

## Focus

**Veiligheid van de DOAC's: geruststellende real-life data over bloedingsrisico volgens EMA; opgepast voor onder- of overdosering**

Op basis van een grote observationele studie concludeert het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) dat er geen aanwijzingen zijn van extra bloedingsrisico bij het gebruik van directe orale anticoagulantia (DOAC's) in "real-life" omstandigheden. Er zijn dus geen wijzigingen noodzakelijk aan de voorwaarden voor het gebruik van DOAC's bij patiënten met voorkamerfibrillatie. De incidentie van ernstige bloedingen onder DOAC-gebruikers was vergelijkbaar met de incidentie in de grote gerandomiseerde studies die aan de basis lagen van het gebruik van DOAC's bij VKF. Een Nederlandse studie bevestigt dat bij doseren van DOAC's regelmatig fouten gemaakt worden. Specifieke dosisaanpassingen zijn aangewezen in functie van nierfunctie, maar soms ook in functie van leeftijd, gewicht of co-medicatie. Niet zelden worden beslissingen genomen op basis van onvolledige gegevens. Er is zowel sprake van onder- als van overdosering.

Het BCFI herhaalt dat bij het voorschrijven van DOAC's de dosisaanbevelingen in de SKP's strikt moeten opgevolgd te worden. Dosisverlaging buiten deze criteria dient vermeden te worden omwille van het risico op onderbehandeling.

**EMA-advies: geen wijzigingen noodzakelijk aan de gebruiksvoorwaarden van de DOAC's**

Directe orale anticoagulantia (DOAC) worden meer en meer gebruikt bij voorkamerfibrillatie (VKF), een probleem dat vooral bij een oudere populatie voorkomt. Van bij de introductie van de DOAC's waren er bezorgdheden of de risico's op ongewenste effecten en interacties in realiteit niet hoger zouden uitvallen dan in de RCT's. Dit wegens de veel striktere opvolging tijdens RCT's en de selectie van jongere patiënten en/of patiënten met een gezondere levensstijl of minder comorbiditeiten.

Na grondig bestuderen van een grote observationele studie met "real life"-data concludeert het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) dat er geen aanwijzingen zijn van extra bloedingsrisico bij het gebruik van DOAC's in real-life omstandigheden en er dus geen wijzigingen noodzakelijk zijn aan de voorwaarden voor het gebruik van apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij patiënten met voorkamerfibrillatie<sup>1</sup>. In deze studie, opgezet op initiatief van het EMA, worden de gegevens uit verschillende grote patiëntendatabases uit 6 Europese landen gegroepeerd. Gegevens over edoxaban, de laatst bijgekomen DOAC, ontbreken. De incidentie van ernstige bloedingen onder DOAC-gebruikers was vergelijkbaar met de incidentie in de grote gerandomiseerde studies die aan de basis lagen van het gebruik van DOAC's voor VKF.

Volgens de eerste studieresultaten (de studie werd nog niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift) was het bloedingsrisico met apixaban lager dan met dabigatran of rivaroxaban<sup>2</sup>. Het EMA stelt evenwel dat de gegevens uit deze studie niet toelaten robuuste conclusies te trekken over een verschil in bloedingsrisico tussen deze 3 DOAC's (indirecte vergelijkingen, observationele data). Bij een substantieel deel van de patiënten leek bij het voorschrijven van de DOAC's ook onvoldoende rekening gehouden met contra-indicaties, bijzondere voorzorgen en potentiële interacties<sup>2</sup>. Er was hierin echter grote variatie binnen de verschillende databases en er is daarom volgens het EMA onvoldoende robuuste evidentie dat de gebruiksvoorwaarden in de SKP onvoldoende opgevolgd worden. Wel roept het EMA de producenten van de DOAC's op verder onderzoek te doen naar het verhoogd bloedingsrisico bij ouderen (patiënten > 75 jaar) en na te gaan of er voor deze patiënten geen verdere aanpassingen aan de aangeraden posologie moeten gemaakt worden.

**Nederlandse studie: onderdosering, overdosering en ontbrekende gegevens**

Voor elke DOAC gelden er dosisaanpassingen in functie van nierfunctie, maar soms ook in functie van gewicht en/of leeftijd en/of co-medicatie. Een Nederlandse studie, gepubliceerd eind 2019, brengt het probleem van doseerfouten bij het voorschrijven van DOAC's terug onder de aandacht<sup>3</sup>. In deze retrospectieve observationele studie bij 3.231 patiënten met voorkamerfibrillatie bij wie een behandeling met een DOAC werd opgestart, werd nagegaan of er fouten werden gemaakt bij het voorschrijven van de DOAC.

In 10,7% van de gevallen bleek het DOAC-voorschrift niet correct. In de meerderheid van de gevallen ging het om fouten bij het al dan niet reduceren van de dosis. Daarnaast waren er bij 14,1% van de patiënten onvoldoende gegevens beschikbaar om na te gaan of het DOAC-voorschrift correct was.

Bij 5,4% van alle patiënten was er een onterechte dosisreductie (onderdosering en dus risico op verminderde werkzaamheid). 4,5% van alle patiënten kregen onterecht de volle dosis DOAC, terwijl een dosisreductie aangewezen was (overdosering en dus hoger bloedingsrisico).

Retrospectieve observationele studie bij 3.231 patiënten met voorkamerfibrillatie bij wie een behandeling met een DOAC werd opgestart. De meerderheid van de patiënten (66%) nam dabigatran, 28% nam apixaban en 6% nam rivaroxaban. Eén derde van de patiënten kreeg een gereduceerde dosis voorgeschreven (43,6% van de dabigatran-gebruikers, 15,9% van de apixaban-gebruikers en 10,7% van de rivaroxaban-gebruikers).

In 10,7% van de gevallen bleek het DOAC-voorschrift niet correct. In de meerderheid van de gevallen ging het om fouten bij het al dan niet reduceren van de dosis. Anderzijds kregen 24 patiënten een DOAC voorgeschreven aan een dosis die niet geregistreerd was voor deze indicatie (dabigatran 75 mg, rivaroxaban 10 mg), kregen 54 laagrisico-patiënten (bepaald met de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score), die in principe niet in aanmerking kwamen voor orale anticoagulatietherapie, toch een DOAC voorgeschreven en kregen 4 patiënten met ernstige nierinsufficiëntie een DOAC voorgeschreven die voor hen gecontra-indiceerd was.

Bij 5,4% van alle patiënten was er een onterechte dosisreductie (onderdosering en dus risico op verminderde werkzaamheid). Dit was vooral het geval bij apixaban, waar bij 41,4% van de patiënten die een gereduceerde dosis kreeg, deze dosisaanpassing niet nodig was. Heel wat 80-plussers kregen de gereduceerde dosis, terwijl hoge leeftijd op zich onvoldoende is voor een reductie van de dosis apixaban.

4,5% van alle patiënten kregen onterecht de volle dosis DOAC, terwijl een dosisreductie aangewezen was (overdosering en dus hoger bloedingsrisico). Dit was vooral het geval voor dabigatran, waar aan 9,4% van de patiënten die met de volle dosis behandeld werden, onterecht geen gereduceerde dosis werd voorgeschreven. Vooral dosisreductie wegens gelijktijdig verapamilgebruik of verminderde nierfunctie werd uit het oog verloren (volgens de actuele SKP is dosisreductie bij matige nierinsufficiëntie slechts te overwegen; in dit onderzoek werd dit echter beschouwd als aangewezen).

Daarnaast waren er bij 14,1% van de patiënten onvoldoende gegevens beschikbaar om na te gaan of het DOAC-voorschrift correct was. Bijna steeds (13,9% van alle patiënten) waren het gegevens over de nierfunctie die ontbraken, maar ook het gewicht (3,8% van alle patiënten) ontbrak regelmatig.

## Standpunt van het BCFI

We brachten de problematiek van incorrecte dosisaanpassingen reeds onder de aandacht in de Folia van december 2017, naar aanleiding van een Amerikaanse studie die vooral op het gevaar van overdosering bij patiënten met gedaalde nierfunctie wees. In deze Nederlandse studie had slechts 10% van de patiënten een gedaalde nierfunctie, wat waarschijnlijk verklaart waarom in deze studie onderdosering een minstens even groot probleem was.

Het KCE wees er ook al op dat in België 43% van de patiënten met voorkamerfibrillatie die behandeld worden met een DOAC, een dosis krijgt die lager is dan deze die onderzocht werd in de klinische studies<sup>4</sup>. Wellicht zijn er dus ook in België een aantal patiënten onderbehandeld. Door de onmogelijkheid om de bloedstolling van patiënten onder DOACs door middel van een routine-labotest op te volgen, blijft dit doorgaans onopgemerkt. Het blijft wenselijk dat op termijn zulke labo-testen voor de opvolging van een therapie met DOAC's routinematig beschikbaar worden.

Bij het voorschrijven van DOAC's moeten de dosisaanbevelingen in de SKP's strikt opgevolgd worden. De actuele criteria voor dosisverlaging volgens de SKP worden hieronder vermeld. De meest recente dosisaanbevelingen vindt men in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (Hoofdstuk 2.1.2.1.2. Directe anticoagulantia). Dosisverlaging buiten deze criteria dient vermeden te worden omwille van het risico op onderbehandeling.

| Dosisaanpassing DOAC's ter preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie                                                                   |                        |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                    | Volle dosis            | Verlaagde dosis        | Dosisreductie bij                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Apixaban                                                                                                                                           | 10 mg p.d. in 2 doses  | 5 mg p.d. in 2 doses   | <ul style="list-style-type: none"> <li>ernstige nierinsufficiëntie</li> <li>serumcreatinine <math>\geq 1,5</math> mg/dl én leeftijd <math>\geq 80</math> j</li> <li>serumcreatinine <math>\geq 1,5</math> mg/dl én gewicht <math>\leq 60</math> kg</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |
| Dabigatran                                                                                                                                         | 300 mg p.d. in 2 doses | 220 mg p.d. in 2 doses | Aangewezen: <ul style="list-style-type: none"> <li>leeftijd <math>\geq 80</math> j</li> <li>gelijktijdig verapamilgebruik</li> </ul> Te overwegen: <ul style="list-style-type: none"> <li>leeftijd 75-80 j</li> <li>matige nierinsufficiëntie (ernstige nierinsufficiëntie is een contra-indicatie)</li> <li>patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux</li> <li>patiënten met een verhoogd risico op bloedingen</li> </ul> |
| Edoxaban                                                                                                                                           | 60 mg p.d. in 1 dosis  | 30 mg p.d. in 1 dosis  | <ul style="list-style-type: none"> <li>gewicht <math>\leq 60</math> kg</li> <li>matige of ernstige nierinsufficiëntie</li> <li>gelijktijdig gebruik van ciclosporine*</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Rivaroxaban                                                                                                                                        | 20 mg p.d. in 1 dosis  | 15 mg p.d. in 1 dosis  | <ul style="list-style-type: none"> <li>matige of ernstige nierinsufficiëntie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| * Ook dronedaron, erythromycine en ketoconazole worden vermeld in de SKP van edoxaban, maar zijn in België niet voor orale toediening beschikbaar. |                        |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## Specifieke bronnen

- 1 European Medicines Agency. No change is needed in use of direct oral anticoagulants following EMA-funded study. Press release 27/03/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/no-change-needed-use-direct-oral-anticoagulants-following-ema-funded-study>
- 2 DTB Team. EMA reviews bleeding risk with direct oral anticoagulants. Drug Ther Bull. 2019;57:88. doi:10.1136/dtb.2019.000031
- 3 Jacobs MS, van Hulst M, Campmans Z, Tieleman RG. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose reductions. Neth Heart J. 2019;27:371-7. doi: 10.1007/s12471-019-1267-9
- 4 KCE. Antistolling en voorkamerfibrillatie. KCE Reports 279A (2016). <https://kce.fgov.be/nl/antistolling-en-voorkamerfibrillatie>

## Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.