

# Vitamine K-antagonisten of directe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie en diepe veneuze trombose? De adviezen lopen uiteen

## Samenvatting

Recente publicaties bevestigen dat er slechts weinig verschil is tussen de vitamine K-antagonisten (VKA's) en de directe orale anticoagulantia (DOAC's) wat betreft hun doeltreffendheid, veiligheid en risico-batenverhouding. De vraag blijft hoe voor een bepaalde patiënt de keuze te maken tussen de twee klassen. De adviezen van gezaghebbende instanties zijn niet eenduidig.

Het BCFI is van oordeel dat, gezien de lange ervaring met de VKA's enerzijds, en de onmogelijkheid te monitoren, de onzekerheid omtrent eventuele antidota en de meerkost van de DOAC's anderzijds, de VKA's in de meerderheid van de gevallen de eerste keuze blijven, zeker bij langdurige behandeling bij oudere patiënten. Bij kortdurende behandeling, bv. in het kader van diepe veneuze trombose, kunnen praktische overwegingen spelen om eerder te kiezen voor een DOAC. Ook bij patiënten bij wie de INR moeilijk te regelen valt niettegenstaande een goede therapietrouw, of die de INR-controle te omslachtig vinden, kunnen DOAC's een alternatief zijn maar men moet bedacht zijn op het bestaan van nierinsufficiëntie, in het bijzonder voor dabigatran.

Gedurende vele jaren waren de vitamine K-antagonisten (VKA's, acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine) de klassieke keuze voor de preventieve antistollingsbehandeling bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF) en, naast heparine, bij diepe veneuze trombose (DVT). Sinds een aantal jaren beschikken we echter ook over orale anticoagulantia die geen vitamine K-antagonisten zijn (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban): ze worden aangeduid als DOAC's (directe orale anticoagulantia); de term NOAC's (nieuwe orale anticoagulantia) wordt meer en meer verlaten.

In de Folia werd reeds herhaaldelijk ingegaan op de plaats van deze DOAC's ten opzichte van VKA's zoals warfarine.

- In de [Folia van mei 2014](#) werd onder de titel "Antistollingsbehandeling bij voorkamerfibrillatie: vitamine K-antagonisten of nieuwe orale anticoagulantia" een aantal elementen in verband met doeltreffendheid en bloedingsrisico naar voor gebracht die kunnen helpen bij de keuze tussen deze twee klassen. Uit de samenvatting citeren we als volgt: "... Om deze redenen zijn we van oordeel dat de NOAC's niet systematisch de VKA's dienen te vervangen en het is niet wenselijk een behandeling met een VKA te vervangen indien deze doeltreffend is en goed verdragen wordt. De NOAC's kunnen echter in bepaalde situaties overwogen worden als alternatief van de VKA's, bijvoorbeeld bij patiënten bij wie de INR moeilijk binnen de

therapeutische waarden kan behouden worden ondanks een goede therapietrouw, of bij patiënten die de ongemakken van INR-controle moeilijk aanvaarden. Er zijn geen vergelijkende studies tussen de verschillende NOAC's." Verderop in deze tekst in de [Folia van mei 2014](#) staat ook dat algemeen gesproken, ten opzichte van de VKA, de DOAC's geassocieerd waren aan een geringer risico van hersenbloedingen maar een hoger risico van gastro-intestinale bloedingen.

- In de [Folia van januari 2015](#) werd in de rubriek "Nieuwigheden 2009: stand van zaken 5 jaar later" verder ingegaan op de plaats van dabigatran en rivaroxaban; de samenvatting luidde als volgt: "Het BCFI is van oordeel dat bij de trombo-embolische preventie in geval van orthopedische chirurgie en van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie, en bij de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolie, een heparine met laag moleculair gewicht en/of een vitamine K-antagonist de eerstekeuzebehandeling blijft en niet systematisch mag vervangen worden door de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's)."

Gezien het stijgend gebruik van de DOAC's, de nieuwe publicaties daaromtrent en de sterke promotionele druk, is het opportuun na te gaan in hoeverre bovenstaande positie van het BCFI in het licht van nieuwe evidentie gewijzigd dient te worden. Er zijn enkele nieuwe gerandomiseerde klinische studies, een aantal cohortstudies vooral rond bloedingsrisico, en meerdere meta-analyses van de oudere en de nieuwere klinische studies. Deze recente publicaties bevestigen dat er slechts kleine verschillen zijn tussen VKA's en DOAC's qua doeltreffendheid, bloedingsrisico en risico-batenverhouding. Ondertussen is er ook een antidotum voor dabigatran beschikbaar gekomen maar de precieze waarde ervan is onduidelijk [zie [Folia mei 2016](#)].

Een belangrijke vraag blijft hoe, gebaseerd op deze en vroegere publicaties, te kiezen tussen beide klassen: bij wie een VKA, bij wie een DOAC? In de laatste maanden hebben een aantal gezaghebbende bronnen zich uitgesproken omtrent de problematiek van deze keuze. Zich basierend op hetzelfde materiaal, komen ze echter tot verschillende conclusies.

### • Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg publiceerde op 9 januari 2017 het rapport "Antistolling en voorkamerfibrillatie" ([KCE Reports 279A](#)).

Volgens het KCE stellen zich drie problemen in verband met het gebruik van anticoagulantia bij VKF: (1) Sommige patiënten die met een antistollingsmiddel behandeld worden hebben er geen voordeel bij omdat het risico op een te vermijden beroerte ongeveer even hoog ligt als het risico op een hersenbloeding als gevolg van de behandeling. (2) Veel patiënten krijgen een (te) lage

DOAC dosis voorgeschreven waarvan we niet weten of deze doeltreffend is. (3) Doordat er bij DOAC's geen maandelijks bloedcontrole meer nodig is, kunnen de artsen niet nagaan of hun patiënten correct behandeld worden. Het KCE roept daarom op tot waakzaamheid: het is mogelijk dat een groot aantal patiënten die een DOAC nemen in realiteit niet afdoende beschermd is. Het KCE besluit dat de DOAC's een goede oplossing kunnen zijn voor patiënten die met VKA's geen stabiele bloedstolling kunnen bereiken, of voor wie regelmatige bloedafnames een probleem vormen. Voorwaarde is dan wel dat de artsen de gepaste doses voorschrijven en dat de patiënten ze op hun beurt dagelijks of tweemaal per dag nauwgezet innemen. Maar toch vraagt het KCE zich af of, op basis van deze toch wel beperkte voordelen, de extra 100 miljoen € die de DOACs jaarlijks aan onze ziekteverzekering kosten, wel goed besteed zijn.

#### • Geneesmiddelenbulletin

Het *Geneesmiddelenbulletin (GEBU)*, een onafhankelijk geneesmiddelenbulletin in Nederland, wijdde in [maart 2016](#) en [april 2016](#) uitgebreide bijdragen aan DOAC's. Er wordt gedetailleerd ingegaan op hun eigenschappen en op hun plaats bij VKF en bij DVT. De bijdragen eindigen met een rubriek "Plaatsbepaling" die de auteurs als volgt resumeren: "*Samengevat kan worden gesteld dat op basis van de hier besproken onderzoeken het is aangewezen de direct werkende anticoagulantia niet als eerstekeuzemiddel voor te schrijven en meer gegevens over de balans van werkzaamheid en bijwerkingen af te wachten. In elk geval dienen patiënten die stabiel zijn op cumarinederivaten niet te worden overgezet. De thans gepubliceerde onderzoeken rechtvaardigen geen vooraanstaande plek in de richtlijnen, zeker niet zolang onderzoek naar de veiligheid op langere termijn ontbreekt.*"

#### • Nederlands Huisartsengenootschap – standpunt anticoagulantia

Het *Nederlands Huisartsengenootschap (NHG)* publiceerde zijn standpunt hierover op 31 augustus 2016 onder de titel "[Cumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig](#)". Het woord "voortaan" slaat op het feit dat in de NHG-standaard van 2013 de voorkeur gegeven werd aan warfarine, en dit op basis van een aantal overwegingen die ook in de Folia van mei 2014 vermeld werden. In de rubriek "Aanbevelingen" staat nu bij de NHG "*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.*"

#### • ESC [European Society of Cardiology] Guidelines for the management of atrial fibrillation

Op 1 september 2016 werden deze richtlijnen gepubliceerd. In dit document, dat steunt op dezelfde gegevens als deze gebruikt door *GEBU* en *NHG*, wordt in de rubriek 16 "To do and not to do messages from the Guidelines" een duidelijke voorkeur uitgesproken voor de DOAC's: "*Wanneer orale anticoagulatie wordt gestart bij een patiënt met VKF die in aanmerking komt voor een niet-VKA (apixaban, dabigatran, edoxaban of rivaroxaban), wordt een DOAC verkozen boven een VKA.*" Deze richtlijnen handelen niet over diepe veneuze trombose.

#### • Antithrombotic Therapy for VTE [Venous Thrombo-Embolic] Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report (2016)

In deze richtlijn van *The American College of Chest Physicians* wordt ten opzichte van de vorige editie van deze richtlijn, in "Recommendation 2" voor DVT een voorkeur voor de DOAC's boven de VKA uitgesproken: "*Bij patiënten met DVT van het been of longembolie en zonder kanker, suggereren we als langetermijn (eerste 3 maanden) therapie dabigatran, rivaroxaban, apixaban, of edoxaban eerder dan een VKA.*"

#### Huidig standpunt van het BCFI

Op basis van vroegere en recente gegevens en commentaren, handhaaft het BCFI in grote lijnen zijn standpunt van 2014 in verband met VKF en DVT.

- Het BCFI blijft van oordeel dat de DOAC's niet systematisch de VKA's dienen te vervangen, en dat het niet wenselijk is een behandeling met een VKA te vervangen indien deze doeltreffend is en goed verdragen wordt.
- Bij een patiënt bij wie anticoagulantia gestart worden voor behandeling gedurende een lange periode, zoals in het kader van voorkamerfibrillatie, blijft het BCFI voorkeur hebben voor een VKA, zeker bij oudere patiënten die dikwijls een verminderde nierfunctie en comorbiditeit hebben.
- Bij kortdurende behandelingen, zoals bv. in het kader van diepe veneuze trombose, kunnen praktische overwegingen spelen om eerder te kiezen voor een DOAC.
- Bij patiënten bij wie de INR moeilijk te regelen valt niettegenstaande een goede therapietrouw, of die de INR-controle te omslachtig vinden, kunnen DOAC's eveneens een alternatief zijn voor VKA's.
- Ondanks de geruststellende gegevens inzake veiligheid met de DOAC's dient rekening te worden gehouden met een aantal nadelen: de onmogelijkheid om het effect van DOAC's te monitoren, de onzekerheid in verband met mogelijke antidota, en de geringere ervaring dan met de VKA's; daarnaast is er het verschil in kostprijs zoals door het KCE benadrukt.
- In klinische studies werd een geringer risico van hersenbloedingen gevonden met DOAC's ten opzichte

van VKA's. In absolute cijfers is de incidentie van hersenbloeding echter gering en in de studies ging het om geselecteerde patiënten; de gastro-intestinale bloedingen komen daarentegen meestal frequenter voor bij de DOAC's. Dit maakt het moeilijk om de beste keuze te vertalen naar een concrete patiënt in de dagelijkse praktijk.

- Het BCFI sluit zich aan bij de vaststelling van het KCE dat, althans bij VKF, een belangrijk deel van de Belgische patiënten een lagere DOAC dosis voorgeschreven krijgt dan degene waarvan de doeltreffendheid in de klinische studies aangetoond werd. Het is niet aangetoond dat deze lagere doses bij al deze patiënten even doeltreffend beschermen tegen beroerte als de VKA's. Een ander probleem is ook dat, bij gebrek aan bloedcontroles, de arts niet kan nagaan dat zijn patiënt een effectieve dosis krijgt. Het is dus mogelijk dat veel patiënten die een NOAC nemen eigenlijk niet afdoende beschermd zijn. Bovendien kan, door de manier waarop DOACs werken, elke (zelfs korte) onderbreking van de behandeling het risico op beroerte verhogen, wat niet het geval is bij VKA's. Bovendien zijn, zoals benadrukt in het KCE-rapport, de langetermijneffecten van de DOACs nog niet bekend, terwijl deze middelen bij VKF in principe voor de rest van het leven moeten worden ingenomen.
- Voor alle anticoagulantia dient men bedacht te zijn op een aantal risicosituaties, vooral hoge leeftijd, belangrijke comorbiditeit en antecedenten van bloeding, en voor de DOAC's in het bijzonder ook bestaan van nierinsufficiëntie (vooral voor dabigatran).

In onderstaande tabel, overgenomen uit het [NHG-](#)

[standpunt](#), worden de voordelen en de nadelen van de VKA's en de DOAC's naast elkaar geplaatst.

	Voordelen	Nadelen
VKA's	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jarenlange ervaring met bewezen effectiviteit, ook bij ouderen en bij nierfalen.</li> <li>- INR-controles helpen om therapietrouw te monitoren.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Veel interacties, waardoor het behoud van de INR binnen de therapeutische waarden (soms) lastig kan zijn.</li> <li>- Patiënt is afhankelijk van INR-controles.</li> </ul>
DOAC's	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Even effectief als VKA's bij voorkómen van trombotische events.</li> <li>- Vaste dosering, waardoor INR-controles niet meer nodig zijn.</li> <li>- Consistent beeld in de studies van minder hersenbloedingen dan bij gebruik van cumarinederivaten, ook in subgroepen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Weinig bewijs bij kwetsbare ouderen.</li> <li>- Therapietrouw lastiger te monitoren.</li> <li>- Toename van maag-darmbloedingen bij ouderen t.o.v. gebruik van VKA's.</li> </ul>

### Referenties

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Antistolling en voorkamerfibrillatie. [KCE Reports 279A](#)

Direct werkende orale anticoagulantia. Geneesmiddelenbulletin 2016; 50:28-34 en 41-50

NHG-Standpunt Anticoagulantia: Cumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig. Huisarts & Wetenschap 2016; 59:406-9

ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal 2016;37:2893-962

Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2016;149:315-52