

CASUÏSTIEK

Longembolie door interactie tussen rivaroxaban en carbamazepine

Arne J. Risselada, Martin J. Visser en Eric N. van Roon

- ACHTERGROND** De afgelopen periode is veel aandacht besteed aan de introductie van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's). Het belangrijkste voordeel van deze middelen is dat de mate van antistolling niet routinematig bepaald hoeft te worden.
- CASUS** Een 53-jarige man die kort tevoren een hemi-knie-artroplastiek had ondergaan presenteerde zich op de Spoedeisende Hulp met kortademigheid en pijn bij de ademhaling. De symptomen waren ontstaan 1 dag nadat de tromboseprofylaxe overgezet was van dalteparine 5000 IE 1 dd naar rivaroxaban 10 mg 1 dd. Patiënt gebruikte ook carbamazepine 600 mg 2 dd vanwege epilepsie. Op basis van een CT-scan werd de diagnose 'longembolieën' gesteld. Het gebruik van carbamazepine, een inductor van CYP3A4, versnelde waarschijnlijk de afbraak van rivaroxaban, waardoor bij patiënt longembolieën konden optreden.
- CONCLUSIE** Om complicaties te voorkomen pleiten wij voor monitoring van de mate van antistolling door NOAC's wanneer er sprake is van interacties met andere middelen, vooral wanneer de NOAC's langdurig in hogere doseringen gegeven worden.

De afgelopen periode is, mede vanwege het verschijnen van de 'Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen',¹ veel aandacht besteed aan de introductie van deze nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's). Voor de Nederlandse markt zijn deze nieuwe middelen de factor Xa-remmers rivaroxaban en apixaban en de factor IIa-remmer dabigatran. Als belangrijkste voordeel van NOAC's ten opzichte van de conventionele therapie met vitamine K-antagonisten wordt geclaimd dat de mate van ontstolling bij deze nieuwe middelen niet routinematig gemonitord hoeft te worden. In onze casus illustreren we dat het monitoren van de mate van antistolling echter ook belangrijke voordelen kan bieden.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 53-jarige man met epilepsie, presenteerde zich 's nachts op de Spoedeisende Hulp van ons ziekenhuis met kortademigheid en acute pijn bij de ademhaling in de rechter flank. Patiënt was de vorige dag uit het ziekenhuis ontslagen na een hemi-artroplastiek van de linker knie die 4 dagen eerder uitgevoerd was. Als tromboseprofylaxe had patiënt gedurende de opname dalteparine 5000 IE 1 dd gekregen, wat bij ontslag was overgezet op rivaroxaban 10 mg 1 dd. Naast rivaroxaban gebruikte patiënt clobazam 10 mg 2 dd en carbamazepine 600 mg 2 dd, vanwege epilepsie. Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-zieke, niet-bleke

Wilhelmina Ziekenhuis Assen, Assen.

Afd. Klinische farmacie: dr. A.J. Risselada, ziekenhuisapotheker-epidemioloog, klinisch farmacoloog in opleiding (tevens: Medisch Centrum Leeuwarden).

Afd. Longeneeskunde: dr. M.J. Visser, longarts.

Medisch Centrum Leeuwarden, afd. Klinische farmacie & farmacologie, Leeuwarden.

Prof.dr. E. van Roon, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog.

Contactpersoon: dr. A.J. Risselada (arne.risselada@wza.nl).

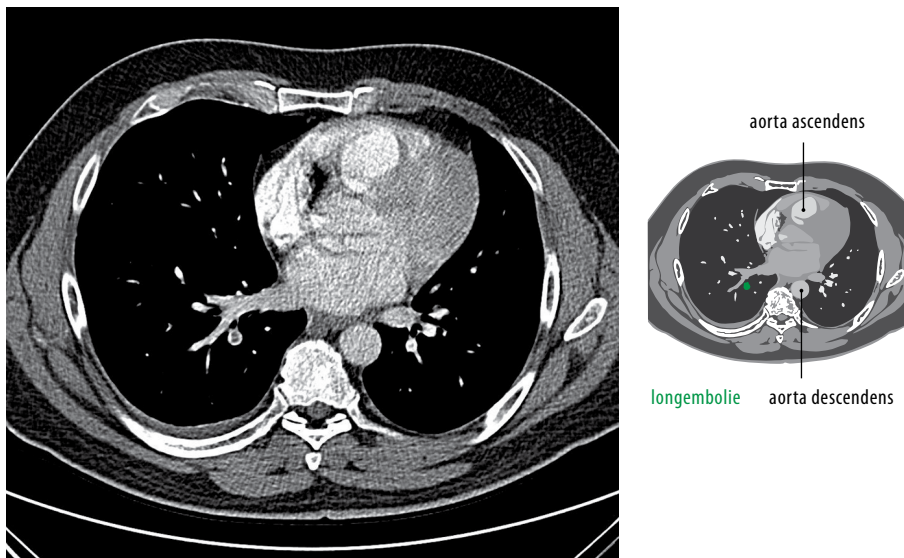
en adequaat reagerende man gezien van 98 kg. Hij was niet cyanotisch, zijn bloeddruk was 173/89 mmHg, zijn polsfrequentie 85 slagen/min, zijn O_2 -saturatie 97%, zijn ademhalingsfrequentie 15/min en zijn lichaamstemperatuur 37,8°C. Er werden reguliere, niet-afwijkende harttonen gehoord en geen souffles. Er was vesiculair ademgeruis te horen bij beide longen, zonder bijgeluiden en met een niet-afwijkend expirium. De rechter thoraxhelft was licht drukpijnlijk rondom de onderste ribben, maar dit was een ander soort pijn dan de pijn die patiënt bij diepe inademing voelde. Er was niet-afwijkende peristaltiek en bij palpatie was de buik soepel. Op de linker knie zat een klein post-operatief hematoom. Beide kuiten waren soepel en niet pijnlijk.

Laboratoriumonderzoek liet een verhoogde waarde zien voor D-dimeer (1367 $\mu\text{g/l}$) en CRP (63 mg/l). De arteriële bloedgasanalyse was niet afwijkend. Echo-duplex-onderzoek van de benen toonde geen aanwijzingen voor diepe veneuze trombose. De thoraxröntgenfoto was ook niet afwijkend. Op een CT-scan van de thorax werden rechts basaal vullingsdefecten gezien met een spoor pleuravocht, zonder tekenen van een longinfarct. Op basis van deze CT-scan werd de diagnose 'longembolieën' gesteld (figuur). Patiënt kreeg eenmalig dalteparine 18.000 IE 1 dd, wat neerkwam op 200 IE/kg, en werd ingesteld op acenocoumarol gedurende 6 maanden. Daarnaast werd hydrochloorthiazide gestart omdat bij herhaling een hoge bloeddruk was gemeten. Nadat een adequate INR was bereikt werd patiënt na 6 dagen in verbeterde conditie uit ons ziekenhuis ontslagen.

BESCHOUWING

Hoewel het risico op een longembolie na knie vervanging onder antistollingstherapie met rivaroxaban klein is (circa 0,5%),² zal in de praktijk een longembolie na een knie vervanging toch regelmatig voorkomen, omdat er zo veel knie vervangingen worden verricht. Bij de patiënt uit de casus was het gebruik van carbamazepine vermoedelijk een belangrijke factor in het ontstaan van de longembolie. Carbamazepine is een sterke inductor van het CYP3A4-enzym van het cytochroom P450-enzymcomplex, dat een belangrijke rol speelt bij de afbraak van rivaroxaban. Na het starten van carbamazepine duurt het 1-2 weken voordat de enzyminductie merkbaar is, maar aangezien onze patiënt al op carbamazepine ingesteld was, was de enzyminductie al maximaal bij de start van de behandeling met rivaroxaban. De invloed van carbamazepine op de afbraak van rivaroxaban is niet bekend, maar rifampicine, dat ook een inductor is van CYP3A4, reduceerde de gemiddelde 'area under the curve' (AUC) voor rivaroxaban met ongeveer 50%.³ In de 'Leidraad begeleidde introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen' wordt deze afname overigens als niet relevant bestempeld.¹

Het is echter aannemelijk dat bij onze patiënt sprake was van een onderdosering rivaroxaban. Deze aanname wordt des te waarschijnlijker doordat de longembolie 1 dag na het switchen van dalteparine naar rivaroxaban ontstond. Een klaarblijkelijk effectieve therapie met dalteparine, dat geen interactie met carbamazepine heeft, werd ingewisseld voor een behandeling met rivaroxaban,



FIGUUR Transversale coupe van een CT-scan van patiënt A, een 53-jarige man, met rechts basaal een longembolie.

een ineffectieve therapie zoals later bleek. Rivaroxaban bleek in de meeste onderzoeken juist effectiever dan de laagmoleculairgewicht heparines in het voorkomen van trombo-embolische aandoeningen en wordt daarom in verband gebracht met een hoger bloedingsrisico.²

Bij onze patiënt hebben we geen concentratie van rivaroxaban in bloed bepaald om het bewijs voor interactie met carbamazepine te versterken, omdat er geen bloedmonster beschikbaar was. Volgens de literatuur is er een spreiding met een factor 10 in gemeten concentraties van rivaroxaban;⁴ het is daarom maar de vraag of een verlaging van de concentratie van rivaroxaban door carbamazepine zou zijn opgevallen bij onze patiënt.

Een bijkomend probleem bij onze patiënt was dat de apotheeksystemen nog niet waken voor de interactie tussen rivaroxaban en carbamazepine. Dat gebeurt niet omdat de precieze invloed van carbamazepine op de AUC van rivaroxaban niet bekend is. Van rifampicine is de invloed wel bekend en voor interactie met dit middel wordt wel gewaakt. Bij andere CYP3A4-inductoren zoals efavirenz, nevirapine, fenobarbital, fenytoïne en Sint-janskruid wordt ook niet gelet op interactie met rivaroxaban. De centrale rol in de medicatiebewaking die de apothekers vanuit de leidraad toegedicht hebben gekregen wordt daardoor bemoeilijkt. Bij nieuwe geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte zou een agressievere bewaking op enzymremming en -inductie onzes inziens wenselijk zijn, ook wanneer de exacte invloed op de geneesmiddelconcentratie niet bekend is, maar een invloed wel voorstelbaar is op basis van farmacokinetiek.

CONCLUSIE

Deze casus illustreert de problemen waar de introductie van nieuwe middelen mee gepaard kan gaan door een gebrek aan ervaring met deze middelen. Het niet routinematig hoeven monitoren van de ontstollingsbehandeling van de nieuwe orale anticoagulantia heeft voordelen voor de patiënt, maar heeft in het geval van geneesmiddelinteracties ook belangrijke nadelen. Wij pleiten daarom voor een monitoring van de mate van antistolling

- **Het routinematig bepalen van de mate van antistolling gedurende behandeling met nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) is niet nodig.**
- **Rifampicine verlaagt de 'area under the curve' (AUC) van rivaroxaban met 50%.**
- **Carbamazepine veroorzaakt waarschijnlijk ook een significante daling van de AUC van rivaroxaban, doordat het CYP3A4 induceert, een enzym dat een belangrijke rol speelt bij de afbraak van rivaroxaban**
- **Bij een geneesmiddelinteractie kan het meten van de anti-factor Xa-activiteit wel zinvol zijn bij behandeling met NOAC's.**
- **De apotheeksystemen bewaken nog niet op geneesmiddelinteracties tussen rivaroxaban en andere enzyminductoren, behalve bij patiënten die rifampicine gebruiken.**

ling door NOAC's, met een bepaling van de anti-factor Xa-activiteit, wanneer er sprake is van belangrijke geneesmiddelinteracties die gedurende langere tijd aanwezig zullen zijn.

Bij de start van de behandeling met een NOAC zou de mate van antistolling gecontroleerd kunnen worden, zodat deze als referentiewaarde kan dienen voor toekomstige bepalingen bij de patiënt. Vooral wanneer NOAC's langdurig in hogere doseringen gebruikt worden en de cumulatieve risico's op zowel trombose als bloedingen groter zijn, zoals bij atriumfibrilleren, is het relevant het effect van NOAC's te monitoren. In voorkomende gevallen kan echter ook de voorkeur worden gegeven aan behandelen met LMWH's of vitamine K-antagonisten.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 6 november 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6568

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. Utrecht: Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten; 2012.
- 2 Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ*. 2012;344:e3675.
- 3 EMEA. CHMP Assessment report for Xarelto. Doc.ref: EMEA/543519/2008.
- 4 Klankbordgroep rivaroxaban. Zakboek rivaroxaban (Xarelto). Een leidraad voor gebruik in bijzondere situaties door beroepsbeoefenaren. 1e dr. Hfdst 3. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2012. p 28.