

Moeten we ons voorschrijfgedrag inzake anticoagulatiebehandeling veranderen sinds de komst van de nieuwe orale anticoagulantia, die geen vitamine K-antagonisten zijn?

1 NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA

Moet het op de markt brengen van nieuwe orale anticoagulantia (NOA), niet vitamine K-antagonisten, het voorschrijven van anticoagulantia bij ouderen veranderen?

Momenteel zijn er drie nieuwe orale anticoagulantia geregistreerd in België: dabigatran, een trombine-inhibitor en twee factor Xa-inhibitoren, rivaroxaban en apixaban.

Eerder is ximelagatran, een trombine-inhibitor, snel uit de handel genomen omwille van hepatotoxiciteit.

Wat zijn de belangrijkste kenmerken en verschillen tussen deze drie nieuwe anticoagulantia?

Dabigatran heeft een veel lagere biodisponibiliteit dan de andere 2 middelen. Het is verkrijgbaar als capsule. Door het openen van de capsule vóór de toediening kan de biodisponibiliteit toenemen met 75%, waardoor het risico van bloedingen verhoogt.

Dabigatran wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren, waarvan de functie fysiologisch daalt met de leeftijd, maar ook door bepaalde geneesmiddelen (bv. ACE-inhibitoren, diuretica, NSAID's). Er wordt aangeraden om bij alle patiënten die dabigatran nemen de nierfunctie te controleren en deze controle minstens jaarlijks te herhalen bij patiënten ouder dan 75 jaar¹. Ook voor de andere NOA moet de dosering aangepast worden aan de nierfunctie.

Vergelijkende tabel tussen de 3 nieuwe orale anticoagulantia, niet vitamine K-antagonisten

	rivaroxaban	dabigatran	apixaban
Biodisponibiliteit	80%	6,5%	50%
Uitscheiding via de nieren	30 – 36%	80 – 85%	27%
Halfwaardetijd	7 – 11 u	12 – 17 u	~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

De korte halfwaardetijd kan een voordeel bieden bij het overschrijden van de dosering en/of bij een bloeding. Een overgeslagen dosis kan nadelig zijn en een antitrombotische bescherming is dan niet langer gegarandeerd. Een toevoeging aan de bijsluiter van apixaban (Eliquis®) waarschuwt de FDA dat er in klinische studies bij niet-valvulaire VKF een verhoogd risico van CVA waargenomen werd bij het stoppen van apixaban. Bovendien stelt de FDA dat als dit geneesmiddel gestopt moet worden om een andere reden dan een pathologische bloeding, er een andere anticoagulatiebehandeling moet overwogen worden. Analyse van de resultaten van de ROCKET FA-studie met rivaroxaban tijdens de behandeling en na stopzetting van rivaroxaban bevestigt deze risicotoename bij het staken. Anderzijds beschikken we niet over een voor de praktijk gevalideerd antidotum².

Het werkingsmechanisme van deze NOA verschilt van dat van de vitamine K-antagonisten (VKA): er zijn geen interferenties tussen de werking van de NOA en vitamine K, dus geen (gekende) interactie tussen deze NOA en (vitamine-K-rijke) voeding en vitaminesupplementen die vitamine K bevatten.

De medicamenteuze interacties met deze NOA zijn veel zeldzamer dan met VKA, maar ze zijn wel degelijk reëel (Zie Samenvatting van de Kenmerken van het Product).

Momenteel beschikken wij niet over een gevalideerde test voor de evaluatie in de praktijk van de antistolling van een patiënt die NOA gebruikt. Dit kan problemen geven bij dringende chirurgische interventies en/of bloedingen.

Patiënten en zorgverleners moeten gewaarschuwd worden voor:

- het verhoogde risico van trombo-embolische incidenten bij het stoppen van NOA
- de formele contra-indicatie om dabigatrancapsules te openen vóór het toedienen.
- het goed navolgen van alle voorzorgsmaatregelen bij gebruik van deze middelen.

2 EEN HERZIENING VAN HET WZC-FORMULARIUM

In deze brief vindt u een herziene versie van de anticoagulatiebehandelingen voor de indicaties zoals vermeld in het WZC-Formularium. Geïnteresseerde lezers die een nog uitgebreidere argumentatie en analyse van de studies die verschenen zijn over de nieuwe anti-coagulantia zullen die terugvinden in het derde deel van deze brief.

2.1. Voorkamerfibrillatie (VKF): preventie van veneuze trombo-embolieën

2.1.1. De vitamine K-antagonisten

Zowel een Cochrane systematisch literatuuronderzoek³ als een later gepubliceerde meta-analyse⁴ hebben aangetoond dat, bij patiënten met VKF zonder voorgeschiedenis van CVA (dus in primaire preventie), vitamine K-antagonisten (VKA) significant werkzamer zijn dan placebo in de preventie van CVA's.

Verschillende systematische literatuuroverzichten en meta-analyses toonden aan dat VKA het risico van CVA t.o.v. anti-aggregantia significant verminderden, echter zonder dat steeds kon worden aangetoond dat hierdoor ook de cardiovasculaire of totale sterfte terugliep⁴⁻⁸. Ook voor personen ouder dan 75 jaar is het nut van een behandeling met anticoagulantia aangetoond⁹⁻¹¹.

Uit een meta-analyse blijkt dat het nut van VKA nauwelijks vermindert naarmate men ouder wordt, terwijl de efficaciteit van anti-aggregantia significant terugloopt en geen voordeel meer biedt t.o.v. placebo. Diezelfde meta-analyse verduidelijkt dat, ongeacht de leeftijd, het risico van bloedingen die in verband kunnen gebracht worden met VKA hoger is dan bij gebruik van placebo¹².

Een gevorderde leeftijd op zichzelf is dus geen argument om bij de behandeling van VKF te kiezen voor anti-

aggregantia boven VKA. Een hoge leeftijd wordt ook aanzien als een verhoogd risico bij VKF en is dus een indicatie voor het gebruik van VKA¹³. Een prospectief onderzoek bij een populatie van 80-plussers kon aantonen dat een behandeling met VKA slechts een gering risico van bloedingen inhoudt, op voorwaarde dat de stollingscontrole op een adequate wijze wordt uitgevoerd. Opnieuw vindt men in deze studie argumenten om VKA niet te ontzeggen aan een hoogbejaarde populatie¹⁴.

Warfarine is de best bestudeerde VKA. Het is ook het gemakkelijkst in gebruik. De dosis hangt af van de INR-waarde. Alle praktijkrichtlijnen bevelen een INR-waarde aan tussen 2 en 3¹⁵⁻¹⁸, behalve in het geval er ook een klepprothese geplaatst is.

De VKA brengen een belangrijk risico van bloedingen met zich mee. Het is dus evident dat dit risico moet worden afgewogen tegen de te verwachten risicoreductie van CVA eens men dergelijke behandeling opstart. Onder andere de HAS-BLED score laat toe om dit bloedingsrisico te kwantificeren¹⁹. Ook ATRIA-score komt daarvoor in aanmerking²⁰.

NOOT

Meerdere scores proberen het bloedingsrisico door een anticoagulantiebehandeling in te schatten. In de laatste Europese richtlijn over VKF¹⁵ wordt de HAS-BLED-score aanbevolen. Deze score is gebaseerd op de Euro Heart Survey¹⁹. Veel andere scores zagen het daglicht. Een recente publicatie evalueert de waarde van 7 verschillende scoresystemen, waaronder de HAS-BLED-score. Het gaat hier om een groep van 515 patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 71,2 jaar (IQR 61,6 tot 79,3), voor het grootste deel (96%) gehospitaliseerd. De VKA (acenocoumarol of fenprocoumon) werden gedurende gemiddeld 273 dagen (standaard de-

viatie 127) ingenomen. De voorspellende waarde van deze scores bleek zwak. Alleen de ATRIA-score was iets performanter dan het toeval. De auteurs van deze studie besluiten dan ook dat de 7 onderzochte scoresystemen zwak presteren bij de gekozen populatie en het niet beter doen dat het subjectieve oordeel van de behandelende artsen²¹.

2.1.2. Verandert de komst van de nieuwe orale anticoagulantia (NOA) de aanpak van VKF bij een oudere populatie?

De plaats van de NOA bij de behandeling van VKF staat nog niet vast. Patiënten die goed geregeld zijn met een warfarinebehandeling en een gering risico hebben op ongewenste effecten zullen nauwelijks voordeel halen door over te schakelen op een NOA. Dit in tegenstelling tot de patiënten bij wie de INR-waarde moeilijk te regelen is of contra-indicaties vertonen voor het gebruik van warfarine²².

De veiligheid op lange termijn van de NOA is onduidelijk.

Een juryrapport van een door het RIZIV georganiseerde consensusconferentie aangaande CVA, stelt dat als preventieve maatregel van trombo-embolieën bij personen met VKF en in het geval de CHADS₂ – score ≥ 2 of de CHA₂DS₂-VASc – score ≥ 2 en de CHADS₂-score = 1 of de CHA₂DS₂-VASc – score = 1 het gebruik van VKA noodzakelijk is (Sterke aanbeveling).

De onderzoeken over warfarine waarover we kunnen beschikken en het jarenlange gebruik van het middel zelf hebben aangetoond dat het middel werkzaam is. Ook de ongewenste effecten zijn goed bekend. Het is het eerste keuze middel (Sterke aanbeveling). Let op: zowel acenocoumarol als fenprocoumon worden sinds vele jaren gebruikt maar er is gebrek aan studies over hun gebruik.

Op basis van de huidige onderzoeksresultaten over werkzaamheid, veilig-

heid en gebruiksgemak betekenen de NOA een vooruitgang op het gebied van de preventie van CVA en perifere embolen bij patiënten met VKF. Nochtans, indien deze patiënten goed geregeld zijn met warfarine, is er momenteel een reden om naar een NOA over te schakelen (Sterke aanbeveling). Echter, indien een goede INR-regeling niet haalbaar is zijn de NOA een alternatief voor warfarine (Sterke aanbeveling).

Tot slot moet bij de keuze van het geneesmiddel ook rekening worden gehouden met de balans tussen kosten en werkzaamheid.

Op basis van een grondig analyse van de huidige literatuurgegevens en na kennisname van het juryrapport van de consensusconferentie van het RIZIV over de CVA bij patiënten met VKF, menen we dat er onvoldoende argumenten zijn om NOA als een eerste keuze te beschouwen bij oudere personen met een VKF en verhoogde kans op CVA.

Geen van de NOA is geselecteerd in het WZC-Formularium voor de indicatie VKF.

2.2. Secundaire preventie van CVA (zonder VKF)

2.2.1. Vitamine K-antagonisten

In vergelijking met acetylsalicylzuur betekenen vitamine K-antagonisten (VKA) geen voordeel in de preventie van trombo-embolische aandoeningen, indien er geen VKF aanwezig is. Ze brengen wel een verhoogd risico van ongewenste effecten mee^{5,23-26}. Het juryrapport van de consensusconferentie van het RIZIV ontraadt het gebruik van VKA bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA (GRAAD A evidentie). Het rapport stipt eveneens aan dat er tot op heden geen studiegegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid of veiligheid bij het gebruik van NOA (apixaban,

dabigatran, rivaroxaban) bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA, zonder VKF. Om die reden hebben deze middelen geen plaats in de secundaire preventie van CVA en daling van het risico van myocardi-farct, cardiovasculaire voorvallen en (cardiovasculaire) mortaliteit in deze doelgroep.

2.2.2. Verandert de komst van NOA onze aanpak van de secundaire preventie van CVA zonder VKF?

Bij gebrek aan studies kunnen NOA niet, net zo min als VKA, worden aanbevolen voor deze indicatie.

2.3. Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE)

2.3.1. Heparines met laag moleculair gewicht (LMWH)

Het toedienen van heparines in de preventie van diepe veneuze trombose is efficiënt in vergelijking met placebo-gebruik²⁷.

LMWH blijken licht superieur aan niet-gefractioneerde heparines^{27,28}.

Ze zijn ook eenvoudiger toe te dienen (subcutane inspuiting) en geven minder kans op een majeure bloeding. De meeste praktijkrichtlijnen raden een profylactische medicamenteuze behandeling aan (naast het gebruik van steunkousen) na orthopedische chirurgie maar ook na majeure niet-orthopedische chirurgie²⁷⁻³¹.

Meerdere meta-analyses³²⁻³⁴ van studies bij niet-chirurgisch gehospitaliseerde patiënten hebben aangetoond dat heparines weliswaar een significante daling van longembolen voor gevolg hebben, maar de mortaliteit niet beïnvloeden. Een medicamenteuze tromboseproylaxe wordt bij patiënten die wegens niet-chirurgische reden zijn gehospitaliseerd niet aanbevolen, behalve voor die patiënten met een hoog risico van diepe veneuze trombose²⁸⁻³⁰.

Voor rusthuisresidenten geldt de aanbeveling preventief LMWH te gebruiken in geval van orthopedische, abdominale en kleine bekkenchirurgie. In gerandomiseerd onderzoek zijn geen directe vergelijkingen tussen de verschillende LMWH terug te vinden.

2.3.2. Andere anticoagulantia

Danaparoiëde en fondaparinux zijn voorbehouden voor hospitalgebruik voor de preventie van diepe veneuze trombose. De terugbetaling is aan specifieke voorwaarden verbonden. Deze middelen vallen buiten het domein van het WZC-Formularium.

2.3.3. Verandert de komst van NOA de aanpak van de (primaire of secundaire) preventie van veneuze trombo-embolie?

Bij majeure electieve orthopedische chirurgie

Er is geen duidelijk klinische voordeel van NOA ten opzichte van LMWH. LMWH blijven een eerste keuze, ook omdat de subcutane toediening van deze middelen in een WZC niet als een bijkomende belasting t.o.v. de orale toediening van NOA kan beschouwd worden.

Bij oudere niet-chirurgisch gehospitaliseerde patiënten met een verminderde mobiliteit

Ook hier is geen reden om NOA te verkiezen boven LMWH: er is geen hogere werkzaamheid aangetoond maar wel een verhoogd risico van bloedingen.

2.4. Behandeling van acute DVT en secundaire preventie

Doorgaans wordt een snelle en langdurige behandeling met anticoagulantia aangeraden n.a.v. de diagnose van een DVT of van een longembolie: dit vermijdt een verdere uitbreiding van het trombo-embolisch proces en doet het sterfterisico dalen. Deze

aanpak berust op een klinische consensus die steunt op observationele gegevens^{35,36}.

2.4.1. Snelle anticoagulatie met LMWH

Heparines zijn het best geschikt om een snelle anticoagulatie te bewerkstelligen. Vele studies en systematische literatuuroverzichten konden aantonen dat LMWH superieur zijn t.o.v. niet-gefractioneerde heparines bij de behandeling van DVT en ook van longembolie: ze doen het aantal nieuwe trombo-embolische voorvallen dalen en verminderen de mortaliteit³⁵. LMWH geven een geringere kans op bloedingen, zijn gemakkelijker in gebruik en hebben, mede daardoor, een betere kosten-baten verhouding³⁷. In geval van matige nierinsufficiëntie moet de dosis worden verminderd.

2.4.2. Langdurige anticoagulatie met vitamine K-antagonisten

In het vooruitzicht van een langdurige anticoagulatiebehandeling is het raadzaam een therapie met VKA op te starten samen met LMWH. Er is geen algemeen aanvaarde behandelingsduur met VKA voor de preventie van DVT. De meeste praktijkrichtlijnen en overzichtsartikelen stellen voor deze behandeling gedurende minstens 3 maanden verder te zetten, indien de DVT te wijten is aan een operatieve ingreep, een immobilisering door een gips of n.a.v. een hospitalisatie^{29,38-40}. De aanbevolen behandelingsduur in geval van blijvende risicofactoren of na een recidief DVT of na een longembool is minstens 6 maanden²⁹. Over de duur van de behandeling na DVT zonder evidente oorzaak bestaat geen duidelijkheid. Een Cochrane review⁴¹ kan geen significant verschil aantonen in mortaliteit tussen beide behandelingsduren (3 maanden of minstens 6 maanden). Er is wel een verschil wat majeure bloedingen aangaat. De meeste richtlijnen bevelen hier een behandelingsduur aan van 6 maanden^{29,39}.

2.4.3. Het langdurig gebruik van LMWH

In het kader van de behandeling van DVT is het effect van langdurig gebruik van LMWH op zijn minst evenwaardig aan dat van VKA^{42,43}. LMWH geven minder kans op interacties. Ook is er geen nood aan monitoring (behalve het bepalen van de concentratie van bloedplaatjes indien de behandeling langer duurt dan 5 dagen), maar ze zijn duurder en moeten subcutaan toegediend worden. Het bloedingsrisico voor LMWH en VKA is ongeveer gelijk.

2.4.4. Verandert de komst van NOA de aanpak van de behandeling of secundaire preventie van veneuze trombo-embolie?

Hierover zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij een hoogbejaarde populatie. Momenteel kunnen we dus voor deze groep geen onderbouwd standpunt innemen.

3 STUDIES OVER DE NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA

Talrijke originele studies en systematische literatuuronderzoeken/meta-analyses onderzochten de werkzaamheid en veiligheid van de NOA in verschillende indicaties. Enkel die studies waarin de leeftijd van de geïncludeerde patiënten vermeld wordt, werden geselecteerd.

We bespreken hier de cruciale studies en bijkomende analyses of systematische reviews van goede kwaliteit gepubliceerd voor 30 april 2013. Enkel de conclusies zijn gepubliceerd in deze gedrukte versie. De volledige versie is beschikbaar op de website www.farmaka.be.

Cruciale studies (zgn. pivotale studies) zijn fase III-studies die een groter aantal deelnemers includeren, en waarbij het onderzochte middel vergeleken wordt met een gevalideerde referentiebehandeling of placebo.

In een zogenaamde non-inferioriteitsstudie wil men aantonen dat een geneesmiddel (in dit geval een NOA) niet minder effectief is dan een controlebehandeling (vaak warfarine). We noemen een geneesmiddel niet inferieur indien het verschil in werkzaamheid tussen het nieuwe middel en het controlemiddel kleiner is dan een vooraf vastgelegde percentage (x). We beschouwen dus een geneesmiddel als niet inferieur bij een maximaal verlies van effect van x %.

3.1. Preventie bij majeure electieve orthopedische chirurgie (THP en TKP)

Onder majeure electieve orthopedische heelkundige ingreep verstaan we het geprogrammeerd (niet-acute, niet-traumatische situatie) plaatsen van een totale heupprothese (THP) of totale knieprothese (TKP).

A. *Dabigatran*

Drie cruciale studies onderzochten het nut van dabigatran (2 x 110 mg/d of 2 x 150 mg/d) gedurende 28 tot

35 dagen na electieve THP (RE-NOVATE⁴⁴) of gedurende 6 tot 10 dagen na electieve TKP (RE-MODEL⁴⁵, RE-MOBILIZE⁴⁶) versus enoxaparine SC. De geïncludeerde patiënten hebben een gemiddelde leeftijd van 63 tot 68 jaar (SD van 9 tot 11). Enkel de RE-MOBILIZE-studie met een Noord-Amerikaanse dosering enoxaparine (2 x 30 mg/d i.p.v. 1 x 40 mg/d in Europa) toont een inferioriteit van dabigatran op vlak van werkzaamheid. Een kwalitatief hoogstaande meta-analyse van deze studies⁴⁷ toont non-superioriteit van dabigatran versus enoxaparine op vlak van preventie van VTE (veneuze trombo-embolie) (RR = 1,12; 95%BI van 0,97 tot 1,29, p = 0,12), zonder afname van het bloedingrisico (RR= 1,10; 95%BI van 0,90 tot 1,35, p = 0,32).

B. *Rivaroxaban*

Vier cruciale studies onderzochten het nut van rivaroxaban (1 x 10 mg/d) na majeure electieve orthopedische chirurgie versus enoxaparine SC: de eerste studie (RECORD 1)⁴⁸ onderzocht rivaroxaban post THP gedurende 35 (31-39) dagen bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar (range van 18-93 jaar), de tweede (RECORD 2)⁴⁹ onderzocht eveneens post THP maar met een ongepaste vergelijking (rivaroxaban 31-39 dagen versus enoxaparine 10-14 dagen) bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 62 jaar). De derde studie (RECORD 3)⁵⁰ onderzocht rivaroxaban post TKP gedurende 10 tot 14 dagen bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar (range van 28-91 jaar), en de vierde (RECORD 4)⁵¹ onderzocht eveneens post TKP met een Noord-Amerikaanse dosis enoxaparine (2 x 30 mg/d).

Een kwalitatief hoogstaande meta-analyse van deze studies (+ 3 andere oudere publicaties⁴⁷) toont een superioriteit van rivaroxaban versus enoxaparine op vlak van preventie van een VTE (RR = 0,56; 95%BI van 0,43 tot 0,73, p < 0,0001), met een tendens

van verhoogd bloedingrisico (RR = 1,26; 95%BI van 0,94 tot 1,69, p = 0,12).

Volgens een correcte methodologie vergeleken de auteurs van deze meta-analyse de twee VKA indirect met elkaar: rivaroxaban bleek superieur aan dabigatran op vlak van werkzaamheid met een RR = 0,50 (95%BI van 0,37 tot 0,68) maar heeft mogelijk een verhoogd bloedingrisico (vooral in de RECORD 4) met RR = 1,14 (95%BI van 0,80 tot 1,64).

C. *Apixaban*

Drie cruciale studies onderzochten het nut van apixaban 2 x 2,5 mg/d na majeure electieve orthopedische chirurgie versus enoxaparine SC: de eerste (ADVANCE 1)⁵² post TKP met apixaban gedurende 10 tot 14 dagen bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar (range van 26-93 jaar) versus enoxaparine in Noord-Amerikaanse dosis (2 x 30 mg/d), de tweede (ADVANCE 2)⁵³ post TKP met apixaban gedurende 10 tot 14 dagen bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar (IQR 68 tot 90), de derde (ADVANCE 3)⁵⁴ post THP met apixaban gedurende 35 dagen bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 61 jaar (range van 19-93 jaar).

In de eerste studie kon er van apixaban geen non-inferioriteit op vlak van werkzaamheid aangetoond worden versus enoxaparine. De tweede studie toont een superioriteit van apixaban op vlak van preventie van asymptomatische en symptomatische VTE en overlijden (ARR 9,3%; 95%BI van 5,8 tot 12,7), zonder toename van majeure of klinisch relevante bloedingen. De derde studie toont eveneens de superioriteit van apixaban versus enoxaparine voor hetzelfde eindpunt (ARR 2,5%; 95%BI van 1,5 tot 3,5), zonder statistisch significant verschil in de majeure en klinisch relevante bloedingen (ARR 0,2%; 95%BI van -1,41 tot 1,0).

Een meta-analyse⁵⁵ bevestigt, na het poolen van 22 studies met rivaroxa-

ban en apixaban in deze orthopedische indicatie, dat er geen verschil is ten opzichte van LMWH voor de totale mortaliteit (verschil van 0/1000 patiënten met 95%BI van -2 tot 1). Er is ook geen verschil voor de niet-fatale longembolen (verschil van 0/1000 patiënten met 95%BI van -1 tot 2). Er is een vermindering van de symptomatische DVT (4/1000 patiënten met 95%BI van 3 tot -6, bewijs van hoge kwaliteit), maar het gaat gepaard met meer majeure bloedingen (2/1000 patiënten met 95%BI van 0 tot 4, bewijs van matige kwaliteit). Versus LMWH, zijn het enkel hoge doses rivaroxaban en apixaban die meer bloedingen veroorzaken (OR = 2,50; 95%BI van 1,38 tot 4,53). De auteurs van deze meta-analyse benadrukken dat de lage absolute risicoreductie dient afgewogen te worden tegen de kostprijs van het geneesmiddel en de kans dat, over een langere periode, andere ongewenste effecten aan het licht komen.

Conclusie

Voor de preventie van trombo-embolie bij majeure electieve orthopedische chirurgie (Totale Heup Prothese, Totale Knie Prothese) bij personen met een gemiddelde leeftijd >65 jaar :

- Is dabigatran niet superieur aan enoxaparine (zonder verschil in bloedingsrisico)
- Is rivaroxaban (enigszins) superieur aan enoxaparine, (maar heeft mogelijk een verhoogd bloedingsrisico)
- Is apixaban ofwel niet niet inferieur aan enoxaparine ofwel superieur bij TKP, zonder verschil in bloedingsrisico, en (enigszins) superieur bij THP, (zonder verschil in bloedingsrisico)

3.2. Preventie van trombo-embolie bij patiënten met acute medische pathologie en verminderde mobiliteit

A. Dabigatran

Tot de datum van het literatuuronderzoek van deze brief is er geen studie gepubliceerd over dabigatran in deze indicatie.

B. Rivaroxaban

Een cruciale studie (MAGELLAN)⁵⁶ onderzocht het effect van rivaroxaban aan een dosis van 10 mg/d PO gedurende 35 (± 4) dagen + placebo SC gedurende 10 (± 4) dagen versus enoxaparine 40 mg/d SC gedurende 10 (± 4) dagen + placebo gedurende 35 (± 4) dagen bij 8101 patiënten met een mediane leeftijd van 71 jaar (IQR niet meegedeeld) die minder dan 72u gehospitaliseerd waren omwille van een acute medische pathologie en een verminderde mobiliteit.

Voor een effectieve behandelingsduur in beide studie-armen (van dag 1 tot dag 10) werd voor de eerste primaire uitkomstmaat (samengesteld uit asymptomatische DVT, proximale of distale DVT, symptomatisch longembool (LE) of overlijden gerelateerd aan veneuze trombo-embolie) non-inferioriteit tussen de 2 behandelingen aangetoond (2,7% in beide groepen). Voor de tweede primaire uitkomstmaat (dezelfde gebeurtenissen op dag 35, dus 25 dagen na stopzetting van de behandeling in de enoxaparine-groep), blijkt rivaroxaban (verdergezet tot dag 35) superieur : 4,4% versus 5,7% ofwel een RR van 0,77 van 0,62-0,96 en $p = 0,02$, ofwel een ARR van 1,3%. Het is wel degelijk versus placebo dat rivaroxaban effectiever is op dag 35. Voor de primaire uitkomstmaat voor veiligheid samengesteld uit majeure bloedingen of niet-majeure maar klinisch relevante bloedingen is het bloedingsrisico hoger met rivaroxaban zowel op dag 10 (2,8% versus 1,2%, $p < 0,001$ voor het verschil, of een ARI van 1,6%) als op dag 35 (4,1%

ARR 1,7%, $p < 0,001$, of een ARI van 2,4%). Een netto klinisch voordeel van deze verlengde behandeling is dus niet aangetoond.

C. Apixaban

Een cruciale studie (ADOPT)⁵⁷ onderzocht het effect van apixaban peroraal aan een dosis van 2 x 2,5 mg/d gedurende 30 dagen versus enoxaparine SC 40 mg/d gedurende 6 tot 14 dagen bij 6528 patiënten (gemiddelde leeftijd van 67 jaar, range van 40 tot 101 jaar) gehospitaliseerd voor tenminste 3 dagen om medische redenen (congestief hartfalen, acute ademhalingsinsufficiëntie, infectie, acute reumatische aandoening of inflammatoire darmziekte) en een risico van veneuze trombo-embolie (ouder dan 75 jaar, voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie, kanker, BMI ≥ 30 , oestrogeentherapie) met een matig tot ernstig beperkte mobiliteit. Apixaban biedt geen voordeel versus enoxaparine op vlak van preventie van veneuze trombo-embolische gebeurtenissen, maar verhoogt het risico op majeure bloedingen significant: op dag 30: 0,47% versus 0,19% of een RR van 2,58 met 95%BI van 1,02 tot 7,24, $p = 0,04$.

Conclusie

Voor de preventie van trombo-embolie bij patiënten met acute medische pathologie en verminderde mobiliteit:

- ontbreken er momenteel gegevens over dabigatran
- is rivaroxaban niet inferieur aan enoxaparine bij vergelijking van de effectieve behandelingsduur maar gaat gepaard met een verhoogd risico op ernstige bloedingen
- is apixaban niet superieur aan enoxaparine maar gaat gepaard met een verhoogd risico op majeure bloedingen.

3.3. Behandeling en preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie

A. Dabigatran

Een cruciale studie (RE-COVER)⁵⁸ onderzocht het effect van dabigatran bij 2536 patiënten (gemiddelde leeftijd van 55 jaar, mediaan 55-56 jaar), met een acute trombo-embolie. Ze werden behandeld gedurende een mediane duur van 9 dagen (IQR van 8 tot 11) met een parenteraal anticoagulans (niet-gefractioneerde heparine IV of LMWH SC) en kregen vervolgens dabigatran 2 x 150 mg/d of warfarine (INR-streefwaarde 2-3) gedurende 6 maanden. Voor de primaire uitkomstmaat, namelijk recidief van een symptomatische, bevestigde trombo-embolie binnen de zes maanden, was dabigatran niet inferieur aan warfarine (ARR 0,4% met 95%BI van 0,8 tot 1,5; $p < 0,001$), maar ook niet superieur. Tussen beide groepen is er geen verschil in incidentie van majeure bloedingen, of mortaliteit, acuut coronair syndroom, en gestoorde levertesten. In deze studie is er geen sprake van een typische oudere populatie (de helft van de deelnemers zijn jonger dan 55-56 jaar).

Ook twee andere studies hebben het effect van dabigatran onderzocht bij patiënten met VTE waarvoor zij reeds gedurende 6 maanden behandeld werden met een anticoagulans (klassiek of dabigatran). De resultaten van deze twee studies bevinden zich in dezelfde publicatie⁵⁹. In de REMEDY-studie kregen 2856 patiënten (gemiddelde leeftijd van 54-55 jaar, range van 18 tot 92) ofwel dabigatran 2 x 150 mg/d ofwel warfarine (INR-streefwaarde 2-3) gedurende 6 tot 34 maanden. Voor de primaire uitkomstmaat, recidief van symptomatische en gedocumenteerde VTE of overlijden door VTE was dabigatran niet inferieur aan warfarine (HR 1,44; 95%BI van 0,78 tot 2,64, $p=0,01$), maar de brede non-inferioriteitsmarge kan aanleiding

geven tot discussie. Er is geen significant verschil voor wat betreft majeure bloedingen, wel zijn er significant minder majeure en klinisch relevante bloedingen met dabigatran. Ook zijn er significant meer acute coronaire syndromen met dabigatran.

In de RE-SONATE-studie kregen 1343 patiënten (gemiddelde leeftijd van 55-56 jaar, range van 18 tot 91) dabigatran 2 x 150 mg/d of placebo over een periode van 18 maanden. Voor de primaire uitkomstmaat, met name recidief van symptomatische en gedocumenteerde VTE of overlijden door VTE was dabigatran superieur (HR 0,08; 95%BI van 0,02 tot 0,25; $p < 0,001$). Er traden meer majeure bloedingen en niet-majeure maar klinisch relevante bloedingen met dabigatran; voor het (zeer zeldzaam) acuut coronair syndroom was er geen verschil tussen beide groepen.

B. Rivaroxaban

Twee belangrijke publicaties hebben betrekking op 3 verschillende studies over rivaroxaban in de behandeling en in de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie:

- de EINSTEIN DVT-studie en EINSTEIN-extension studie bij de behandeling van acute diepe veneuze trombose en de preventie ervan over een periode van 3 tot 12 maanden⁶⁰.
- de EINSTEIN-PE-studie⁶¹ bij de behandeling van een longembool.

De EINSTEIN-DVT-studie liep bij 3449 patiënten (gemiddelde leeftijd van 56 jaar, SD 16 jaar) met gedocumenteerde acute diepe veneuze trombose, zonder symptomatische longembool. Ze werden behandeld (in open protocol) met rivaroxaban, eerst aan een dosis van 2 x 15 mg/d gedurende 3 weken, nadien 1 x 20 mg/d gedurende 3 tot 12 maanden, of eerst met enoxaparine (1,0 mg/kg 2 x/dag) gedurende een mediane periode van 8 dagen) gevolgd door een VKA (warfarine of acenocoumarol) met een INR-

streefwaarde van 2 tot 3, eveneens gedurende 3 tot 12 maanden. Voor de primaire uitkomstmaat, fatale of niet-fatale recidief VTE was rivaroxaban niet inferieur aan LMWH/VKA-behandeling (HR 0,68; 95%BI van 0,44 tot 1,04; $p < 0,001$) maar evenmin superieur. Er was geen verschil in incidentie van majeure bloedingen of niet-majeure maar klinisch relevante bloedingen (namelijk geassocieerd met een medische interventie, met een ongepland contact met de arts, met een tijdelijke stop van de studiemedicatie, met pijn of met invloed op dagelijkse activiteiten).

De EINSTEIN-extension studie bij 1197 patiënten (gemiddelde leeftijd van 58 jaar, SD 16 jaar), die gedurende 6 tot 12 maanden behandeld werden met acenocoumarol, warfarine of rivaroxaban en zonder formele indicatie om deze behandeling voort te zetten. Deze patiënten kregen (dubbelblind) rivaroxaban 20 mg/d of placebo gedurende 6 tot 12 maanden extra. Behandeling met rivaroxaban bleek niet inferieur te zijn. Voor de primaire uitkomstmaat, fatale of niet-fatale recidief VTE was rivaroxaban superieur aan placebo (1,3% versus 7,1%, HR 0,18; 95%BI van 0,09 tot 0,39, $p < 0,001$), zonder significante toename van majeure bloedingen (0,7% versus 0%, $p = 0,11$). Het netto klinisch voordeel versus placebo voor deze patiënten zonder formele indicatie van voortzetting van de anticoagulatiebehandeling lijkt gunstig te zijn in het kader van deze studie.

De EINSTEIN-PE-studie includeert 4832 patiënten (gemiddelde leeftijd van 58 jaar, SD 7 jaar) met gedocumenteerd symptomatisch acuut longembool met of zonder vastgestelde diepe veneuze trombose. Patiënten werden behandeld met rivaroxaban (eerst 2 x 15 mg/d gedurende 3 weken en nadien 20 mg/d gedurende in het totaal 3, 6 of 12 maanden) of met enoxaparine gevolgd door een VKA gedurende dezelfde periode. Net als in de andere EINSTEIN-studies, werden

patiënten met een hoog bloedingsrisico uitgesloten; 90% van de patiënten waren gehospitaliseerd. Voor de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid, recidief van symptomatische trombo-embolie was rivaroxaban niet inferieur aan LMWH/VKA-behandeling (HR 1,12; 95%BI van 0,75 tot 1,68, $p = 0,003$). Voor de primaire uitkomstmaat voor veiligheid, namelijk majeure bloedingen of niet-majeure maar klinisch relevante bloedingen (HR 0,90; 95%BI van 0,76 tot 1,07, $p = 0,23$) is er geen significant verschil.

C. Apixaban

Op het moment van het schrijven van deze brief waren de resultaten van de AMPLIFY-studie over het effect van apixaban voor de acute behandeling van VTE nog niet gepubliceerd.

Wel beschikken wij over de resultaten van een dubbelblinde RCT (AMPLIFY-EXT⁶²) met 2482 patiënten (gemiddelde leeftijd van 57 jaar, SD 15 jaar) reeds behandeld met een anticoagulans gedurende 6 tot 12 maanden (o.m. bij patiënten van de AMPLIFY-studie patiënten, 34% in totaal) en waarvoor het nut van het al dan niet verderzetten van een anticoagulatiebehandeling onzeker is. De patiënten kregen apixaban (2,5 of 5 mg 2 x per dag) of placebo (1:1) gedurende 12 maanden. Voor de samengestelde primaire uitkomstmaat (recidief van VTE en overlijden door eender welke oorzaak) was apixaban werkzaam dan placebo: incidentie van 3,8%, 4,2% en 11,6% over de behandelingsduur; met apixaban 2,5 mg (RR 0,33; 95%BI van 0,22 tot 0,48), met apixaban 5 mg (RR 0,36; 95%BI van 0,25 tot 0,53) versus placebo.

In de placebogroep traden er meer bloedingen op dan in de apixabangroep (maar verschil is statistisch niet significant); het is waarschijnlijk te wijten aan een tekort aan power van deze studie. Hetzelfde geldt voor het bloedingsrisico dat hoger ligt bij de dosering van 2 x 2,5 mg apixaban dan bij de dosering van 2 x 5 mg: RR 1,93 (95%BI van 0,18 tot 21,25).

D. De 3 NOA

Een meta-analyse van goede kwaliteit⁶³ geeft een overzicht van de 3 RCT's met NOA met VTE als indicatie (10846 patiënten). Tussen de NOA en de middelen waarmee ze vergeleken werden blijkt er geen verschil op vlak van totale mortaliteit, recidief van DVT/LE en overlijden door VTE. De meta-analyse bevat zeer interessante informatie over de veiligheid van deze NOA in de praktijk, bij verschillende indicaties (zie punt 5. Voorkamerfibrillatie).

Conclusie

Voor de (acute) behandeling en de (vroegtijdige en langdurige) preventie van recidieven van veneuze trombo-embolie, is het riskant om, op basis van de actueel gepubliceerde studies, conclusies te trekken voor (hoog)bejaarden. Deze studies werden uitgevoerd bij patiënten met een jongere gemiddelde leeftijd (54-57 jaar), die dus ook minder comorbiditeit hebben en in het algemeen ook een lager bloedingsrisico hebben dan de oudere patiënten die men in de dagelijkse praktijk ziet. Deze patiënten hebben geen duidelijke indicatie om een anticoagulatiebehandeling voort te zetten (kanker, antifosfolipidensyndroom, recidief van VTE)⁶⁴.

3.4. Acut coronair syndroom

In meerdere studies werd het nut van NOA bij acut coronair syndroom onderzocht. Dit onderwerp valt buiten het bestek van de eerstelijnszorg en dus ook van het WZC Formularium.

3.5. Voorkamerfibrillatie

A. Dabigatran

De cruciale RE-LY-studie⁶⁵ includeert 18113 patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) en met een verhoogd risico van CVA. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers is 72 (SD 9) jaar. Deze studie onderzocht het effect van dabigatran aan een dosis van 2x 110mg en 2 x 150 mg (blind tussen deze 2 dosissen) versus warfarine (INR-streefwaarde 2-3, open label). Voor de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid, CVA of systemische embolie, was dabigatran 2 x 110 mg niet inferieur aan warfarine en dabigatran 2 x 150 mg superieur aan warfarine (RR 0,65; 95%BI van 0,52 tot 0,81). Voor de primaire uitkomstmaat voor veiligheid, namelijk ernstige bloeding, was een dosis dabigatran van 2 x 110 mg geassocieerd met een lagere incidentie dan warfarine (RR 0,80; 95%BI van 0,70 tot 0,93) maar er is geen verschil versus warfarine voor een dosis van 2 x 150 mg. Er dient opgemerkt dat er in deze studie een mogelijke risicotoename is van myocardinfarct met het gebruik van dabigatran 2 x 150 mg (RR 1,38; 95%BI van 1,00 tot 1,91) en een risicotoename van gastro-intestinale bloedingen (RR 1,36; 95%BI van 1,09 tot 1,70) met deze zelfde dosis.

Volgens een bij de FDA beschikbare analyse⁶⁶ van de volledige gegevens van de RE-LY-studie was er bij de (weinig) patiënten met een TTR (time spent in the therapeutic range; INR 2-3) gedurende >72,5% van de behandelingsduur, een tendens van werkzaamheid op de primaire uitkomstmaat vergeleken met dabigatran, een tendens van een daling van de mortaliteit met warfarine en een tendens van meer ernstige bloedingen met dabigatran 2 x 150 mg. Voor patiënten die goed onder controle zijn met VKA kan het overschakelen naar een NOA meer nadelen hebben dan voordelen.

B. Rivaroxaban

De cruciale ROCKET-AF-studie⁶⁷ includeert 14264 patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en een verhoogd risico van CVA. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers is 73 jaar (IQR 65 tot 78). Deze dubbelblinde studie onderzocht het effect van rivaroxaban aan een dosis van 1 x 20 mg (15 mg bij creatinineklaring van 30-49 ml/min) versus warfarine (met INR-streefwaarde van 2-3) in een dubbel placebo-opzet (met reële of valse INR-waarden en dosisaanpassingen voor warfarine). Gemiddeld werd de behandeling 500 dagen toegediend.

Voor de primaire (samengestelde) uitkomstmaat voor werkzaamheid, namelijk CVA of systemische embolie, was rivaroxaban niet inferieur aan warfarine (2,1%/ jaar versus 2,4%, HR 0,88; 95%BI van 0,74 tot 1,03, $p < 0,001$), maar niet superieur ($p = 0,12$). Deze resultaten betreffen een intention-to-treat-analyse voor de totaliteit van de studie volgens het protocol (behandelingsperiode + follow-up periode zonder behandeling met rivaroxaban). Voor een periode beperkt tot de behandeling vond men een superioriteit (1,7%/ jaar versus 2,2%/ jaar, $p = 0,02$). Voor de primaire uitkomstmaat voor veiligheid, met name majeure bloedingen en niet-majeure maar klinisch relevante bloedingen, was er geen significant verschil versus warfarine. Er dient opgemerkt dat er in deze studie een risicotoename is van gastro-intestinale bloedingen (RR 1,46; 95%BI van 1,19 tot 1,78) onder rivaroxaban.

C. Apixaban

De cruciale ARISTOTLE-studie⁶⁸ includeert 18201 patiënten met voorkamerfibrillatie en een hoog risico van CVA. De mediane leeftijd van de patiënten is 70 jaar (IQR van 63 tot 76). Deze dubbelblinde studie onderzocht het effect van apixaban aan een dosis van 2 x 5 mg (2 x 2,5 mg bij minstens 2 van volgende criteria: minstens 80 jaar, gewicht ≤ 60 kg, creatinine $\geq 1,5$

mg/dl) versus warfarine (INR-streefwaarde 2-3) in een dubbel placebo-opzet (met reële of valse INR-waarden en dosisaanpassingen voor warfarine). Voor de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid (ischemisch of hemorragisch CVA of systemische embolie), was apixaban superieur aan warfarine (1,27%/jaar versus 1,60%/jaar, HR 0,79; 95%BI van 0,66 tot 0,95, $p = 0,01$). Deze resultaten betreffen een intention-to-treat-analyse voor de totaliteit van de studie volgens het protocol waarbij de periode beperkt is tot de behandeling. Na een gemiddelde follow-upduur van 1,8 jaar waren er significant minder majeure bloedingen (primaire uitkomstmaat voor veiligheid) met apixaban: HR 0,69; 95%BI van 0,60 tot 0,80. Er werd geen risicotoename van gastro-intestinale bloedingen waargenomen.

Opvallend is dat er met een dosis van 2 x 2,5 mg apixaban of placebo (831 patiënten) geen significant effect waargenomen werd (zeer brede 95%BI, mogelijk te wijten aan een tekort aan power).

De AVERROES-studie⁶⁹ includeert 5.599 patiënten met voorkamerfibrillatie en met een verhoogd risico van CVA waarbij een VKA niet aangewezen is (niet hoofdzakelijk wegens een formele contra-indicatie). De gemiddelde leeftijd van de patiënten is 70 (SD 9-10) jaar. Deze dubbelblinde studie onderzocht het effect van apixaban aan een dosis van 2 x 5 mg (2 x 2,5 mg bij minstens 2 van volgende criteria: minstens 80 jaar, gewicht ≤ 60 kg, creatinine $\geq 1,5$ mg/dl) versus 81-324 mg aspirine per dag in een dubbel placebo-opzet. Voor de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid, met name CVA of systemische embolie, was apixaban superieur aan aspirine: HR 0,45; 95%BI van 0,32 tot 0,62, $p < 0,001$. Voor de primaire uitkomstmaat voor veiligheid (majeure bloedingen) was er geen significant verschil (HR 1,13; 95%BI van 0,74 tot 1,75, $p = 0,57$).

Een subgroepanalyse⁷⁰ van patiënten met of zonder voorgeschiedenis van CVA/TIA bevestigt de gunstige resultaten voor de meerwaarde van apixaban in de 2 subgroepen. Er wordt aangetoond dat majeure bloedingen frequenter zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA/TIA, maar zonder significant verschil tussen apixaban en aspirine.

De analyse van deze AVERROES-studie moet in de context van het debat over het reële nut van aspirine voor de preventie van CVA in het kader van een niet-valvulaire VKF geplaatst worden. Ervan uitgaande dat het effect van deze behandeling niet bewezen is in het kader van trombo-embolische preventie bij VKF zoals vermeld in de laatste Europese richtlijnen⁷¹, is het middel waarmee vergeleken werd in de AVERROES-studie niet correct.

D. De 3 NOA

Over de werkzaamheid van de NOA bij niet-valvulaire VKF met een verhoogd risico van CVA (of systemische embolie) werden talloze meta-analyses gepubliceerd. Hieronder vindt u de lijst van de belangrijkste meta-analyses die gepubliceerd waren op het moment dat deze brief geschreven werd⁷². Wat kunnen wij hieruit afleiden en onthouden?

1. Het risico van CVA/systemische embolie is verschillend in de populaties van de 3 cruciale studies versus warfarine (zie tabel pag. 31).

2. Er kan een groot verschil zijn tussen het risico van bloedingen vastgesteld in de context van studies en in de praktijk.

Een meta-analyse⁷³ bevat farmacovigilantiegegevens van 2011 in de V.S.: 3781 meldingen van ongewenste effecten met dabigatran, waarvan 2.367 bloedingen, 542 overlijdens, 644 CVA's. Deze ongewenste effecten traden het vaakst op bij ouderen (mediane leeftijd van 80 jaar). In dezelfde periode zijn

Risico van CVA/systemische embolie

	RE-LY dabigatran	ROCKET-AF rivaroxaban	ARISTOTLE apixaban
CHADS2-score ≤ 1	31-33%	-	34%
2	34-37%	13%	36%
≥ 3	32-33%	77%	30%
(gemiddelde) tijd met INR 2-3 (TTR) onder warfarine	64%	55%	62%
Ischemisch of niet nader omschreven CVA onder warfarine	2,35%	2,4%	1,9%
Hemorragisch CVA onder warfarine	0,7%	0,7%	0,8%

er voor warfarine dat veel vaker werd gebruikt, 1.106 ongewenste effecten gemeld, waaronder 72 overlijdens. Onderrapportage van de (gekende) ongewenste effecten van het veel langer gebruikte warfarine is mogelijk.

Een andere Amerikaanse database bij een geselecteerde populatie toont dat, in 2011, de incidentie van intracraniale en gastro-intestinale bloedingen proportioneel groter was met warfarine dan met dabigatran⁷⁴. Een andere prospectieve observationele studie uitgevoerd in 2011 in een Amerikaanse populatie uit een universitair ziekenhuis toont bloedingen met een sneller gunstig verloop door dabigatran in vergelijking met warfarine en verhoudingsgewijs meer gastro-intestinale bloedingen met dabigatran dan met warfarine⁷⁵.

Hoewel het waargenomen risico met dabigatran (het eerste NOAC dat veel gebruikt wordt) lager is dan dat met warfarine, blijft permanente waakzaamheid geboden. Bij het voorschrijven van een NOA mag noch het bloedingsrisico noch het risico van overlijden gebanaliseerd worden.

3. Een beperkte winst

De auteurs van de systematische literatuuronderzoeken erkennen een verlaagd risico van intracranieële bloedingen met deze NOA vergeleken met warfarine⁷². NOA zijn een beloftevol alternatief voor VKA. De auteurs wijzen er echter op dat hun meerwaarde t.o.v. warfarine beperkt is en sterk varieert naargelang met warfarine al

dan niet een goede controle wordt berikt⁷³. Tevens zou de winst door het gebruik van NOA buiten de context van studies moeten aangetoond worden, m.a.w. in de dagelijkse praktijk⁷⁶.

4. Kiezen tussen de 3 beschikbare NOA

Indien men strikt rekening houdt met de voordelen en nadelen/beperkingen van de 3 NOA die besproken worden, en met de verschillende karakteristieken van de potentiële patiënten, is een geïndividualiseerde keuze tussen deze drie geneesmiddelen aangewezen⁷⁷.

Conclusie

Bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie met een verhoogd risico van CVA of van een systemische embolie op basis van de CHADS2 (of CHA2DS2-VASc) score, zijn dabigatran aan een dosis van 2 x 110 mg en rivaroxaban aan een dosis van 1 x 20 mg/d niet inferieur aan warfarine voor de preventie van een CVA/systemische embolie. Dabigatran aan een dosis van 2 x 150 mg en apixaban aan een dosis van 2 x 5 mg/d zijn werkzamer dan warfarine voor deze uitkomstmaat.

Dabigatran aan een dosis van 2 x 110 mg en apixaban veroorzaken minder majeure bloedingen dan warfarine in deze studies; rivaroxaban en dabigatran aan een dosis van 2 x 150 mg veroorzaken er evenveel.

Volgens farmacovigilantiegegevens lijkt het risico van bloedingen groter in de praktijk dan in de studies met de NOA.

De meerwaarde van de NOA in vergelijking met warfarine indien de INR-waarde goed onder controle is, is onzeker (niet overeenstemmende gegevens).

De (indirecte) vergelijkingen tussen deze 3 NOA tonen aan dat ze elk eigen voor- en nadelen hebben en dat de keuze op individuele basis moet gemaakt worden.

De lijst met referenties kan geraadpleegd worden op de website:

www.formularium.be

NOACs : medicamenteuze interacties (volgens de Samenvatting van de Kenmerken van het Product)

Mechanisme	Rivaroxaban factor Xa-remmer	Dabigatran directe trombineremmer	Apixaban factor Xa-remmer
CYP	<p>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.</p> <p>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>	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.	<ul style="list-style-type: none"> - voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van sterke remmers van CYP3A4 - voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren
P-glycoproteïne-inductoren	Substraat van het vervoer eiwit P-gp (glycoproteïne)	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.	<ul style="list-style-type: none"> - voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van sterke remmers van P-gp - voorzichtigheid bij gelijktijdig gebruik van sterke P-gp-inductoren
Andere	Rivaroxaban is een substraat van het transporteiwit Bcrp (breast cancer resistance protein).	<p>Niet aanbevolen associaties: niet-gefractioneerde heparines, heparine, heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH), en heparinederivaten (fondaparinux, desuridine), trombolytische middelen, GPIIb/IIIareceptorantagonisten, clopidogrel, ticlopidine, dextran, sulfinyprazon en vitamine K-antagonisten.</p> <p>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.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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, sulfinyprazon, vitamine K-antagonisten en andere orale antistollingsmiddelen.

Hoofredactie: J.P. Sturtewagen

Eindredactie: J. Vandenhoven

Adjunct-hoofredacteur: P. Chevalier

Redactie: T. Christiaens, H. Decat, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, J. Van Elsen, C. Veys

Medewerkers: D. Boudry, S. Vanderdonck

Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief: redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Verantwoordelijke uitgever: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Website: www.formularium.be

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.



1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Dabigatran (Pradaxa): risk of serious haemorrhage – need for renal function testing. *Drug Safety Update* 2011;5(5):A2. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con137782.pdf>
2. Prescrire. Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban. Pas d'antidote et peu d'expérience clinique. *Rev Prescrire* 2013;33(353):202-6.
3. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001927. DOI: 10.1002/14651858.CD001927.pub2.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
5. Lip GY, Kalra L. Stroke: secondary prevention. *BMJ Clinical Evidence* 2010;03:207. Search Date February 2009. <http://clinicalevidence.bmj.com>
6. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.pub2.
7. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD 000187. DOI: 10.1002/14651858.CD000187.pub2.
8. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Conolly S et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-8.
9. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study: BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
10. Johnson CE, Lim WK, Workman BS. People aged over 75 in atrial fibrillation on warfarin: the rate of major hemorrhage and stroke in more than 500 patient-years of follow up. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:655-9.
11. Singer DE, Chang Y, Fang MC et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297-305.
12. Dunn A. Oral anticoagulant therapy safely prevented stroke in older patients with atrial fibrillation. *Evid Based Med* 2009;14:140. Bespreking van: van Walraven C, Hart RG, Conolly S et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.
13. Hobbs FD, Roalke AK, Lip GY et al. Performance of stroke risk scores in older people with atrial fibrillation not taking warfarin: comparative cohort study from BAFTA trial. *BMJ* 2011;342:d3653.
14. Poli D, Antonucci E, Testa S et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment. *Circulation* 2011;124:824-9.
15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the taskforce for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Atrial fibrillation. National clinical guideline for management in primary and secondary care. *NICE Clinical Guideline 36*, June 2006. <http://guidance.nice.org.uk/CG36/Guidance/pdf/English>.
17. Boode BSP, Heeringa J, Konings KTS et al. NHG-Standaard Atriumfibrilleren. *Huisarts Wet* 2009;52:646-63. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M79_svk.htm
18. Keeling D, Baglin T, Campbell T et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311-24.
19. Lip GY, Frison L, Halperin JL et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal

- Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-80.
20. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage. The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395-401.
 21. Donzé J, Rodondi N, Waeber G, et al. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med* 2012;125:1095-102.
 22. Anonymous. Dabigatran – Eine Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten bei Vorhofflimmern. *Arzneimittelbrief* 2010;44:6-7.
 23. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
 24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline. *SIGN* Publication 108, December 2008. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf>.
 25. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-24.
 26. Sandercock PAG, Gibson LM, Liu M. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000248. DOI: 10.1002/14651858.CD000248.pub2.
 27. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. *NICE Clinical Guideline* 92, January 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG92/Guidance/pdf/English>.
 28. Goodacre S. In the clinic: Deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149:ITC3-1-ITC3-16.
 29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and management of venous thromboembolism. *SIGN* Publication 122. December 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>.
 30. Rédaction Prescrire. Prévention primaire des embolies pulmonaires. Troisième partie. *Rev Prescrire* 2002;22:516-29.
 31. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Behandeling en preventie van diepe veneuze trombose. *Folia Pharmacotheapeutica* 2008;35:1-2. <http://www.bcfi.be/PDF/Folia/2008/P35N01B.pdf>
 32. Dentali F, Douketis JD, Gianni M et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-88.
 33. Wein L, Wein S, Haas SJ et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1476-86.
 34. Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No. CD003747. DOI: 10.1002/14651858.CD003747.pub2.
 35. McManus RJ, Fitzmaurice DA, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. *BMJ Clinical Evidence* 2011;03:208. Search Date June 2010. <http://clinicalevidence.bmj.com>.
 36. PRODIGY. Deep vein thrombosis. *PRODIGY* 2009. http://prodigy.clarity.co.uk/deep_vein_thrombosis.
 37. Erkens P, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD001100. DOI: 10.1002/14651858.CD001100.pub3.
 38. Oudega R, Van Weert H, Stoffers H et al. NHG-Standaard: Diepe veneuze trombose. *Huisarts Wet* 2008;51:24-37. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M86_svk.htm.
 39. PRODIGY. Anticoagulation - oral. *PRODIGY* 2009. http://prodigy.clarity.co.uk/anticoagulation_oral.

40. Keeling D, Baglin T, Campbell T et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311-24.
41. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001367. DOI: 10.1002/14651858.CD001367.pub2.
42. van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins HM. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.:CD002001. DOI: 10.1002/14651858.CD002001.
43. Akl EA, Labedi N, Barba M et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD006650. DOI: 10.1002/14651858CD006650.pub3.
44. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. RE-NOVATE study. *Lancet* 2007;370 :949-56.
45. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. Subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
46. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. RE-MOBILIZE study. *J Athropsty* 2009 ;24:1-9.
47. Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:111-24.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomized trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.
52. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. ADVANCE-1. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
53. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
54. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363:2487-98.
55. Neumann I, Rada G, Carlos JC, 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.
56. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al; for the MAGELLAN investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.

61. 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.
62. Agnelli G, Buller H, Cohen A, et al. , for the AMPLIFY-EXT investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012.
63. 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.
64. Connors JM. Extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:767-9.
65. Connolly SJ, Ezekowitz MD, S. Yusuf, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
66. DiNicolantonio JJ. Dabigatran or warfarin for the prevention of stroke in atrial fibrillation? A closer look at the RE-LY trial. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1101-11.
67. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2011;365:883-91.
68. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
69. 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.
70. 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.
71. Camm AJ, Kirchhoff P, LIP GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
72. 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.
73. 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.
74. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272-4.
75. Berger R, Salhanick SD, Chase M, et al. Hemorrhagic complications in emergency department patients who are receiving dabigatran compared with warfarin. *Ann Emerg Med* 2013 ;61 :475-9.
76. Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381-91.
77. Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. *J Thromb Haemost* 2012;10:1979-87.