

KORT NIEUWS

MOET HET GEBRUIK VAN DE NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA TOCH GEMONITORD WORDEN ZOALS BIJ DE VITAMINE K-ANTAGONISTEN?

De klassieke anticoagulerende behandeling bestaat uit het gebruik van vitamine K-antagonisten, waarvan warfarine het best bestudeerd is. Behoudens uitzonderingen wordt doorgaans gestreefd naar een therapeutische INR-waarde tussen 2 en 3. Hiervoor is geregeld controle van deze INR-waarde noodzakelijk. Anderzijds is, volgens de wetenschappelijke bijsluiters, een aanpassing van de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie meestal niet nodig.

Momenteel zijn in België 3 nieuwe orale anticoagulantia (NOA), dit wil zeggen geen vitamine K-antagonisten, beschikbaar: de trombine-inhibitor dabigatran (Pradaxa®) en twee factor Xa-inhibitoren met name rivaroxaban (Xarelto®) en apixaban (Eliquis®). In de Geneesmiddelenbrief van september 2013 is uitgebreid ingegaan op deze middelen en hun indicaties. Als belangrijkste voordeel van deze NOA wordt de afwezigheid van de noodzaak van biologische monitoring aangehaald. Dit houdt onder andere ook in dat het zinloos is de INR te bepalen (een test die voor deze producten niet is geijkt) en ook dat het niet nodig is om de dosering aan te passen in functie van een meetbare anticoagulerende werking.

Een eerste kanttekening in verband met biologische monitoring kan al gemaakt worden op basis van de aanbeveling “bij alle patiënten voor aanvang de behandeling de nierfunctie controleren, en dit eveneens 1 maal per jaar bij personen ouder dan 75 jaar, en tevens bij elke vermoeden van vermindering van de nierfunctie, onafhankelijk van de leeftijd”. Deze aanbeveling geldt in het bijzonder voor dabigatran², een middel met geringe biodisponibiliteit (6,5%) en eliminatie die in hoofdzaak (80 tot 85%) via de nier geschiedt. De toevoeging “bij elke vermoeden van vermindering van de nierfunctie” krijgt een bijzondere betekenis bij hoogbejaarde patiënten, die vaak comorbiditeit vertonen en/of geneesmiddelen gebruiken die de nierfunctie kunnen verminderen (zoals ACE-inhibitoren, sartanen, diuretica, NSAID's, ...). Ze lopen tevens een groter risico van dehydratie door een verminderd dorstgevoel, in het bijzonder tijdens periodes van hoge temperaturen, diarree, enz.

Een tweede kanttekening i.v.m. deze minimale geneesmiddelenbewaking is van zeer recente datum. Er werd een heranalyse gepubliceerd van de gegevens uit de RE-LY studie over het gebruik van dabigatran bij voorkamerfibrillatie bij patiënten bij wie een bepaling van de dabigatran concentratie in het plasma gebeurde¹. Dit onderzoek toonde een omgekeerd verband aan tussen de plasmaconcentratie van dabigatran

en het optreden van CVA's. Significante covariabelen waren de leeftijd en een anamnese van CVA. Het risico op majeure bloeding bleek rechtstreeks verbonden met de plasmaconcentratie van dabigatran, met de leeftijd en met een bijkomende behandeling met aspirine en de aanwezigheid van diabetes. Voor eenzelfde dosering neemt de plasmaconcentratie van dabigatran toe met de leeftijd (67% meer bij personen ouder dan 75 jaar, t.o.v. patiënten jonger dan 65 jaar). Tevens is de plasmaconcentratie bij vrouwen ongeveer 30% hoger dan bij mannen.

De auteurs van deze studie komen tot het besluit dat de incidentie van ischemisch of hemorragisch CVA gelieerd is aan de plasmaconcentratie van dabigatran, waarbij de leeftijd de belangrijkste covariabele is. Sommige Belgische laboratoria hebben de mogelijkheid om de plasmaconcentratie van dabigatran te bepalen (bv. gebruikmakend van een geijkte gedilueerde trombinetijd). Is er mogelijkheid tot aanpassing van de dosering gegeven het feit dat er slechts twee doseringen (110 en 150 mg) beschikbaar zijn (behoudens orthopedische ingrepen)? Vergelijkbaar onderzoek dringt zich ook op voor de andere NOA³.

De claim dat er in tegenstelling tot bij gebruik van vitamine K-antagonisten geen controle noodzakelijk is bij gebruik van NOA's wordt twijfelachtig, waardoor de kosten/baten kloof groter wordt.

Referenties

1. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
2. Dabigatran : Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (BCFI) Geneesmiddelenbrief september 2013.
3. Dogne JM, Mullier F, Douxfils J, et al. Améliorer la balance bénéfico-risque des nouveaux anticoagulants oraux : Débat sur l'apport d'un monitoring biologique. Carte blanche.