

WAT IS DE PLAATS VAN DE NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE ?

Onlangs werden nieuwe orale anticoagulantia geregistreerd in het kader van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. In de huidig beschikbare studies werden deze nieuwe anticoagulantia vergeleken met warfarine: dabigatran en rivaroxaban blijken even doeltreffend als warfarine in de preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. Hun risico-batenverhouding lijkt niet superieur aan deze van een vitamine K-antagonist, indien deze laatste gebruikt wordt in aangepaste doses binnen de INR-streefwaarden.

In afwachting van bijkomende studies en mede rekening houdend met de beperkte gegevens en de hoge kostprijs van deze nieuwe anticoagulantia, blijft een vitamine K-antagonist de eerste keuze bij vele patiënten. Dabigatran en rivaroxaban kunnen alternatieven zijn bij patiënten bij wie een behandeling met een vitamine K-antagonist moeilijk te regelen is. Bij gebrek aan vergelijkende studies tussen dabigatran en rivaroxaban zijn er geen argumenten die toelaten het ene product te verkiezen boven het andere. Deze nieuwe anticoagulantia kunnen leiden tot bepaalde medicamenteuze interacties – hoewel in mindere mate dan de vitamine K-antagonisten – en tot overdosering bij vermindering van de nierfunctie (let op bij ouderen).

Bij de meeste patiënten met voorkamerfibrillatie moet een langetermijnbehandeling met antitrombotica overwogen worden ter preventie van een cerebrovasculair accident of systemische embolie. De keuze van de behandeling gebeurt enerzijds in functie van de schatting van het risico van trombo-embolische events en anderzijds van het bleedingsrisico. Bij hoog risico van trombo-embolie (zie Nota) is een vitamine K-antagonist (acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine) de referentiebehandeling [zie Folia november 2009]. Hoewel er sterke evidentie is voor de doeltreffendheid van vitamine K-antagonisten, hebben deze geneesmiddelen echter een aantal nadelen zoals een nauwe therapeutisch-toxische marge, frequente interacties met geneesmiddelen of voeding, en de noodzaak voor INR-controle en posologie-aanpassing. Er is dan ook veel interesse voor de nieuwe orale anticoagulantia met minder com-

plex gebruik zoals dabigatran (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®), die reeds geregistreerd waren voor de preventie van veneuze trombo-embolie in het kader van orthopedische chirurgie. Apixaban (Eliquis®), dat sinds kort beschikbaar is (zie rubriek “Recente informatie” in dit nummer van de Folia) is enkel geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij orthopedische chirurgie. In dit artikel wordt de stand van zaken gegeven over de eigenschappen en de voor- en nadelen van dabigatran en rivaroxaban, en wordt getracht hun plaats in de aanpak van voorkamerfibrillatie te situeren.

Dabigatran

Farmacologische eigenschappen

Dabigatranetexilaat is een prodrug die afgebroken wordt tot dabigatran, een directe trombine-inhibitor. De halfwaardetijd van dabigatran is ongeveer 12 tot 14 uur. Da-

bigatran wordt niet door iso-enzymen van het cytochroom P450 gemetaboliseerd, maar is een substraat van P-glycoproteïne. Dabigatran wordt vooral in ongewijzigde vorm via de nier uitgescheiden.

Studie bij voorkamerfibrillatie

Het effect van dabigatran in de preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie werd onderzocht in de Re-Ly studie, waarin meer dan 18.000 patiënten werden geïnccludeerd, meestal met een matig risico van trombo-embolie [*N Engl J Med* 2009;361:1139-51 (doi:10.1056/NEJMoa0905561)]. De patiënten werden behandeld met dabigatran (110 mg 2 x p.d. of 150 mg 2 x p.d., dubbelblind), of met warfarine (INR-streefwaarde tussen 2 en 3).

De resultaten tonen dat na 2 jaar een behandeling met dabigatran 300 mg p.d. iets doeltreffender is dan warfarine in de preventie van systemische trombo-embolie (1,11% versus 1,69% per jaar, NNT = 170 voor één jaar), en in een dosis van 220 mg p.d. even doeltreffend als warfarine. Met dabigatran 300 mg p.d. is het risico van majeure bloedingen vergelijkbaar met dit van warfarine (3,11 % versus 3,36% per jaar), maar er is daarentegen een hoger risico van gastro-intestinale bloedingen (1,51 % versus 1,02 % per jaar); met dabigatran 220 mg p.d. is er minder risico van majeure bloedingen dan met warfarine (2,71 % versus 3,11 % per jaar). In de twee groepen behandeld met dabigatran waren intracranieële bloedingen, wat ernstig kan zijn, minder frequent dan met warfarine (0,23 % per jaar met dabigatran in lage dosis, 0,30 % per jaar met dabigatran in hoge dosis, en 0,74 % per jaar met warfarine).

Indicaties

De indicaties vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) zijn de volgende.

- Dabigatran (Pradaxa®) 110 mg en 150 mg: preventie van cerebrovasculaire accidenten en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie geassocieerd aan één of meerdere van de volgende risicofactoren:

- antecedenten van cerebrovasculaire accidenten, *transient ischaemic attack* (TIA) of systemische embolie
- linkerventrieklejectiefractie < 40%
- symptomatisch hartfalen, NYHA-klasse ≥ 2
- leeftijd ≥ 75 jaar
- leeftijd ≥ 65 jaar bij bestaan van diabetes, coronairlijden of arteriële hypertensie.

De in de SKP vermelde posologie is 300 mg p.d. in 2 giften; een lagere dosis, 220 mg p.d. in 2 giften, is aangewezen bij hoog bloedingsrisico bij patiënten met een laag trombo-embolisch risico, en bij patiënten ouder dan 80 jaar.

- Dabigatran 75 mg en 110 mg: primaire preventie van diepe veneuze trombose bij electieve orthopedische chirurgie met totale heup- of knieprothese.

Ongewenste effecten, interacties, contra-indicaties en bijzondere voorzorgen

De ongewenste effecten van dabigatran zijn voornamelijk bloedingen (vooral gastro-intestinaal) en gastro-intestinale stoornissen (nausea). In de Re-Ly studie werd met de hoge dosis (300 mg p.d.) een licht verhoogd risico van myocardinfarct gezien ten opzichte van warfarine (relatief risico 1,38; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,00 tot 1,91).

Gelijktijdige toediening van dabigatran en een P-glycoproteïne-inhibitor (zoals amiodaron, verapamil, kinidine, clarithromycine, ketoconazol, itraconazol, ciclosporine of tacrolimus) leidt tot verhoging van de plasmaconcentraties van dabigatran en verhoogd bloedingsrisico, en moet vermeden worden. Aangezien dabigatran vooral in ongewijzigde vorm via de nieren wordt uitgescheiden, geeft elke vermindering van de nierfunctie (bv. ten gevolge van de hoge leeftijd of inname van bepaalde geneesmiddelen) een verhoogd bloedingsrisico. Dabigatran is gecontra-indiceerd bij bestaan van ernstig nierfalen (creatinineklaring < 30 ml/min). In tegenstelling tot de vitamine K-antagonisten, is met dabigatran geen INR-controle of aanpassing van de posologie vereist, maar controle van de nierfunctie is noodzakelijk (o.a. vóór het starten van de behandeling, minstens 1 maal per jaar gedurende de behandeling en bij elk vermoeden van daling van de nierfunctie). Indien nodig kan het meten van de geactiveerde cefalinetijd (ACT) of van de trombinetijd (TT) nuttig zijn om het anticoagulerend effect te evalueren.

Rivaroxaban

Farmacologische eigenschappen

Rivaroxaban is een specifieke factor Xa-inhibitor. De halfwaardetijd is ongeveer 7 tot 11 uur. Rivaroxaban wordt door CYP3A4 afgebroken en is een substraat van P-glycoproteïne. Eén derde van de dosis rivaroxaban wordt in ongewijzigde vorm via de nieren uitgescheiden.

Studie bij voorkamerfibrillatie

Het effect van rivaroxaban in de preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie werd nagegaan in de

Rocket-AF studie waarin meer dan 14.000 patiënten met matig tot hoog risico van trombo-embolie werden geïncludeerd [*N Engl J Med* 2011;365:883-9 (doi:10.1056/NEJMoa1009638)].

De patiënten kregen een dubbelblinde behandeling met rivaroxaban 20 mg p.d. of warfarine (INR-streefwaarde tussen 2 en 3). De resultaten van deze studie tonen dat rivaroxaban “niet inferieur” is aan warfarine. Er zijn geen significante verschillen tussen de groepen wat betreft de mortaliteit, het risico van hartinfarct en het risico van majeure bloedingen, maar het risico van intracranieële bloedingen (0,5% versus 0,7% per jaar) en fatale bloedingen (0,2% versus 0,5% per jaar) was geringer in de groep behandeld met rivaroxaban.

Indicaties

De in de SKP vermelde indicaties zijn de volgende.

- Rivaroxaban (Xarelto®) 15 mg en 20 mg:
 - Preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie geassocieerd aan één of meerdere van de volgende risicofactoren:
 - congestief hartfalen
 - hypertensie
 - leeftijd ≥ 75 jaar
 - diabetes
 - antecedenten van cerebrovasculair accident of TIA.

De in de SKP vermelde posologie is 20 mg p.d.

- Behandeling van diepe veneuze trombose en secundaire preventie van longembool en diepe veneuze trombose.
- Rivaroxaban 10 mg: preventie van diepe veneuze trombose bij electieve orthopedi-

sche chirurgie met totale heup- of knieprothese.

Ongewenste effecten, interacties, contra-indicaties en bijzondere voorzorgen

De voornaamste ongewenste effecten van rivaroxaban zijn bloedingen (vooral gastro-intestinaal), gastro-intestinale stoornissen (nausea) en stijging van de leverenzymen. Aangezien rivaroxaban gedeeltelijk via de nieren wordt uitgescheiden, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Rivaroxaban kan leiden tot een vermindering van de nierfunctie.

Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en een krachtige inhibitor van CYP3A4 (zie tabel in de Inleiding van het Repertorium) of van P-glycoproteïne (zie hoger) geeft een verhoogd bloedingsrisico. Rivaroxaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverlijden dat gepaard gaat met coagulopathie en een bloedingsrisico.

Zoals met dabigatran is er met rivaroxaban geen INR-controle of aanpassing van de posologie nodig, maar voorzichtigheid is geboden bij vermindering van de nier- of leverfunctie, en bij gebruik van geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban kunnen wijzigen. Indien nodig, kan de protrombinetijd (PTT) nuttig zijn om het anticoagulerend effect te evalueren.

Discussie

De resultaten van de Re-Ly studie en de Rocket-AF studie laten toe een aantal commentaren te geven die zowel over dabigatran als over rivaroxaban gaan. De voornaamste conclusies uit de twee studies zijn dat dabigatran en rivaroxaban even doeltreffend zijn als warfarine in de preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire

voorkamerfibrillatie bij patiënten met matig tot hoog risico van trombo-embolie, en dat ze een iets geringer risico van intracranieële bloedingen geven t.o.v. warfarine.

Voor dabigatran en rivaroxaban is er geen INR-controle of aanpassing van de posologie nodig, wat als voordeel kan aanzien worden. Omwille van hun korte halfwaardetijd treedt het anticoagulerend effect vlugger op en is van kortere duur dan met warfarine. Dit maakt dat goede therapietrouw zeer belangrijk is, en dat stoppen van de behandeling, zonder bijkomende maatregelen, meestal voldoende is in geval van overdreven effect.

Hoewel deze gegevens bemoedigend zijn, dient opgemerkt dat de conclusies voor elk van deze producten slechts gebaseerd zijn op één enkele, door de producent gesponsorde, grootschalige studie. In de twee studies werden dabigatran en rivaroxaban telkens vergeleken met warfarine (met INR-streefwaarde tussen 2 en 3), maar deze INR-streefwaarde werd slechts bereikt in 64 % van de tijd in de Re-Ly studie, en in 55 % van de tijd in de Rocket-AF studie. In de praktijk is het inderdaad niet altijd gemakkelijk een optimale INR te bekomen. In de Re-Ly studie wordt de evidentie verzwakt doordat de studie niet dubbelblind was voor de vergelijking tussen dabigatran en warfarine.

Daarenboven is het bij gebrek aan ervaring niet mogelijk de effecten en de veiligheid van deze nieuwe geneesmiddelen op lange termijn te kennen. Met dabigatran zijn er gegevens beschikbaar over de mogelijkheid van een risico van acuut myocardinfarct; dergelijke gegevens zijn niet beschikbaar voor rivaroxaban. Zowel met dabigatran als met rivaroxaban bestaat er ook een risico

van medicamenteuze interacties (minder belangrijk dan met de vitamine K-antagonisten, maar niet afwezig), en van overdosering bij nierinsufficiëntie (let op bij ouderen). Indien nodig kunnen stollings-testen nuttig zijn om het anticoagulerend effect te evalueren, bv. bij bloeding, bij trombose ondanks de antistollingsbehandeling, bij invasieve ingrepen of bij risico van overdosering. We verwijzen in dit verband naar een artikel dat recent verscheen in *Lowain Médical* [2012;131: 5-10].

Er is in geval van overdosering geen specifiek antidotum beschikbaar. I.v.m. de beslissing al dan niet het antitromboticum te stoppen bij chirurgische ingreep of bloeding, zal men dezelfde houding aannemen als voor de vitamine K-antagonisten, maar in dit geval is er geen INR-controle vereist. Indien men beslist de behandeling met rivaroxaban of dabigatran te stoppen, dient dit 24 uur vóór de ingreep te gebeuren [zie *Folia februari* 2012].

Ten slotte dient de hoge kostprijs van deze nieuwe anticoagulantia in overweging te worden genomen bij de keuze van een dergelijke langdurige en frequent toegepaste behandeling.

Dabigatran en rivaroxaban worden door het RIZIV op dit ogenblik niet terugbetaald voor de preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie, maar wel voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij chirurgische ingreep (situatie op 01/03/12).

Als conclusie kan men stellen dat de ontwikkeling van nieuwe orale anticoagulantia die de nadelen van de vitamine K-antagonisten niet hebben, veel interesse wekt, maar bij patiënten die vitamine K-antagonisten krijgen en goed gecontroleerd zijn

(binnen de INR-streefwaarde), is er geen reden tot wijziging van de behandeling.

Nota

De keuze van een antitrombotische behandeling bij voorkamerfibrillatie (acetylsalicylzuur versus vitamine K-antagonisten of nieuwe anticoagulantia) gebeurt voornamelijk in functie van het risico van trombo-embolische events.

Dit risico kan geschat worden aan de hand van scores, CHADS₂ of CHA₂DS₂-VASc.

- Voor de CHADS₂-score: 2 punten worden toegekend bij antecedenten van cerebrovasculair accident of TIA; 1 punt bij leeftijd > 75 jaar, bij anamnese van arteriële hypertensie, bij diabetes of bij recent hartfalen.
- Voor de CHA₂DS₂-VASc-score: 2 punten worden toegekend bij antecedenten van cerebrovasculair accident of TIA, of leeftijd ≥ 75 jaar; 1 punt bij anamnese van arteriële hypertensie, diabetes, recent hartfalen, vasculair lijden, vrouwelijk geslacht, of leeftijd tussen 65 en 74 jaar.

Bij patiënten met een CHADS₂- of CHA₂DS₂-VASc-score ≥ 2 is er een hoog risico van trombo-embolie, en een oraal anticoagulans is aanbevolen. De aanbevelingen van de *European Society of Cardiology* (ESC) [*European Heart Journal* 2010;31:2369-2429 (doi: 10.1093/eurheartj/ehq278)] luiden als volgt.

Score	Risico	Behandeling
0	laag	Geen antitrombotische behandeling (of behandeling met acetylsalicylzuur)
1	matig	Orale anticoagulantia (of acetylsalicylzuur)
≥ 2	hoog	Orale anticoagulantia