



Trombosediensten kunnen fungeren als kenniscentrum en casemanager

# Nieuwe antistollingsmiddelen

prof. dr. J.R.B.J. Brouwers,  
klinisch farmacoloog, RuG  
Farmacie Groningen en Exper-  
tise Centrum voor Pharmaco-  
therapie bij ouderen, Utrecht

drs. G. Piersma-Wichers,  
internist en medisch directeur  
trombosedienst, Groningen

drs. U. de Jonge Baas,  
adviseur Instituut voor Verant-  
woord Medicijngebruik, Utrecht

drs. M. van Woerkom,  
programmamanager Instituut  
voor Verantwoord Medicijn-  
gebruik, Utrecht

Correspondentieadres:  
u.jongebaas@medicijngebruik.nl  
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling  
gemeld.

Recentelijk zijn nieuwe, orale anticoagulantia ontwikkeld, die waarschijnlijk nog dit jaar worden geregistreerd voor boezemfibrilleren en behandeling van veneuze trombo-embolie. Monitoring hoeft straks niet meer, bezoeken aan de trombosedienst worden overbodig. Dat is althans de bedoeling. Maar een kritische vooruitblik is op zijn plaats.

**N**a de introductie van vitamine-K-antagonisten (VKA's) ofwel cumarines, vijftig jaar geleden, zijn er onlangs nieuwe, breed toepasbare, orale antistollingsmiddelen ontwikkeld, die inmiddels beschikbaar zijn voor tromboseprofyaxe bij electieve heup- en knieoperaties. Het zijn de trombineremmer dabigatran (Pradaxa) en de factor Xa-remmer rivaroxaban en mogelijk op termijn ook apixaban voor de indicatie boezemfibrilleren. De naderende registratie van deze middelen zal de trombosezorg in een

nieuwe fase brengen. Niet langer is het nodig het stollingsniveau te monitoren, waardoor de patiënt het prikken en de bezoeken van en naar de trombosedienst bespaard blijven, zo luidt de verwachting.

Er zijn echter nog de nodige vragen te beantwoorden voor een brede inzet van de nieuwe generatie antistollingsmiddelen verantwoord is. Dit blijkt uit de resultaten van een werkconferentie in december vorig jaar over de verwachte effecten van deze nieuwe middelen. De conferentie was georganiseerd door het In-

In Nederland worden patiënten die vitamine-K-antagonisten krijgen, regelmatig gecontroleerd.

beeld: Corbis

stituut voor Verantwoord Medicijngebruik en werd bezocht door deskundige specialisten, betrokken bij antistollingszorg, uit de cardiologie, interne geneeskunde, hematologie, klinische farmacologie, ouderengeneeskunde en trombosediensten.

### Geen overtuigende voorkeur

Nederland heeft als een van de weinige landen in de wereld een dicht netwerk van trombosediensten waar deskundige artsen en andere zorgverleners waken over patiënten die met orale vitamine-K-antagonisten (VKA's, cumarinderivaten) worden behandeld. In Nederland worden patiënten die VKA's krijgen goed begeleid, en de trombosedienst controleert hun INR-waarden en past waar nodig de doseringen aan. Dit leidt ertoe dat circa 70 tot 80 procent van de INR-waarden bij deze patiënten binnen de INR-streefwaarden ligt.

Zo'n 30 procent van alle ziekenhuisopnames die geneesmiddelgerelateerd zijn, is te wijten aan bloedingscomplicaties door VKA's, trombo-cytenaggregatieremmers, NSAID's en SSRI's, alleen of in combinaties. Maar soms ook een gevolg van geneesmiddelinteracties waarop meestal wel signalering maar in de praktijk geen actie is ondernomen. Het aandeel van (ernstige) bloedingen door VKA's is ongeveer 6 procent van de geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames.

De farmaceutische industrie heeft jarenlang veel geld geïnvesteerd in de ontwikkeling van nieuwe orale antistollingsmiddelen. Rivarox-

aban en dabigatran zijn inmiddels geregistreerd voor tromboseprofylaxe van veneuze trombose na electieve heup- en knie-  
vervangende operaties. Op dit moment worden voor deze profylaxe in Neder-

land vooral laag-moleculairgewicht heparines (LMWH) en het synthetisch pentasaccharide fondaparinux (Arixtra) gebruikt. Beide middelen moeten subcutaan worden toegediend (ook in de verlengde profylaxe thuis) wat veel zorgkosten met zich meebrengt en daarnaast patiëntonvriendelijker is dan een tabletje dat de patiënt zelf kan innemen.<sup>1</sup>

Voor de indicatie boezemfibrilleren liggen de kaarten anders. Uit de eerste vergelijkende studies met dabigatran blijkt dat er nog geen overtuigende voorkeur kan worden uitgesproken boven de behandeling met warfarine.<sup>2</sup> Verder lijkt dabigatran bij een deel van de patiënten tot maagklachten te leiden. Van riva-

roxaban zijn tot nu toe nog geen vergelijkende studies gepubliceerd bij boezemfibrilleren of behandeling van veneuze trombo-embolie. De resultaten van een aantal andere grote dubbel-blinde trials worden naar verwachting in 2010 gepubliceerd. De registratie en daarmee verdere introductie van de nieuwe antistollingsmiddelen voor indicaties zoals boezemfibrilleren, secundaire preventie bij acute coronaire syndromen en de behandeling van diepe veneuze trombose lijken daardoor binnen afzienbare tijd te kunnen plaatsvinden. De farmaceutische industrie zet hier in haar marketing al zwaar op in.

### Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerking van elke vorm van antistollingsbehandeling is het optreden van bloedingen. De bloedingsrisico's van VKA's zijn bij oudere patiënten een factor vier hoger dan bij jongere patiënten en hangen vooral samen met te hoge INR-waarden.<sup>3</sup> Het kunnen traceren van relatieve overdosering en het kunnen couperen van de antistolling is dan ook zeer belangrijk. Voor de nieuwe middelen is (nog) geen antidotum aanwezig, in tegenstelling tot de behandeling met VKA's. Over bijwerkingen na langdurig gebruik zijn nog geen uitspraken mogelijk.

In vergelijking met VKA's hebben de twee nieuwe middelen weinig interacties met andere medicijnen. Het gelijktijdig gebruik met azol-antimycotica zoals ketoconazol wordt afgeraden bij rivaroxaban. Sterke CYP3A4 inductoren zoals carbamazepine kunnen de werking van rivaroxaban mogelijk verlagen. Gelijktijdig gebruik van verapamil, amiodaron en claritromycine kan bij dabigatran juist leiden tot versterkte werking van het antistollingsmiddel.<sup>4</sup> Bij ernstige lever- of nierinsufficiënties zijn de nieuwe middelen gecontra-indiceerd. Nog onvoldoende informatie is beschikbaar over het gebruik door zeer lichte (<50 kg) en zeer zware patiënten (>110 kg), over het gebruik bij zwangere en kinderen en gebruik tijdens lactatie. Over de oudere kwetsbare patiënt (>75 jaar), bij wie atriumfibrilleren veel voorkomt, zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar.

### Metingen

Volgens de fabrikanten is monitoren of meten niet nodig – de middelen hebben een vrij voorspelbare en stabiele farmacokinetiek en er zouden geen bijzondere redenen zijn om de doses aan te passen. Voor bijzondere omstandigheden zoals patiënten met nierinsufficiëntie of gebruik van andere geneesmiddelen die mogelijk

***De twee nieuwe middelen hebben weinig interacties met andere medicijnen***

interacteren, worden protocollen ontwikkeld ter aanpassing van de dosering.

Artsen blijken echter toch te hechten aan metingen in geval van problemen, zoals een acute bloeding, om vast te stellen of er bijvoorbeeld sprake is van overdosering. Bij middelen die niet worden gemonitord is het altijd de vraag hoe we kunnen nagaan of en hoe patiënten de middelen innemen. Therapietrouw is ook bij deze middelen dus een belangrijk onderwerp. Naast dosiscontrole en monitoring van

therapietrouw zou het ook mogelijk moeten zijn de dosering individueel aan te passen.<sup>5</sup> In de huidige antistollingsbehandeling met VKA's zijn deze zaken vanwege de regelmatige

INR-bepaling door de trombosedienst goed geregeld. Voorts zijn er ontwikkelingen om de dosering van VKA's verder te verbeteren door het vooraf meten van het genetische polymorfisme van CYP2C9 en VKORC1.<sup>6</sup> Beschikbaarheid van de genetische informatie is ook van belang om bepaalde geneesmiddelinteracties met VKA's te kunnen voorspellen.<sup>7</sup> 'Meten=weten' luidt het nog steeds behartenswaardige adagium en doet de vraag rijzen: waarom met minder genoegen nemen?

#### Voorschriften

Tot 1 januari 2010 werden dabigatran en rivaroxaban normaal vergoed. Op dit moment

is de vergoeding beperkt tot de geregistreerde indicaties electieve heup- en knieoperatie. De voorschrijver is verplicht een artsverklaring in te vullen om via een machtiging de voorschriften voor vergoeding in aanmerking te laten komen met als doel *off-label*-gebruik tegen te gaan. Een korte steekproef tijdens de werkconferentie liet zien dat de middelen op dit moment weliswaar nog maar sporadisch worden voorgeschreven aan hartpatiënten, maar dan wel aan probleempatiënten, die in de grote trials juist geëxcludeerd worden. Deze praktijk is met het plaatsen van de nieuwe middelen op lijst 2 per 1 januari 2010 niet meer mogelijk. Sommige patiënten vragen hun arts om de nieuwe middelen, omdat prikken door de trombosedienst dan niet meer nodig is. Die vraag is ontstaan door de publiciteit na het verschijnen van de RELY-studie en de RE-COVER-studie (respectievelijk ook wel met Barcelona- en Einstein-studie aangeduid) en de media-aandacht die het daarna kreeg.<sup>2</sup> <sup>8</sup> Onduidelijk is in hoeverre voorschrijvende artsen vooronderzoek doen, welke afspraken worden gemaakt met patiënten en behandelend artsen om onder andere de terapietrouw te monitoren en de werking en bijwerkingen van de medicatie te bewaken en registreren. Ketenafspraken tussen voorschrijvers, collega-artsen, trombosediensten en apothekers, of initiatieven daartoe, zijn niet bekend. Ten slotte is het onduidelijk of naast de huidige voorschrijvende specialisten (cardiologen, internisten, neurologen, hematologen) ook huisartsen de antistollingsbehandeling vaker zullen gaan initiëren. Gezien de claim van de industrie dat monitoring overbodig is, ligt dat vanwege de laagdrempeligheid voor de hand.

#### Toepassing en kosten

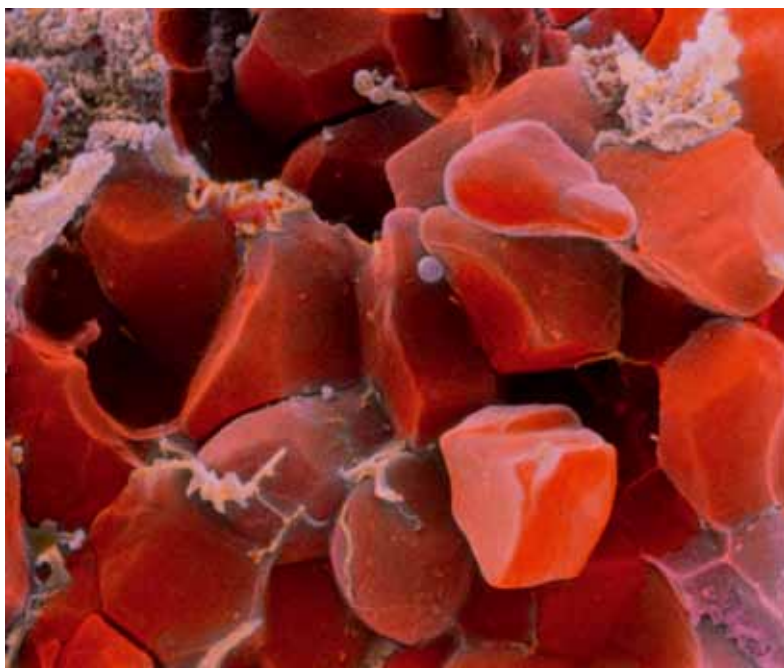
Vooralsnog lijkt de toepassing van dabigatran en rivaroxaban een aanwinst te zijn voor kortdurend (2-6 weken) profylactisch gebruik bij patiënten die een electieve heup- of knievervangende operatie hebben ondergaan. Immers de toepassing van LMWH of fondaparinux vereist het subcutaan toedienen van deze medicatie. Het dagelijks prikken wordt door veel patiënten als hinderlijk ervaren.<sup>1</sup>

Op basis van de huidige prijzen zou het op grote schaal voorschrijven van de nieuwe middelen bij cardiologische indicaties een grote aanslag zijn op het geneesmiddelenbudget. Bijvoorbeeld: 300 milligram dabigatran per dag betekent 3500 euro per patiënt per jaar. Dit is voor de doelgroep van circa 300.000 patiënten

## Therapietrouw is ook bij de nieuwe middelen erg belangrijk

Extreme vergroting van een bloedstolsel in een bloedvat.

beeld: ANP



## SAMENVATTING

- Nieuwe antistollingsmiddelen zoals dabigatran en rivaroxaban vereisen, in tegenstelling tot vitamine-K-antagonisten, geen laboratoriumcontrole.
- Toepassing ervan lijkt aantrekkelijk voor de postoperatieve profylaxe bij heup- en kniechirurgie.
- Toepassing op grote schaal voor atriumfibrilleren en andere indicaties zal enorme kostenstijgingen voor geneesmiddelen met zich meebrengen en is pas verantwoord op basis van goede kosteneffectiviteitsstudies.
- Vooralsnog is de organisatie van de trombose-diensten in Nederland een kwaliteitsgarantie voor patiënten die orale antistollingsmiddelen van het type vitamine-K-antagonisten gebruiken.




De literatuurlijst vindt u onder dit artikel op onze website [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl).

een totale kostenpost van 1 miljard, ofwel 20 procent van het landelijke geneesmiddelenbudget. Ter vergelijking: de jaarlijkse kosten van de huidige behandeling inclusief de dienstverlening van de trombosediensten bedragen ongeveer 250 euro per patiënt.<sup>9</sup> Ook al gaan de prijzen naar verwachting na registratie – en dus vergoeding – voor de indicatie atriumfibrilleren naar beneden, dan nog gaat het hier om een sterke stijging van de gezondheidszorgkosten. Farmaco-economische analyses voor de verschillende indicaties zijn noodzakelijk om de kosteneffectiviteit van de nieuwe behandelingen vast te stellen.

### Begeleide introductie

Een waarschuwing tot slot. De introductie van de nieuwe middelen gaat gepaard met veel onduidelijkheden en mogelijk grote consequenties voor kwaliteit, veiligheid en doelmatigheid. Een overhaaste introductie kan daarom grote gevolgen hebben, ook voor de beschikbaarheid van de middelen zelf. De Vioxx-affaire heeft geleerd dat berichtgeving over bijwerkingen kan leiden tot vroegtijdig verdwijnen van een middel dat intrinsiek veilig is voor de maag, maar door onjuiste toepassing bij hartpatiënten (waar andere NSAID's ook niet toegepast moeten worden) schadelijk bleek. Het is daarom wenselijk de nieuwe antistollingsmiddelen geleidelijk te introduceren, tijdens de introductie effectiviteit en bijwerkingen te monitoren en zo mogelijk te spiegelen aan de vitamine-K-antagonisten in de dagelijkse Nederlandse praktijk. Door het versterken van ketensamenwerking tussen voorschrijvers, (mee)behandelend artsen, apothekers en trombosediensten kunnen afspraken worden gemaakt om genoemde

potentiële nadelige effecten op kwaliteit, veiligheid en doelmatigheid te voorkomen. Het monitoren en registreren van werking en bijwerkingen kan een veilige introductie van de nieuwe middelen bewaken. Regionale en landelijke verzameling en analyse van gegevens kunnen de werking en mogelijke bijwerkingen in kaart brengen en openbaar maken. Samenwerking tussen Lareb (met het Lareb Intensive Monitoringssysteem), SFK, het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik, en Ephor (Expertise Centrum Pharmacotherapie bij Ouderen) in een dergelijk monitoringstraject is in onderzoek. Het is mogelijk de farmaceutische industrie hierin ook een positie te geven. Regionale initiatieven, leidend tot afspraken over het uitwisselen en registreren van informatie hierover in de keten trombosezorg, zijn wenselijk en in sommige regio's al in gang gezet. Om te zien hoe de middelen zich in de praktijk gedragen, wat de invloed is van de introductie op de (keten)zorg voor de patiënten, zouden bestaande trombosediensten kunnen fungeren als kenniscentrum en casemanager. Vanwege hun goede logistieke apparaat en hun ervaring met patiëntenbegeleiding zijn zij geschikt voor deze rol. Na de uitbreiding van de registratie van de nieuwe antistollingsmiddelen zou het goed zijn om bovenstaande initiatieven te gebruiken om de introductie van deze middelen te begeleiden.

Ondanks de kritische kanttekeningen die te plaatsen zijn bij gebruik van de nieuwe orale antistollingsmiddelen, kunnen deze wel degelijk een waardevolle aanwinst zijn. Maar dan moeten de kwaliteit, patiëntveiligheid en doelmatigheid van antistollingszorg wel bewaakt en geborgd worden. 

# praktijkperikel

## Protocollaire geneeskunde

Een vitale 71-jarige dame komt met haar fiets in de tramrails en maakt een flinke val. De ambulance komt en de broeders vinden het nodig haar in het ziekenhuis te laten beoordelen.

Na onderzoek hoort ze: 'Het valt gelukkig mee. Behalve wat kneuzingen en een lichte hersenschudding zijn er verder geen

afwijkingen. Gaat u rustig slapen; u moet de eerste nacht wel ieder kwartier de wekker laten afgaan.'

Het protocol is keurig gevolgd, maar helaas stond daar niet in, wat deze alleenwonende (!) dame zou moeten doen als ze niet meer op de wekker zou reageren.

Patiënte zelf was na de val wat suffig en vergat dit te vragen.

## Referenties

1. Boersma C, Broer ACM, Kappelhof BS, Brouwers JRGB, van Roon EN, Postma MJ. Problemen bij de subcutane toediening van laag moleculaire gewichtsheparines na totale heup- knieervangende operaties. Pharm Weekblad (Wet Platvorm) 2010;4:20-5.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrium fibrillation. NEJM 2009;361:1139-51.
3. Torn M, Bollen WLEM, van der Meer FJM, van der Wal EE, Rosendaal FR. Risk of oral anticoagulant therapy with increasing age. Arch Intern Med 2005;165:1527-32.
4. Geneesmiddelenbulletin 2008; 42:120-121
5. Cate ten H. Anticoagulantia in vaste dosis. Haken en ogen. Ned Tijdschr Geneesk 2009;153:A325.
6. Beinema M, Brouwers JRGB, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. Thromb Haemostasis 2008;100:1052-7.
7. Beinema M, de Jong PH, Salden HJM, van Wijnen M, van der Meer J, Brouwers JRGB. The influence of NSAIDs on coumarin sensitivity in patients with CYP2C9 polymorphism after total hip replacement. Mol Diagn Ther 2007;11:123-8.
8. Buller HR, Once daily oral rivaroxaban versus placebo in long term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism, the EINSTEIN extension Study (On line Abstract 51th ASH Annual Meeting New Orleans, December 5-8, 2009 USA).
9. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl) zie rivaroxaban CFH rapport 09/03) en dabigatran CFH rapport 08/16.