

Diarree bij dabigatran stopte in 81% van de gevallen bij continueren DOAC

Bijwerkingen van DOAC's herstellen veelal spontaan

Bijwerkingen van direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) treden meestal op in de eerste week van de behandeling. Meer dan de helft van de bijwerkingen herstelt spontaan, ondanks continueren van de DOAC. Bij dabigatran werd diarree opvallend vaker gemeld dan staat beschreven in de bijsluiters, meldt Bijwerkingencentrum Lareb.

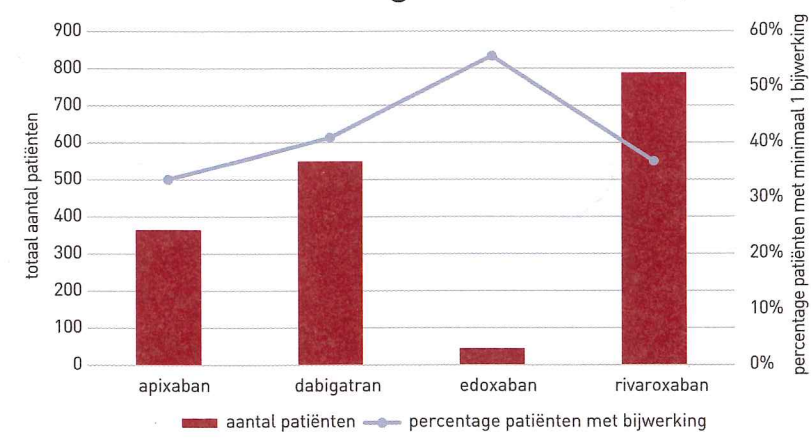
14

Pharm weekbl 3 mei 2019:154-18

Auteurs **Leàn Rolfes**
en **Corine Ekhart**.

Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) worden gebruikt voor de behandeling en preventie van trombo-embolische aandoeningen. In 2008 kwamen dabigatran (Pradaxa) en rivaroxaban (Xarelto) op de markt, gevolgd door apixaban (Eliquis) in 2011 en edoxaban (Lixiana) in 2015. Voor de meeste patiënten met indicatie niet-valvulair atriumfibrilleren of diep veneuze trombose zijn DOAC's een gelijkwaardig alternatief voor vitamine K-antagonisten (VKA's) [1]. Het veiligheidsprofiel van de DOAC's is in kaart gebracht in klinische trials. Tijdens deze trials wordt gebruikgemaakt van een geselecteerde patiëntenpopulatie [2]. Er is nog weinig bekend over het veiligheidsprofiel van

Meeste deelnemers gebruiken rivaroxaban



AANTAL PATIËNTEN PER DOAC, INCLUSIEF PERCENTAGE MET BIJWERKING.

DOAC's in de dagelijkse praktijk. Daarnaast ontbreekt informatie over latentietijden, beloop en acties die worden ondernomen na het optreden van bijwerkingen. Meer kennis over deze aspecten kan bijdragen aan het beter herkennen en omgaan met bijwerkingen van DOAC's. Daarom heeft Bijwerkingencentrum Lareb van juli 2012 tot april 2017, samen met Lareb Intensive Monitoring (LIM), informatie verzameld over het gebruik en het optreden van bijwerkingen bij nieuwe gebruikers van DOAC's.

Viertal vragenlijsten

Bij de eerste uitgifte nodigde de apotheek patiënten uit om deel te nemen aan het online onderzoek. Met een viertal vragenlijsten (twee weken, vijf weken, drie maanden en zes maanden na de startdatum van de DOAC) verkreeg Lareb informatie over het gebruik, het optreden van bijwerkingen en de eventueel ondernomen acties.

In totaal namen 1748 patiënten deel aan het onderzoek. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 66 jaar en 59% was man. De respons op de vragenlijst was goed: 77% heeft alle vier de vragenlijsten ingevuld. De figuur geeft een overzicht van het aantal deelnemers per DOAC. In totaal rapporteerden 661 patiënten (38%) het optreden van één of meer bijwerkingen. Slechts veertien patiënten (2%) rapporteerden een ernstige bijwerking. Hiermee wordt bedoeld een bijwerking leidend tot (verlenging van) zieken-



Bijwerkingen 4 DOAC's lijken op elkaar, maar volgorde verschilt

DOAC	ranking	bijwerking	meldingen	frequentie	in bijsluiters
apixaban	1	hoofdpijn	21	17%	-
	2	vermoeidheid	12	10%	-
	3	duizeligheid	11	9%	-
	4	misselijkheid	9	7%	1-10%
	5	bloedneus	7	6%	0,1-1% tot 1-10%#
	6	buikpijn	6	5%	-
	7	diarree	6	5%	-
	8	onregelmatige hartslag	5	4%	-
	9	vaak plassen	5	4%	-
	10	blauwe-plekken	4	3%	1-10%
dabigatran	1	diarree	43	19%	0,1-10%#
	2	dyspepsie	20	9%	0,01-10%#
	3	vermoeidheid	20	9%	-
	4	maag-darm-ongemak	19	8%	-
	5	duizeligheid	19	8%	-
	6	misselijkheid	19	8%	0,1-10%#
	7	buikpijn	18	8%	0,01-10%#
	8	hoofdpijn	18	8%	-
	9	jeuk	10	4%	0,01-1%#
	10	flatulentie	9	4%	-
edoxaban	1	buikpijn	3	12%	1-10%
	2	bloed aanwezig in urine	3	12%	1-10%
	3	duizeligheid	3	12%	1-10%
	4	hoofdpijn	3	12%	1-10%
	5	vermoeidheid	2	8%	-
	6	malaise	2	8%	-
	7	misselijkheid	2	8%	1-10%
	8	jeuk	2	8%	1-10%
	9	smaakstoornis	2	8%	-
	10	\$			
rivaroxaban	1	duizeligheid	53	18%	1-10%
	2	hoofdpijn	34	12%	1-10%
	3	vermoeidheid	27	9%	1-10%
	4	misselijkheid	26	9%	1-10%
	5	bloedneus	18	6%	1-10%
	6	diarree	17	6%	1-10%
	7	buikpijn	15	5%	1-10%
	8	oedeem	15	5%	1-10%
	9	spierpijn	14	5%	-
	10	droge mond	12	4%	0,1-1%

DE DOAC'S DABIGATRAN (PRADAXA) EN RIVAROXABAN (XARELTO) KWAMEN IN 2008 OP DE MARKT, GEVOLGD DOOR APIXABAN (ELIQUIS) IN 2011 EN EDOXABAN (LIXIANA) IN 2015.

**IN TOTAAL
RAPPORTEERDEN
38% VAN
DE GEBRUIKERS
ÉÉN OF
MEER BIJWERKINGEN**

Incidentie afhankelijk van indicatie

* Overige bijwerkingen zijn slechts één keer gemeld

TOP 10 VAN DE MEEST GEMELDE BIJWERKINGEN BIJ VIER DOAC'S.

15

Pharm weekbl 3 mei 2019:154-18

Digitaal uitnodigen blijkt zeer effectief

Samen met Service Apotheek is een digitale uitnodiging voor Lareb Intensive Monitoring (LIM) ontwikkeld. Uit een pilotperiode van zes maanden met dertig Service Apotheken bleek dat deze methode zeer effectief is. Deze pilot heeft mede data voor de LIM-DOAC-studie opgeleverd. Het aantal inclusies was zeven keer hoger met deze manier van uitnodigen dan met de flyer.

Daarnaast sluit deze werkwijze beter aan bij de dagelijkse praktijk in de apotheek. Inmiddels wordt de digitale uitnodiging door meer dan tweehonderd Service Apotheken gebruikt en is een derde van de deelnemers aan LIM via een e-mail van de apotheek uitgenodigd. Voor LIM is dit een belangrijke innovatie, aangezien de inclusies van cruciaal belang zijn.

ERNSTIGE BIJWERKINGEN WAREN BLOEDINGEN, ARITMIE EN VENUUZE RETINALE TROMBOSE

huisopname, een levensbedreigende situatie, overlijden, blijvende arbeidsongeschiktheid of aangeboren afwijkingen. Gemelde ernstige bijwerkingen waren onder meer bloedingen (menorragie, bloedneus, cerebrale bloeding, bloed in urine), aritmie, palpitaties en veneuze retinale trombose.

Vergelijking DOAC's

De top 10 meest gemelde bijwerkingen zijn voor alle DOAC's nagenoeg hetzelfde (zie tabel). De volgorde is echter verschillend. Deze bijwerkingen komen bij mannen en vrouwen even vaak voor. Alleen misselijkheid is vaker gemeld door vrouwen dan mannen (5,1% versus 2,1%, $p < 0,001$).

Voor de top 10 bijwerkingen is gekeken of ze worden beschreven in de bijsluiters en of de frequentie overeenkomt met incidentiecijfers zoals vermeld in de bijsluiters. Apixaban en rivaroxaban, beide factor Xa-remmers, hebben een soortgelijk bijwerkingenprofiel. Voor rivaroxaban staan de meeste bijwerkingen uit de top 10 ook vermeld in de bijsluiters. Voor apixaban geldt dit niet. Voor de bijwerkingen van apixaban die vermeld staan in de bijsluiters geldt dat de frequenties uit onze studie overeenkomen met die in de bijsluiters. Voor rivaroxaban zijn duizeligheid, hoofdpijn en een droge mond vaker gemeld in onze studie. Bij dabigatran, een trombineremmer, staat diarree meer op de voorgrond. De meeste maagdarmklachten en jeuk worden beschreven in de bijsluiters. De frequentie van optreden voor diarree was in deze studie echter hoger dan beschreven in de bijsluiters; 19% versus 0,1-10%. Ook jeuk werd in

deze studie vaker gemeld. Voor Xa-remmer edoxaban waren de aantallen te laag om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen.

Eerste week

In totaal zijn 1163 bijwerkingen gemeld. Van 465 bijwerkingen (59%) is de patiënt hersteld. Hiervan herstelde 68% tijdens continueren en bij 6% is het DOAC-gebruik gestopt. Bijwerkingen waarbij de patiënt is gestopt met het gebruik van de DOAC waren divers. Het ging onder meer om maagdarmklachten, duizeligheid, (spier)pijn en hartkloppingen.

De bijwerkingen traden op met een mediaan van één week na start van de DOAC. Voor de top 10 meest gemelde bijwerkingen is apart gekeken naar de latentietijd. Het was met name opvallend dat buikpijn bij apixaban later optreedt (mediaan van 28 dagen) vergeleken met dabigatran (mediaan van elf dagen) en rivaroxaban (mediaan van vijf dagen). Voor de overige bijwerkingen was weinig verschil in latentietijd.

Bijwerkingen die patiënten vaak noemden tijdens een consult bij de DOAC-poli waren gastro-intestinale klachten, hoofd/nekklachten, huidklachten (uitslag/jeuk), oogklachten (wazig zien), vermoeidheid, oedeem, dyspneu en een droge mond. Deze komen overeen met de resultaten van deze LIM-studie. De frequenties van voorkomen zijn in het LIM-onderzoek echter iets hoger. Dit heeft mogelijk te maken met de manier waarop bijwerkingen worden uitgevraagd bij de patiënt.

Voortgang onderzoek

Er is een vervolg LIM-DOAC-onderzoek gestart in openbare apotheken in april 2017. In dit vernieuwde onderzoek is meer aandacht voor de invloed van bijwerkingen op het dagelijks leven van de patiënt. Naar verwachting zal dit onderzoek lopen tot eind 2019. De bereidheid van apothekers om patiënten te includeren is een belangrijke factor om LIM van waarde te laten zijn. Daarom zijn innovaties die LIM in de dagelijkse praktijk van de apotheek integreren, zoals de ontwikkeling van een digitale uitnodiging in samenwerking met Service Apotheek (zie kader), van grote waarde. ■

Lèan Rolfes en Corine Ekhart zijn beiden werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb. Dit artikel kwam tot stand in samenwerking met Jeanine Zimmerman, verpleegkundig specialist in het ziekenhuis Gelderse Vallei, die een overzicht aanleverde van bijwerkingen gezien op de DOAC-poli.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.