

Vitamine K-antagonisten versus direct werkende orale anticoagulantia



Maarten Beinema

Dr. M.J. Beinema, arts
Antistollingscentrum, Deventer
ziekenhuis, Deventer



Koos Brouwers

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers,
klinisch farmacoloog, afdeling
Farmacotherapie-Epidemiologie
-Economie, RuGroningen;
Expertise Centrum
Pharmacotherapie voor
Ouderen (Ephor)

Samenvatting Jarenlang waren de vitamine K-antagonisten (VKA's) de enige orale middelen om veneuze trombo-embolieën te voorkomen of te behandelen. Met de introductie van de direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) in de afgelopen tien jaar is er een aanvulling gekomen van het aanbod aan orale antistollingsmiddelen. De VKA's werken indirect op stolling, doordat ze de aanmaak van enkele stollingseiwitten in de lever remmen. De DOAC's hebben een ander werkingsmechanisme: ze remmen de stolling. Daarnaast hebben ze een korte werkingsduur en werken snel. In dit artikel wordt ingegaan op de verschillen tussen de VKA's en de DOAC's wat betreft farmacokinetiek en -dynamiek. Er is ook al veel bekend over de effectiviteit en veiligheid van de verschillende middelen. Per indicatie wordt hierop ingegaan. Met de komst van de DOAC's zijn de richtlijnen voor huisartsen, cardiologen en internisten veranderd.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- hebt u inzicht in de verschillende eigenschappen van VKA's en DOAC's;
- kunt u de voor- en nadelen van de verschillende therapieën benoemen;
- kunt u per indicatie aangeven welk middel op dit moment de voorkeur heeft;
- kunt u aangeven welke factoren bij een patiënt meespelen bij het maken van een keuze.

Introductie

Orale antistollingsmiddelen worden voorgeschreven voor de chronische behandeling van veneuze trombo-embolieën (VTE) en bij het voorkómen van trombose bij kunstkleppen en atriumfibrilleren. De afgelopen 50 jaar zijn vitamine K-antagonisten (VKA's) effectieve orale anticoagulantia gebleken en tot voor kort waren het de meest gebruikte geneesmiddelen voor antistollingstherapie. De afgelopen tien jaar zijn er verschillende direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) op de markt gekomen, waaronder de directe trombine(factor II-)remmer dabigatran en de directe factor Xa-remmers rivaroxaban, apixaban en edoxaban.

Kenmerken van VKA's

VKA's zijn orale antistollingsmiddelen die inmiddels ongeveer 70 jaar toegepast worden. Ze zijn ontdekt toen koeien bloedingen kregen na het eten van gefermenteerde klaver. Er bleken coumarineverbindingen in te zitten. De farmacologische eigenschappen van de VKA's bepalen

de effectiviteit ervan, maar ook hun beperkingen. VKA's remmen de aanmaak van vitamine K-afhankelijke stollingseiwitten in de lever (de factoren II, VII, IX en X). Deze eiwitten zijn nodig om uiteindelijk fibrine te maken, dat samen met de bloedplaatjes tot een stevig stolsel leidt. Daarnaast wordt de aanmaak van de stollingsremmende eiwitten proteïne C en S geremd. VKA's remmen de vitamine K-cyclus door het enzym VKORC1 te remmen, waardoor er minder actief vitamine K beschikbaar is voor de eiwit-aanmaak. De remming van de aanmaak duurt enkele dagen. In het prille begin van de behandeling kunnen de VKA's zelf een protrombotisch effect hebben, omdat ze proteïne S en C sneller remmen dan de andere eiwitten. Het optimale stollingsremmende effect treedt pas op vanaf dag vier. Om een optimaal antistollingseffect te bewerkstelligen wordt daarom bij een groot stollingsrisico ter overbrugging LMWH ('low molecular weight'-heparine) erbij gegeven, totdat de VKA's goed ingesteld zijn ('bridge therapie'). VKA's worden gemetaboliseerd door het cytochroom

Entreevragen

- De directe orale anticoagulantia (DOAC's) zijn in alle gevallen een goed alternatief voor de vitamine K-antagonisten (VKA's).
 - juist
 - onjuist
- Van welke stollingseiwitten remmen VKA's de aanmaak?
 - factor VII
 - factor X
 - factor II
 - al deze factoren
- Waarom worden de DOAC's *directe* orale anticoagulantia genoemd?
- Waarin verschillen de VKA's acenocoumarol en fenprocoumon?
 - renale klaring
 - halfwaardetijd
 - frequentie van inname
- Wat is bij een elektrocardioversie (ECV) bij atriumfibrilleren van belang?
 - De antistolling moet gecoupeerd worden om bloedingen tijdens de ingreep te voorkomen.
 - De antistolling moet doorgezet worden om stolsels in het atrium te voorkomen

P450-enzym CYP2C9 in de lever.¹ De dosering van VKA's is afhankelijk van meerdere factoren, waaronder de leeftijd van de patiënt en varianties in de genen voor VKORC1 en CYP2C9. Daarnaast is er een verminderd effect van VKA's door vitamine K in de voeding, comediatie (met name geneesmiddelen die CYP2C9 remmen of stimuleren) en bijkomende ziekten die gepaard gaan met koorts. Dit heeft tot gevolg dat de dosering van de VKA's met grote regelmaat gecontroleerd moet worden op geleide van de international normalized ratio (INR). In Nederland is er een fijnmazig netwerk van trombosediensten, die de behandeling van patiënten met VKA's monitoren. Ze passen de individuele dosering aan op geleide van de INR-metingen en verstrekken informatie aan de patiënt over voorzorgen die genomen moeten worden. Zoals een verbod op het gebruik van zelfzorg NSAID's, het mijden van bepaalde voedingsmiddelen etc.

De werking van de VKA's kan gecoupeerd worden door het toedienen van vitamine K of protrombinecomplex. In Nederland zijn acenocoumarol en fenprocoumon, net als in veel andere Europese landen, de meest gebruikte antistollingsmiddelen. Warfarine (niet in Nederland verkrijgbaar) is een middel dat veel gebruikt wordt in Noord-Amerika, Scandinavië en het Verenigd Koninkrijk. De middelen verschillen in hun gemiddelde werkingsduur (halfwaardetijd): fenprocoumon heeft een lange halfwaardetijd (meerdere dagen) en acenocoumarol een korte

(een halve dag). Bij warfarine is dit twee dagen. Coumarines zijn een racemisch mengsel, met een linksdraaiende en een rechtsdraaiende vorm, die verschillende eigenschappen hebben. Deze verschillen in links- of rechtsdraaiende vorm zijn vooral relevant en onderzocht bij warfarine. In Nederland wordt het kortwerkende acenocoumarol het meest gebruikt (80% gebruikers) en 20% gebruikt fenprocoumon.

Kenmerken van DOAC's

DOAC's zijn antistollingsmiddelen die een van de eiwitten die nodig zijn voor de vorming van een stolsel direct remmen. In de groep van de DOAC's is dabigatran een trombineremmer (factor II), die de vorming van fibrine uit fibrinogeen remt. Het remt zowel het vrije als het fibrinogeen gebonden trombine en de trombinegeïnduceerde plaatjesaggregatie. Apixaban, edoxaban en rivaroxaban zijn factor Xa-remmers en remmen selectief de geactiveerde stollingsfactor Xa. Hierdoor wordt de vorming van trombine uit trombinogeen geremd (zie figuur 1).

DOAC's worden in een vaste dosering gegeven en hoeven alleen gemonitord te worden bij verdenking op overdosering, therapieontrouw of onverklaarbare recidieven.² Men dient zich te realiseren dat faciliteiten voor monitoring niet in alle regio's beschikbaar zijn op basis van het 24/7-principe. DOAC's worden in verschillende mate renaal of door de lever geklaard. Ze zijn relatief gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) en absoluut gecontra-indiceerd bij een eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Bij matige nierinsufficiëntie (eGFR = 30 tot 49 ml/min/1,73 m²) moet de dosis worden aangepast (dabigatran, edoxaban) of moet voorzichtigheid worden betracht (rivaroxaban, apixaban) (zie tabel 1).

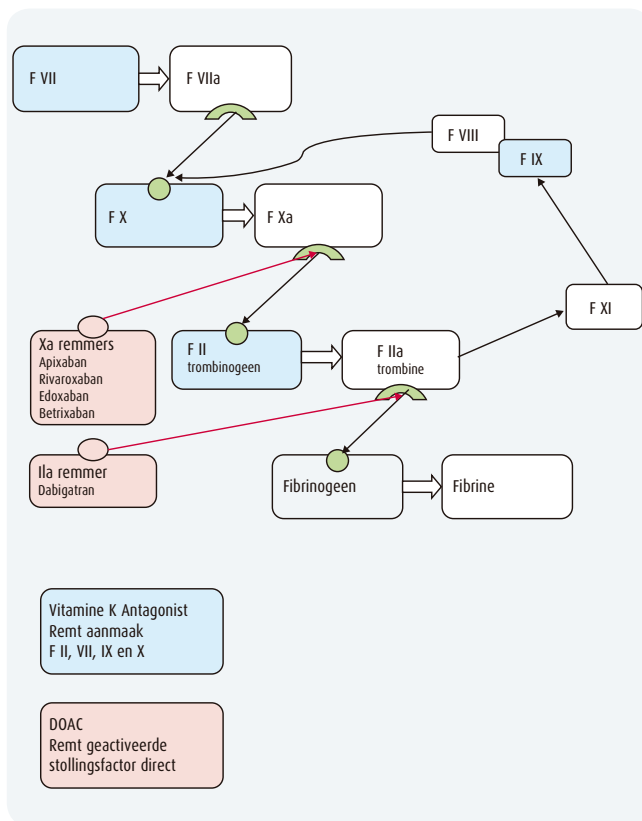
De plasmaspiegel van de DOAC's kan beïnvloed worden door geneesmiddelen die de P-glycoproteïne activiteit beïnvloeden of die CYP3A4 remmen (bijvoorbeeld ketocanazol, hiv-proteaseremmers) of stimuleren (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine of fenytoïne). De factor II-remmer dabigatran geeft meer en ook andere interacties dan de factor Xa-remmers.

Een bloeding door dabigatran kan gecoupeerd worden door idarucizumab.³ Voor de Xa-remmers is het antidotum andexanet in fase II-onderzoek getest. Het is naar verwachting in 2019 beschikbaar. Zo nodig kan bij een ernstige levensbedreigende bloeding protrombinecomplex worden toegediend.

De directe kosten van DOAC's zijn hoger dan die van de VKA's. Een farmaco-economische studie laat echter zien dat dabigatran wel kosteneffectief is als de indirecte kosten worden meegerekend.⁴

Er bestaan nog zorgen over de therapietrouw bij het gebruik van de DOAC's, omdat de inname niet gemonitord wordt en

Figuur 1 Stollingscascade.



er geen eenvoudige testen zijn die therapieontrouw kunnen aantonen. Onderzoekresultaten uit de Verenigde Staten laat zien dat de therapietrouw gemiddeld toch nagenoeg even hoog is als bij de VKA's.⁵

Sommige DOAC's hebben invloed op de protrombinetijd, de geactiveerde protrombinetijd of andere specifieke bloedtesten, zoals de anti-Xa-activiteit. Door de korte halfwaardetijd zegt een normale test echter niets over de therapietrouw. De meeste DOAC's kunnen via een medicijnrol worden afgeleverd, wat de therapietrouw verder kan optimaliseren. Dabigatran kan niet in een medicijnrol, omdat het niet voldoende stabiel is in de beschikbare kunststoffolie.

DOAC's vs. VKA's bij atriumfibrilleren

Het doel van antistolling bij atriumfibrilleren is het voorkomen van ischemie in de hersenen door embolieën vanuit het atrium. Bij gebruik van hoge doseringen laten dabigatran (150 mg) en edoxaban (60 mg) een reductie zien van circa

30% van ischemische CVA's of embolieën ten opzichte van de VKA's. Lage doseringen lijken minder effectief (dabigatran 110 mg geeft een reductie van slechts 11%; edoxaban 30 mg geeft een reductie van slechts 5%).^{6,7} De hoge doseringen dabigatran en edoxaban laten geen verschil zien wat betreft ernstige bloedingen. Wel geeft dabigatran – evenals rivaroxaban – een grotere kans op maagbloedingen.⁸ Lage doseringen dabigatran en edoxaban geven minder ernstige bloedingen dan VKA's.⁹⁻¹³ De reden dat de DOAC's als eerstekeuzemiddel zijn opgenomen in de richtlijnen van internisten en cardiologen is dat de DOAC's significant minder hersenbloedingen laten zien dan VKA's (met name bij de lagere doseringen), terwijl de effectiviteit gelijk of beter is. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de VKA's ook factor VII remmen, dat in een relatief hoge concentratie in de hersenen aanwezig is.

In de richtlijn van de cardiologen zijn de DOAC's het middel van eerste keuze bij atriumfibrilleren, mits dit niet gepaard gaat met hartklepafwijkingen of ernstige nierfunctiestoornissen.¹⁴ In de NHG-Standaard voor huisartsen worden VKA's of DOAC's als gelijkwaardige opties beschouwd bij atriumfibrilleren.¹⁵

DOAC's vs. VKA's bij elektrocardioversie

Bij elektrocardioversie moet de antistolling optimaal ingesteld zijn, om te voorkomen dat er stolsels aanwezig zijn in het atrium op het moment dat het hartritme zich herstelt na elektrocardioversie. Bij de VKA's wordt de INR gedurende twee maanden wekelijks gecontroleerd, om er zeker van te zijn dat er zich geen stolsel bevindt in het linker atrium. In de Ensure-atriumfibrilleren studie is aangetoond dat edoxaban een vergelijkbaar effectiviteits- en veiligheidsprofiel heeft als warfarine bij elektrocardioversie.^{16,17}

DOAC's vs. VKA's na een percutane coronaire interventie

Na een cardiale interventie, met name bij het plaatsen van een stent, worden vaak meerdere anticoagulantia voorgeschreven. Het doel van de therapie is te voorkomen dat er zich stolsels gaan vormen in de stent en het bloedvat weer dicht gaat zitten. Er zijn verschillende typen stents. Sommige bestaan alleen uit een metaal, andere geven ook nog lokaal een geneesmiddel af. Bij duale therapie worden twee geneesmiddelen voorgeschreven (twee bloedplaatjesremmers

Tabel 1 Dosisaanpassingen DOAC's

	aangepaste dosis	nierfunctie	leeftijd	gewicht	comedicatie	opmerkingen
apixaban	2 × 2,5 mg	15-30 ml/min	80+	< 60 kg		ten minste 2 van de 3 factoren
edoxaban	30 mg	15-50 ml/min		< 60 kg	PgP-remmers	ketoconazol, ciclosporine, dronedaron, erytromycine
rivaroxaban	15 mg	15-50 ml/min				
dabigatran	2 × 110 mg	30-50 ml/min			verapamil	

of een VKA met een bloedplaatjesremmer); bij triple therapie worden zelfs een VKA en twee bloedplaatjesremmers voorgeschreven. Hoe meer anticoagulantia gebruikt worden, hoe groter het risico op een bloeding is. Er wordt daarom onderzoek gedaan naar combinaties van antistollingsmiddelen die niet alleen effectief zijn, maar ook veilig. Duale therapie met dabigatran (110 mg) en een bloedplaatjesremmer (clopidogrel of ticagrelor) was non-inferieur in het voorkomen van trombo-embolieën vergeleken met triple therapie met een VKA, acetylsalicylzuur en clopidogrel of ticagrelor. Het aantal bloedingen was lager in de duale therapiegroep met dabigatran.¹⁸

DOAC's vs. VKA's bij ablatie

Een van de oorzaken van atriumfibrilleren is een verstoring van de impulsgeleiding in het linker atrium door ongewenste stroomstoten vanuit de vena cava. Bij een ablatie wordt de stroomgeleiding vanuit de vena cava naar het atrium met een katheter onderbroken, om daardoor stroomimpulsen af te sluiten die het hartritme kunnen verstoren. Een ablatie kan zowel met hitte als met bevriezing worden gedaan. Bij VKA-gebruik wordt gestreefd naar een therapeutische INR ten tijde van de ingreep. Onderbreking van de antistolling gaat namelijk vaker gepaard met complicaties dan het doorgebruiken ervan. Een ablatie kan gepaard gaan met bloedingen, zowel op de plek waar de katheter wordt ingebracht als in het hart zelf. Doorgebruik van dabigatran 150 mg liet in een onderzoek minder complicaties zien dan doorgebruik van een VKA (INR 2.0-3.0) bij patiënten die een ablatie ondergingen. Een studie met doorgebruik van apixaban of kort onderbreken gaf geen verschil in ernstige bloedingen ten opzichte van doorgebruik van warfarine (bij alle middelen < 2%).^{19,20}

DOAC's vs. VKA's bij veneuze trombo-embolie

Antistolling na diepveneuze trombose of longembolie wordt gegeven om te voorkomen dat een trombose zich uitbreidt en om te voorkomen dat een recidief optreedt. Het risico hierop is het grootst in de weken na het optreden van de trombose, maar blijft ook optreden in de jaren na een trombo-embolie. Bij het gebruik van een VKA moet in de beginfase naast de VKA subcutaan laagmoleculair heparine (LMWH) worden gespoten, omdat de werking van een VKA pas na enkele dagen optimaal is. De aanmaak van de stollingseiwitten wordt geremd, maar er zijn nog eiwitten in het bloed

aanwezig (dit wordt overbruggingstherapie genoemd). In de praktijk duurt het meestal minimaal een week voordat de LMWH gestaakt kan worden. De VKA's worden meestal drie tot zes maanden na de start gestaakt, omdat het bloedingsrisico daarna groter is dan de effectiviteit. Daarentegen wordt langer doorbehandeld bij bekende risicofactoren zoals bij kanker.²¹

Bij DOAC's is overbrugging niet nodig, omdat deze middelen direct werken. Behandeling met DOAC's verlaagt significant het optreden van een recidief veneuze trombo-embolie of gerelateerd overlijden. Met name edoxaban laat hierin een significant verschil zien. Er is ook een significante vermindering in het optreden van ernstige of klinisch relevante bloedingen bij apixaban en rivaroxaban.²²⁻²⁵ Het bloedingsrisico is absoluut echter klein. Het number needed to treat (NNT) om een ernstige bloeding te voorkomen is 149; het NNT om een fatale bloeding te voorkomen is 1111. Binnen de richtlijnen van de internisten zijn de DOAC's het middel van eerste keuze bij een veneuze trombo-embolie.²⁷ Vanwege het gunstige risicoprofiel gaan er stemmen op om de DOAC's langer dan zes maanden voor te schrijven na een eerste veneuze trombo-embolie, omdat de kans op het krijgen van een tweede veneuze trombo-embolie blijft toenemen en het risico op het krijgen van een bloeding kleiner is dan bij een VKA.

Een bijzondere risicogroep vormen de patiënten met kanker, omdat die aandoening gepaard gaat met een verhoogde kans op veneuze trombo-embolie. Het meeste bewijs om veneuze trombo-embolie te voorkomen is aanwezig voor LMWH en in mindere mate voor VKA's. De plaats van DOAC's bij kankerpatiënten is nog onvoldoende onderzocht om ze als een beter alternatief voor LMWH of VKA te beschouwen. In ieder geval is vastgesteld dat DOAC's meer bloedingen geven dan LMWH bij deze groep patiënten.²⁸

DOAC's vs. VKA's bij patiënten met het antifosfolipidesyndroom

Antifosfolipidesyndroom is een vorm van trombofilie waarbij er een sterk verhoogde kans op trombose bestaat. Recent is de TRAPS-studie (Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome) voortijdig gestaakt.²⁹ Hierbij werd warfarine vergeleken met rivaroxaban bij patiënten met een ernstige vorm van dit syndroom. De resultaten van het onderzoek en oorzaak van falen zijn (nog) niet gepubliceerd.

Tabel 2 Geregistreerde indicaties DOAC's.

	apixaban	edoxaban	rivaroxaban	dabigatran
preventie na knie-/heupoperatie	x		x	x
preventie CVA bij non-valvulairatriumfibrilleren	x	x	x	x
preventie veneuze trombo-embolie	x	x	x	x
preventie na acuut coronair syndroom			x	

Tabel Farmacologische eigenschappen van in Nederland beschikbare orale anticoagulantia.

kenmerken	dabigatran	apixaban	rivaroxaban	edoxaban	acenocoumarol	fenprocoumon
doel	factor IIa	factor Xa	factor Xa	factor Xa	factor II, VII en X pS; pC	factor II, VII en X, pS; pC
biologische beschikbaarheid	3-7%	50%	80-100%	62%	S-vorm 60% R-vorm 100%	100%
t _{max}	0,5-2 uur	1-4 uur	2-4 uur	1-2 uur	1-4 uur	1-4 uur
t _{1/2}	12-17 uur	8-12 uur	5-13 uur	10-14 uur	S-vorm 0,5 uur R-vorm 9 uur	132 uur
eiwitbinding	34-35%	87%	92-95%	55%	> 98%	> 99%
renale klaring	80%	27%	33%	50%	65%	65%
CYP-substraat	-	3A4/5	3A4 / .2J2	3A4/5	2C9	2C9
PgP-substraat	ja	ja	ja	ja	nee	nee
voedselinteractie	nee	nee	nee	nee	ja	ja
monitoring	nee	nee	nee	nee	ja	ja

pS: proteïne S; pC: proteïne C; CYP = cytochroom P450; PgP= P-glycoproteïne

DOAC's vs. VKA's bij mechanische hartkleppen

Mechanische hartkleprothesen, vooral de oudere typen, zijn vanwege hun materiaaleigenschappen zeer gevoelig voor trombosevorming op de klep zelf. DOAC's, met name dabigatran, zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met mechanische hartkleppen. De RE-ALIGN-studie werd voortijdig stopgezet vanwege het optreden van te veel trombo-embolische en bloedige gebeurtenissen in de studiegroep. Bij de dabigatran-gebruikers traden meer ischemische CVA's (5% vs. 0%), kleptrombose (3% vs. 0%) en bloedingen (27% vs. 12%) op dan bij de VKA's.³⁰

DOAC's bij morbide obesitas of maagverkleining

Op basis van gepubliceerde data – vooral patiëntverslagen en subanalyses uit grote studies – kan geen advies voor een bepaalde DOAC worden gegeven bij obese patiënten. De richtlijn van de International Society Thrombosis and Haemostasis uit 2016 vermeldt dat bij een BMI < 40 kg/m² en een lichaamsgewicht minder dan 120 kg de standaarddoseringen kunnen worden gebruikt.³⁰ Bij hogere BMI-waarden of lichaamsgewicht worden DOAC's afgeraden. De meest robuuste data voor toepassing van een DOAC bij overgewicht zijn beschikbaar voor dabigatran.³¹ Is een DOAC echt nodig bij deze patiënten, dan is ondersteunend laboratoriumonderzoek nodig.³⁰ Apixaban en rivaroxaban worden in tegenstelling tot dabigatran wel als alternatief voor VKA's aangegeven bij morbide obesitas.³²

Een ander probleem is de toepassing van DOAC's bij patiënten die een maagverkleining hebben ondergaan. In een case studie waarin patiënten na bariatrische chirurgie werden geïncludeerd, werden voor rivaroxaban bij vijf van de zeven patiënten lagere spiegels gemeten dan verwacht, met als gevolg potentieel onvoldoende effect.³³ Een nagenoeg ongewijzigd farmacokinetisch profiel werd gerapporteerd bij

patiënten die een roux-'en-y'-bypass operatie hadden ondergaan of een buismaag hadden.³⁴ De onvolledigheid van data bij obesitas en patiënten met maagverkleining maakt dat VKA's bij die groep nog steeds de voorkeur hebben.

DOAC's bij patiënten met hemodialyse

DOAC's zijn gecontra-indiceerd bij een creatinineklaring < 15 ml/min. Wel zijn er inmiddels gegevens over de toepassing van apixaban bij dialysepatiënten beschikbaar. In een groep patiënten met atriumfibrilleren bleek de standaarddosering apixaban (5 mg) een lagere incidentie herseninfarcten en overlijden te geven dan de gehalveerde dosering.³⁵ Voorsnog blijven VKA's eerste keus bij patiënten met een slechte nierfunctie of dialysebehoefte.

DOAC's bij oudere patiënten

Bij patiënten ouder dan 75 jaar zijn uit de resultaten van gecontroleerd klinisch onderzoek (registratiestudies) geen duidelijke voor- of nadelen gebleken betreffende de effectiviteit van de DOAC's ten opzichte van de VKA's. Met betrekking tot bijwerkingen zijn er minder intracraniale bloedingen. Vooral bij de hogere doseringen zijn er wel meer gastro-intestinale bloedingen, met name bij rivaroxaban en dabigatran (www.ephor.nl). Het NNT van een DOAC om een ischemisch event te voorkomen bij patiënten ouder dan 75 jaar is 182-481. Het NNT om een ernstige bloeding te voorkomen is 364-528. Inmiddels zijn er veel data van subanalyses en observationeel onderzoek over de toepassing van DOAC's bij ouderen. De NHG-Standaard en ook het Ephor-advies stellen een terughoudend beleid voor toepassing van DOAC's bij ouderen voor. Inmiddels is er een grote stroom nieuwere publicaties over de veilige toepassing van DOAC's bij ouderen, waarmee de aanvankelijk terughoudende toepassing van DOAC's niet meer van toepassing

is. Daarbij is van belang dat we ons realiseren dat de grootste gezondheidswinst juist is te behalen bij ouderen met atriumfibrilleren. Zo is het klinisch netto positief effect op de uitkomstmaat overlijden bij de 90+ oudere viermaal groter dan bij de leeftijdsgroep < 85 jaar, ondanks het feit dat met het stijgen van de leeftijd de kans op (ernstige) bloedingen toeneemt.³⁶

Aanpassen van de dosering aan de actuele nierfunctie is essentieel voor veilige toepassing bij ouderen. Daarom moet de nierfunctie ook regelmatig (ten minste eenmaal per jaar) worden bepaald. De toepassing van een DOAC bij ouderen blijft maatwerk. Sommige studies spreken geen voorkeur uit voor een keuze bij ouderen.³⁶

Farmaceutische patiëntenzorg en DOAC's

In diverse regio's, waaronder Groningen, Deventer en Zwolle e.o., zijn initiatieven om tot een betere coördinatie rondom de toepassing van orale anticoagulantia (VKA's en DOAC's) te komen. In deze netwerken werken huisartsen, trombosediensden en apothekers samen om de kwaliteit van de trombosezorg te verbeteren en therapietrouw te bevorderen. Therapie op maat is voor deze groep geneesmiddelen zeer belangrijk om de patiënttevredenheid en patiëntveiligheid te borgen.

Conclusie

De afgelopen tien jaar zijn meerdere DOAC's beschikbaar gekomen die bij veel indicaties een vergelijkbare effectiviteit als de VKA's laten zien. Ze hebben vaak een gunstiger risicoprofiel wat betreft ernstige bloedingen. Voor sommige indicaties gelden de DOAC's daarom als middel van eerste keuze (richtlijn van cardiologen) of worden als gelijkwaardig aan VKA's gezien (richtlijnen van internisten en huisartsen). Let bij de keuze voor een oraal anticoagulans op de nierfunctie en op de therapietrouw van de patiënt. Zeker bij kwetsbare ouderen is een goede afweging van de opties aan te bevelen.

Literatuur

1. Beinema MJ, Jong PH de, Salden HJ, Wijnen M van, Meer J van der, Brouwers JR. The influence of NSAIDs on coumarin sensitivity in patients with CYP2C9 polymorphism after total hip replacement surgery. *Mol Diagn Ther.* 2007;11(2):123-8.
2. Cate H ten, Olie RH, Cate-Hoek AJ ten, Henskens YMC. Direct oral anticoagulants: when to consider laboratory testing? *Int J Lab Hem.* 2018;40(Suppl.1):30-3.
3. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):511-20.
4. Leent MWJ van, Stevanović J, Jansman FG, Beinema MJ, Brouwers JRB, Postma MJ. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared to Vitamin-K Antagonists for the Treatment of Deep Venous Thrombosis in the Netherlands Using Real-World Data. *PLoS ONE* 2015;10(8):e0135054.
5. Patel SI, Cherington C, Scherber R. Assessment of patient adherence to direct oral anticoagulants versus warfarin therapy. *J Am Osteopath Assoc.* 2017;117:7-15.
6. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther.* 2017 Jul;39(7):1456-78.e36.
7. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017 Sep;48(9):2494-503.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.pil-nascholing.nl.

Financiële banden: de auteurs hebben geen financiële banden die betrekking hebben op dit onderwerp.

Eindtoets

- 1 Welke factor remmen DOAC's direct?
 - factor IIa
 - factor Xa
 - a factor IIa
 - b factor Xa
 - c beide antwoorden zijn juist
 - d beide antwoorden zijn juist
- 2 Voor welke indicatie zijn de DOAC's niet geschikt?
 - a atriumfibrilleren
 - b diepveneuze trombose
 - c mechanische hartkleppen
 - d longembolie
- 3 Voor welk antistollingsmiddel is geen antidotum beschikbaar?
 - a acenocoumarol
 - b apixaban
 - c dabigatran
 - d warfarine
- 4 Wat geldt bij atriumfibrilleren?

Stelling 1. De DOAC's en de VKA's zijn vergelijkbaar in effectiviteit (voorkomen van stolselvorming).

Stelling 2. De DOAC's en VKA's zijn even veilig (voorkomen van bloedingen, met name hersenbloedingen)

 - a alleen stelling 1 is juist
 - b alleen stelling 2 is juist
 - c beide stellingen zijn juist
 - d beide stellingen zijn onjuist
- 5 Welke DOAC is het meest afhankelijk van de renale klaring?
 - a dabigatran
 - b rivaroxaban
 - c edoxaban
 - d apixaban