

Cumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig

Maureen van den Donk, Jip de Jong, Geert-Jan Geersing, Tjerk Wiersma

ACHTERGROND

In Nederland zijn sinds enige jaren directe orale anticoagulantia op de markt (DOAC's, ook wel nieuwe of 'niet-vitamine K-antagonist orale anticoagulantia' (NOAC's) genoemd). Deze middelen worden onder andere gebruikt ter preventie van trombo-embolische gebeurtenissen bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (boezemfibrilleren zonder mechanische kunstklep of mitralisstenose) en voor de behandeling van veneuze trombo-embolie.

Nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) werden enkele jaren geleden in Nederland omgedoopt tot 'directe orale anticoagulantia' (DOAC's), onder andere omdat het nieuwe er wel van af was. In de internationale literatuur wordt evenwel nog steeds van NOAC's gesproken, hetgeen inmiddels staat voor 'niet-vitamine K-antagonist orale anticoagulantia'.

De NHG-Standaard *Atriumfibrilleren*, die in 2013 is herzien, geeft de voorkeur aan cumarinederivaten bij patiënten met atriumfibrilleren die een indicatie voor antistolling hebben. De reden hiervoor is dat met cumarinederivaten jarenlange ervaring is opgedaan, terwijl er op dat moment nog geen gegevens beschikbaar waren over de effectiviteit en veiligheid van DOAC's bij grote patiëntengroepen en op de lange termijn. Verder bestonden er zorgen over het gebruik van DOAC's door oudere patiënten met multipale comorbiditeit. Deze groep patiënten, van wie de huisarts vaak hoofdbehandelaar is, zijn ondervertegenwoordigd in de DOAC-RCT's. De NHG-Standaard Diepe veneuze trombo-

se en longembolie (herzien in 2015) sluit hierbij aan en adviseert behandeling van diepe veneuze trombose met kortdurend laagmoleculgewichtheparine-injecties (LMWH) en cumarinederivaten gedurende drie of zes maanden. De behandeladviezen in deze standaard betreffen voornamelijk patiënten met een eerste episode van een diepe veneuze trombose.

Inmiddels worden DOAC's in de tweede lijn op grote schaal voorgeschreven. Dit leidt tot veel vragen van huisartsen over de mening van het NHG hierover en tot onduidelijkheid over de rol van de huisarts bij het continueren en eventueel initiëren van de DOAC's. Ook zijn er inmiddels nieuwe onderzoeken verschenen, met name cohortonderzoeken naar de effectiviteit en veiligheid van DOAC's bij atriumfibrilleren. Een en ander vormde reden de positie van de DOAC's als geneesmiddelgroep ten opzichte van cumarinederivaten opnieuw te beoordelen. Dit standpunt gaat niet gedetailleerd in op de keus tussen DOAC's onderling en geeft geen welomschreven doseeradviezen. Dit standpunt bevat ook geen advies over de invulling van de noodzakelijke taakdelegatie tussen de partners in de antistollingsketen (huisarts, cardioloog, internist, apotheker, thuiszorg, trombosedienst, et cetera). Deze punten zullen nader uitgewerkt worden bij de herziening van de respectievelijke NHG-Standaarden.

SAMENVATTING ONDERZOEKSGEGEVENS

Het NHG heeft een literatuursearch gedaan naar de effecten en bijwerkingen van DOAC's in vergelijking met cumarinederivaten bij patiënten met atriumfibrilleren en bij patiënten met diepe veneuze trombose. Hieronder staat een samenvatting van de resultaten. Een uitgebreide beschrijving van de methoden en resultaten vindt u in de bijlagen 1 en 2.

Atriumfibrilleren

Resultaten literatuursearch. De search leidde tot twee Cochrane-reviews over directe trombineremmers (dabigatran) [Salazar 2014] en factor Xa-remmers (apixa-

ban, edoxaban, rivaroxaban) [Bruins Slot 2013], en een netwerkmeta-analyse waarin onderzoeken naar orale anti-trombotica ter preventie van beroerte bij patiënten met atriumfibrilleren van 65 jaar en ouder zijn geïncludeerd [Lin 2015]. We gebruiken hier de resultaten van de netwerkmeta-analyse omdat daarin de bevindingen uit 25 RCT's en de resultaten van 24 cohortonderzoeken zijn betrokken. De meeste daarvan vergeleken warfarine met een DOAC. De resultaten zijn in de bijlagen samengevat. Daarbij is vooral gekeken naar bewijs voor non-inferioriteit van de DOAC's, waarbij een conservatieve non-inferioriteitsmarge van 10% wordt gehanteerd. Deze marge is strenger dan de registratieautoriteiten doorgaans eisen, en ook strenger dan gehanteerd in de oorspronkelijke RCT's. De op zichzelf arbitraire marge is op klinische gronden vastgesteld, gegeven het feit dat een beperkt verlies van effectiviteit op het primaire eindpunt van trombotische complicaties (ten opzichte van cumarinederivaten) acceptabel is in het licht van andere bijkomende voordelen voor de patiënt, zoals een mogelijk gunstiger bloedingprofiel, minder interacties en het vervallen van INR-controles.

Kwaliteit van bewijs. De RCT's waren van goede kwaliteit, maar kwaliteit van bewijs uit de RCT's voor de verschillende uitkomstmaten is overwegend matig, soms laag, vooral omdat is afgewaardeerd omdat de onderzoeksgroepen niet geheel representatief zijn voor de patiëntenpopulatie met een indicatie voor antistolling in de huisartsenpraktijk; ze hadden gemiddeld minder comorbiditeit. Dit laatste is verdisconteerd door een meer terughoudend beleid te formuleren voor deze specifieke subgroepen. Daarnaast is soms afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid. Er is niet afgewaardeerd vanwege het feit dat de meeste onderzoeken DOAC's vergelijken met warfarine, omdat de mate van ontstolling bij cumarinederivaten steeds gecontroleerd is met bepaling van de *international normalized ratio* (INR). Evenmin is afgewaardeerd voor het feit dat het meeste onderzoek verricht is in landen zonder trombosedienst, omdat er onvol-

NHG, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht; dr. M. van den Donk, wetenschappelijk onderzoeker; dr. J. de Jong, wetenschappelijk onderzoeker; dr. Tj. Wiersma, huisarts en wetenschappelijk onderzoeker. UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, afdeling Klinische epidemiologie en afdeling Huisartsgeneeskunde, Utrecht; dr. G.J. Geersing, huisarts en onderzoeker • Correspondentie: m.vandendonk@nhg.org.

Het Julius Centrum ontvangt financiering van Boehringer Ingelheim en Bayer voor onderzoek waarbij G.J. Geersing betrokken is. Boehringer Ingelheim en Bayer zijn beide fabrikant van een NOAC (respectievelijk dabigatran en rivaroxaban). Het Julius Centrum ontvangt ook financiering van Stichting Achmea Gezondheidszorg voor onderzoek naar ketenzorg bij atriumfibrillatie. Verder ontvangt het Julius Centrum subsidies via ZonMw. G.J. Geersing ontvangt een persoonlijke Veni-beurs van ZonMw naar optimale diagnostiek bij longembolie bij ouderen.

doende aanwijzingen zijn dat de *time in therapeutic range* (TTR) in Nederland hoger is dan in andere landen of dat een hogere TTR bij gebruik van cumarinederivaten de gelijkwaardige effectiviteit van DOAC's doet verdwijnen. Wel verdween bij een hoge TTR het verschil in intracraniale bloedingen [Wallentin 2010].

Effectiviteit. Uit de RCT's blijkt dat DOAC's niet inferieur zijn aan warfarine wat betreft het voorkómen van beroertes en systemische embolieën, evenals het voorkómen van sterfte aan alle oorzaken. Alleen voor rivaroxaban, apixaban en edoxaban kan inferioriteit niet geheel worden uitgesloten voor de uitkomstmaat ischemische beroerte. De gegevens uit de cohortonderzoeken zijn hier in hoge mate mee in overeenstemming. Subgroepanalyses naar leeftijd laten geen grote verschillen in effectiviteit zien tussen de leeftijdsgroepen 65 tot 75 en 75 tot 85 jaar.

Veiligheid. Wat betreft het optreden van ernstige bloedingen zijn dabigatran, apixaban en edoxaban in de RCT's niet inferieur aan warfarine; voor rivaroxaban kan dit niet worden uitgesloten. Intracraniale bloedingen komen in de RCT's minder voor bij alle DOAC's dan bij warfarine. De gegevens omtrent het optreden van gastro-intestinale bloedingen en myocardinfarcten zijn minder duidelijk: de brede betrouwbaarheidsintervallen door lage aantallen leiden tot uiteenlopende resultaten tussen DOAC's onderling. De gegevens uit de cohortonderzoeken over het optreden van bijwerkingen, voor zover beschikbaar, zijn hiermee overwegend in overeenstemming. Wel laten subgroepanalyses naar leeftijd omtrent de bijwerkingen verschillen zien: bij de oudste ouderen (75 tot 85 jaar) leiden DOAC's, in vergelijking met warfarine mogelijk vaker tot ernstige bloedingen, met name gastro-intestinale bloedingen. Intracraniale bloedingen deden zich overigens ook bij de oudste ouderen minder vaak voor bij gebruik van dabigatran, apixaban en edoxaban dan bij warfarine.

Conclusie atriumfibrilleren. Het is vrij zeker dat DOAC's even effectief zijn als cumarinederivaten in het voorkomen van trombo-embolische gebeurtenissen en

sterfte bij patiënten met atriumfibrilleren. Voor patiënten tot 75 jaar zonder veel comorbiditeit zijn geen aanwijzingen voor het optreden van extra bijwerkingen bij gebruik van DOAC's terwijl de middelen leiden tot minder intracraniale bloedingen. Uit cohortonderzoek blijkt dat voor patiënten van 75 jaar en ouder bij gebruik van dabigatran en rivaroxaban enige zorg gerechtvaardigd blijft over het extra optreden van gastro-intestinale bloedingen.

Diepe veneuze trombose

Resultaten literatuursearch. De search leverde een Cochrane-review op waarin RCT's werden geïncludeerd die de effecten en bijwerkingen van DOAC's vergeleken met een ander antistollingsbeleid [Robertson 2015]. In deze review zijn de DOAC's onderscheiden in:

- Directe trombineremmers (ximelagatran – in Nederland niet op de markt) en dabigatran; drie RCT's met 7596 deelnemers).
- Factor Xa-remmers (rivaroxaban, apixaban en edoxaban; acht RCT's met 20.349 deelnemers).

Daarnaast werd een cohortonderzoek met 5142 deelnemers gevonden waarin rivaroxaban werd vergeleken met een cumarinederivaat [Ageno 2016]. De resultaten van de onderzoeken voor de uitkomstmaten recidief veneuze trombo-embolie, recidief diepe veneuze trombose, fatale en niet-fatale longembolie, sterfte (alle oorzaken) en majeure bloedingen zijn in de bijlagen samengevat. Bij de beschrijving van de bevindingen is ook hier gelet op non-inferioriteit, waarbij eveneens een conservatieve non-inferioriteitsmarge van 10% is aangehouden. De onderbouwing voor deze arbitraire marge is gelijk aan die bij AF.

Kwaliteit van bewijs. De RCT's waren van goede kwaliteit, maar de kwaliteit van bewijs varieert van matig tot laag voor de verschillende uitkomstmaten, wederom omdat is afgewaardeerd vanwege twijfel aan de representativiteit van de onderzoekspopulaties voor de huisartsenpraktijken en vanwege onnauwkeurigheid. Ook hier is niet afgewaardeerd vanwege het feit dat de DOAC's vergeleken zijn met warfarine of vanwege het

ontbreken van een trombosedienst in het land van onderzoek.

Effectiviteit. Uit de RCT's blijkt dat factor Xa-remmers niet inferieur zijn aan cumarinederivaten wat betreft de incidentie van recidief veneuze trombo-embolie en recidief diepe veneuze trombose; wat betreft de uitkomstmaat 'sterfte aan alle oorzaken' lijkt hetzelfde het geval, maar kan inferioriteit niet geheel worden uitgesloten. De resultaten voor het optreden van longembolieën laten – mede vanwege lage aantallen – geen duidelijke conclusies toe. Voor directe trombineremmers geldt dat voor alle uitkomstmaten inferioriteit niet kan worden uitgesloten. Gegevens uit het cohortonderzoek zijn hiermee in overeenstemming.

Veiligheid. Wat betreft bijwerkingen is gekeken naar het optreden van ernstige bloedingen. Vergeleken met cumarinederivaten lijken DOAC's niet inferieur en minder ernstige bloedingen te geven. Er is geen onderscheid gemaakt tussen verschillende soorten bloedingen. De gegevens uit het cohortonderzoek zijn hiermee in overeenstemming.

Conclusie diepe veneuze trombose. Het is aannemelijk dat factor Xa-remmers niet minder effectief zijn dan cumarinederivaten in het voorkomen van recidief veneuze trombo-embolie bij patiënten met diepe veneuze trombose. Directe trombineremmers zijn wat minder goed onderzocht en hierbij kan een geringere effectiviteit niet geheel worden uitgesloten. Gebruik van DOAC's resulteert niet in een vermeerderd optreden van ernstige bloedingen vergeleken met cumarinederivaten; ernstige bloedingen komen juist minder vaak voor bij DOAC's dan bij cumarinederivaten.

OVERWEGINGEN

Voor de indicatie niet-valvulair atriumfibrilleren is de gelijkwaardige effectiviteit van DOAC's ten opzichte van cumarinederivaten afdoende aangetoond. Voor de indicatie diepe veneuze trombose is dat in iets mindere mate het geval. Er zijn geen aanwijzingen dat gebruik van DOAC's gepaard gaat met meer bloedingen dan gebruik van cu-

Tabel Voor- en nadelen van cumarinederivaten en DOAC's

	Voordelen	Nadelen
Cumarinederivaten	Jarenlange ervaring met bewezen effectiviteit, ook bij ouderen en bij nierfalen. INR-controles helpen om therapietrouw te monitoren.	Veel interacties, waardoor instelling (soms) lastig kan zijn. Patiënt is afhankelijk van INR-controles.
DOAC	Even effectief als vitamine-K antagonisten bij voorkómen van trombotische events. Vaste dosering, waardoor INR-controles niet meer nodig zijn. Consistent beeld van minder hersenbloedingen dan bij gebruik van cumarinederivaten, ook in subgroepen.	Weinig bewijs bij kwetsbare ouderen. Therapietrouw lastiger te monitoren. Toename van maag/darmbloedingen bij ouderen ten opzichte van gebruik van cumarinederivaten.

marinederivaten, hoewel dit met name bij patiënten met de indicatie diepe veneuze trombose niet geheel kan worden uitgesloten vanwege de lage aantallen complicaties (en daardoor bredere betrouwbaarheidsintervallen) voor wat betreft een deel van de DOAC's en sommige bloedingscategorieën. Anderzijds is er geen reden te denken dat DOAC's bij patiënten met diepe veneuze trombose minder veilig zijn dan bij patiënten met atriumfibrilleren, ook omdat eerstgenoemde groep gemiddeld jonger is en een tijdelijke behandeling vaker volstaat. Geruststellend is ook dat de inmiddels voorhanden gegevens uit de cohortonderzoeken – met gebruik onder minder gecontroleerde omstandigheden – in dezelfde richting wijzen. Ten slotte zijn er duidelijke aanwijzingen dat DOAC-gebruik gepaard gaat met minder intracraniale bloedingen. Enige zorg blijft gerechtvaardigd over eventuele extra gastro-intestinale bloedingen bij 75-plussers. Het veelgehoorde bezwaar dat voor de meeste DOAC's (nog) geen antidotum beschikbaar is, is gezien bovenstaande gelijke resultaten in de behandelgroepen van ondergeschikt belang. Er is momenteel onvoldoende bewijs om een keus tussen de DOAC's onderling te rechtvaardigen.

Praktisch voordeel van DOAC-gebruik is de vaste dosering: titreren door periodieke bloedafname en bepaling van de INR door de trombose-dienst zijn niet nodig. Dat komt de patiëntvriendelijkheid en het gebruiksgemak ten goede. Dit zou kunnen bijdragen aan betere therapietrouw. Bovendien laat een vaste dosering zich op-

nemen in de baxter – wat overigens niet geldt voor dabigatran, dat om zijn werkzaamheid te behouden in de blisterverpakking moet blijven zitten. Anderzijds bestaat de kans dat INR-controles die noodzakelijk zijn bij gebruik van cumarinederivaten als zodanig bijdragen aan een betere therapietrouw, dan wel het eerder oppikken van onder- en overdosering door interacties met andere medicatie, veranderende farmacokinetiek bij het oplopen van de leeftijd, of optredende comorbiditeit (bijvoorbeeld infecties). Sowieso leidt het vervallen daarvan bij DOAC-gebruik ertoe dat de voorschrijvend arts de therapietrouw minder goed kan monitoren. Hierbij is ook van belang dat DOAC's vaker dan cumarinederivaten aanleiding geven tot gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid en/of diarree), waardoor patiënten soms stoppen met de medicatie. Uit de RCT's bleek ook dat patiënten die DOAC's gebruikten vaker stopten vanwege bijwerkingen dan degenen die warfarine gebruikten [Adam 2012].

Vergeleken met cumarinederivaten lijken DOAC's minder frequent problematische interacties aan te gaan met andere geneesmiddelen. Een kanttekening hierbij is dat DOAC's nog relatief kort op de markt zijn, waardoor wellicht nog niet alle interacties in kaart zijn gebracht. Bekende interacties zijn opgenomen in de G-standaard die de basis vormt van de gangbare medicatiebewakingssystemen.

Nadeel van DOAC's is hun hogere prijs in vergelijking met cumarinederivaten, waarbij de exacte prijs overigens onbekend is vanwege geheime prijsaf-

spraken. Dit verschil wordt slechts gedeeltelijk tenietgedaan door de (sterk uiteenlopende) kosten die bij een keus voor cumarinederivaten zijn gemoeid met inschakeling van de trombose-dienst. Een formele vergelijking op prijs zou ook gepaard moeten gaan met een volledige kosten-effectiviteitsanalyse, waarbij alle kosten en effecten worden gemodelleerd. Dit valt buiten het bestek van dit NHG-Standpunt.

AANBEVELINGEN

Op basis van de gegevens die voorhanden zijn over effectiviteit, veiligheid en gebruiksgemak is het NHG van mening dat DOAC's voortaan als *gelijkwaardig alternatief* voor cumarinederivaten kunnen worden beschouwd voor de meeste patiënten met de indicaties niet-valvulair atriumfibrilleren en diepe veneuze trombose. Terughoudendheid blijft gerechtvaardigd bij een verminderde nierfunctie en bij ouderen vanwege de kans op gastro-intestinale bloedingen, met name bij degenen met een dergelijke bloeding in de voorgeschiedenis. Deze terughoudendheid geldt ook voor patiënten met veel comorbiditeit en patiënten die veel andere medicatie gebruiken, omdat DOAC's bij hen minder goed onderzocht zijn.

De huisarts zal bij een nieuwe indicatie voor antistolling samen met de patiënt moeten beoordelen in welke mate de genoemde factoren redenen zijn om te kiezen voor een DOAC of voor een cumarinederivaat. In algemene zin laat de huisarts zich hier leiden door nierfunctieverlies en mate van kwetsbaarheid. Een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR onder de 30 ml/min) en/of kwetsbaarheid maken dat de balans kan doorslaan naar het gebruik van cumarinederivaten, gezien de lange ervaring die ook bij deze groepen patiënten is opgebouwd (zie [tabel]).

Een DOAC kan worden overwogen als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- De patiënt beschikt over een voldoende nierfunctie (eGFR bij voorkeur > 45 maar ten minste 30 ml/min). Deze wordt bij aanvang van de therapie gecontroleerd en daarna ten minste

jaarlijks. Bij een verslechterende nierfunctie zijn nierfunctiecontroles om de drie tot vier maanden noodzakelijk. Bij ieder herhalingsrecept controleert de huisarts of een voldoende recente bepaling van de nierfunctie beschikbaar is. Een nierfunctie van minder dan 50 ml/min is vaak reden voor dosisaanpassing (het eerst bij keus voor dabigatran). Bij een nierfunctie van minder dan 30 ml/min kan het voorschrijven van een DOAC beter worden overgelaten aan een specialist.

- De patiënt kent het belang van goede therapietrouw en beschikt over voldoende motivatie en cognitieve vermogens om de tabletten volgens voorschrift in te nemen, zo nodig ondersteund door een baxter of medicijndoos.
- De huisarts spreekt twee tot drie weken na de start van de medicatie een controleconsult af en informeert dan naar bijwerkingen en de therapietrouw. Als de therapietrouw bijvoorbeeld door bijwerkingen onvoldoende is, moet alsnog overzetting op een cumarinederivaat worden overwogen.

Overzetten op een DOAC van een patiënt die naar tevredenheid gebruiker is van een cumarinederivaat wordt overigens niet geadviseerd.

VERVOLGSTAPPEN

Volgens de huidige regelgeving worden DOAC's alleen vergoed als ze worden geïnitieerd door artsen in de tweede of derde lijn. Dit zou betekenen dat iedere patiënt met atriumfibrilleren of een diepe veneuze trombose verwezen zou moeten worden om een DOAC te krijgen. Het NHG acht dat onwenselijk en zal verzoeken deze regelgeving aan te passen. Het voorschrijven van een DOAC is niet ingewikkeld, en de indicaties en contra-indicaties zijn duidelijk. Met controle van de nierfunctie is reeds veel ervaring bij de huisarts. Door aanpassing van de regelgeving kan worden bespaard op onnodige verwijzingen, onnodig late terugverwijzingen en daarmee samengaande kosten.

Zoals vermeld spreken de NHG-Standaarden *Atriumfibrilleren* en *Diepe veneuze trombose en longembolie* nog een voorkeur uit voor cumarinederivaten. Het NHG gaat deze standaarden op dit punt bijstellen. Daarbij komt aandacht voor de details die van belang zijn bij het voorschrijven van de middelen, zoals factoren die kunnen worden meegewogen bij de keus tussen DOAC's onderling, doseeradviezen in relatie tot de nierfunctie, controles, eventuele samenwerking met de trombosediensten en adviezen over het gebruik van DOAC's bij bloedige ingrepen.

LITERATUUR

- Adam SS, McDuffie JR, Ortell TL, Williams Jr JW. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: A systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.
- Agno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): An international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol* 2016;3:e12-21.
- Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD008980.
- Lin L, Lim WS, Zhou HJ, Khoo AL, Tan KT, Chew AP, et al. Clinical and safety outcomes of oral anti-thrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:1103.e1-19.
- Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor XA inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD010956.
- Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD009893.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: An analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.

BIJLAGEN

Zie voor de bijlagen bij dit standpunt www.henw.org, rubriek Standpunt.