

# Directe orale anticoagulantia (DOAC's): let op met de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

## Samenvatting

De directe orale anticoagulantia (DOAC's) worden vaak langdurig gebruikt voor de preventie van trombo-embolische events, onder andere bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. Gegevens afkomstig uit een Amerikaanse studie en van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) wijzen erop dat de in de praktijk gebruikte doses DOAC's niet zelden afwijken van de doses die in de SKP's worden aanbevolen of in de studies zijn geëvalueerd. De klinische gevolgen van deze afwijkende doses zijn niet gemakkelijk in te schatten. Een van de belangrijkste factoren waarmee men bij de bepaling van de dosis van de DOAC's rekening moet houden is de nierfunctie, vooral bij ouderen. In de praktijk is het echter niet eenvoudig om de nierfunctie op elk ogenblik correct in te schatten gezien de vele factoren die de nierfunctie kunnen wijzigen en de belangrijke individuele variaties [zie [Folia augustus 2010](#) en [december 2010](#)]. Het voorschrijven van een DOAC is dus niet zo eenvoudig als het lijkt.

Langdurige antitrombotische behandeling is aangewezen ter preventie van trombo-embolische events, onder andere bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie met hoog trombo-embolisch risico (d.w.z. met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score  $\geq 2$ , zie [Folia maart 2012](#)). De plaats van directe orale anticoagulantia (DOAC's) (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie werd besproken in de [Folia van mei 2014](#) en [januari 2017](#).

De DOAC's zijn, net als de vitamine K-antagonisten (VKA's), geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge, wat betekent dat het verschil tussen de therapeutische dosis en de toxische dosis gering is. Voor de DOAC's wordt in de SKP's een standaarddosis vermeld voor de preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie, en vermindering van de dosis wordt aanbevolen bij verminderde nierfunctie (zie hieronder). In de praktijk is het echter niet eenvoudig om de nierfunctie op elk ogenblik correct in te schatten, vooral bij ouderen, gezien de vele factoren die de nierfunctie kunnen wijzigen en de belangrijke individuele variaties [zie [Folia augustus 2010](#) en [december 2010](#)]. Andere factoren zoals gevorderde leeftijd (> 75 jaar), laag lichaamsgewicht, inname van bepaalde geneesmiddelen, of het vergeten innemen van één enkele dosis kunnen ook de doeltreffendheid van DOAC's beïnvloeden. Verder is het niet eenvoudig om de klinische gevolgen van een – soms tijdelijke – over- of onderdosering te beoordelen in termen van het inschatten van het risico van respectievelijk bloeding of trombo-

embolisch event.

De resultaten van een retrospectieve studie<sup>1</sup> op basis van administratieve gegevens van ongeveer 15.000 patiënten in de Verenigde Staten suggereren dat DOAC's vrij vaak worden gebruikt aan een voor de patiënt niet gepaste dosis als men de aanbevelingen van de SKP als basis neemt. In deze Amerikaanse studie ging het meestal om gevallen van overdosering (bv. bij patiënten met nierinsufficiëntie waarbij vermindering van de dosis vereist was) maar gevallen van onderdosering werden eveneens gemeld (bv. bij oudere patiënten zonder nieraantasting waarbij geen vermindering van de dosis vereist was). De auteurs stellen dat andere studies nodig zijn om beter te kunnen evalueren wat de dosis van de DOAC's zou moeten zijn, vooral bij patiënten met verminderde nierfunctie.

In België wees het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) in zijn rapport "Antistolling en voorkamerfibrillatie"<sup>2</sup> ook op het feit dat een aanzienlijk deel (43%) van de Belgische patiënten in de praktijk behandeld worden met een dosis DOAC's die lager is dan deze onderzocht in de klinische studies. Dit is een probleem omdat de arts bij gebrek aan de mogelijkheid van monitoring van het anticoagulerend effect van de DOAC's niet kan controleren of de patiënt een adequate dosis krijgt. Het is dus mogelijk dat bepaalde patiënten onder DOAC's niet voldoende beschermd zijn.

## Commentaar van het BCFI

Deze gegevens wijzen er nogmaals op dat het niet op regelmatige basis kunnen controleren van het anticoagulerend effect van de DOAC's, in tegenstelling tot VKA's, een nadeel is. Met de DOAC's kan men hooguit de dosering en specifieke aanbevelingen opvolgen die in de SKP vermeld zijn (zie hieronder), maar men weet niet precies wat het anticoagulerend effect is dat bekomen wordt bij een bepaalde patiënt. De moeilijkheid om de nierfunctie te volgen, met name bij oudere patiënten, is eveneens een probleem. Het BCFI blijft dan ook van mening dat VKA's in de meeste gevallen de eerste keuze blijven, zeker bij langdurige behandeling bij ouderen, behalve bij patiënten bij wie ondanks goede therapietrouw de INR moeilijk te stabiliseren is.

## Dosering en doseringsaanpassing van de DOAC's volgens de SKP's

De doseringen van DOAC's voor de preventie van trombo-embolische events in het kader van voorkamerfibrillatie, zoals vermeld in de SKP's, evenals de aanpassingen ervan, bv. bij nierinsufficiëntie, worden hieronder samengevat.

### Apixaban

- Trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie: 10 mg p.d. in 2 doses.
- Er is geen doseringsaanpassing nodig bij lichte en matige

nierinsufficiëntie.

- Vermindering van de dosis tot 5 mg p.d. in twee doses bij:
  - ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min);
  - serumcreatinine  $\geq$  1,5 mg/dl wanneer leeftijd  $\geq$  80 jaar of lichaamsgewicht  $\leq$  60 kg.

#### Dabigatran

- Trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie: 300 mg p.d. in 2 doses.
- Er is geen doseringsaanpassing nodig bij lichte en matige nierinsufficiëntie.
- Vermindering van de dosis tot 220 mg p.d. in 2 doses bij:
  - patiënten > 80 jaar;
  - patiënten gelijktijdig behandeld met verapamil;
  - patiënten met een hoog bloedingsrisico en een gering trombo-embolisch risico.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is een contra-indicatie.

#### Edoxaban

- Trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie : 60 mg p.d. in 1 dosis.
- Er is geen doseringsaanpassing nodig bij lichte nierinsufficiëntie.
- Vermindering van de dosis tot 30 mg p.d. in 1 dosis bij
  - matige tot ernstige nierinsufficiëntie;
  - lichaamsgewicht < 60 kg;
  - patiënten gelijktijdig behandeld met ciclosporine of erythromycine (potente inhibitoren van P-gp).

#### Rivaroxaban

- Trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie: 20 mg p.d. in 1 dosis.
- Er is geen doseringsaanpassing nodig bij lichte nierinsufficiëntie.
- Vermindering van de dosis tot 15 mg p.d. in 1 dosis bij:
  - matige tot ernstige nierinsufficiëntie.

#### Specifieke bronnen

1 X. Yao, N.D. Shah, L.R. Sangaralingham et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. J Am Coll Cardiol 2017 ; 69 :2779-90

2 KCE. Antistolling en voorkamerfibrillatie. KCE Reports 279A, via <https://kce.fgov.be/nl/antistolling-en-voorkamerfibrillatie>