

Therapietrouw bij de direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)

Els Tibosch en Arie Knuistingh Neven

- E. Tibosch, huisarts, kaderarts ouderengeneeskunde, LUMC, Leiden, afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde
- Dr. A. Knuistingh Neven, huisarts-epidemioloog, Krimpen aan de Lek

Vraagstelling

Sinds 2011 zijn de twee nieuwe orale antistollingsmiddelen, dabigatran en rivaroxaban in Nederland geregistreerd voor antitrombotische behandeling bij atriumfibrilleren zonder klepafwijkingen. Uit drie grote, internationale studies blijkt dat deze DOAC's minimaal zo effectief zijn in het voorkómen van beroerten bij atriumfibrilleren als de vitamine K-antagonisten (VKA's, cumarinederivaten). Bovendien veroorzaken ze minder intracranieële bloedingen, zijn er minder interacties met andere medicatie, is toediening eenvoudiger (vaste dagelijkse dosering) en zijn controles door de trombosedienst overbodig. Deze studies zijn echter overwegend in de Verenigde Staten onder gecontroleerde omstandigheden uitgevoerd. De halfwaardetijd van DOAC's is kort en een goede terapietrouw is onontbeerlijk om een adequate antistolling te verkrijgen. Bovendien is het antistollend effect niet te meten door bijvoorbeeld een INR. Het is bekend dat bij andere medicatie ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen de terapietrouw in de dagelijkse praktijk slecht is. Voor antihypertensiva is de terapietrouw ongeveer 50%. De vraag is of er iets bekend is over terapietrouw in de dagelijkse praktijk bij DOAC's, vanwege de mogelijk ernstige implicaties (toename van het aantal beroerten) bij een afname van terapietrouw.

Zoekstructuur

In PubMed en de Cochrane Library zochten we met de termen 'new oral anticoagulants review', 'medication adherence [AND] anticoagulants [AND] atrial fibrillation', 'medication adherence [AND] cardiovascular diseases'.

Resultaten

Er zijn geen onafhankelijke studies bekend waarin de terapietrouw van de DOAC's ten opzichte van de cumarinederivaten is onderzocht. Aan de hand van de hierna beschreven vier artikelen probeerden we een antwoord op onze vraag te krijgen. Van Dijk et al.¹ stellen dat het op grond van de drie grote, goed uitgevoerde studies lijkt alsof de DOAC's effectiever zijn dan of even effectief zijn als de cumarinederivaten in het voorkómen van beroerten, terwijl ze aanzienlijk minder intracranieële bloedingen veroorzaken. De onderzoekers stelden de vraag of de effectiviteit en veiligheid onder minder gecontroleerde omstandigheden vergelijkbaar zijn. De terapietrouw speelt hierbij een essentiële rol. Uit de studies bleek dat bij VKA-gebruikers de INR in 55-64% van de tijd goed was ingesteld. Voor de Nederlandse deelnemers gold dat ze 70% van de tijd binnen het therapeutische venster vielen. Bij de VKA-gebruikers die goed waren ingesteld (> 73% van de tijd) bleken de DOAC's niet effectiever dan de cumarinederivaten. Opvallend is het verschil tussen de Nederlandse deelnemers en de internationale deelnemers wat betreft het goed ingesteld zijn van de INR. Adam et al.² melden in hun overzichtsartikel dat van deze drie studies er één is die de terapietrouw van dabigatran beschrijft ten opzichte van die bij de cumarinederivaten.

De therapietrouw voor dabigatran is ongeveer 80%. Ook deze onderzoekers komen tot de conclusie dat bij VKA-gebruikers met een goed ingestelde INR de mogelijke voordelen van de DOAC's klein zijn. Er wordt in de studies geen melding gemaakt van het effect van de medicatie op de door de patiënten ervaren kwaliteit van leven. Adam et al. stellen dat INR-monitoring geen negatieve invloed op de kwaliteit van leven heeft en mogelijk wel bijdraagt aan de therapietrouw.

In het Nederlandse onderzoek van De Schryver et al.³ wordt de therapietrouw van Aspirine en cumarinederivaten beschreven. Het gaat hierbij om secundaire preventie bij patiënten na een TIA. De percentages therapietrouw lagen hoog voor zowel Aspirine (ongeveer 90%) als cumarinederivaten (ongeveer 80%). Een hogere leeftijd (≥ 65 jaar) en een hogere dosis waren geassocieerd met therapieontrouw in de Aspirinegroep. Dit gold niet voor de cumarinederivaten. Er zijn vele psychologische, socio-economische of pathologische factoren gerelateerd aan therapietrouw. Er kon er echter niet één als voorspeller gedefinieerd worden.

In de meta-analyse van Naderi et al.⁴ worden 376.162 patiënten in twintig studies onderzocht op therapietrouw voor zowel primaire als secundaire (na myocardinfarct) preventie in het kader van cardiovasculaire ziekten. De analyse betreft zeven verschillende geneesmiddelgroepen (Aspirine, ACE-remmers, bètablokkers, thiazidediuretica, angiotensine II-antagonisten, calciumantagonisten en statines). Na twee jaar was de therapietrouw 50% bij primaire en 66% bij secundaire preventie. Daarbij was er vrijwel geen verschil tussen de diverse groepen geneesmiddelen. Dit suggereert dat bijwerkingen mogelijk een kleine rol spelen bij therapietrouw op de lange termijn.

Bespreking

Uit de overzichtsartikelen van Adam² en Van Dijk¹ komen als maat voor therapietrouw alleen de getallen van de INR bij drie studies en de mate van therapietrouw van dabigatran uit één studie onder gecontroleerde omstandigheden naar voren. De Schryver³ meldt hoge percentages therapietrouw voor zowel cumarinederivaten als Aspirine in de Nederlandse situatie. Het betreft echter secundaire preventie na een TIA. Naderi⁴ komt in zijn meta-analyse op veel lagere percentages, met name bij primaire preventie voor cardiovasculaire ziekten. De groep cumarinederivaten is echter niet in deze analyse opgenomen.

Conclusie

Er is onduidelijkheid over de therapietrouw in de dagelijkse praktijk bij DOAC's. Voor deze middelen lijkt, gezien de korte halfwaardetijd, de therapietrouw essentieel voor het verkrijgen van een adequate antistolling. Welke aspecten van invloed zijn op de therapietrouw is tot nu toe onduidelijk.

Betekenis

Op het ogenblik gebruiken 400.000 Nederlanders een cumarinederivaat. Dit aantal zal waarschijnlijk de komende jaren gaan toenemen, gezien de vergrijzing en daardoor verhoogde prevalentiecijfers van atriumfibrilleren. Het lijkt erop dat in Nederland de therapietrouw voor cumarinederivaten hoger ligt dan in het buitenland. Mogelijk spelen de controles door de trombosedienst hierbij een rol. Bij het gebruik van DOAC's worden deze controles overbodig. De vraag is of dit van invloed zal zijn op de therapietrouw bij DOAC's en het risico op het krijgen van een CVA.

Literatuur

- 1 Dijk EJ van, Koudstaal PJ, Roos YBWEM, Brouwers PJ, Kappelle LJ. Nieuwe orale anticoagulantia bij atriumfibrilleren. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:2039-44.
- 2 Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW. Comparative effectiveness of warfarine and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Int Med.* 2012;157:796-807.
- 3 Schryver ELLM de, Gijn J van, Kapelle LJ, Koudstaal PH, Algra A. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischaemic stroke. *J Neurol.* 2005;252:1316-21.
- 4 Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012;125:882-7.