagulantia NOAC lijkt het einde van de trombosediensten in zicht. Toch is het belangrijk deze te handhaven, zegt prof. dr. Koos Brouwers. “De infrastructuur van de Nederlandse trombosediensten is goed. De expertise van trombosediensten moet behouden blijven. Niet alle patiënten kunnen worden overgezet op NOAC.”

“Het is een feit dat er nu te veel trombosediensten zijn, we hebben er in ons land ongeveer zestig. Dat aantal zou teruggebracht kunnen worden naar bijvoorbeeld tien regionale trombosediensten. Dat zou ook de communicatie tussen zorgverleners en trombosediensten kunnen verbeteren. Daarover was de IGZ in een rapport uit 2010 erg kritisch. Bovendien zijn de verschillen in kwaliteit tussen trombosediensten groot. Het percentage goed ingestelde patiënten verschilt bijvoorbeeld per trombosedienst.”

‘Alle antistollingsmiddelen zijn gevaarlijk’

“Alle antistollingsmiddelen, zowel de oude als de nieuwe, zijn gevaarlijk als het gaat om bloedingen”, zegt prof. dr. Koos Brouwers. “In Nederland hebben we de gevaren van antistollingsmiddelen redelijk in kaart. Zo’n 2% van alle ziekenhuisopnames heeft te maken met bloedingen als gevolg van antistollingsmedicatie en/of NSAID’s-SSRI’s. Het Harm-onderzoek extrapoleerde uit de bevindingen dat er ongeveer 150 doden per jaar door bloedingen zijn, maar cijfers van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) in 2009 meldden zelfs vijfhonderd sterfgevallen. Dat is dus een reëel getal. Daarbij komt nog geïnduceerde morbiditeit: stel dat iemand niet overlijdt, maar een hersenbloeding krijgt.”

Een belangrijke taak bij het voorkomen van bloedingen ligt bij de apotheker. “Apothekers moeten vooral alert zijn op de combinatie van SSRI’s en/of NSAID’s met antistollingsmedicatie en de combinatie van VKA’s/NOAC en trombocytenuitstroomremmers.”

Risico op hartinfarct groter met dabigatran

Dabigatran geeft een verhoogd risico op een myocardinfarct en een acuut coronair syndroom. Vooralsnog lijkt de baten/risicobalans positief. Nader onderzoek naar de cardiovasculaire risico’s van dit middel is nodig. Dat blijkt uit een meta-analyse van zeven studies die is gepubliceerd in *Archives of Internal Medicine* [8].

Patiënten in de controlegroepen gebruikten warfarine, enoxaparine of een placebo. Dabigatran gaf een significant hoger risico op een myocardinfarct of een acuut coronair syndroom vergeleken met de middelen gebruikt in de controlegroepen. In de dabigatragangroep traden 237 *events* op bij 20.000 patiënten, terwijl dat in de controlegroepen bij 83 op de 10.514 patiënten het geval was. Volgens de auteurs van de studie is de toename van het relatieve risico 33% terwijl de toename in het absolute risico erg klein was: 0,27%.

De onderzoekers stellen dat de baten/risicobalans van dabigatran bij patiënten met atriumfibrilleren toch gunstig lijkt omdat dit middel de kans op ischemische beroerten en hersenbloedingen verkleint. Ze bevelen aan om het cardiovasculaire risico van dabigatran nader te onderzoeken, in het bijzonder als dit wordt gebruikt door patiënten met een hoog risico op een myocardinfarct of een acuut coronair syndroom.

De onderzoekers weten nog niet via welk farmacologisch mechanisme dabigatran het risico op myocardinfarct of acuut coronair syndroom verhoogt.

Ook een recente analyse in het *British Medical Journal* (zie rubriek Wetenschap

op [pagina 18](#)) geeft aan dat dabigatran een verhoogd risico geeft op myocardinfarcten: het lifetime-risico op een myocardinfarct is 19% hoger dan bij gebruik van warfarine.

Literatuur

- 1 www.cbg-meb.nl, geraadpleegd februari 2012.
- 2 Ten Cate H, Anticoagulantia in vaste dosis. Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:A325.
- 3 Connelly SJ et al. Dabigatran vs warfarin in patients with atriumfibrillation. New Engl J Med 2009;361:1139-51
- 4 Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation New Engl J Med 2011;365(11)981-92.
- 5 Patel MR et al. Rivaroxaban vs warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. New Engl J Med 2011;365;(10)883-92
- 6 Guyatt GH et al. Antitrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed Am Coll of Chest Physicians-Evidence Based Guidelines. Chest 2012;141(2)7S47S
- 7 Pink J, Lane S, Pirmohamed M. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. BMJ 2011;343:d6333.
- 8 Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011 124:1573-79.
- 9 Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events: Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med. 2012 Jan 9. [Epub ahead of print]

U kunt hieronder een reactie plaatsen van maximaal 300 woorden. Deze moet voldoen aan de richtlijnen, zie disclaimer. Indien u bent ingelogd met gast@pw.nl dan graag uw naam onderaan uw reacties vermelden. Wij plaatsen geen anonieme reacties. De redactie modereert uw reactie.