

Nieuwe orale anticoagulantia

INLEIDING

Al decennialang zijn patiënten voor de behandeling van veneuze trombose of voor het voorkomen van een herseninfectie bij hartritmestoornissen voornamelijk aangewezen op vitamine K-antagonisten (VKA). In Nederland gebruiken circa 400.000 patiënten VKA, voor het merendeel vanwege atriumfibrilleren.¹ Voorbeelden van VKA zijn acenocoumarol (sintrom) en fenprocoumon (marcoumar). De vroegere monopoliepositie is opmerkelijk want VKA zijn lastig hanteerbaar. Multipole interacties met voeding en medicatie, en erfelijke verschillen in metabolisme leiden tot een onvoorspelbaar antistollend effect van VKA. Daardoor is er de noodzaak tot geregelde controle van de INR (international normalized ratio) en dosisaanpassingen.² Ondanks die regelmatige controle door de trombosedienst ligt het aantal patiënten dat langdurig VKA en adequate antistollingstherapie krijgt in Nederland tussen de 70 en 80%.³ VKA kunnen daarbij de nodige (bloedings)complicaties geven. Onderzoek toonde aan dat onder 65-plussers warfarine (een VKA) boosdoener nummer 1 is als het gaat om eerstehulpbezoeken ten gevolge van medicatiegebruik.⁴

De nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) zijn ontwikkeld om routinematige controle van antistolling overbodig te maken. Deze medicijnen veroorzaken geen grote schommelingen in het bloedverdunnend effect, waardoor frequente bloedafname en verandering van de dosering niet nodig zijn.⁵ Sommige patiënten zullen dit als een belangrijk voordeel ervaren. VKA hebben als voordeel dat er decennialange ervaring is met het gebruik van deze middelen. Aangezien NOAC's vooral in klinische onderzoeken met relatief gezonde patiëntenpopulaties zijn getest, is de informatie over hun werkingsmecha-

nisme bij kwetsbare patiënten beperkt. Inherent aan nieuwe medicijnen is dat mogelijke nadelige langetermijneffecten nog niet bekend zijn. Na diverse grote klinische trials mogen artsen op dit moment drie NOAC's in Europa voorschrijven: dabigatran, rivaroxaban en apixaban.¹

In deze nascholing beschrijven we de werking van deze drie medicijnen, de meest relevante resultaten uit de belangrijkste fase II- en III-trials, medische indicaties waarvoor deze middelen geregistreerd zijn en wel of niet vergoed worden, en belangrijke informatie voor de dagelijkse praktijk.

De artikelen zijn verzameld via PubMed, aan de hand van de MeshTermen *dabigatran*, *rivaroxaban*, *apixaban* en de limits *clinical trial*, *randomized controlled trial* en/of *systematic review*, en met behulp van de literatuurlijsten van de gevonden artikelen.

WERKINGSMECHANISMEN

VKA remmen stollingsfactoren door de lever (II, VII, IX en X). Deze antistollende werking is pas optimaal na enkele dagen, waardoor men bij behandeling van veneuze trombose initieel (laagmoleculairgewicht)sheparine (LMWH) aan de behandeling moet toevoegen. De werking van VKA is daarbij erg instabiel, aangezien deze onder invloed staat van allerlei factoren, zoals voeding en comedatie.² NOAC's grijpen aan op

De kern

- In Nederland zijn de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) geregistreerd en worden ze vergoed voor tromboseprofyaxe na orthopedische ingrepen en voor de preventie van herseninfecties en systemische embolie bij atriumfibrilleren. Voor andere klinische indicaties volgt in de nabije toekomst mogelijk registratie en/of vergoeding.
- NOAC's zijn even effectief en veilig als de gevestigde orale anticoagulantia, de vitamine K-antagonisten, maar hebben het voordeel dat men ze in een vaste dosering kan toedienen, waardoor regelmatige controle van het bloedverdunnend effect overbodig is.
- Er is onvoldoende informatie beschikbaar over patiënten die niet voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de onderzoeken waarin NOAC's zijn getest, om deze medicijnen aan iedere patiënt voor te kunnen schrijven.
- Er zijn geen patiëntenonderzoeken verricht naar de manier waarop men het bloedverdunnende effect bij een ernstige bloeding of een spoedingreep kan couperen.

Samenvatting

Eerenberg ES, Middeldorp S. Nieuwe orale anticoagulantia. *Huisarts Wet* 2013;56(7):337-41.

Het afgelopen decennium is er een nieuwe generatie orale antistollingsmiddelen aangetreden, NOAC's (nieuwe orale anticoagulantia) genaamd. Deze middelen zijn vooral ontwikkeld om patiënten met (een risico op) trombose te ontslaan van frequente controle bij de Nederlandse trombosediensten. Want terwijl gebruik van hun voorgangers, de vitamine K-antagonisten (VKA), verplicht tot regelmatige bepaling van het antistollende effect, werken NOAC's stabiel en is routinematige controle overbodig. Inmiddels zijn er enkele NOAC's in Europa geregistreerd voor een aantal klinische indicaties. NOAC's zijn nog niet voor alle indicaties van VKA goedgekeurd, en worden ook nog niet voor alle geregistreerde indicaties vergoed. De werking van NOAC's zou bovendien kunnen afwijken bij patiënten die niet voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de wetenschappelijke onderzoeken. Verder is er geen informatie uit patiëntenonderzoek beschikbaar over wat te doen bij bloedingen of welke laboratoriumtests in te zetten wanneer men het bloedverdunnend effect wel moet bepalen.

AMC Amsterdam, afdeling Vasculaire Geneeskunde F4-276, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam: E.S. Eerenberg, arts-onderzoeker; prof.dr. S. Middeldorp: internist • Correspondentie: s.middeldorp@amc.uva.nl • Mogelijke belangenverstremming: het AMC ontving financiële vergoedingen van Sanofi, GSK, Meda Pharma, Boehringer Ingelheim, Bayer en Pfizer/Bristol Meyers Squibb voor het geven van lezingen, voor het ontwikkelen van onderwijspresentaties en voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek door prof.dr. S. Middeldorp.

Tabel 1 Belangrijkste eigenschappen van de nieuwe orale anticoagulantia⁵⁻⁹

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Aangrijpingspunt	Trombine (factor IIa)	Factor Xa	Factor Xa
Piekconcentratie	2-4 uur	2-4 uur	2-4 uur
Halfwaardetijd	14-17 uur	5-9 uur jonge patiënten 9-13 uur bejaarde patiënten	12 uur
Excretie	80% urine, het overgebleven deel feces	65% urine, het overgebleven deel feces	50-70% via feces, het overgebleven deel urine
Medicatie-interacties algemene adviezen	Verhoogd bloedingsrisico bij: NSAID's; trombocytengregatieremmers; ongefractioneerde heparine, LMWH, vitamine K-antagonisten, trombololytica		
Medicatie-interacties per NOAC	P-glycoproteïne-inducerende middelen Rifampicine; gebruik > 4 dagen Amiodaron Ketoconazol Kinidine Verapamil Itraconazol Ciclosporine Tacrolimus	Proteaseremmers Posaconazol	Rifampicine Diltiazem Ketoconazol Naproxen
Laboratoriumtests	Hemoclot ^a aPTT ECT	Anti-fXa PT	Anti-fXa PT
Couperen	PCC gaf herstel van bloedverlies, maar niet van stollingstests (proefdieronderzoek, onderzoek met gezonde vrijwilligers)	PCC gaf herstel van stollingstests (onderzoek met gezonde vrijwilligers)	rFVIIa en PCC gaven herstel van stollingstests, maar geen herstel van bloedverlies (proefdieronderzoek)

^aDe hemoclot is een verdunde trombinetijd (*dilute thrombin time*)
 LMWH = laagmoleculair gewichts heparine, aPTT = geactiveerde partiële tromboplastinetijd, ECT = ecarinestolling (clotting) tijd, anti-fXa = antifactor Xa-bepaling, PT = pro- trombinetijd, PCC = protrombinecomplex concentraat, rFVIIa = recombinant factor VIIa.

één specifieke stollingsfactor en door directe remming hiervan leveren zij een voorspelbaar stabiel, antistollend effect. Daarbij treedt de werking snel in gang, waardoor aanvullende initiële behandeling met LMWH niet altijd nodig is, of maar kort hoeft te worden gegeven.⁵ Rivaroxaban en apixaban zijn directe stollingsfactor (f) Xa-remmers (wat de *xa* in de naam verklaart), dabigatran is een directe trombine (fIIa)-remmer (*tran*: trombinereceptorantagonist). Zie [tabel 1] voor een overzicht van de belangrijkste eigenschappen met betrekking tot het werkingsmechanisme van deze NOAC's.⁵⁻⁹

KLINISCHE INDICATIES

Drie NOAC's zijn in Nederland goedgekeurd voor de preventie van veneuze trombose na electieve knie- of heupoperaties, namelijk dabigatran, rivaroxaban en apixaban. Deze klinische indicatie wordt vergoed vanuit het basispakket. De NOAC's zijn hiervoor geregistreerd in de volgende doseringen: dabigatran 220 mg 1 maal daags (1 dd), rivaroxaban 10 mg 1 dd en apixaban 2,5 mg 1 dd.¹ De negende ACCP-richtlijnen raden aan om rondom electieve ingrepen van de knie of heup tromboseprofylaxe te geven, gedurende minimaal 10 tot 14 dagen, en het liefst tot 35 dagen.¹⁰

In Nederland worden dabigatran en rivaroxaban sinds 1 december 2012, en apixaban sinds 1 juni 2013 vergoed voor de indicatie preventie van herseninfarcten en systemische embolie bij atriumfibrilleren (dosering dabigatran 150 mg 2 dd, rivaroxaban 20 mg 1 dd, apixaban 2 dd 5 mg). Ten slotte is rivaroxaban in Europa geregistreerd voor de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) (15 mg 2 dd gedurende de eerste 3 weken, gevolgd door 20 mg 1 dd). Voor deze indicatie heeft het college van zorgverzekeringen (CVZ) echter nog geen goedkeuring voor vergoeding verleend.^{1,11}

De resultaten van de klinische onderzoeken met NOAC's zijn samengevat in [tabel 2].^{1,6,12,13}

Uit deze grote klinische trials komt naar voren dat NOAC's over het algemeen even veilig en effectief zijn als VKA in het voorkomen of behandelen van trombose en het risico op bloedingen. Een belangrijk verschil is dat NOAC's statistisch significant minder hersenbloedingen geven in vergelijking met VKA (jaarlijks risico op intracranieële bloedingen 0,7-0,8% versus 0,3%, 0,5% en 0,3% voor respectievelijk dabigatran, rivaroxaban en apixaban).¹⁴⁻¹⁶ Belangrijke bijwerkingen van dabigatran zijn dyspepsie (in 11-12% van de gevallen) en een mogelijk verhoogd risico op hartinfarcten, hoewel die verdenking niet hard is gemaakt.¹⁴ Na een aanvullende analyse met nieuwe gegevens hield deze bevinding echter geen stand.¹⁷ Hoewel een meta-analyse met in totaal meer dan 30.000 patiënten wederom een verhoogd risico op ischemische hartziekte vond, bleek dit resultaat vooral te worden bepaald door de originele RE-LY-gegevens, aangezien dit patiëntenaantal meer dan de helft van het totale aantal patiënten in de meta-analyse bedroeg.^{14,17,18} Er zijn tot nu toe geen noemenswaardige bijwerkingen van rivaroxaban en apixaban aangetoond.

Er zijn geen huisartsgeneeskundige trials verricht naar de werking van de NOAC's.

Abstract

Eerenberg ES, Middeldorp S. New oral anticoagulants. *Huisarts Wet* 2013;56(7):337-41.

A new generation of oral anticoagulants has been developed over the last 10 years, the so-called new oral anticoagulants (NOACs). These agents were developed to remove the necessity for frequent monitoring of patients at risk of thrombosis. While the use of vitamin K antagonists required regular monitoring of the anticoagulant effect, NOACs have stable pharmacokinetics, which makes regular monitoring unnecessary. The European Commission has approved some NOACs for a number of clinical indications. However, this does not mean that these drugs are appropriate for all patients, because NOACs are not yet available for all the indications covered by vitamin K antagonists. Moreover, health insurance schemes do not currently reimburse the treatment costs of all approved indications. NOACs might have a different effect in patients who do not meet the inclusion/exclusion criteria of clinical trials. In addition, there is no information from patient research about what should be done in the case of bleeding or which laboratory tests should be used to monitor the blood thinning effect.

Tabel 2 Resultaten uit fase II- en fase III-trials met nieuwe orale anticoagulantia^{6, 12, 13}

Indicatie	Primair eindpunt	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
		Primair eindpunt	Ernstige bloedingen	Primair eindpunt	Ernstige bloedingen	Primair eindpunt	Ernstige bloedingen
THP	Veneuze trombo-embolie en mortaliteit	6,0% vs *6,7% p < 0,001 (non-inferioriteit)	2,0% vs *1,6% p = 0,44	1,1% vs *3,7% p < 0,001	0,3% vs *0,1% p = 0,18	1,4% vs *3,9% RR 0,36, 95%-BI 0,22-0,54	0,8% vs *0,7% p = 0,54
TKP		36,4% vs *37,7% p < 0,001 (non-inferioriteit)	1,5% vs *1,3% p = 0,82	9,6% vs *18,9% p < 0,001 (non-inferioriteit)	0,6% vs *0,5% p = 0,77	15,1% vs *24,4% RR 0,62, 95%-BI 0,51-0,74	0,3% vs *0,6% p = 0,17
Diep veneuze trombose [†]	Recidief veneuze trombo-embolie	2,4% vs †2,1% HR 1,10, 95%-BI 0,65-1,84	1,6% vs †1,9% HR 0,82; 95%-BI 0,45-1,48	2,1% vs †3,0% HR 0,68, 95%-BI 0,44-1,04	8,1% voor beide groepen (HR 0,97, 95%-BI 0,76-1,22)	Amplify-onderzoek loopt op dit moment, resultaten volgen	
Longembolie [†]	Recidief veneuze trombo-embolie			2,1% vs 1,8% HR 1,12, 95%-BI 0,75-1,68	1,1% vs 2,2% HR 0,49, 95%-BI 0,31-0,79		
AF [†]	Herseninfarcten en/ of systemische trombose	1,1% vs †1,7% RR 0,66, 95%-BI 0,53-0,82	3,1% vs †3,4% RR 0,93, 95%-BI 0,81-1,07	2,1% vs †2,4% HR 0,88, 95%-BI 0,96-1,11	3,6% vs †3,5% p = 0,58	1,3% vs †1,6% HR 0,79, 95%-BI 0,66-0,95	2,1% vs †3,1% HR 0,69, 95%-BI 0,60- 0,80

THP: totale heupprothese; TKP: totale knieprothese

De geregistreerde doseringen van de NOAC's staan vermeld in de corresponderende tekst.

De medicamenten zijn vergeleken versus enoxaparin 40 mg eenmaal daags (1 d)^{*} en versus LMWH/VKA (streefwaarde INR 2-3)[†]

LABORATORIUM MONITOREN

Een voordeel van NOAC's is dat er geen reguliere laboratoriumbepalingen en dosisaanpassingen nodig zijn, zoals bij VKA. Er zijn echter situaties waarin het wel nodig kan zijn het bloedverdunnend effect te bepalen. Ervaring met een ander anticoagulantium dat in standaarddoseringen wordt toegediend, laagmoleculair gewichts heparine, heeft geleerd dat bepaalde patiëteigenschappen het nodig maken om het bloedverdunnend effect te monitoren. Voorbeelden daarvan zijn ernstig over- of ondergewicht, nierfalen, recidiverende trombose onder antistollingstherapie en een verhoogd risico op bloedingen.^{19,20} Voordat men laboratoriumdiagnostiek toepast is het echter nodig te weten wat de wat de zogeheten 'klinische referentiewaarden' zijn. Met andere woorden, is er een bovengrens van een test waarbij een patiënt een substantieel risico op bloedingen heeft? En is er een ondergrens waarbij het risico op recidief trombose te hoog wordt? Bij een afwijkend testresultaat kan men dan de dosis aanpassen. Naar zowel klinische referentiewaarden als benodigde dosisaanpassingen is nog geen patiëntenonderzoek gedaan.

Het monitoren van het antistollend effect is op dit moment relevant in situaties waarin men moet aantonen of er nog enig antistollend effect is. Bijvoorbeeld wanneer een patiënt een (acute) ingreep moet ondergaan en men moet bepalen of het antistollende effect uitgewerkt is. Of bij verdenking op een overdosering of bij bloedingen, wanneer men mogelijk moet couperen. [Tabel 1] bevat een overzicht van de meest betrouwbare tests per NOAC.

BLOEDINGEN

Bij alle anticoagulantia moet men rekening houden met een risico op bloedingen. Op dit moment is er nog geen gevalideerd beleid voor de aanpak van bloedingen bij gebruik van

NOAC's. Uit eerder patiëntenonderzoek met VKA en de nieuwe subcutane bloedverdunner idrabiotaparinux is bekend dat een relatief klein percentage patiënten (1-3%) daadwerkelijk aanvullende maatregelen nodig heeft bij het optreden van een bloeding. Redenen hiervoor zijn dat een bloeding al fatale gevolgen heeft nog voor de patiënt het ziekenhuis bereikt; dat een bloeding juist al spontaan gestopt is; of dat standaardmaatregelen in de vorm van (endoscopische/chirurgische) interventies en bloedtransfusies al afdoende zijn.^{21,22} Hoewel gebaseerd op resultaten uit klinische trials, kunnen we hier de conclusie uit trekken dat couperen in de praktijk waarschijnlijk niet vaak nodig is.

Interventies behoren tot de belangrijkste redenen voor het couperen van anticoagulantia.^{21,22} Bij ongeveer 10% van alle patiënten die orale anticoagulantia gebruiken moet men jaarlijks de antistollingstherapie onderbreken vanwege (chirurgische) ingrepen.²³ Van dabigatran is al bekend dat ze bij tijdelijke onderbreking vanwege een ingreep evenveel bloedingcomplicaties geeft als VKA.²⁴ De Orde van Medisch Specialisten heeft een advies opgesteld ten aanzien van het wel of niet staken van NOAC's rondom ingrepen.⁹

Wanneer couperen noodzakelijk is, in het geval van een levensbedreigende bloeding of een spoedingreep die men niet kan uitstellen, is het verstandig algemene strategieën toe te passen, zoals toediening van actieve kool (alleen relevant vlak na inname van het medicijn) en toepassing van dialyse. Bij rivaroxaban is dialyse niet zinvol, aangezien het middel voor 95% plasma-eiwitgebonden is. Ook bij dabigatran en apixaban zal dit niet volledig werken, omdat beide medicijnen deels plasma-eiwitgebonden zijn.^{6,7} Wat specifieke maatregelen betreft, is er nog geen patiëntgebonden onderzoek verricht naar de aanpak van bloedingen bij gebruik van NOAC's. De enige informatie over dit onderwerp is afkomstig uit proefdierenon-

derzoeken en onderzoek met gezonde vrijwilligers.^{6,25-28,6,25-27,21} In een van de onderzoeken met vrijwilligers heeft men gebruikgemaakt van protrombinecomplex concentraat (PCC, cofact).²⁷ Cofact is een plasmaproduct dat vier stollingsfactoren bevat (II, VII, IX en X) en wordt al geruime tijd voorgeschreven voor het acuut couperen van VKA. Cofact wordt intraveneus toegediend en treedt na inspuiten onmiddellijk in werking. Een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met twaalf gezonde mannelijke vrijwilligers liet zien dat cofact rivaroxaban kan couperen, maar vond geen bewijs voor hetzelfde bij dabigatran.²⁷ Primaire uitkomstmaat van het onderzoek was echter het herstel van stollingstests. Aangezien men nog geen onderzoek heeft verricht naar het toedienen van cofact of andere PCC's bij patiënten met bloedingen, is dit resultaat nog niet in de kliniek bevestigd. Een ander mogelijk middel om antistollingstherapie te remmen is recombinant factor VIIa (rFVIIa). rFVIIa was effectief bij een vergelijkbaar onderzoek met vrijwilligers in het remmen van nieuwe subcutane anticoagulantia (indirecte factor Xa-remmers), maar was niet in staat tot het couperen van de trombineremmer melagatran, een voorloper van dabigatran.²⁸⁻³⁰ Het is echter nog niet bij mensen met de op dit moment geregistreerde NOAC's onderzocht. Daarbij zijn er aanwijzingen voor een toegenomen risico op arteriële trombose bij rFVIIa-gebruik.³¹

De verschillende proefdieronderzoeken die men heeft verricht naar het neutraliseren van nieuwe anticoagulantia laten wisselende en soms tegenstrijdige resultaten zien, wat zou kunnen komen doordat men middelen, zoals PCC's, in verschillende samenstellingen en doseringen toepast, maar mogelijk ook omdat proefdiermodellen de werkelijke kliniek onvoldoende benaderen.³²⁻³³ In [tabel 1] staan mogelijke interventies bij bloedingen onder gebruik van NOAC's beschreven.

TOEPASBAARHEID VAN NOAC'S

Hoewel NOAC's bewezen veilig en effectief zijn, betekent dit nog niet dat men ze aan iedere patiënt kan voorschrijven. Klinische onderzoeken naar deze medicijnen hebben gebruikgemaakt van strikte in- en exclusiecriteria. Algemene eisen die bij alle onderzoeken terugkwamen, waren een leeftijd van minimaal 18 jaar en afwezigheid van een verhoogde bloedingsneiging, ernstig leverfalen of nierfalen (creatinineklaring < 30 ml/min), gebruik van medicatie die tot geneesmiddeleninteracties leidt [tabel 1] en (potentiële) zwangerschap of lactatie. Op dit moment is er onvoldoende informatie beschikbaar over de vraag welke dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten die niet voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de grote klinische onderzoeken. Daarom is het van belang om voor het voorschrijven van een van de NOAC's uit te sluiten of bij patiënten sprake is van een van deze exclusiecriteria. Daarnaast dient men te blijven controleren of patiënten na verloop van tijd voor een van deze criteria in aanmerking komen. Vooral de nierfunctie en comediatie behoeven aandacht.

Dit betekent echter niet dat deze patiëntenpopulatie nooit een van de NOAC's kan gaan gebruiken. Deze patiënten zouden immers eigenschappen kunnen bezitten die ze niet alleen

kwetsbaarder maken voor behandeling met NOAC's, maar ook voor die met alle andere anticoagulantia. Van eerder onderzoek met VKA is bekend dat patiënten die niet aan de criteria voor onderzoeksdeelname voldoen, in werkelijkheid een groter risico op bloedingen hebben dan de gemiddelde onderzoekspatiënt.³⁴ Een vooraf gespecificeerde secundaire analyse in het ROCKET-AF-onderzoek toonde aan dat patiënten met boezemfibrilleren en een verminderde creatinineklaring (30-49 mL/min) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie op zich een groter risico hebben op zowel herseninfarcten of systemische embolie, als op ernstige en klinisch relevante bloedingen. Een aangepaste dosering rivaroxaban (15 mg) was echter even effectief en veilig als warfarine.³⁵

De vraag is of NOAC's ook geschikt zijn voor patiënten bij wie sprake is van therapieontrouw. Omdat NOAC's al na enkele dagen hun therapeutische effect bereiken, hoeft een patiënt maar een paar dagen medicatie in te nemen en zullen laboratoriumtests al snel een volledig bloedverdünnend effect aantonen, ook wanneer deze patiënt de weken daarvoor geen anticoagulantia heeft gebruikt.⁶ Hoewel therapietrouw bij VKA ook niet verzekerd is, zal laboratoriummonitoring bij patiënten die hun VKA onvoldoende innemen, wel aantonen of zij onderbehandeld worden.

NOAC'S IN DE HUISARTSENPRAKTIJK

De werkgroep NOAC's van de Orde van Medisch Specialisten heeft in opdracht van het ministerie van volksgezondheid een Leidraad opgesteld voor het voorschrijven van nieuwe orale anticoagulantia.⁹ Dit document is ook nuttig voor huisartsen. Naar verwachting zullen weliswaar in eerste instantie vooral medisch specialisten NOAC-therapie initiëren, maar huisartsen kunnen op diverse manieren met deze middelen te maken krijgen. Zo starten ze bij sommige patiënten met atriumfibrilleren met anticoagulante behandeling, als verwijzing naar een cardioloog volgens de NHG-Standaard niet nodig is.³⁶ Daarnaast kunnen ze ook zorg dragen voor patiënten bij wie een medisch specialist een NOAC heeft voorgeschreven. In zo'n situatie zijn huisartsen ook betrokken bij de beoordeling of NOAC-therapie verantwoord is voor kwetsbare patiënten, bijvoorbeeld patiënten op leeftijd; met polyfarmacie; met comorbiditeit; of met (een risico op) nierfunctieverlies of dehydratie [tabel 1]. Ten slotte kunnen patiënten die VKA gebruiken huisartsen consulteren en vragen stellen over de mogelijkheid om over te stappen op een NOAC.

De belangrijkste aanbeveling uit de Leidraad⁹ is dat ziekenhuizen, apothekers en huisartsen binnen elke regio afspraken moeten maken over de verantwoordelijkheden rond het voorschrijven; de uitgifte van medicatie; de beoordeling van de therapietrouw; de controle van de nierfunctie; en spoedeisende situaties. De Leidraad onderstreept daarbij dat men NOAC's niet zou moeten voorschrijven als deze zaken niet geregeld zijn. Voor een veilig gebruik van NOAC's is het farmacotheapeutisch overleg tussen huisartsen en apothekers bij uitstek de gelegenheid om eerstelijnsafspraken op elkaar af te stemmen [tabel 1]. Daarnaast dient een voorschrijvende

huisarts zich ervan te verzekeren dat er in ziekenhuizen in de regio een protocol voor calamiteiten beschikbaar is.

CONCLUSIE

Voor patiënten met een (risico op) veneuze trombose en atriumfibrilleren was er lange tijd geen andere orale antistollingstherapie voorhanden dan VKA. VKA zorgen voor de nodige belasting bij patiënten, aangezien ze regelmatige laboratoriumcontrole van de trombosedienst vereisen. NOAC's zijn patiëntvriendelijker dan VKA omdat men ze door hun stabiele werking in een vaste dosering kan voorschrijven, zonder dat men routinematig het bloedverdunnend effect hoeft te bepalen. Drie van deze medicijnen zijn geregistreerd in Nederland: dabigatran, rivaroxaban en apixaban. Kennis over deze medicijnen is afkomstig uit grote onderzoeken met relatief gezonde patiëntenpopulaties en informatie over langetermijneffecten is nog niet voorhanden. Er is daardoor nog onvoldoende bekend om deze medicijnen aan ieder patiënt voor te kunnen schrijven. Naast een gebrek aan kennis over laboratoriumdiagnostiek ontbreekt er verder nog informatie uit patiëntenonderzoek over de vraag hoe men moet handelen bij bloedingen. Wat het laatste betreft blijkt echter dat het risico op een bloeding die om aanvullende maatregelen vraagt in klinische onderzoeken (met weliswaar zorgvuldig geselecteerde patiënten) relatief klein is.

DANKWOORD

Wij danken A.J.R. Prins (apotheker KNMP) voor het raadplegen van zijn expertise betreffende medicijninteracties van de NOAC's dabigatran, rivaroxaban en apixaban. ■

LITERATUUR

- De Gezondheidsraad. Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201207/antistollingsmiddelen.pdf>. 2012
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160-98.
- Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting medische jaarverslagen. 2010. http://www.fnt.nl/media/docs/jaarverslagen/Jaarverslag_FNT_Medisch_2010.pdf. 2011
- Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147:755-65.
- Van Es J, Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Buller HR. How to prevent, treat, and overcome current clinical challenges of VTE. *J Thromb Haemost* 2011;9 Suppl 1:265-74.
- Eerenberg ES, Van Es J, Sijpkens MK, Buller HR, Kamphuisen PW. New anticoagulants: moving on from scientific results to clinical implementation. *Ann Med* 2011;43:606-16.
- Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single-dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2012;75:479-87.
- Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104:1263-71.
- Orde van Medisch Specialisten. Leidraad begeleiding introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. www.orde.nl. 2012.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e278S-e325S.
- Rijksoverheid. Nieuwe middelen tegen trombose door onderhandelingen minister Schippers tientallen miljoenen goedkoper. www.rijksoverheid.nl. 2012

- Lassen MR, Gailus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98.
- Lassen MR, Raskob GE, Gailus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Varrone J, Wang S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation* 2012;125:669-76.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.
- Boneu B, De Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:519-22.
- Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *J Thromb Haemost* 2010;8:621-6.
- Haverkamp D, Hutten BA, Buller HR, Gailus AS, Lensing AW, Prins MH. The use of specific antidotes as a response to bleeding complications during anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2003;1:69-73.
- Buller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gailus AS, Gent M, et al. Idraparin versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007;357:1094-104.
- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299S-339S.
- Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.
- Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiense S, Arnold DM, Crowther MA, Sheffield WP. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost* 2012;10:1830-40.
- Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011;42:3594-9.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
- Bijsterveld NR, Vink R, Van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, Meijers JC, et al. Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long-acting pentasaccharide idraparin in healthy volunteers. *Br J Haematol* 2004;124:653-8.
- Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, Van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002;106:2550-4.
- Wolzt M, Levi M, Sarich TC, Bostrom SL, Eriksson UG, Eriksson-Lepkowska M, et al. Effect of recombinant factor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2004;91:1090-6.
- Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791-800.
- Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, Herzog E, Dickneite G, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost* 2012;10:1841-8.
- Martin A, Le-Bonniec B, Lecompte T, Fischer AM, Emmerich J, Samama CM, et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model (presented at the ACC 2012 meeting as an oral presentation). *JACC* 2012;59:13s1.E573.
- Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Buller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008;111:4471-6.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94.
- NHG. NHG-Standaard Atriumfibrilleren. nhg.artsennet.nl. 2009.