



Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen

Laatste update: 31/03/2014

Overzicht van de Minervaduidingen over de nieuwe anticoagulantia
Voor de praktijk: plaats van de nieuwe orale anticoagulantia

Dabigatran is een trombine-inhibitor.

Rivaroxaban en apixaban zijn synthetische, specifieke inhibitoren van factor Xa.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

1. Preventie bij majeure electieve orthopedische chirurgie

RICHTLIJNEN

Voor de preventie van veneuze trombo-embolie na electieve knie- of heupprothese, bevelen de richtlijnen aan om een heparine met laag moleculair gewicht, fondaparinux of vitamine K-antagonist toe te dienen. De heparines met laag moleculair gewicht en fondaparinux moeten subcutaan toegediend worden. Toediening van een vitamine K-antagonist vereist een nauwkeurige biologische monitoring.

DUIDINGEN IN MINERVA

- [LOKE 2011](#): dabigatran (tweemaal 110 mg per dag in 1 gift) is niet effectiever dan enoxaparine voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen na een majeure chirurgische ingreep en heeft evenveel bleedingsrisico's. Rivaroxaban is alleen effectiever dan enoxaparine indien men de asymptomatische diepe veneuze trombosen opneemt in de primaire uitkomstmaat en heeft mogelijk een groter bleedingsrisico.
- [RECORD 3](#): rivaroxaban (10 mg per dag in 1 gift) is effectiever dan enoxaparine indien men de asymptomatische diepe veneuze trombosen opneemt in de samengestelde primaire uitkomstmaat, en heeft mogelijk een groter bleedingsrisico.
- [LASSEN 2010](#): in deze studie onderzoekt men het nut van apixaban (tweemaal 2,5 mg per dag) na orthopedische chirurgie met totale heupprothese. Apixaban is niet superieur aan enoxaparine voor de preventie van symptomatische trombo-embolische gebeurtenissen en voor mortaliteit door veneuze trombo-embolie.
- [NEUMANN 2012](#): deze meta-analyse bevestigt dat rivaroxaban en apixaban voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen bij majeure orthopedische chirurgie (THP en TKP) geen duidelijke klinische meerwaarde hebben ten opzichte van LMWH

op het vlak van optreden van klinische gebeurtenissen (trombo-embolie en bloedingen) en dat het risico van bloedingen groter is bij hogere doses van deze twee factor Xa-inhibitoren.

Noot: ook de eventuele plaats van aspirine voor de preventie van trombo-embolie na majeure electieve orthopedische chirurgie is geëvalueerd.

[ANDERSON 2013](#) (Minerva juni 2014): Deze RCT met geringe power toont aan dat na een totale heupprothese een preventieve verdergezette behandeling gedurende 28 dagen met aspirine aan een dosis van 81 mg per dag niet inferieur is aan heparine met laag moleculair gewicht bij patiënten die eerst gedurende 10 dagen een laag moleculair gewicht heparine toegediend kregen.

2. Preventie bij patiënten met acute medische pathologie en verminderde mobiliteit

RICHTLIJNEN

Tot voor kort raadden de richtlijnen tromboprofylaxe aan met heparine of gelijkgestelden (LMWH, fondaparinux) bij patiënten gehospitaliseerd om medische redenen en met risico van tromboembolie. Deze tromboprofylaxe werd vaak verdergezet tot 30 dagen na ontslag uit het ziekenhuis. In een meer recente richtlijn (V.S.) wordt echter aanbevolen om zowel het tromboembolische risico als het risico van bloedingen goed te evalueren en alleen een preventieve antitrombotische behandeling voor te schrijven als het bloedingsrisico niet groter is dan het potentiële voordeel dat volgens de literatuur overigens (zeer) gering is. De behandelingsduur (o.a. na ontslag uit het ziekenhuis) is niet vastgelegd.

Op basis van dergelijke richtlijnen kunnen we geen exacte aanbevelingen voor de praktijk formuleren.

DUIDINGEN IN MINERVA

- [GOLDHABER 2011](#) (ADOPT-studie): bij patiënten gehospitaliseerd voor medische redenen en met risico van veneuze tromboembolie heeft een lange behandeling (ongeveer 25 dagen) met apixaban (tweemaal 2,5 mg per dag peroraal) geen significante meerwaarde boven enoxaparine (40 mg per dag subcutaan) gedurende ongeveer 7 dagen voor de preventie van veneuze tromboembolische gebeurtenissen. Er treden echter meer majeure bloedingen op.
- [COHEN 2013](#) (MAGELLAN-studie): bij 40-plussers gemobiliseerd omwille van een medische pathologie, is rivaroxaban gedurende 10 dagen niet inferieur aan enoxaparine, maar rivaroxaban veroorzaakt meer majeure of klinisch relevante bloedingen. Aangezien na 10 dagen enoxaparine de supplementaire behandeling gedurende 25 dagen met rivarixaban vergeleken is met placebo, kunnen we voor deze periode geen praktische conclusies formuleren.

3. Behandeling en preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie

RICHTLIJNEN (Chest 2012;141(2)(Suppl):e419S-e494S)

Voor de initiële behandeling van gedocumenteerde diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie (LE) is parenterale anticoagulatie aanbevolen (GRADE 1A) of anticoagulatie met rivaroxaban. Volgende anticoagulerende behandelingen zijn aanbevolen: LMWH s.c. (GRADE 1A) of fondaparinux* eerder dan een niet-gefractioneerd heparine i.v. (GRADE 2C) of een niet-gefractioneerd heparine s.c. (GRADE 2B).

* fondaparinux is voorbehouden voor ziekenhuisgebruik en in België alleen terugbetaald voor bepaalde duidelijk omschreven indicaties.

Men moet starten met een behandeling voor de preventie van een recidief.

Voor proximale DVT (of voor LE) is een anticoagulerende behandeling van 3 maanden na de gebeurtenis aanbevolen, eerder dan een korte behandeling (GRADE 1B).

Voor een eerste proximale DVT of LE na chirurgie of bij aanwezigheid van een tijdelijke risicofactor (zonder chirurgie), is een behandeling van 3 maanden aanbevolen (GRADE 1B; GRADE 2B indien het risico niet verbonden is aan een ingreep en bij een gering tot matig risico van bloedingen).

Bij DVT (of LE) zonder tijdelijke risicofactor is een behandeling van langere duur aanbevolen indien het risico van bloedingen gering tot matig is (GRADE 2B) en een behandeling van 3 maanden in het geval van een verhoogd bloedingsrisico (GRADE 1B).

DUIDINGEN IN MINERVA

1. Acute behandeling

1.1. Alleen longembool

- [EINSTEIN PE-studie 2012](#): rivaroxaban (eerst 2 x 15 mg per dag gedurende 3 weken en nadien 20 mg per dag gedurende in het totaal 3, 6 of 12 maanden) is niet inferieur aan enoxaparine met nadien een vitamine K-antagonist, op het vlak van werkzaamheid en veiligheid bij patiënten jonger dan 65 jaar met longembool en voor de grote meerderheid gehospitaliseerd.

1.2. Diepe veneuze trombose en/of longembool

- [EINSTEIN-studie 2010](#) (DVT EINSTEIN-studie: 62% DVT en 38% longembool): rivaroxaban (tweemaal 15 mg per dag gedurende drie weken, nadien eenmaal 20 mg per dag) zou een alternatief kunnen zijn: in vergelijking met heparines met laagmoleculair gewicht en vitamine K-antagonisten vereist rivaroxaban geen biologische monitoring en in vergelijking met LMWH is een orale behandeling mogelijk. Toch zijn er ook aan rivaroxaban risico's van medicamenteuze interacties verbonden (CYP3A4, CYP2J2, glycoproteïne P); het middel kan aanleiding geven tot verhoogde transaminasen en tot nierfunctievermindering (Prescrire 2011). Het belangrijkste nadeel is het feit dat er momenteel geen in de praktijk gevalideerde antidoot beschikbaar is. De kostprijs is hoog. De mogelijke plaats van rivaroxaban als anticoagulerende behandeling in de praktijk ligt nog niet vast.
- [RE-COVER-studie 2009](#) (69% alleen DVT, 21% alleen longembool en 10% beide): dabigatran (150 mg tweemaal per dag) is niet inferieur aan warfarine voor de preventie

van recidieven van veneuze, symptomatische trombo-embolie na een initiële behandeling met heparine gedurende tien dagen. Het aantal majeure bloedingen verschilde niet tussen de dabigatran- en de warfarinegroep: HR 0,82 (95% BI van 0,45 tot 1,48). Op het vlak van sterfte, acuut coronair syndroom en abnormale levertesten was er evenmin een verschil.

- [AMPLIFY-studie 2013](#) (DVT en/of longembool): uit deze RCT met belangrijke methodologische beperkingen en een sterke inmenging van de financierende farmaceutische firma, blijkt dat apixaban niet inferieur is aan laag moleculair gewicht heparine gevolgd door warfarine voor de behandeling van veneuze trombo-embolie (proximale diepe veneuze trombose en/of longembool) en voor de preventie van een recidief binnen de behandelingsperiode van 6 maanden.

2. Langdurige behandeling

- [EINSTEIN-studie 2010](#) (DVT EINSTEIN extensiestudie): rivaroxaban (tweemaal 15 mg per dag gedurende drie weken, nadien eenmaal 20 mg per dag) zou een alternatief kunnen zijn: in vergelijking met heparines met laagmoleculair gewicht en vitamine K-antagonisten vereist rivaroxaban geen biologische monitoring en in vergelijking met LMWH is een orale behandeling mogelijk. Toch zijn er ook aan rivaroxaban risico's van medicamenteuze interacties verbonden (CYP3A4, CYP2J2, glycoproteïne P); het middel kan aanleiding geven tot verhoogde transaminasen en tot nierfunctievermindering (Prescrire 2011). Het belangrijkste nadeel is het feit dat er momenteel geen in de praktijk gevalideerde antidoot beschikbaar is. De kostprijs is hoog. De mogelijke plaats van rivaroxaban als anticoagulerende behandeling in de praktijk ligt nog niet vast.
- [RE-MEDY 2013](#) en [RE-SONATE 2013 studies](#) (65% alleen diepe veneuze trombose en 27% alleen longembool): dabigatran heeft na een anticoagulerende behandeling een beter preventief effect op recidieven van DVT dan placebo (maar het risico van bloedingen neemt toe); de non-inferioriteit op het vlak van werkzaamheid ten opzichte van warfarine moet echter nog bevestigd worden.
- [AMPLIFY-extent-studie 2013](#) (65% diepe veneuze trombose en 35% longembool): bij een trombo-embolische gebeurtenis heeft apixaban (2 x 2,5 mg of 2 x 5 mg per dag) na de conventionele anticoagulatieperiode van 6 tot 12 maanden, een beter preventief effect op recidieven van trombo-embolie dan placebo bij een populatie waarvan ongeveer 1/5 een verhoogd recidief risico had. Het bloedingsrisico in de praktijk ligt nog niet vast en is nog niet vergeleken met het risico van een vitamine K-antagonist.
- Meta-analyse van [ADAM 2013](#) die de resultaten van o.a. de EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE en RE-COVER-studie combineert: deze systematische review toont aan dat de nieuwe orale anticoagulantia superieur zijn aan warfarine voor het eindpunt globale mortaliteit bij voorkamerfibrillatie, maar niet bij veneuze trombo-embolie. Bij de evaluatie van beide indicaties samen veroorzaken de nieuwe orale anticoagulantia minder fatale bloedingen (zijn ook opgenomen bij globale mortaliteit!). Voor majeure en gastro-intestinale bloedingen is er geen verschil tussen de nieuwe orale anticoagulantia en warfarine (de resultaten lopen wel sterk uiteen). Stopzetting van de behandeling omwille van ongewenste effecten komt meer voor met de nieuwe orale anticoagulantia dan met warfarine.

Noot: in de richtlijnen worden na de initiële behandelingsperiode eerder vitamine K-antagonisten aanbevolen dan laag moleculair gewicht heparines; in de praktijk gaat het echter dikwijls anders. In een systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration maken [Andras et al. \(2012\)](#) de balans op over het nut van de twee behandelingen. Deze update van een vroegere meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit en toont geen verschil aan op het vlak van werkzaamheid (de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie) of van veiligheid tussen 3 maanden (in zeldzame gevallen 6) behandeling met LMWH en vitamine K-antagonisten bij patiënten die eerder een veneuze trombo-embolie doormaakten. Vitamine K-antagonisten zijn goedkoper en blijven de eerstekeuzebehandeling voor deze indicatie.

Vergelijkende tabel van de belangrijke studies met NOA bij een langdurige behandeling na veneuze trombo-embolie.

NB: de RE-COVER- EN DE amplify-studies zijn niet opgenomen in deze tabel, omdat het in deze studies gaat om een vroegtijdige behandeling na een veneuze trombo-embolie.

	Rivaroxaban EINSTEIN- extension	Dabigatran RE-MEDY	Dabigatran RE- SONATE	Apixaban AMPLIFY-extent*	
Populatie: aantal Percentage niet- uitgelokte VTE	1 197 73%	2 856 ?€	1 343 ?€	2 486 ?€	
Voorafgaande duur van anticoagulatie	6 tot 12 maanden	3 tot 12 maanden	6 tot 18 maanden	6 tot 12 maanden	
Initiële VTE: VTE/LE in %	62/38	65/23**	65/27***	65/35	
Vergelijking	placebo	warfarine	placebo	placebo	
				2,5 mg	5 mg
Recidief van VTE HR 95% BI p-waarde	0,18 0,09-0,39 <0,001	1,44 0,78-2,64 0,01 non inferioriteit	0,08 0,02-0,25 <0,001	RR£ 0,33 0,22-0,48 <0,001	RR£ 0,36 0,25-0,53 <0,001
Ernstige bloedingen HR 95% BI Valeur p	5,19\$ 2,3-11,7 <0,001	0,52 0,27-1,02 0,06	niet te beoordelen	RR 0,49 0,09-2,64	RR 0,25 0,03-2,24

* apixaban 2,5 of 5 mg tweemaal per dag

** 12% met VTE + LE

*** 6% met VTE + LE

£ primaire uitkomstmaat = VTE + globale mortaliteit

\$ ernstige of klinisch relevante bloeding

€ de proportie niet-uitgelokte VTE is niet vermeld, maar het gaat om patiënten die een langdurige anticoagulatiebehandeling kregen en bij wie de arts twijfelt over het nut om deze verder te zetten, dus waarschijnlijk is dit een populatie met grotendeels niet-uitgelokte VTE.

Commentaren

1. Duur van de preventieve anticoagulatetherapie na VTE

In de aanbevelingen maakt men een duidelijk onderscheid tussen uitgelokte (gekende risicofactor) en niet-uitgelokte VTE en raden alleen een behandeling langer dan 3 maanden aan bij een niet-uitgelokte VTE.

2. Welke patiënten zijn geïncludeerd in deze studies?

Behalve in de EINSTEIN-extension-studie, gaat het waarschijnlijk alleen om patiënten met niet-uitgelokte VTE, dat betekent patiënten zonder uitlokkende risicofactor bij de initiële episode van VTE.

3. Zijn de resultaten van deze studies nuttig voor de praktijk?

De non-inferioriteit van dabigatran ten opzichte van warfarine is niet aangetoond (de enige directe vergelijking tussen 2 anticoagulantia waarover we momenteel beschikken voor deze indicatie), in aanmerking genomen dat de gekozen drempelwaarde voor non-inferioriteit niet correct is.

Het kan interessant lijken dat de NOA werkzamer zijn dan placebo zonder een toename van bloedingsrisico (behalve in de EINSTEIN-extension-studie). Het veel groter aantal ernstige ongewenste effecten dat men vaststelt in de dagelijkse praktijk, is een aspect om rekening mee te houden bij de beslissing om een behandeling te starten.

4. Een plaats voor aspirine?

De resultaten van de ASPIRE- en de WARFASA-studies (en de meta-analyse van beide studies) zijn besproken in Minerva (LAROCC 2013). In beide RCT's zijn patiënten opgenomen met een eerste niet-uitgelokte VTE. Indien deze resultaten bevestigd worden kan de mogelijke plaats van aspirine bepaald worden.

5. Welke keuze?

Voor de initiële anticoagulerende behandeling na VTE wordt momenteel aanbevolen om te kiezen voor een vitamine K-antagonist (behalve bij kanker). Wanneer een antitrombotische behandeling moet verdergezet worden, zijn meerdere keuzes mogelijk: aspirine, vitamine K-antagonist (VKA) of misschien een nieuw oraal anticoagulans. Voor vitamine K-antagonisten beschikken we over meer ervaring en over meer studies met VKA en momenteel lijken er onvoldoende argumenten om deze keuze in vraag te stellen.

4. Acut coronair syndroom

RICHTLIJNEN

De meest recente Europese richtlijnen (HMM 2011) bevelen fondaparinux (2,5 mg per dag SC) aan als eerste keuze anticoagulerende behandeling bij acut coronair syndroom zonder zonder ST-elevatie . Men vermeldt de nieuwe anticoagulantia als zijnde «in evaluatie».

STUDIES

- ATLAS-ACS 2 TIMI 51 2012 met rivaroxaban
- RE-DEEM 2011 met dabigatran
- APPRAISE-2 2011 met apixaban.

Deze studies wijzen niet op een duidelijk klinisch voordeel van de nieuwe behandelingen na een acut coronair syndroom. Ze vestigen de aandacht op het verhoogde risico van majeure bloedingen bij associatie van een nieuw oraal anticoagulans met aspirine, al of niet gecombineerd met een thiënoprydine (vaak clopidogrel).

5. Voorkamerfibrillatie

RICHTLIJNEN

Als trombofylactische behandeling bij voorkamerfibrillatie raadt de meest recente richtlijn van de European Society of Cardiology (CMM 2012) aan om de trombofylactische behandeling bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie in de eerste plaats te baseren op de CHADS₂-score (0 tot 6). Bij een CHADS₂-score ≥ 2 , schrijft men een anticoagulans voor, rekening houdende met het bleedingsrisico volgens de HAS-BLED-score. Dabigatran, rivaroxaban of apixaban zijn aanbevolen als eerste keuze. Vitamine K-antagonisten zijn in deze update van de Europese richtlijn tweede keuze met een INR-streefwaarde van 2,5 (2-3) (GRADE IA). Bij een CHADS₂-score van 0 tot 1, stelt deze richtlijn voor om een meer gedetailleerde CHA₂DS₂-VASc-score te berekenen (van 0 tot 9), waarbij een leeftijd van minstens 75 jaar als risicofactor wordt aanzien en waarbij ook rekening gehouden wordt met andere risicofactoren, wat de indicaties voor een anticoagulerende behandeling verhoogt (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 – GRADE IA). Bij een CHA₂DS₂-VASc-score = 1, gaat de voorkeur naar anticoagulantia boven aspirine (GRADE IA). Bij een CHA₂DS₂-VASc-score=0 schrijft men bij voorkeur geen antitrombotische en geen antiaggregerende behandeling voor.

DUIDINGEN IN MINERVA (zie vergelijkende tabellen van de drie studies versus warfarine bij voorkamerfibrillatie – [tabellen 1, 2 en 3 verder in de tekst](#))

- De [RE-LY](#)-studie 2009 over het effect van dabigatran versus warfarine toont het mogelijke nut aan van dabigatran aan een dosis van tweemaal 110 mg per dag voor de preventie van cerebrale vasculaire accidenten of systemische embolie (dabigatran aan een dosis van 2 x 110 mg is niet-inferieur aan warfarine en de dosis van 2 x 150 mg is superieur op het vlak van werkzaamheid, maar er treden evenveel bloedingen op). De risico's van dabigatran, vooral bij chronisch gebruik, moeten nog verder onderzocht worden: cardiale risico's, bleedingsrisico in het geval van nierinsufficiëntie en bij het openen van de capsules).

- In de [AVERROES](#)-studie 2011 heeft men apixaban (tweemaal 5 mg per dag) niet vergeleken met vitamine K-antagonisten. Omwille van de plaats die momenteel toegekend wordt aan aspirine, stelt het eventuele voordeel van apixaban ten opzichte van aspirine de huidige aanbevelingen niet in vraag*. Een subgroepanalyse van post CVA-patiënten toont aan dat de winst van apixaban versus aspirine op het vlak van preventie van CVA of systemische embolie dezelfde is bij patiënten met voorkamerfibrillatie en verhoogd risico van CVA, onafgezien of ze reeds een CVA/TIA doormaakten of niet.
- In de [ROCKET-AF](#)-studie 2011 is rivaroxaban (20 mg per dag in 1 gift) bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een verhoogd risico van CVA (CHADS2 \geq 2) niet inferieur aan warfarine voor de preventie van CVA en systemische embolie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. Rivaroxaban verhoogde de kans op een CVA. Het risico van bloedingen was niet verschillend tussen beide behandelingen.
- De [ARISTOTLE](#)-studie 2011 toont op het vlak van werkzaamheid en veiligheid een voordeel aan van apixaban (tweemaal 5 mg per dag) in vergelijking met warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie maar met minder risico van CVA dan in de ROCKET-AF-studie (rivaroxaban). De vragen over de veiligheid in de dagelijkse praktijk, het voordeel in functie van de CHADS2- en de HAS-BLED-scores en de kosten/batenverhouding versus warfarine van de nieuwe orale anticoagulantia blijven bestaan.
- De meta-analyse van [MILLER](#) 2012 over rivaroxaban, dabigatran en apixaban voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en verhoogd trombo-embolisch risico, kan de methodologische beperkingen van de originele studies niet omzeilen. De non-inferioriteit van de nieuwe orale anticoagulantia ten opzichte van warfarine is aangetoond. De superioriteit versus een goed geregelde behandeling met warfarine staat echter nog niet duidelijk vast en de vragen over de veiligheid van deze behandelingen blijven bestaan.
- Meta-analyse van [ADAM 2013](#) die de resultaten van o.a. de EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE en RE-COVER-studie combineert: deze systematische review toont aan dat de nieuwe orale anticoagulantia superieur zijn aan warfarine voor het eindpunt globale mortaliteit bij voorkamerfibrillatie, maar niet bij veneuze trombo-embolie. Bij de evaluatie van beide indicaties samen veroorzaken de nieuwe orale anticoagulantia minder fatale bloedingen (zijn ook opgenomen bij globale mortaliteit!). Voor majeure en gastro-intestinale bloedingen is er geen verschil tussen de nieuwe orale anticoagulantia en warfarine (de resultaten lopen wel sterk uiteen). Stopzetting van de behandeling omwille van ongewenste effecten komt meer voor met de nieuwe orale anticoagulantia dan met warfarine.

* NVDR: De recentste Europese richtlijnen over VKF stelt de plaats van aspirine voor de preventie van arteriële trombo-embolische aandoeningen bij VKF in vraag. Dit standpunt is voor discussie vatbaar (zie [punt 7 van de commentaren](#) hieronder).

Commentaren

1. Methodologische beperkingen van de studies

Bij de studies over de werkzaamheid van de nieuwe orale anticoagulantia blijft er een probleem met de interpretatie van de resultaten: de studies zijn opgezet om de non-inferioriteit

aan te tonen ten opzichte van warfarine en indien de non-inferioriteit aangetoond is, evalueert men vervolgens de superioriteit. Naargelang de uitkomstmaten voor werkzaamheid en veiligheid gebeurt de analyse van de populatie volgens intention to treat, per protocol, alleen voor de exacte toedieningsduur van het onderzochte geneesmiddel of voor deze periode met nadien een korte opvolging.

In tegenstelling tot de twee andere, is de RE-LY-studie een open-label studie. Twintig procent van de centrale toewijzingen gebeurde niet blind en de onderzoekers hadden ook de mogelijkheid om selectief bepaalde gebeurtenissen niet te signaleren. Dat zijn twee elementen die een belangrijke vorm van bias inhouden. De studies onderling vergelijken is dus een complexe zaak.

2. Verschillen tussen de geïncludeerde populaties

De deelnemers in de verschillende studies hadden niet hetzelfde risico van CVA en systemische embolie. Dat risico verschilde zowel tussen de studies als binnen elke studie ([zie tabel 1](#)). Hoewel de resultaten voor het primaire eindpunt wel duidelijk lijken in de drie studies ([zie tabel 2](#)), is het dus moeilijk om de studies onderling te vergelijken en is het resultaat van één studie ook niet als dusdanig extrapoleerbaar naar alle patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) en verhoogd risico van CVA of systemische embolie.

3. Voor- en nadelen op het vlak van secundaire uitkomstmaten

3.1. Myocardinfarct

De incidentie van myocardinfarct is hoger met dabigatran 150 mg dan met warfarine, maar neemt niet toe met rivaroxaban en apixaban. De incidentie van myocardinfarct is echter verschillend in de warfarinegroepen van de drie studies ([zie tabel 3](#)). Al of niet terzelfdertijd behandelen met aspirine kan hierbij een rol gespeeld hebben; we weten niet of de invloed van aspirine dezelfde is naargelang het gaat om een specifieke Xa-inhibitor of om een directe trombine-inhibitor.

3.2. Intracranieële bloedingen

De incidentie van intracranieële bloedingen is in de drie studies significant lager met de nieuwe orale anticoagulantia dan met warfarine. Bij de interpretatie van de klinische relevantie van dit potentiële voordeel moeten we rekening houden met de NNT (van 500 tot 196, [zie tabel 3](#)) en met de NNT en de NNH voor andere uitkomstmaten zoals bv. het risico van gastro-intestinale bloedingen.

3.3. Gastro-intestinale bloedingen

Gastro-intestinale bloedingen komen significant meer voor met dabigatran (150 mg) en rivaroxaban dan met warfarine (resp. NNH 101 en 204). De incidentie ligt veel hoger dan deze van intracranieële bloedingen. Ook al zijn de gevolgen van gastro-intestinale bloedingen over het algemeen individueel gezien minder ernstig dan deze van intracranieële bloedingen, toch kunnen sommige gastro-intestinale bloedingen fataal zijn.

Een meta-analyse ([HOLSTER 2013](#)) bevestigt dat bij patiënten met een laag bloedingsrisico en die een nieuw oraal anticoagulantia gebruiken voor de erkende indicaties, het bloedingsrisico toeneemt in vergelijking met de standaardbehandeling, maar varieert naargelang de indicatie en het specifieke geneesmiddel.

3.4. Globale mortaliteit

Er is geen statistisch significant en klinisch relevant verschil voor globale mortaliteit tussen de drie geneesmiddelen.

4. Onvoldoende gegevens voor een geïndividualiseerde conclusie

In de ROCKET AF-studie beëindigt 23,7% van de patiënten in de rivaroxabangroep en 36,2% in de warfarinegroep vroegtijdig de studiebehandeling en deze patiënten zijn nergens opgenomen in de verschillende analyses.

In de RE-LY-studie zet 21% van de patiënten de behandeling met dabigatran stop; werden zij overgeschakeld op warfarine? In feite zouden de resultaten van deze studie-arm dan betrekking hebben op 79% van de patiënten behandeld met dabigatran + 21% behandeld met warfarine. Hetzelfde geldt voor de warfarinegroep in deze studie, waarbij 16,6% van de patiënten de behandeling met warfarine stopzette; werden zij overgeschakeld op aspirine + clopidogrel, een minder effectieve behandeling?

Voor sommige uitkomstmaten analyseerden de onderzoekers de gegevens volgens intention to treat en voor andere uitkomstmaten gebeurde dit per protocol. Analyses in functie van het risico of in functie van de werkelijke behandeling, zijn hierdoor minder mogelijk.

Op basis van de volledige gegevens van de RE-LY-studie was er bij patiënten met een TTR (time spent in the therapeutic range; INR 2-3) >72,5%, echter een tendens voor meer gebeurtenissen van de primaire uitkomstmaat met dabigatran, een tendens voor een daling van de mortaliteit met warfarine en een tendens voor meer bloedingen met dabigatran 150 mg.

Voor patiënten die goed onder controle zijn met vitamine K-antagonisten kan een overschakeling naar een nieuw oraal anticoagulans eventueel meer nadelen hebben dan voordelen. Voor nieuwe patiënten blijven er nog talrijke vragen.

Op basis van deze studies kunnen we geen specifieke besluiten trekken voor patiënten die moeilijk onder controle zijn met warfarine. Als het gaat over een probleem met de therapietrouw, wijst niets erop dat deze beter zal zijn met de nieuwe orale anticoagulantia.

Voor nieuwe patiënten zijn er onvoldoende elementen om niet te starten met een vitamine K-antagonist, waarvan de werkzaamheid en de veiligheid sedert lange tijd gekend zijn, mits men de nodige voorzorgen respecteert.

5. Ongewenste effecten: de praktijk versus de studies

Er is een groot verschil tussen de veiligheid van de NOA die men vaststelt in de context van studies en de ongewenste effecten die men vaststelt in de praktijk. Dat verschil manifesteert zich onder meer in de cijfers van de meta-analyse van Adam et al. (Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807 besproken in *Minerva* ([Chevalier 2013](#))). Deze meta-analyse vermeldt de farmacovigilantie cijfers van 2011 in de V.S. In dat jaar waren meer ongewenste effecten gemeld met dabigatran dan met warfarine, dat nochtans meer voorgeschreven wordt, maar het is ook mogelijk dat ongewenste effecten met vitamine K-antagonisten minder frequent gemeld worden. Uit een publicatie blijkt dat de frequentie van bloedingen bij een anticoagulatetherapie hoger ligt in de praktijk dan in studies en een andere publicatie dringt aan op een aanpassing van de initiële dosis in functie van de leeftijd van de patiënt ([La Rédaction Minerva 2013](#)).

6. Voorzorgsmaatregelen en monitoring

Alhoewel de nieuwe orale anticoagulantia geen aanleiding geven tot interactie met voeding en minder aanleiding geven tot medicamenteuze interacties, zijn deze laatste toch wel reëel, hetzij via P-glycoproteïne (voor de drie geneesmiddelen), hetzij via CYP3A4 (voor rivaroxaban en apixaban) ([zie tabel 4](#)). Zo zijn er bv. interacties vastgesteld tussen dabigatran en amiodaron, quinidine, verapamil, azoolderivaten, rifampicine. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van rivaroxaban en azoolderivaten, verapamil, macroliden

(clarithromycine en erythromycine), protease-inhibitoren, rifampicine en Sint-Janskruid. Deze opsomming is niet volledig. Er zijn geen instructies hoe men voorzichtigheid kan aan de dag leggen in de praktijk, omdat geen enkele test (bv. INR) toelaat om de omvang van de interactie in te schatten. Naargelang de interactie kan het bloedingsrisico toenemen of het antitrombotische effect verminderen.

Door de capsules van dabigatran te openen kan de biodisponibiliteit (gering, ongeveer 6,5%) toenemen met 75%, waardoor het risico van bloedingen verhoogt.

In het geval van bloedingen met de nieuwe orale anticoagulantia beschikken we niet over een in de praktijk gevalideerd antidotum, wat problemen kan geven bij bloedingen na een accident of fractuur of bij een zeer dringende chirurgische interventie.

Een nieuw oraal anticoagulans is per definitie een anticoagulans waarvoor voorzorgsmaatregelen en een strikte opvolging vereist zijn.

De nieuwe orale anticoagulantia werden hoofdzakelijk gepromoot omdat ze geen biologische monitoring (INR) vereisen. Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium van het BCFI wijst op de noodzaak van controle van de nierfunctie voor de start van de behandeling en tijdens de behandeling.

Uit een publicatie over dabigatran is gebleken dat een bepaling van de plasmaconcentraties van de nieuwe orale anticoagulantia nuttig is om zowel een betere preventieve werkzaamheid als een betere veiligheid te bekomen (Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8).

De noodzaak van deze opvolging voor waarschijnlijk alle nieuwe orale anticoagulantia (Dogne JM, Mullier F, Douxfils J, et al. Améliorer la balance bénéfico-risque des nouveaux anticoagulants oraux : Débat sur l'apport d'un monitoring biologique. Carte blanche. Referentie via Farmaka. [Geneesmiddelenbrief mei 2015:14-5.](#)) zal de relatieve kost van de behandelingen met deze geneesmiddelen nog doen toenemen.

7. De plaats van aspirine

De recentste Europese richtlijn (CAMM 2010, CAMM 2012) stelt de plaats van aspirine in de preventie van arteriële trombo-embolische aandoeningen in vraag op basis van de meta-analyse van Hart et al. (Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67). Deze meta-analyse van 8 RCT's met 4 876 patiënten evalueert het preventieve effect van een antitrombotische therapie (hoofdzakelijk aspirine) op het risico van CVA bij patiënten met VKF. Bij de vergelijking van aspirine alleen met placebo of geen behandeling (7 studies bij 3 990 patiënten), reduceert aspirine de incidentie van CVA niet significant met 19% (95% BI van -1 tot 35%).

Bij de vergelijking van aspirine met placebo (5 studies, uitgevoerd vóór het jaar 2000, met 2 834 patiënten), reduceert aspirine wel significant de incidentie van CVA met 22% (95% BI van 2 tot 39) met een NNT van 52 in primaire preventie (absolute risicoreductie van de 1,9% per jaar) en een NNT van 40 in secundaire preventie (absolute risicoreductie van 2,5% per jaar).

Het schrappen van aspirine als aanbevolen behandeling (als tweede keuze of in het geval van gering risico) bij patiënten met VKF is dus voor discussie vatbaar.

8. Associatie van anticoagulantia met anti-aggregantia

Een plaatjesremmer toevoegen aan warfarine biedt onvoldoende meerwaarde bij voorkamerfibrillatie en leidt bovendien tot een groter risico van bloedingen (Lip GY. Don't

add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008;336:614-5).

Een meer recente publicatie bevestigt dat de preventieve werkzaamheid niet toeneemt bij de associatie en dat het risico van bloedingen toeneemt (Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients on oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;29:1577-85).

Er is ook een verhoogd risico van bloedingen vastgesteld bij de associatie van aspirine (of clopidogrel) met een nieuw oraal anticoagulans, namelijk met dabigatran. De resultaten van een [heranalyse van de RE-LY-studie](#) die dabigatran vergelijkt met warfarine bij voorkamerfibrillatie, toont aan dat de associatie met aspirine en/of clopidogrel het risico van bloedingen verhoogt zowel in de dabigatrangroep als in de warfarinegroep. In absolute cijfers neemt het risico toe naarmate de dosis van dabigatran verhoogt. Deze toename van het bloedingsrisico is een element om in overweging te nemen bij de start van een anticoagulerende behandeling.

9. Anticoagulatie bij patiënten met voorkamerfibrillatie

Bij patiënten met voorkamerfibrillatie zijn vitamine K-antagonisten aanbevolen als anticoagulatietherapie; de nieuwe orale anticoagulantia zijn niet aanbevolen en zelfs duidelijk tegenaangewezen (volgens de samenvatting van de produktkenmerken).

In een recente studie (Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al , for the RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14) veroorzaakte dabigatran meer trombo-embolieën en meer bloedingen dan warfarine.

10. Aanwijzingen voor de praktijk

Wat kunnen we besluiten op basis van onderzoeksgegevens over het nut van de nieuwe orale anticoagulantia versus warfarine voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen bij voorkamerfibrillatie?

- een anticoagulerende behandeling is slechts aangewezen wanneer andere risicofactoren van CVA of systemische embolie aanwezig zijn, waarbij het nuttig is om dit risico in te schatten op basis van de CHADS₂- of CHA₂DS₂-VASc-score
- men dient het bloedingsrisico ook individueel te evalueren (bv. aan de hand van de HAS-BLED-of de ATRIA-score, maar niet aan de hand van de CHADS₂- of CHA₂DS₂-VASc-score (Minerva online september 2014)) en af te wegen tegen de mogelijke winst van een anticoagulerende behandeling vooraleer deze te starten
- momenteel zijn er geen praktische richtlijnen voor de aanpassing van de therapie of van de posologie in functie van deze verschillende scorelijsten
- de voordelen en de risico's van de behandeling met vitamine K-antagonisten zijn goed gekend
- voor de patiënten die goed gecontroleerd zijn met vitamine K-antagonisten (TTR >65 tot 75% naargelang de referenties) kunnen we geen winst verwachten van de nieuwe orale anticoagulantia en misschien zijn ze in dat geval eerder nadelig
- voor patiënten die slecht gecontroleerd zijn met vitamine K-antagonisten missen we nog een aantal gegevens; als het gaat om een probleem van therapietrouw is er geen bewijs dat de nieuwe orale anticoagulantia hiervoor een oplossing bieden en een beter veiligheidsprofiel hebben; het bereiken van de TTR >65% blijft een prioritaire en permanente doelstelling bij de behandeling met vitamine K-antagonisten

- voor nieuwe patiënten zijn er op dit ogenblik onvoldoende argumenten (behalve bij bepaalde individuele gevallen) om niet eerst een vitamine K-antagonist toe te dienen waarvan de werkzaamheid en de veiligheid mits het respecteren van de nodige voorzorgen reeds lange tijd gekend zijn en waarvoor we ook over een gevalideerd antidoteum beschikken
- tabel 5 herneemt de belangrijkste argumenten pro en contra de nieuwe orale anticoagulantia versus vitamine K-antagonisten.

Tabellen die de drie cruciale studies (en de drie nieuwe orale anticoagulantia) vergelijken bij patiënten met VKF

Tabel 1. Verschillen in **kenmerken** tussen de **studiepopulaties**.

		ROCKET-AF rivaroxaban	RE-LY dabigatran	ARISTOTLE apixaban
Leeftijd deelnemers		mediaan 73 IQR 65-78	gemiddelde ± SD 71 ± 9	mediaan 70 IQR 63-76
Score CHADS2	≤ 1	-	31-33%	34%
	2	13%	34-37%	36%
	≥ 3	77%	32-33%	30%
HAS-BLED of andere risicofactor voor bloedingen		niet beschikbaar	niet beschikbaar	niet beschikbaar
Systolische bloeddruk		130-131	130	130
Diastolische bloeddruk		77	80	82
Paroxismale VKF		32-34%	17,5-17,8%	15-15,5%
Gemiddelde tijd met INR 2-3 (TTR) onder warfarine		55%	64%	62%
Aspirine + nieuw oraal anticoagulans/warfarine		34,9%/36,2%	19,6%/20,7%	31,3%/30,5%
NSAID + nieuw oraal anticoagulans /warfarine		niet vermeld	niet vermeld	8,2%/8,5%
Ischemisch of niet nader omschreven CVA onder warfarine		2,4%	2,35%	1,9%
Hemorragisch CVA onder warfarine		0,7%	0,7%	0,8%

Tabel 2. Resultaten van de **primaire uitkomstmaten** versus warfarine in de drie studies bij patiënten met VKF.

	ROCKET-AF rivaroxaban	RE-LY dabigatran		ARISTOTLE apixaban
Primaire uitkomstmaat werkzaamheid: CVA en systemische embolie	1 x 20 mg niet inferieur geen superioriteit	2 x 110 mg niet inferieur	2 x 150 mg dabigatran superieur RR 0,65 (0,52 tot 0,81)	2 x 5 mg 2 x 2,5 mg (4,4 en 4,7%) apixaban superieur HR 0,79 (0,66 tot 0,95)
Primaire uitkomstmaat veiligheid	ernstige bloedingen EN niet-majeure, maar klinische relevante bloedingen	ernstige bloedingen: reductie Hb \geq 2g/dl OF transfusie \geq 2 units		ernstige bloedingen: klinisch duidelijk met: - reductie Hb \geq 2 g/dl - of transfusie \geq 2 units - of overlijden
	geen verschil (ook voor de twee componenten van de uitkomstmaat)	minder met dabigatran RR 0,80 (0,70 tot 0,93)	geen verschil	minder met apixaban HR 0,69 (0,60 tot 0,80)

Tabel 3. Resultaten voor andere uitkomstmaten (versus warfarine).

	ROCKET-AF rivaroxaban	RE-LY dabigatran 110 mg	RE-LY dabigatran 150 mg	ARISTOTLE apixaban
Myocardinfarct % per jaar	0,91 vs 1,12 HR 0,81 (0,63- ,06)	0,72 vs 0,53 RR 1,35 (0,98- 1,87)	0,74 vs 0,53 1,38 (1,00-1,91) NNN 476	0,53 vs 0,61 HR 0,88 (0,66- 1,17)
Hemorragisch CVA % per jaar	0,26 vs 0,44 HR 0,59 (0,37- 0,93) NNT 555	0,12 vs 0,38 RR 0,31 (0,17- 0,56) NNT 384	0,10 vs 0,38 RR 0,26 (0,14- 0,49) NNT 357	0,24 vs 0,47 HR 0,51 (0,35- 0,75) NNT 435
Intracranieële bloedingen % per jaar	0,5 vs 0,7 HR 0,67 (0,47- 0,93) NNT 500	0,23 vs 0,74 RR 0,31 (0,20- 0,47) NNT 196	0,30 vs 0,74 RR 0,40 (0,20- 0,60) NNT 227	0,33 vs 0,80 HR 0,42 (0,30- 0,58) NNT 213

Gastro-intestinale bloedingen % per jaar	3,15 vs 2,16 RR 1,46 (1,19–1,78) NNH 101	1,12 vs 1,02 RR 1,10 (0,86–1,41)	1,51 vs 1,02 RR 1,36 (1,09–1,70) NNH 204	0,76 vs 0,86 HR 0,89 (0,70–1,15)
Overlijden door eender welke oorzaak % per jaar	1,87 vs 2,21 HR 0,85 (0,70–1,02)	3,75 vs 4,13 RR 0,91 (0,80–1,03)	3,64 vs 4,13 RR 0,88 (0,77–1,00)	3,52 vs 3,94 HR 0,89 (0,80–0,99)

Tabel 4. Belangrijkste verschillen in farmacologische eigenschappen.

	rivaroxaban	dabigatran	apixaban
Biodisponibiliteit	80%	6,5%	50%
Uitscheiding via de nieren	30 – 36%	80 – 85%	27%
Halfwaardetijd	7 - 11 u	12 – 17 u	Ongeveer 12 u
Interacties	P-glycoproteïne-inhibitoren; Inhibitoren en inductoren van CYT P450	P-glycoproteïne-inhibitoren en -inductoren	P-glycoproteïne-inhibitoren; Inhibitoren en inductoren van CYT P450

Tabel 5. Argumenten pro en contra de nieuwe orale anticoagulantia versus vitamine K-antagonisten bij voorkamerfibrillatie.

	PRO	CONTRA (of opmerking)
Gebruiksgebruik	Voorspelbare farmacokinetiek	Mogelijk een verschil tussen mannen en vrouwen voor dabigatran
	Geen aanpassing nodig van de posologie tijdens de behandeling (te bevestigen)	Kleinere posologie vereist bij nierinsufficiëntie (vooral met dabigatran). De ernst van de nierinsufficiëntie kan variëren in de loop van de behandeling. Vitamine K-antagonisten vereisen geen aanpassing van de dosis.
	Geen INR-controle nodig (maar ook niet mogelijk omdat de cijfers niet gekend zijn)	Geen bewaking van de medicamenteuze interacties mogelijk via INR. Geen biologische opvolging mogelijk van de therapietrouw. Geen stollingstesten mogelijk om in urgente gevallen (chirurgie, vitale

		bloeding) de inhibitie van de coagulatie te controleren.
	Inname eenmaal per dag voor rivaroxaban halfwaardetijd: rivaroxaban 7-11 u, dabigatran 12-17 u en apixaban ongeveer 12 u werkingssnelheid (na 1-4 u)	Inname tweemaal per dag voor dabigatran en apixaban. Trombo-embolisch risico in het geval van onvoldoende therapietrouw: niet geëvalueerd.
	Interacties - geen interacties met voeding - minder medicamenteuze interacties	Medicamenteuze interacties niet opspoorbaar via INR. Eventueel bloedingsrisico bij gelijktijdig gebruik van andere antitrombotische middelen: weinig geëvalueerd.
Werkzaamheid	Superioriteit voor dabigatran 150 mg en apixaban	Non-inferioriteit van dabigatran 110 mg en rivaroxaban.
Veiligheid	Minder majeure bloedingen met dabigatran 110 mg en apixaban; minder intracranieële bloedingen en minder hemorragische CVA met de 3 geneesmiddelen	GEEN antidoot geëvalueerd in de praktijk. Evenveel ernstige bloedingen en meer gastro-intestinale bloedingen met rivaroxaban en dabigatran 150 mg. Dabigatran: bloedingsrisico neemt toe bij nierinsufficiëntie, laag lichaamsgewicht, opening van de capsules, leeftijd ≥ 65 jaar; de dosis van 150 mg kan het risico van myocardinfarct verhogen. <i>NB: ximelagatran (een trombine-inhibitor) is uit de handel genomen omwille van laattijdige en vroegtijdige hepatotoxiciteit (niet vastgesteld met de andere nieuwe orale anticoagulantia)</i>
Kostprijs		De kostprijs van de nieuwe orale anticoagulantia is veel hoger Vergelijking van de kostprijs van het geneesmiddel + de monitoring: is afhankelijk van de controle onder warfarine en van de controlemethode

Overzicht van de belangrijkste studies over de nieuwe orale anticoagulantia met vermelding van de studies die in Minerva besproken zijn

	Rivaroxaban (Xarelto®) Zie bijlage 1	Dabigatran (Pradaxa®) Zie bijlage 2	Apixaban (Eliquis®) Zie bijlage 3
Majeure electieve orthopedische chirurgie Preventie DVT	<p>Fase II-studies: Eriksson 2006 (5 mg) Eriksson 2006 (10 mg)</p> <p>Turpie 2005</p> <p>RECORD 1 (2008) RECORD 2 (2008) RECORD 3 (2008) vs enoxaparine RECORD 4 (2009)</p> <p>Duidingen in Minerva RECORD 3 (lange duiding met inclusie in de discussie van RECORD 1 en 2) Minerva 2009 8(1):4-5</p> <p>CAO 2010 meta-analyse (korte duiding)</p> <p>LOKE 2011 meta-analyse (korte duiding)</p> <p>NEUMAN 2012 (korte duiding)</p>	<p>Re-MOBILIZE RE-MODEL RE-NOVATE</p> <p>Duiding in Minerva LOKE 2011 MA (korte duiding) versus enoxaparine</p>	<p>ADVANCE 3</p> <p>Duidingen in Minerva LASSEN 2010 (korte duiding)</p> <p>NEUMAN 2012 (korte duiding)</p>
Preventie bij acute medische pathologie en verminderde mobiliteit	<p>MAGELLAN 2013 vs enoxaparine</p> <p>Duiding in Minerva COHEN 2013 (korte duiding)</p>		<p>ADOPT 2011 vs enoxaparine</p> <p>Duidingen in Minerva GOLDHABER 2011 (lange duiding)</p> <p>COHEN 2013 (korte duiding)</p>
Behandeling en secundaire preventie van DVT en longembol	<p>EINSTEIN vs vitamine K-antagonisten (post enoxaparine 5 dagen)</p> <p>Duidingen in Minerva EINSTEIN 2010 (lange duiding DVT)</p> <p>EINSTEIN PE 2012 (korte duiding)</p>	<p>RE-COVER 2009 vs warfarine RE-MEDY vs warfarine RE-SONATE vs placebo</p> <p>Duidingen in Minerva RE-COVER 2010 (korte duiding)</p> <p>SCHULMAN 2013 (korte duiding)</p>	<p>Botticelli DVT dose-ranging study: fase II-studie</p> <p>AMPLIFY-extent</p> <p>Duidingen in Minerva AGNELLI 2013 (lange duiding)</p> <p>AGNELLI 2013 (korte duiding)</p>
Voorkamerfibrillatie* Preventie CVA en systemische trombo-embolie	<p>ROCKET AF: versus warfarine</p> <p>Duidingen in Minerva</p>	<p>RE-LY: versus warfarine</p> <p>Duidingen in Minerva</p>	<p>AVERROES: versus AAS</p> <p>Duidingen in Minerva</p>

	PATEL 2011 (lange duiding) MILLER 2012 (lange duiding) ADAM 2012 (lange duiding)	RE-LY CONNOLY 2009 (lange versie) Korte bespreking van secundaire publicaties van de RE-LY-studie: DIENER 2010 EZEKOWITZ 2010 FREEMAN 2010 MILLER 2012 (lange duiding) ADAM 2012 (lange duiding)	AVERROES (lange duiding) AVERROES post CVA (korte duiding) ARISTOTLE versus warfarine Duidingen in Minerva GRANGER 2011 (korte duiding) MILLER 2012 (lange duiding) ADAM 2012 (lange duiding)
Post acuut coronair syndroom	ATLAS-ACS 2-TIMI 51 Duidingen in Minerva MEGA 2012 (korte duiding)	RE-DEEM-studie Duidingen in Minerva RE-DEEM 2011 (korte duiding)	APPRAISE-2
Ongewenste effecten		Myocardinfarct UCHINO 2012 (korte duiding)	

* **Ximelagatran** (uit de handel genomen omwille van hepatotoxiciteit)

Chevalier P. Ximelagatran in de behandeling van DVT en VKF. [Minerva 2006;5\(1\):10-4.](#)

1. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis. A randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-9.

2. Albers GW, Diener HC, Frison L et al; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-8.

BIJLAGE 1 rivaroxaban (Xarelto®)

Referenties met een duiding in Minerva

1. Orthopedische chirurgie

- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;26;358:2776-86 (Chevalier P. Na majeure electieve orthopedische ingreep: eerder rivaroxaban dan een heparine met laag moleculair gewicht? [Minerva 2008;7\(10\):148-9](#)).
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.
- Cao YB, Zhang JD, Shen H, Jiang YY. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1099-108 (Chevalier P. Rivaroxaban na electieve totale heup- of knieprothese? (vervolg). [Minerva online 28/03/2011](#)).
- Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Therap* 2011;36:11-24 (Chevalier P. Dabigatran of rivaroxaban na totale knie- of heupprothese. [Minerva online 28/05/2011](#)).
- Neumann I, Rada G, Carlos J, et al. Oral direct factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:710-9 (LRM. Heup- of knieprothese: een heparine met laagmoleculair gewicht of een factor Xa-inhibitor? [Minerva online 28/01/2013](#)).

2. Preventie bij patiënten met een medische pathologie en met verminderde mobiliteit

- Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al; MAGELLAN investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23 (LRM. Geen rivaroxaban voor patiënten met verminderde mobiliteit door een interne pathologie. [Minerva online 28/05/2013](#)).

3. Diepe veneuze trombose en longembolie

- EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510 (Chevalier P. Rivaroxaban voor diepe veneuze trombo-embolie? [Minerva 2011;10\(3\):36-7](#)).
- Büller HR, Prins MH, Lensing AW, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97 (LRM. Rivaroxaban voor de behandeling van symptomatisch longembool? [Minerva online 28/01/2013](#)).

4. Voorkamerfibrillatie

- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91. (Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban. [Minerva 2011;10\(9\):106-7](#)).
- Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2012;110:453-60 (Chevalier P. Apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij voorkamerfibrillatie: een meta-analyse met gunstige resultaten? [Minerva 2012;11\(7\):84-5](#)).

5. Acut coronair syndroom

- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19 (Chevalier P. Nieuwe anticoagulantia en anti-aggregantia na acut coronair syndroom. [Minerva online 28/05/2012](#)).

BIJLAGE 2 dabigatran (Pradaxa®)

Referenties met een duiding in Minerva

1. Orthopedische chirurgie

- Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. J Clin Pharm Therap 2011;36:11-24 (Chevalier P. Dabigatran of rivaroxaban na totale knie- of heupprothese. [Minerva online 28/05/2011](#))

2. Diepe veneuze trombose en longembool

- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-52 (Chevalier P. Dabigatran voor veneuze trombo-embolie. [Minerva online 28/08/2010](#)).
- Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al; for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:709-18 (LRM. Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie: langetermijnbehandeling met dabigatran? [Minerva online 28/05/2013](#)).

3. Voorkamerfibrillatie

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J

Med 2009;361:1139-51 (Chevalier P. Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie? [Minerva 2010;9\(5\):58-9](#)).

- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1-11 (Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: dabigatran versus warfarine voor de preventie van trombo-embolieën (vervolg). [Minerva online 28/05/2011](#)).
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-63 (Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: dabigatran versus warfarine voor de preventie van trombo-embolieën (vervolg). [Minerva online 28/05/2011](#)).
- Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist naïve and experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246-53 (Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: dabigatran versus warfarine voor de preventie van trombo-embolieën (vervolg). [Minerva online 28/05/2011](#)).
- Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60 (Chevalier P. Apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij voorkamerfibrillatie: een meta-analyse met gunstige resultaten? [Minerva 2012;11\(7\):84-5](#)).

4. Acut coronair syndroom

- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al; the RE-DEEM investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-9 (Chevalier P. Nieuwe anticoagulantia en anti-aggregantia na acut coronair syndroom. [Minerva online 28/05/2012](#)).

Studies in Minerva geciteerd bij de referenties:

Legrand M, Mateo J, Aribaud A, et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011;171:1285-6.

Deaths prompt revisions in precautions for dabigatran. *SCRIP* August 26th 2011 N°3562;1 and 3.

Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.

BIJLAGE 3 apixaban (Eliquis®)

Referenties met een duiding in Minerva

1. Post heupprothese chirurgie

- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98 (Chevalier P. Preventie van veneuze trombo-embolie: na rivaroxaban en dabigatran nu ook apixaban. [Minerva online 28/05/2011](#)).

- Neumann I, Rada G, Carlos J, et al. Oral direct factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:710-9 (LRM. Heup- of knieprothese: een heparine met laagmoleculair gewicht of een factor Xa-inhibitor? [Minerva online 28/01/2013](#)).

2. Preventie bij patiënten met acute medische pathologie en verminderde mobiliteit

- Goldhaber SZ, , Leizorovicz A, Kakkar AK, et al; ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-77 (Chevalier P. Geen apixaban voor patiënten met verminderde mobiliteit door een interne pathologie. [Minerva 2012;11\(2\):23-4](#)).

3. Diepe veneuze trombose en longembool

- Agnelli G, Buller H, Cohen A, et al; for the AMPLIFY-EXT investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708 (LRM. Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie: langetermijnbehandeling met apixaban? [Minerva online 28/05/2013](#)).
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808 (Chevalier P. Apixaban voor de behandeling van veneuze trombo-embolie. [Minerva 2013;12\(9\):114-5](#)).

4. Voorkamerfibrillatie

- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17 (Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: apixaban versus aspirine voor de preventie van trombo-embolieën. [Minerva 2011;10\(5\):54-5](#)).
- Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al, for the AVERROES steering committee and investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomized trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225-31.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92 (Chevalier P. De nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie: apixaban. [Minerva online 25/11/2012](#)).
- Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60 (Chevalier P. Apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij voorkamerfibrillatie: een meta-analyse met gunstige resultaten? [Minerva 2012;11\(7\):84-5](#)).

5. Acuut coronair syndroom

Studies in Minerva geciteerd bij de referenties:

Alexander JH, Lopes RD, James S, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.

Besluiten van Minerva: Overzichtstabel van de studies met de nieuwe anticoagulantia

Bekijk de [tabel in een nieuw venster](#)

Medicamenteuze interacties van de nieuwe orale anticoagulantia (Bron: samenvattingen van de productkenmerken)

Rivaroxaban selectieve directe factor Xa- remmer	CYP	Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2J2 en CYP-onafhankelijke mechanismen. Het gebruik van rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig een systemische behandeling met azol-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol of HIV-proteaseremmers krijgen. Deze werkzame stoffen zijn sterke remmers van zowel CYP3A4 als Pgp. Werkzame stoffen die slechts één van de eliminatieroutes van rivaroxaban, CYP3A4 of Pgp, sterk remmen, kunnen in mindere mate de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen. Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met andere sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan ook leiden tot lagere plasmaconcentraties van rivaroxaban.
	P-glycoproteïne-inductoren	Rivaroxaban is een substraat van het transporteiwit Pgp (P-glycoproteïne)
	Andere	Rivaroxaban is een substraat van het transporteiwit Bcrp (breast cancer resistance protein).
Dabigatran directe trombineremmer	CYP	Dabigatran etexilaat en dabigatran worden niet gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-systeem en hebben in vitro geen effect op menselijke cytochroom-P450-enzymen. Hieraan gerelateerde interacties tussen geneesmiddelen worden daarom niet verwacht bij dabigatran.
	P-glycoproteïne-inductoren	Bij gelijktijdige toediening van P-glycoproteïne-inductoren (rifampicine, sint-janskruid, carbamazepine) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran. Van gelijktijdige toediening van sterke P-glycoproteïneremmers (zoals amiodaron, verapamil, kinidine, ketoconazol en claritromycine) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verhoogde plasmaspiegels van dabigatran.

	Andere	Niet aanbevolen associaties: ongefractioneerde heparines, heparine, heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH), en heparinederivaten (fondaparinux, desuridine), trombolytische middelen, GPIIb/IIIareceptorantagonisten, clopidogrel, ticlopidine, dextran, sulfinpyrazon en vitamine K-antagonisten. Vanwege het risico van bloedingen, in het bijzonder bij NSAID's met een eliminatiehalfwaardetijd van > 12 uur, wordt daarom aanbevolen om nauwkeurig te controleren op symptomen die op een bloeding wijzen.
Apixaban selectieve directe factor Xa- remmer	CYP	- voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van sterke remmers van CYP3A4 - voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren
	P-glycoproteïne-inductoren	- voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van sterke remmers van P-gp - voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van sterke P-gp-inductoren
	andere	- voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van NSAID's - gelijktijdige toediening van apixaban wordt niet aangeraden met: heparines met laag moleculair gewicht (LMWH), fondaparinux, trombolytische middelen, GPIIb/IIIa-receptorantagonisten, thiënoprydinen (bv. clopidogrel), dipyridamol, dextran, sulfinpyrazon, antagonisten van vitamine K en andere orale antistollingsmiddelen.