

ANTISTOLLINGSBEHANDELING BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE: VITAMINE K-ANTAGONISTEN OF NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA?

De vitamine K-antagonisten (VKA's) zijn sedert 50 jaar de standaardbehandeling bij de preventie van trombo-embolische events bij voorkamerfibrillatie (VKF) met hoog trombo-embolisch risico. In meerdere klinische studies die opgenomen werden in een recente meta-analyse, is aangetoond dat de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's: apixaban, dabigatran etexilaat, edoxaban, rivaroxaban) minstens even veilig en doeltreffend zijn als warfarine in termen van preventie van trombo-embolische events en mortaliteit; bij de patiënten onder warfarine was de INR in deze studies gedurende 58 tot 68 % van de tijd binnen de therapeutische waarden (INR 2 tot 3). Zoals met alle anticoagulantia is er met de NOAC's een risico van potentieel ernstige bloedingen, en dit risico is vooral belangrijk bij aanwezigheid van comorbiditeit en bij oudere patiënten. Gezien er geen mogelijkheid is van monitoring, is dosisaanpassing in functie van de antistollingsgraad niet mogelijk. Bovendien beschikt men in geval van bloeding niet over een specifiek antidotum. Ook verschillen de NOAC's onderling wat betreft o.a. hun farmacokinetiek, ongewenste effecten en contra-indicaties. In de dagelijkse praktijk is voorschrijven van een NOAC dus niet zo eenvoudig als het lijkt, en afwezigheid van regelmatige monitoring is een nadeel (bv. bij slechte therapietrouw, comorbiditeit, interacties die de kinetiek beïnvloeden, bloeding of chirurgische ingreep). Men dient ook rekening te houden met de hogere kostprijs van de NOAC's ten opzichte van de VKA's. Om deze redenen zijn we van oordeel dat de NOAC's niet systematisch de VKA's dienen te vervangen en het is niet wenselijk een behandeling met een VKA te vervangen indien deze doeltreffend is en goed verdragen wordt. De NOAC's kunnen echter in bepaalde situaties overwogen worden als alternatief van de VKA's, bijvoorbeeld bij patiënten bij wie de INR moeilijk binnen de therapeutische waarden kan behouden worden ondanks een goede therapietrouw, of bij patiënten die de ongemakken van de INR-controle moeilijk aanvaarden. Er zijn geen vergelijkende studies tussen de verschillende NOAC's.

Volgens de laatste aanbevelingen van de *American College of Cardiology*, de *American Heart Association Task Force* en de *Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS)*¹ is een langdurige antitrombotische behandeling aangewezen ter preventie van trombo-embolische events bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) met hoog trombo-embolisch risico (geschat in func-

tie van de CHA_2DS_2 -VASc-score, zie nota). Bij een CHA_2DS_2 -VASc-score ≥ 2 moet een antistollingsbehandeling overwogen worden. Er is weinig evidentie over de doeltreffendheid van acetylsalicylzuur in de preventie van trombo-embolie bij VKF. Bij patiënten met een niet-valvulaire VKF zijn de voorgestelde therapeutische opties in de aanbevelingen enerzijds de vitamine

1 *J.Am.Coll.Cardiol.* 2014 (28 maart) (doi: 10.1016/j.acc.2014.03.022)

K-antagonisten (VKA's) (met INR tussen 2 en 3) zoals acenocoumarol (Sintrom®), fenprocoumon (Marcoumar®), warfarine (Marevan®) en anderzijds de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) zoals apixaban (Eliquis®), dabigatran etexilaat (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®). Edoxaban, een factor Xa-inhibitor zoals apixaban en rivaroxaban, is in Europa niet geregistreerd. Bij patiënten met VKF geassocieerd aan hartklepletsels zijn NOAC's niet aangewezen, en worden de VKA's aanbevolen.

De doeltreffendheid van de VKA's in de preventie van trombo-embolische events bij VKF is duidelijk bewezen, en VKA's zijn sedert 50 jaar de standaardbehandeling. In de praktijk is het bekomen antwoord (INR) echter dikwijls variabel, o.a. omwille van genetische varianten die de afbraak van deze geneesmiddelen beïnvloeden (genotypering moeilijk of zelfs onmogelijk in de praktijk te implementeren) en omwille van de vele interacties met geneesmiddelen of voeding, wat problematisch kan zijn gezien de nauwe therapeutisch-toxische marge van deze geneesmiddelen. Regelmatige INR-monitoring en aanpassing van de posologie in functie ervan zijn dan ook strikt noodzakelijk (minstens 1 x/week bij het begin van de behandeling, nadien minstens 1x/maand wanneer de INR gestabiliseerd is). In verband met de NOAC's schreven we in de Folia van maart 2012 dat ze even doeltreffend zijn als warfarine in de preventie van trombo-embolie bij VKF maar dat de VKA's de eerste keuze blijven bij vele patiënten. Ondertussen verschenen nieuwe publicaties. In dit artikel wordt getracht wat meer klaarheid te brengen over de keuze van een antistollingsbehandeling bij de aanpak

van niet-valvulaire VKF, en er worden een aantal praktische raadgevingen en waarschuwingen gegeven bij het voorschrijven van een NOAC.

Recente meta-analyse over de doeltreffendheid en veiligheid van NOAC's ten opzichte van warfarine

In *The Lancet*² werd onlangs een meta-analyse gepubliceerd van de vier gerandomiseerde studies (RE-LY met dabigatran, ROCKET-AF met rivaroxaban, ARISTOTLE met apixaban en ENGAGE AF-TIMI met edoxaban) waarbij de NOAC's vergeleken werden met warfarine in de preventie van trombo-embolie bij patiënten met niet-valvulaire VKF.

De resultaten bekomen met de *hooggedoseerde* NOAC's (dabigatran etexilaat 300 mg p.d., rivaroxaban 20 mg p.d., apixaban 10 mg p.d. en edoxaban 60 mg p.d.) ten opzichte van warfarine zijn de volgende.

- Totale mortaliteit: statistisch significante daling (Relatief Risico 0,90; 95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,85 tot 0,95).
- Cerebrovasculaire accidenten en systemische embolie: statistisch significante daling (RR 0,81; 95 %-BI 0,73 tot 0,91); dit wordt vooral verklaard door een daling met ongeveer de helft van het aantal hemorragische cerebrovasculaire accidenten (RR 0,49; 95 %-BI 0,38 tot 0,64).
- Intracranieële bloedingen: statistisch significante daling (RR 0,48; 95 %-BI 0,39 tot 0,59).
- Gastro-intestinale bloedingen: statistisch significante toename (RR 1,25; 95 %-BI 1,01 tot 1,55).

2 *The Lancet* 2014;383:955-62 (doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0) met commentaar 931-3 (doi :10.1016/S0140-6736(13)62376-4)

- Myocardinfarct: vergelijkbaar risico (RR 0,97; 95 %-BI 0,78 tot 1,20).

De resultaten bekomen met de *laaggedoseerde* NOAC's (dabigatran etexilaat 220 mg p.d., edoxaban 30 mg p.d.) zijn de volgende.

- Totale mortaliteit: statistisch significante daling (RR 0,89; 95 %-BI 0,83 tot 0,96).
- Cerebrovasculaire accidenten en systemische embolie: vergelijkbare doeltreffendheid (RR 1,03; 95 %-BI 0,84 tot 1,27), met daling van het aantal hemorrhagische cerebrovasculaire accidenten maar verhoging van het aantal ischemische vasculaire accidenten.
- Intracranieële bloedingen: statistisch significante daling (RR 0,31; 95 %-BI 0,24 tot 0,41).
- Majeure bloedingen en gastro-intestinale bloedingen: vergelijkbaar effect (RR 0,89; 95 %-BI 0,57 tot 1,37)
- Myocardinfarct: verhoogd risico (RR 1,25; 95 %-BI 1,04 tot 1,5).

De resultaten van deze meta-analyse tonen een gunstige risico-batenverhouding van de NOAC's ten opzichte van warfarine, maar 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.

Praktische aanbevelingen en waarschuwingen bij gebruik van een NOAC

Ongeacht de keuze van de orale antistollingsbehandeling is het belangrijk dat de voorschrijver de posologie, de contra-indicaties en de gebruiksvoorzorgen van deze geneesmiddelen strikt navolgt om de ongewenste effecten te beperken.

In verband met de praktische raadgevingen voor gebruik van de VKA's verwijzen we naar het Repertorium en naar de Folia van februari 2004 en juni 2011.

Contra-indicaties en gebruiksvoorzorgen van de NOAC's

Naar aanleiding van het bloedingsrisico vastgesteld in de klinische studies en de meldingen van majeure – met inbegrip van soms fatale – bloedingen na het op de markt komen van de NOAC's, heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (*European Medicines Agency* of EMA) onlangs de contra-indicaties en gebruiksvoorzorgen van de NOAC's herzien om het bloedingsrisico te verminderen.

- Apixaban, dabigatran etexilaat en rivaroxaban (ongeacht de gebruikte dosering en indicatie) zijn gecontra-indiceerd bij evolutieve bloeding, letsel of ziekte met majeur bloedingsrisico, en bij gelijktijdige behandeling met een ander anticoagulans (behalve bij overschakelen van een NOAC naar een VKA, zie verder).

- Dabigatran etexilaat is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en aantasting van de leverfunctie.

- Apixaban en rivaroxaban zijn gecontra-indiceerd bij leveraantasting geassocieerd aan coagulopathie of aan een klinisch significant bloedingsrisico. Apixaban en rivaroxaban zijn niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min.

- Men dient bedacht te zijn op de mogelijke aanwezigheid van andere bloedingsrisicofactoren zoals gevorderde leeftijd > 75 jaar, lichaamsgewicht < 60 kg of inname van bepaalde geneesmiddelen (bv. NSAID's, acetylsalicylzuur of ander antiaggregans).

- Men dient ook bedacht te zijn op de aanwezigheid van factoren die het trombo-embolisch risico verhogen, zoals zeer hoog lichaamsgewicht of slechte therapietrouw.

Posologie en dosisaanpassing bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie

De doses hieronder zijn deze vermeld in de Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP) [situatie op 01/05/14]. Het is belangrijk het geneesmiddel elke dag op dezelfde uren in te nemen.

- **Apixaban** wordt gebruikt aan een dosis van 10 mg per dag in twee innames. Een lagere dosis, met name 5 mg p.d. in twee innames, is aangewezen bij patiënten met minstens twee van de volgende karakteristieken: gewicht ≤ 60 kg, leeftijd ≥ 80 jaar of serumcreatinine ≥ 1,5 mg/dl, alsook bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min). Het tijdstip van inname ten opzichte van voedselinname verandert niets aan de doeltreffendheid van apixaban.

- **Dabigatran etexilaat** wordt gebruikt aan een dosis van 300 mg per dag in twee innames. Een lagere dosis, met name 220

mg per dag in twee innames, is aangewezen bij patiënten ≥ 80 jaar, en bij gelijktijdige behandeling met verapamil. Bij patiënten tussen 75 en 80 jaar, patiënten met matige nierinsufficiëntie of met hoog bloedingsrisico (bv. te wijten aan maagulcus, oesofagitis of inname van geneesmiddelen zoals NSAIDs, acetylsalicylzuur, clopidogrel), gaat de voorkeur naar ofwel 300 mg ofwel 220 mg per dag in functie van het trombo-embolische risico en het bloedingsrisico. De gelules dienen in hun geheel met water te worden doorgeslikt, liefst met de maaltijd, en mogen niet opengemaakt worden, of gekauwd worden (dit kan een acute bloeding veroorzaken).

- **Rivaroxaban** wordt gebruikt in een dosis van 20 mg per dag in één inname. Een lagere dosis, met name 15 mg per dag in één inname, is aangewezen bij matige (creatinineklaring 30 à 49 ml/min) tot ernstige (creatinineklaring 15 à 29 ml/min) nierinsufficiëntie. Rivaroxaban moet tijdens de maaltijd ingenomen worden.

Interacties

De NOAC's worden afgebroken ter hoogte van de lever en er bestaat een risico van (bekende en onbekende) interacties, vooral ter hoogte van CYP3A4 en/of van P-glycoproteïne (P-gp) (zie ook tabellen Ib en Id in de Inleiding van het Repertorium).

- Apixaban en rivaroxaban zijn substraten van CYP3A4 en van P-gp. Gelijktijdig gebruik van krachtige inhibitoren van CYP3A4 en van P-gp zoals de azoolantimycotica, alsook pompelmoessap, is gecontra-indiceerd.

- Dabigatran etexilaat is een substraat van P-gp. Gelijktijdig gebruik van krachtige inhibitoren van P-gp zoals de azoolantimycotica is gecontra-indiceerd, en gelijktijdig

gebruik van zwakke tot matige P-gp-inhibitoren zoals amiodaron of verapamil moet met voorzichtigheid gebeuren omwille van het verhoogde bloedingsrisico.

- Met alle anticoagulantia is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige inname van een antiaggregans of een NSAID omwille van het verhoogde bloedingsrisico.

Biomonitoring

- Bij gebruik van een NOAC is er geen routinematige monitoring van de antistollingsactiviteit voorzien. Meting van de plasmaconcentraties of van de antistolling door middel van verschillende tests (bv. ACT, trombinetijd, anti-Xa, ECT) kan echter in sommige gevallen (o.a. bij vermoeden van overdosering) nuttig zijn. Dergelijke tests zijn echter niet gestandaardiseerd en zijn niet gemakkelijk interpreteerbaar; ze zijn enkel zinvol in centra met voldoende expertise. Meting van de INR heeft geen enkele waarde en dient in deze context niet te worden uitgevoerd.

- Bij alle patiënten is een evaluatie van de nier- en leverfunctie absoluut noodzakelijk vóór het starten van de behandeling met een NOAC en vervolgens minstens eenmaal per jaar, of frequenter als zich iets voordoet dat deze functies kan beïnvloeden (bv. dehydratie). Bij ouderen > 75 jaar, patiënten met lichaamsgewicht < 60 kg, en patiënten met reeds lage creatinineklaring bij het begin van de behandeling, wordt aanbevolen de nierfunctie frequenter te controleren (om de 3 à 6 maanden). Een dergelijke occasionele monitoring van de nierfunctie heeft echter nog altijd zijn beperkingen, gezien de mogelijkheid dat een snelle achteruitgang van de nierfunctie dan toch nog kan gemist worden (bv. bij dehydratie, hypovolemie of interacties).

Wat doen in geval van een vergeten inname ?

In geen geval mag de volgende dosis verdubbeld worden. De vergeten dosis mag alsnog ingenomen worden indien dit gebeurt vóór de helft van het tijdsinterval tot de volgende inname, d.w.z.:

- binnen de 6 uur voor een geneesmiddel dat tweemaal per dag ingenomen wordt (apixaban, dabigatran etexilaat),

- binnen de 12 uur voor een geneesmiddel dat éénmaal per dag ingenomen wordt (rivaroxaban).

Na deze termijn vervalt gewoon de inname, en de behandeling wordt normaal voortgezet.

Wat doen bij overdosering zonder bloeding ?

Louter toezicht van de patiënt gedurende enkele uren volstaat meestal omwille van de korte halfwaardetijd van de NOAC's.

Wat doen bij bloeding ?

Bij bloeding moet een eventuele overdosering geëvalueerd worden evenals de andere, eventuele bloedingsrisicofactoren. In functie van het ogenblik van de laatste inname en de ernst van de bloeding kan het nodig zijn de volgende inname uit te stellen of de behandeling te stoppen. Er bestaat geen specifiek antidotum. De hemostase is na 12 à 24 uur genormaliseerd; bij nierinsufficiëntie duurt deze normalisatie langer met dabigatran etexilaat (tot 48 uren of meer) en hemodialyse kan overwogen worden. Bij majeure bloeding wordt toediening van een concentraat van coagulatiefactoren (PPSB) aanbevolen.

Wat doen bij chirurgische ingreep ? [zie ook Folia februari 2012]

- Bij een *mineure chirurgische ingreep* met gering bloedingsrisico (bv. tandheelkundige of

dermatologische ingrepen, cataract- of glaucoomchirurgie) is stoppen van de behandeling met NOAC's niet altijd nodig. Indien beslist wordt de behandeling te onderbreken, dient dit 24 uur vóór de ingreep te gebeuren.

- Bij een chirurgische *ingreep met hoger bloedingsrisico* moet de behandeling 24 uur vóór de ingreep gestopt worden (volgens de SKP), volgens sommige experts zelfs 48 uur voor de ingreep. Met dabigatran etexilaat dienen deze intervallen nog verlengd te worden in geval van nierinsufficiëntie.
- Bij een *niet-geplande chirurgische ingreep* dient de antistollingsbehandeling onderbroken te worden, en wordt de ingreep bij voorkeur uitgesteld tot 12 à 24 uur na de laatste inname.

De behandeling met NOAC's mag in principe herstart worden eens de hemostase onder controle is, maar gezien de afwezigheid van een specifiek antidotum is het meestal te verkiezen om 48 tot 72 uur te wachten vooraleer de behandeling na een chirurgische ingreep met hoog bloedingsrisico te herstarten. Bij patiënten met een hoog trombo-embolisch risico bij wie een NOAC tijdelijk vervangen werd door heparine, is het niet aanbevolen de behandeling met heparine voort te zetten bij herstarten van het NOAC.

Hoe overschakelen van een VKA naar een NOAC (en omgekeerd) ?

Het is niet wenselijk een behandeling met een doeltreffend en goed verdragen VKA te vervangen door een NOAC. Indien dit toch overwogen wordt, dient gewacht te worden tot de INR < 2 onder VKA is vooraleer te starten met het NOAC.

Bij overschakelen van een NOAC naar een VKA dient de behandeling met het NOAC voortgezet te worden tot de INR ≥ 2 is. Met dabigatran etexilaat dient men rekening te houden met een mogelijke verlenging van de halfwaardetijd in geval van vermindering van de nierfunctie.

Welk NOAC kiezen ?

Er zijn momenteel geen vergelijkende studies tussen de verschillende NOAC's en het is dus niet mogelijk harde conclusies te trekken in termen van relatieve doeltreffendheid en veiligheid. De keuze zal dus gebeuren in functie van het profiel van de patiënt en van zijn antecedenten.

Commentaren en conclusie

In de klinische studies waren de NOAC's minstens even doeltreffend en veilig als warfarine in termen van preventie van trombo-embolische events en mortaliteit. In de Amerikaanse en Europese aanbevelingen^{3,4} worden de NOAC's dan ook als alternatief van de VKA's aanbevolen voor de preventie van trombo-embolie bij patiënten met niet-valvulaire VKF met matig tot hoog trombo-embolisch risico (CHA₂DS₂-VASc-score ≥ 2). Buiten de klinische studies is er echter nog weinig ervaring met deze nieuwe geneesmiddelen, en hun gebruik in de dagelijkse praktijk stuit ook op bepaalde problemen, bv. vermindering van de doeltreffendheid in geval van een vergeten inname (omwille van hun korte halfwaardetijd), gebrek aan een controlemiddel van de antistollingsgraad, het niet kunnen aanpassen van de dosis bij vermoeden van onder- of overdosering (bv. bij obese of zeer magere

3 *European Heart Journal* 2012; 33:2719-47 (doi:10.1093/eurheartj/ehs253)

4 *Chest* 2012; 141 (2)(Suppl):e531S-e575S

patiënten), de afwezigheid van een antitoxum. Rekening houdend met de beschikbare gegevens maar ook met de onzekerheden en beperkingen van deze nieuwe behandelingen, stellen we, zoals de *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (ANSM⁵) in Frankrijk en het “College voor Zorgverzekeringen”⁶ in Nederland, dat de NOAC's de VKA's niet systematisch moeten vervangen, en dat overschakelen van een behandeling met een doeltreffend en goed verdragen VKA naar een ander oraal anticoagulans niet wenselijk is. De NOAC's kunnen overwogen worden als een alternatief van de VKA's bij patiënten bij wie de INR moeilijk binnen de therapeutische waarden kan gehouden worden, dit ondanks een goede therapietrouw, en bij patiënten die de ongemakken van de INR-controle moeilijk aanvaarden. Hoewel de NOAC's een stap voorwaarts zijn bij de aanpak van tromboembolie, dienen hun risico's en moeilijkheden bij gebruik in de dagelijkse praktijk, vooral bij ouderen – d.w.z. de meerderheid

van de patiënten met VKF –, niet onderschat te worden. Men dient ook rekening te houden met de hogere kostprijs van deze nieuwe geneesmiddelen.

Nota's

- De CHA₂DS₂-VASc-score laat toe het belang van het trombo-embolisch risico te evalueren:

- antecedenten van CVA of TIA: 2 punten
- leeftijd ≥ 75 jaar: 2 punten
- arteriële hypertensie: 1 punt
- diabetes: 1 punt
- congestief hartfalen: 1 punt
- vasculaire pathologie: 1 punt
- leeftijd tussen 65 en 74 jaar: 1 punt
- vrouwelijk geslacht: 1 punt

Bij patiënten met een CHA₂-DS₂-VASc-score ≥ 2 is er een hoog trombo-embolisch risico en een oraal anticoagulans wordt aanbevolen.

- De aanpak van een behandeling met VKA's in de perioperatoire periode werd besproken in de Folia van juni 2011.

5 www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf

6 *Geneesmiddelenbulletin* 2012 ; 46 : 132-3

AANSCHERPEN VAN DE AANBEVELINGEN ROND VACCINATIE TEGEN POLIO

Naar aanleiding van recente aanbevelingen van het “Belgisch Certificatie Comité voor de eradicatie van poliomyelitis” rond poliovacinatie bij volwassenen, wordt in dit Foli nummer speciale aandacht besteed aan deze vaccinatie. Deze aanbevelingen zijn hoofdzakelijk gericht op vluchtelingen, asielzoekers en migranten afkomstig van landen waar polio nog endemisch is of waar poliovirus circuleert, maar ook op reizigers naar deze landen. Bij deze personen dient de vaccinatiestatus te worden gecontroleerd en indien nodig bijgewerkt.

Elk jaar besteden we in de Folia van mei aandacht aan reizen en geneesmiddelen [voor alle behandelde onderwerpen en referenties, zie Folia mei 2013]. Dit jaar is er speciale aandacht voor poliovacinatie.

Grote delen van de wereld zijn door de Wereldgezondheidsorganisatie poliovrij verklaard. Op dit ogenblik zijn Nigeria, Afghanistan en Pakistan de enige landen waar polio nog endemisch is. Zolang polio